



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# **UNIVERSITE DE LORRAINE**

## **2015**

---

## **FACULTE DE PHARMACIE**

# **T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 28 Septembre 2015, sur un sujet dédié à :

**Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations.  
Apport d'une technique *in vitro* d'évaluation de goût.**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Amélie Mimona EL HOR

née le 27 juillet 1988 à Epinal (88)

## **Membres du Jury**

Président et directeur de thèse :

M. Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mme Anne SAPIN-MINET, Maître de conférences en Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Mme Colette ZINUTTI, Maître de conférences en Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Mme Xinyan LI, Pharmacien industriel et Ingénieur de l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy







**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015**

***DOYEN***

Francine PAULUS

***Vice-Doyen***

Béatrice FAIVRE

***Directeur des Etudes***

Virginie PICHON

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Président, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Président, Raphaël DUVAL

***Responsable de la filière Officine  
Responsables de la filière Industrie***

Béatrice FAIVRE  
Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Béatrice DEMORE  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS  
Raphaël DUVAL  
Marie-Paule SAUDER  
Béatrice FAIVRE

***Responsable de la filière Hôpital  
Responsable Pharma Plus ENSIC  
Responsable Pharma Plus ENSAIA  
Responsable de la Communication  
Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle***

Béatrice FAIVRE

***Responsable de la Commission d'agrément***

***des maîtres de stage***

***Responsables des échanges internationaux***

***Responsable ERASMUS***

Bertrand RIHN  
Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

***ASSISTANTS HONORAIRES***

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ENSEIGNANTS***Section CNU\***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de san

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la s

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes





## **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des 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.





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES  
A LEUR AUTEUR ».



# *Remerciements*

---

*À M. Maincent, Professeur des Universités*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard. Je vous suis reconnaissante par ailleurs pour les connaissances transmises pendant ma scolarité.

*À Mme Zinutti, Maître de conférences*

Merci d'avoir accepté de juger mon travail, veuillez également trouver l'expression de ma gratitude pour les enseignements prodigués durant mes années d'études.

*À Mme Sapin-Minet, Maître de conférences*

Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir fait bénéficier de votre expertise en évaluant ma thèse.

*À Xinyan Li, Docteur en Pharmacie et Ingénieur ENSIC*

C'est un honneur de te compter dans mon jury de thèse, pour ton esprit avisé sur le sujet et pour l'exemple de persévérance que tu représentes. Reçois mes remerciements les plus sincères, à titre professionnel et comme témoignage d'affection personnelle.

J'aimerais adresser une pensée sincère aux professeurs et à mes encadrants professionnels qui m'ont accompagnée et qui m'ont transmis leur savoir tout au long de ma scolarité, depuis le CPP, en passant par l'ENSIC et pour finir, durant mon cursus en Pharmacie.

*Enfin, je souhaite souligner le rôle majeur des mes proches (conjoint, famille et amis) dans l'accomplissement de ce travail qui représente également l'aboutissement de mes études. Leur soutien durant toutes ces années a été la force motrice qui m'a permis de persévérer dans cette voie. Des remerciements plus personnels leur seront adressés dans la sphère privée.*

# Table des matières

TABLE DES FIGURES	3
TABLE DES TABLEAUX	4
LISTE DES ACRONYMES	5
<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>1 L'ENFANT, UN ADULTE EN DEVENIR</b>	<b>11</b>
1.1 DEFINITIONS	11
1.2 ASPECTS PSYCHOLOGIQUES	11
1.3 ASPECTS BIO-PHARMACEUTIQUES	12
1.3.1 PARTICULARITES PHARMACOLOGIQUES	13
1.3.2 DEFINITION DE LA DOSE A ADMINISTRER	37
<b>2 REGLEMENTATIONS PEDIATRIQUES : RATIONNEL ET EXIGENCES ACTUELLES</b>	<b>41</b>
2.1 ABSENCE DE MEDICAMENTS PEDIATRIQUES SPECIFIQUES	41
2.1.1 LA CAUSE : DES BESOINS MEDICAUX NON SATISFAITS	41
2.1.2 LES CONSEQUENCES : DES PRATIQUES INADAPTEES, DE LA PRESCRIPTION A L'ADMINISTRATION	41
2.2 REGLEMENTATION REGIE PAR LA FDA	48
2.2.1 HISTORIQUE	48
2.2.2 EXIGENCES ACTUELLES	49
2.3 REGLEMENTATION REGIE PAR L'EMA	51
2.3.1 HISTORIQUE	51
2.3.2 REGLEMENTATION ACTUELLE A DESTINATION DU MARCHE EUROPEEN	52
2.3.3 RESEAUX D'EXPERTISE	61
2.3.4 REUSSITES ET PERSPECTIVES D'AMELIORATION	61
<b>3 FORMULATIONS PEDIATRIQUES POUR LA VOIE ORALE : SPECIFICITES ET OPTIMISATION DE LA PALATABILITE</b>	<b>65</b>
3.1 CHOIX D'UNE FORME GALENIQUE	65
3.1.1 FORMES GALENIQUES DISPONIBLES	65
3.1.2 CRITERES DE CHOIX	69
3.1.3 IMPORTANCE DES EXCIPIENTS AJOUTES	72
3.1.4 CHOIX D'UN CONDITIONNEMENT SECURISE	73
3.1.5 CHOIX D'UN DISPOSITIF D'ADMINISTRATION DE LA DOSE	74



<b>3.2</b>	<b>LE GOUT : UN ATTRIBUT CAPITAL A CONSIDERER</b>	<b>75</b>
3.2.1	RÔLE DANS L'ACCEPTABILITÉ DU TRAITEMENT	75
3.2.2	FONDEMENTS PHYSIOLOGIQUES	75
3.2.3	SPECIFICITES SENSORIELLES DEVELOPPEMENTALES CHEZ L'ENFANT	78
<b>3.3</b>	<b>TECHNIQUES D'ANALYSE</b>	<b>78</b>
3.3.1	TECHNIQUES <i>IN VIVO</i>	78
3.3.2	TECHNIQUE <i>IN VITRO</i>	79
3.3.3	PRINCIPE DE LA LANGUE ÉLECTRONIQUE	80
3.3.4	EXEMPLE DE MODÈLE DISPONIBLE	81
3.3.5	ANALYSES DE DONNÉES	82
3.3.6	UTILISATION EN FORMULATION	83
<b>3.4</b>	<b>TECHNIQUES DE MASQUAGE</b>	<b>84</b>

<b>CONCLUSION</b>	<b>87</b>
-------------------	-----------

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

## ANNEXES

---

**ANNEXE 1 : NORMES DE CROISSANCE (FILLES DE 0 A 5 ANS)**

**ANNEXE 2 : ARBRE DECISIONNEL CONCERNANT LA CONDUITE D'ETUDES PHARMACOCINETIQUES PEDIATRIQUES**

**ANNEXE 3 : INVENTAIRE DES BESOINS PEDIATRIQUES EN THERAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES**

**ANNEXE 4 : DIFFERENCES ENTRE LES DEUX MESURES REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR AUX ETATS-UNIS (BPCA ET PREA)**

**ANNEXE 5 : CAMPAGNE DE SENSIBILISATION DE L'ANSM SUR LE BON USAGE DES PIPETTES ET AUTRES DISPOSITIFS**

## Table des figures

Figure 1 : Les grandes étapes du progrès thérapeutique depuis 1900.....	8
Figure 2 : Administration intra-osseuse.....	18
Figure 3 : Administration intra-nasale et circuit veineux emprunté .....	20
Figure 4 : Vascularisation oculaire .....	22
Figure 5 : Voies d'administration et effets de premier passage .....	24
Figure 6 : Schématisation de l'effet de premier passage intestinal.....	25
Figure 7 : Evolution de la constitution de la masse corporelle de 0 à 10 ans .....	27
Figure 8 : Proportions corporelles comparées à l'adulte.....	27
Figure 9 : Représentation schématique de l'organisme dans un modèle PBPK.....	39
Figure 10 : Processus simplifié d'évaluation du PIP .....	58
Figure 11 : Développement d'un médicament et protection industrielle .....	59
Figure 12 : Répartition des PIP par domaine thérapeutique .....	62
Figure 13 : Schéma constitutif de la langue .....	76
Figure 14 : Schéma histologique d'un bourgeon du goût.....	76
Figure 15 : Schéma de principe d'une langue électronique .....	80
Figure 16 : Instrument TS-5000Z INSENT .....	81
Figure 17 : Schéma d'une carte établie par analyse de composant principal.....	82
Figure 18 : Réponse schématique obtenue selon la concentration en substance gustative .....	84

## Table des tableaux

Tableau I : Classes d'âge dans la population pédiatrique.....	13
Tableau II : Spécificités pédiatriques des principales isoenzymes du cytochrome P450 .....	30
Tableau III : Exemples de paramètres entrant en jeu dans les modèles PBPK.....	40
Tableau IV : Principes actifs les plus prescrits hors AMM en pédiatrie, à l'hôpital (France, 2008).....	46
Tableau V : Principales classes thérapeutiques prescrites hors AMM en pédiatrie (UE, 2008) .	46
Tableau VI : Différences et similitudes entre BPCA et PREA .....	50
Tableau VII : Prérogatives comparées du CHMP et du PDCO .....	53
Tableau VIII : Recommandations de forme galénique selon l'âge du patient.....	71

## Liste des acronymes

Acronyme	Signification
ADH	Alcool DésHydrogénase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BATA	<i>Brief-Access Taste Aversion</i>
BPCA	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human use</i>
CYP	Cytochromes P450
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
Enpr-EMA	<i>European Network of Paediatric Research at the EMA</i>
ESNEE	<i>European Study for Neonates Excipients Exposure</i>
EUPFI	<i>EUropean Paediatric Formulation Initiative</i>
FMO	Mono-Oxygénase à Flavine
GRiP	<i>Global Research in Paediatrics</i>
GST	Glutathion-S-Transférase
MAO	Mono-Amine Oxydase
NAT	N-AcétylTransférase
PBPK	<i>Physiologically-Based Pharmacokinetic model</i>
PDCO	<i>Paediatric Drug COmmittee</i>
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PUMA	<i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
STEP	<i>Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics</i>
SULT	SULfoTransférase
TPMT	Thiopurine-S-MéthylTransférase
UGT	Uridine 5'-diphosphate-GlucuronosylTransférases



# Introduction

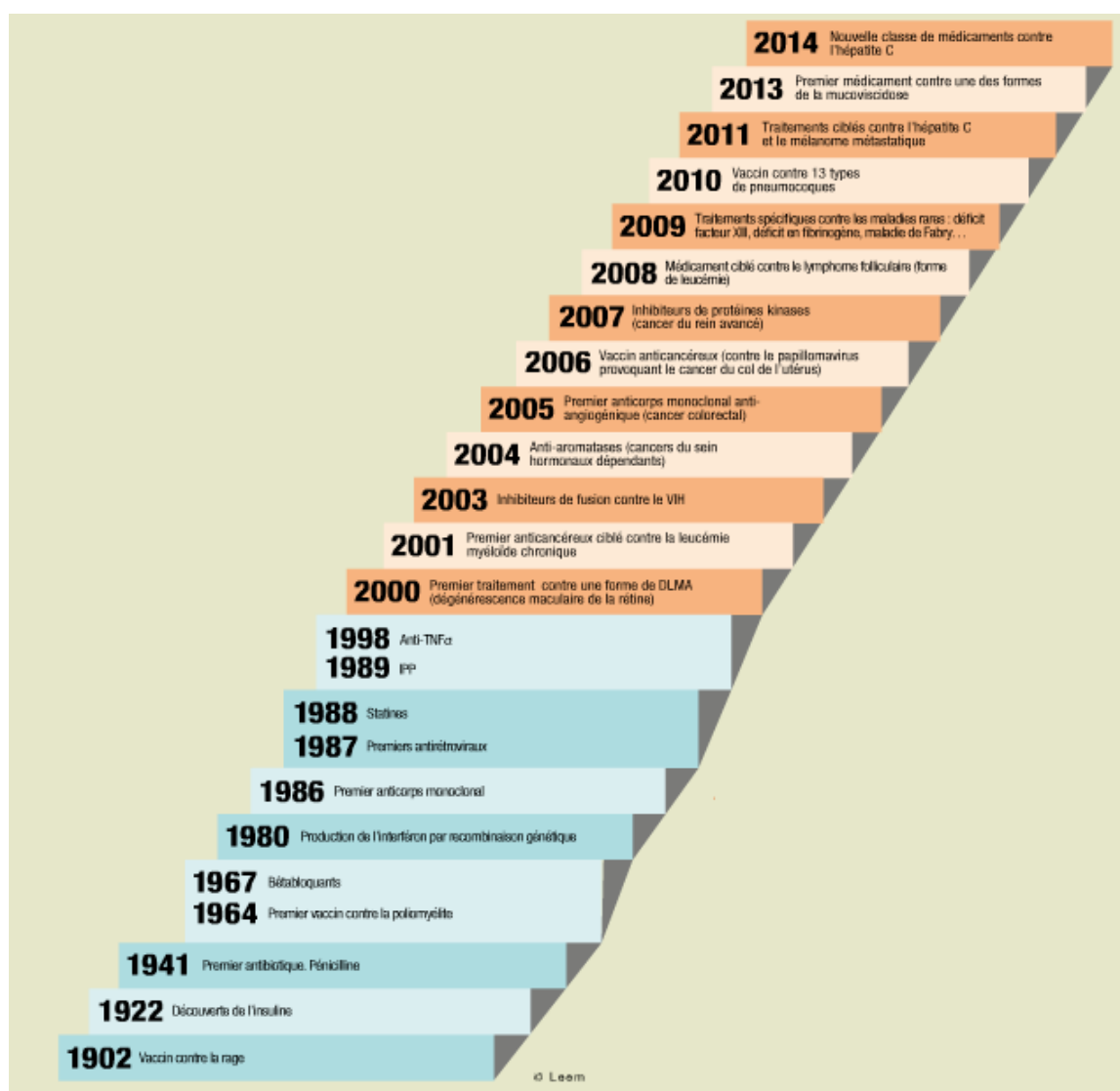
Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et exigeant qui comporte des étapes de plus en plus sélectives : depuis la recherche fondamentale, en passant par les tests pré-cliniques chez l'animal, les essais cliniques chez l'Homme, jusqu'au lancement final du produit sur le marché. Tout au long de ces étapes, le médicament est évalué selon différents critères physiques, chimiques et biologiques afin d'évaluer son rapport bénéfice-risque et donc de justifier sa mise sur le marché en prouvant son efficacité et sa sécurité.

Ce processus fait figure de règle à respecter de nos jours, mais sa mise en place est relativement récente et résulte d'expériences acquises par le passé. Historiquement, les avancées thérapeutiques reposaient essentiellement sur la découverte de molécules aux vertus curatives. Depuis l'ère des apothicaires et essentiellement depuis le XX<sup>ème</sup> siècle qui a été synonyme d'un véritable essor, les progrès scientifiques, technologiques et médicaux ont permis le développement de nombreuses classes médicamenteuses que l'on connaît aujourd'hui. A titre d'exemple et sans sous-estimer tous les autres succès non mentionnés, on pourra citer la synthèse de l'aspirine, le développement des anti-infectieux tels que les antibiotiques et antiviraux, l'apport de la vaccination ou encore les premiers traitements contre les troubles neurologiques. A partir de la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, les traitements sont de plus en plus « ciblés » par rapport à une pathologie ou à un site d'action identifié. Cela a notamment permis l'amélioration de la prise en charge de maladies rares (principalement d'origine hématologique) et l'évolution considérable des chimiothérapies antinéoplasiques, comme l'illustre la Figure 1 [1].

Toutefois, en dépit de bénéfices thérapeutiques considérables, la mise sur le marché d'un médicament ne requérait pas autant d'études préalables qu'actuellement. La situation a radicalement changé après que des événements dramatiques sont survenus. Deux des plus cités sont ceux liés à l'élixir de sulfanilamide et à la thalidomide.

Le premier a été utilisé contre les infections à streptocoques chez l'enfant et provoqua un scandale sanitaire en 1938, par manque d'études suffisantes avant sa commercialisation. Un des constituants de sa forme liquide, le diéthylène glycol, s'est révélé à l'origine de graves toxicités rénales, entraînant la mort de nombreux jeunes patients [2].

Le second évènement est lié à la thalidomide, qui fut entre autres prescrit contre les nausées matinales de la femme enceinte dans les années 1960. Ce médicament a eu des conséquences désastreuses, provoquant des malformations congénitales (telles que la phocomélie voire l'amélie), auxquels beaucoup d'enfants n'ont pas survécu [3].



**Figure 1 : Les grandes étapes du progrès thérapeutique depuis 1900**

Ces deux exemples ont fait partie des événements qui ont suscité une prise de conscience collective des professionnels de santé, contribuant à la création des agences réglementaires actuelles et à l'exigence d'études plus rigoureuses et complètes d'un médicament préalablement à sa mise sur le marché, notamment vis-à-vis de sa toxicité.

Cependant, ces mesures ont été mises en œuvre sans opérer aucune distinction parmi les populations de patients, notamment entre adultes et enfants. En l'absence d'études pédiatriques dédiées, la prescription d'un médicament chez l'enfant se fait encore couramment selon deux procédés : soit hors AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) soit sans AMM. C'est-à-dire que s'il n'existe pas de médicament avec une AMM pédiatrique spécifique pour un besoin médical donné, les professionnels de santé sont contraints de prescrire, délivrer et administrer soit un médicament développé pour l'adulte hors du cadre de son AMM (par rapport à l'âge, l'indication, la formulation, la voie ou la fréquence d'administration) soit un médicament ne possédant pas d'AMM (préparation hospitalière par exemple). Dans le cas d'une utilisation d'un médicament destiné à l'adulte, une adaptation posologique est fréquemment réalisée, en réévaluant la dose à administrer par rapport au poids ou à la surface corporelle de l'enfant. Mais, bien que poussées par la nécessité de répondre aux besoins de traitement des jeunes patients, ces pratiques répandues n'en demeurent pas moins inappropriées et peuvent provoquer des effets indésirables aux conséquences potentiellement graves [4].

C'est pourquoi ce travail s'attachera d'abord à répondre à la problématique suivante :

**→ Quelles sont les particularités qui font d'un enfant un patient différent d'un sujet adulte ?**

Une fois ces spécificités biologiques et médicales détaillées, le contexte réglementaire sera abordé dans un second temps, en répondant à la question suivante :

**→ Quelles réglementations ont été mises en place pour inciter et encadrer le développement d'un médicament à usage pédiatrique ?**

Au-delà de la nécessité de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament pédiatrique, l'évolution des pratiques et des connaissances pharmaceutiques a également contribué à améliorer le domaine de la formulation. Si le principe actif représente l'intérêt majeur d'un médicament, l'ajout d'excipients demeure indispensable pour en faire un traitement possible à administrer au patient.

Le choix d'une forme galénique et des excipients nécessaires est donc crucial pour obtenir les effets thérapeutiques souhaités, tout en minimisant les effets indésirables du médicament ainsi créé. Quelle que soit la voie d'administration choisie, le médicament doit être sûr et efficace mais aussi facile à administrer et bien toléré.

Différents paramètres vont ainsi influencer l'acceptabilité et la compliance du patient envers son traitement, ce qui est notablement exacerbé chez les enfants. Si le médicament pédiatrique est destiné à la voie orale, ce qui représente la majorité des cas [5], le goût est un paramètre additionnel non négligeable qui entre en jeu dans l'acceptabilité globale.



C'est pourquoi, dans un troisième temps, ce travail se focalisera sur les problématiques suivantes :

➔ **Quelles possibilités la galénique apporte-t-elle dans l'élaboration d'un médicament pédiatrique destiné à la voie orale ?**

➔ **Comment peut-on évaluer et optimiser le goût d'une formulation pour en améliorer son acceptabilité ?**

# 1 L'enfant, un adulte en devenir

## 1.1 Définitions

Les définitions du mot « enfant » sont multiples et diffèrent selon le domaine d'étude.

Etymologiquement, le terme « enfant » tire son origine du nom latin *infans,-tis* signifiant « qui ne parle pas ».

Juridiquement, selon la convention des droits de l'enfant établie en 1989, par l'Organisation des Nations Unies (ONU), « *un enfant s'entend de tout être humain âgé de moins de dix-huit ans, sauf si la majorité est atteinte plus tôt en vertu de la législation qui lui est applicable* » [6].

Concernant le droit français, l'entité juridique distincte de la mère mais néanmoins limitée, n'est conférée qu'après la naissance. Ce statut de mineur a été créé pour protéger le jeune individu, comme décrit par le droit civil [7]. Cette période légale est dite uniforme car elle fait passer la personne d'un état d' « incapacité générale à la pleine capacité [...] brusquement au jour de son dix-huitième anniversaire ». Toutefois, quelques exceptions sont prévues pour l'exercice de certaines prérogatives (par exemple : changement de nom, capacité à être entendu dans une procédure) qui sont autorisées à partir d'âges « paliers ».

En psychanalyse, différentes théories se succèdent au fil des siècles et il serait fort délicat d'en élire une qui serait objectivement meilleure ou plus juste qu'une autre. On pourra toutefois citer une vision intermédiaire qui consiste, de façon simplifiée, à définir l'enfant comme étant en cours de développement psychologique, à la fois sous l'influence de facteurs endogènes et exogènes.

Ainsi, selon la théorie du spécialiste Jean Piaget [8], le développement mental de l'enfant se résume essentiellement par des processus fonctionnels cognitifs, gouvernés à la fois par des éléments issus de l'organisation biologique de l'individu et également par des éléments d'adaptation pour assimiler et s'accommoder à l'environnement extérieur.

La compréhension du terme « enfant » d'un point de vue médical est influencée par ces définitions et se base également sur des différences biologiques pour opérer une distinction entre un adulte et un enfant.

## 1.2 Aspects psychologiques

On ne saurait toutefois réduire les différences entre un enfant et un adulte uniquement à des disparités biologiques. L'enfance est aussi une période d'évolution comportementale et psychologique.

Mais à l'image du besoin juridique de désigner un responsable légal, on considère que l'enfant n'est pas en capacité totale de décider de ses propres actes ni de mesurer la portée des décisions prises à son égard.

Ainsi, dans le cadre médical, un enfant va avoir une perception de la maladie différente de celle d'un adulte. Les professionnels de santé vont donc s'adapter aux repères connus de l'enfant pour qu'il puisse en saisir la gravité éventuelle et en comprendre les conséquences.

Au-delà de la compréhension de sa pathologie, il faut faire face à une autre étape cruciale : l'acceptation de cette maladie, bénigne ou grave, et du traitement associé. Une des différences majeures avec l'adulte réside en effet dans l'adhésion du patient à son traitement. Les enfants peuvent ainsi avoir une tolérance moindre face aux désagréments engendrés. Divers aspects du traitement peuvent être considérés comme une contrainte, qu'il s'agisse d'effets indésirables après administration du médicament ou que ce soit simplement lié à l'obligation répétée de traitement (prise de médicament ou soins médicaux réguliers).

Ce sont alors les personnes de l'entourage proche de l'enfant qui vont servir de repère pour l'accompagner et l'orienter durant sa période de maladie, quelles qu'en soient la durée et la gravité.

Ce sont également ces référents qui vont avoir la responsabilité de juger de ce qui est préférable pour lui. On pourra citer le cas particulier des essais cliniques pédiatriques où le responsable légal est celui qui donnera son consentement à participer à l'étude, à la place du patient mineur.

## 1.3 Aspects bio-pharmaceutiques

S'agissant plus spécifiquement du développement de médicaments à usage humain, des recommandations harmonisées au niveau international ont été établies, en préconisant une sous-classification de la population pédiatrique en groupes d'âge, comme l'indique le tableau i, [9]. Il s'agit d'un exemple de classification à valeur de recommandation et non pas de règle absolue.

Il faut aussi noter que ces classes d'âge ne sont pas des groupes homogènes de patients, à l'image des variations importantes de poids entre prématurés nés à plusieurs semaines de gestation d'écart (à titre indicatif, 500 g à 25 semaines, 1.5 kg à 30 semaines) [9].

**Tableau I : Classes d'âge dans la population pédiatrique**

Appellation	Age
Prématurés	Né avant 37 semaines de gestation
Nouveau-nés (nés à termes)	De 0 à 27 jours
Nourrissons et tout-petits	De 28 jours à 23 mois
Enfants (Subdivision possible selon âge de scolarisation)	De 2 à 11 ans (de 2 à 5 ans puis de 6 à 11 ans)
Adolescents	De 12 à 18 ans (ou 16 ans selon le pays)

Dans le domaine médical, la nécessité de distinguer les enfants des adultes et de subdiviser la population pédiatrique en plusieurs sous-groupes repose donc essentiellement sur la maturité de processus physiologiques.

Or, la physiologie telle qu'existant chez l'adulte, n'est pas immédiatement mature à la naissance ; elle s'acquiert au fil de l'enfance. Ces disparités peuvent donc influencer les interactions médicament-organisme autrement appelées effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

### **1.3.1 Particularités pharmacologiques**

Un médicament, comme toute substance non endogène, va être appréhendé par l'organisme par toute une succession de processus, répartis en 4 étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

La compréhension de ces mécanismes, dits pharmacocinétiques, est capitale pour le développement de nouveaux traitements puisque cela va gouverner le choix de nombreux paramètres tels que le dosage, la forme pharmaceutique, la voie et la fréquence d'administration. Des paramètres pharmacodynamiques peuvent aussi interférer et provoquer des variabilités inter-individuelles observables en clinique.

#### **1.3.1.1 Absorption**

Une fois administrée, la substance thérapeutique est plus ou moins rapidement libérée dans l'organisme selon sa forme galénique. Il lui faudra ensuite traverser plusieurs barrières chimiques, biologiques, mécaniques avant d'être absorbée et de passer dans la circulation sanguine systémique.

Une fois résorbée (par passage membranaire), seule une fraction de la dose administrée sera finalement absorbée. En effet, une partie de la quantité active initiale va subir des dégradations métaboliques avant d'atteindre son site d'absorption. Ces effets dits « de premier passage » sont essentiellement hépatiques et pulmonaires. On pourra noter que cela ne s'applique pas au cas d'une administration par voie intraveineuse, puisque, par définition, la substance se libère directement dans la circulation sanguine.

Ainsi, la fraction de la dose initiale arrivant dans la circulation systémique et la vitesse d'absorption vont constituer un paramètre crucial pour le médicament : la biodisponibilité. Propre à chaque substance, elle varie selon la voie d'administration étudiée que l'on compare à une autre voie de référence. Elle est dite absolue lorsque cette voie de référence est la voie intraveineuse alors qu'on emploiera le terme de biodisponibilité relative si on compare deux formulations d'un composé administré par la même voie.

La compréhension de ces processus et, a fortiori, des différences de maturation physiologique entre adultes et enfants, est donc capitale pour définir au mieux les caractéristiques d'absorption d'un futur médicament pédiatrique.

#### 1.3.1.1.1 Voies entérales

##### 1.3.1.1.1.1 Voie orale

Une fois administré par voie orale, le médicament doit être **avalé** grâce à un réflexe déjà existant à la naissance mais ne concernant que les produits liquides. La capacité à ingérer les substances solides sera ensuite acquise en quelques mois [10].

Transitant par l'œsophage, la substance atteint l'**estomac** pour y être prédigérée par des actions mécaniques et chimiques. Deux paramètres présentent des différences notables par rapport à un organisme adulte :

- le pH gastrique
- la vidange gastrique

Le pH gastrique subit des variations rapides durant les dix premiers jours de l'enfant, passant de pH 7 à pH 3 (avec fluctuations), pour ensuite diminuer lentement et atteindre les valeurs de l'adulte vers deux ans [11]. Cela va avoir un impact sur les mécanismes de dégradation chimique ayant lieu dans l'estomac et donc influencer la quantité de principe actif atteignant l'intestin, site principal d'absorption.

De plus, il a été observé des concentrations plasmatiques plus importantes chez le nouveau-né que chez un sujet plus âgé pour des principes actifs possédant des groupes labiles en milieu acide, à l'image de la pénicilline G [12].

Au contraire, les principes actifs classés comme acides faibles auront une biodisponibilité plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui requerra des doses administrées plus élevées pour atteindre la concentration plasmatique thérapeutique.

Afin d'être absorbé, le médicament doit être expulsé de l'estomac et transiter par **l'intestin grêle**. Les temps de vidange gastrique et de transit intestinal sont alors deux paramètres déterminants. Le premier va influencer la vitesse d'atteinte du site d'absorption, le second affectant directement la vitesse d'absorption du produit. Malgré le peu d'études disponibles, il semble que ces deux processus soient ralentis durant les premiers jours puis accélérés ou variant de façon erratique, atteignant des valeurs adultes en 6 à 8 mois [13].

Les effets thérapeutiques du médicament peuvent donc être insuffisants ou prolongés, ce qui est encore plus problématique dans le cas des formulations à libération modifiée (rapide ou prolongée). On notera toutefois que le temps de vidange gastrique varie aussi selon la composition du mélange ingéré.

**L'absorption** se fait ensuite par passage de la paroi intestinale (résorption) qui est composée de multiples tuniques dont la muqueuse, comprenant ses villosités qui démultiplient la surface d'absorption intestinale [14]. Les études pharmacocinétiques actuelles ne permettent pas de distinguer de différences claires entre enfant et adulte qui soient uniquement liées à l'anatomie de la muqueuse intestinale.

Par ailleurs, les **sécrétions biliaires** sont essentielles pour favoriser l'absorption intestinale des lipides car elles activent les enzymes pancréatiques et forment des micelles permettant une meilleure digestion des molécules lipophiles.

Sécrétés par le foie, stockés dans la vésicule biliaire ou directement déversés dans le duodénum en processus digestif, les acides biliaires sont produits en très faible quantité chez le nouveau-né, avant d'atteindre progressivement leur taux de production adulte. Cela peut avoir un impact sur la biodisponibilité des composés très lipophiles administrés oralement chez le nouveau-né, comme dans l'exemple du pléconaril administré dans une formulation liquide contenant des triglycérides [15].

De même, les **sécrétions exocrines du pancréas**, contenant des enzymes digestives et du bicarbonate de sodium visant à neutraliser l'acidité du chyme gastrique, sont plus faibles chez les jeunes enfants et atteignent leur taux adulte vers l'âge de deux ans [16]. Ce paramètre aura également une influence sur la capacité à absorber des principes actifs très liposolubles.

#### 1.3.1.1.2 Autres voies entérales

La voie **sublinguale** permet de bénéficier des avantages d'une administration par voie orale mais sans l'inconvénient de premier passage hépatique (effet diminuant la dose absorbée, comme expliqué dans le paragraphe 1.3.1.1.5).

La salive, présente dès la naissance, a un impact majeur sur la dissolution (et donc l'absorption) d'une substance administrée par voie trans-muqueuse orale [17].

Selon la littérature [18], son débit de production est croissant jusqu'à l'âge de 5-6 ans, puis il diminue légèrement et varie avec l'âge jusqu'à atteindre des valeurs adultes de 0.33-1.42 mL/min. L'enfant possède en effet des glandes salivaires immatures ce qui lui confère une capacité sécrétoire seulement partielle par rapport à l'adulte, que ce soit en termes de débit de production ou de composition de la salive. Le pH salivaire joue aussi un rôle important car il influe sur le degré d'ionisation de la substance administrée. Chez l'enfant, il est légèrement plus faible que chez l'adulte (6.6 au lieu de 6.8) mais ces valeurs subissent des variations selon la localisation dans la cavité buccale, de façon similaire chez les deux populations.

La muqueuse sublinguale intervient aussi dans l'absorption du principe actif, notamment en tant que barrière physiologique à traverser (épaisseur de 100 à 200  $\mu\text{m}$  chez l'adulte, pas de données comparatives chez l'enfant). L'intégrité de son épithélium est également un paramètre à prendre en compte, surtout en cas de lésions ou d'ulcérations qui pourraient impacter la perméabilité de la muqueuse.

L'administration par voie **rectale** est aussi envisageable lorsque la voie *per os* n'est pas souhaitable (jeune patient en situation d'impossibilité d'avaler, en cas de vomissements ou d'inconscience par exemple). Bien que ne comportant pas de villosité comme l'intestin grêle, le rectum peut aussi avoir la fonction d'un site d'absorption grâce à la surface de sa muqueuse. Comme on peut le présumer, les dimensions du rectum varient avec l'âge, parallèlement à la croissance globale de l'enfant. Sa surface interne est donc moins importante chez l'enfant et elle atteint sa valeur adulte (200 à 400  $\text{cm}^2$ ) vers l'âge de 10 ans [19].

Pour évaluer la biodisponibilité des médicaments administrés par cette voie, il faut tenir compte de la vascularisation du rectum. Les veines hémorroïdales inférieure et moyenne, contrairement à leur homologue de la partie supérieure, ne desservent pas la veine porte menant au foie. Une administration dans la partie basse du rectum permettra alors d'éviter partiellement un effet de premier passage hépatique.

### 1.3.1.1.2 Voies parentérales

#### 1.3.1.1.2.1 Voie sous-cutanée

L'injection sous-cutanée a pour but d'atteindre l'hypoderme, tissu situé juste sous la peau. Les disparités éventuelles entre l'hypoderme adulte et celui de l'enfant sont très peu étudiées. On peut conjecturer que plus l'injection est faite profondément sous la peau, moins la substance aura de risque d'être dégradée avant absorption, puisqu'elle rencontrera moins de barrières physiologiques avant de passer dans la circulation systémique.

#### 1.3.1.1.2.2 Voie intraveineuse

Par définition, la voie intra-veineuse (majoritairement via les veines périphériques) permet d'administrer un médicament directement dans la circulation systémique, en s'affranchissant des barrières physiologiques rencontrées pour d'autres voies. Mais cette méthode n'est pas idéale pour autant et présente des difficultés pratiques d'administration [20].

Les veines des enfants sont plus petites, parfois difficiles d'accès, ce qui peut conduire à des lésions locales des tissus voisins.

En plus de débits veineux faibles, considérant les petites doses requises pour un usage pédiatrique, les débits de perfusion sont donc aussi diminués. Or, il a été constaté une variabilité de débit non négligeable chez les jeunes enfants [21].

Si le débit veineux est intrinsèque à l'enfant, on peut en revanche influencer le débit de perfusion en adaptant les paramètres suivants : la taille de la seringue, le diamètre des tubes, la présence de filtres en ligne ou de clapets anti-retour ou le nombre de voies de perfusion (en cas de perfusion multiple). Ces paramètres ne sont pas directement pharmacocinétiques mais peuvent influencer la biodisponibilité du médicament administré.

#### 1.3.1.1.2.3 Voie intramusculaire

La voie intra-musculaire n'est pas une option de premier choix du fait de la douleur persistante provoquée par l'injection, parmi d'autres complications (atteinte nerveuse, contracture musculaire). De plus, la constitution musculaire varie avec l'âge de l'enfant, notamment en termes de masse relativement à la masse corporelle globale [22].

Dans le cas de vaccination, on pourra noter qu'il existe des sites préférentiels d'injection selon l'âge de l'enfant [23].

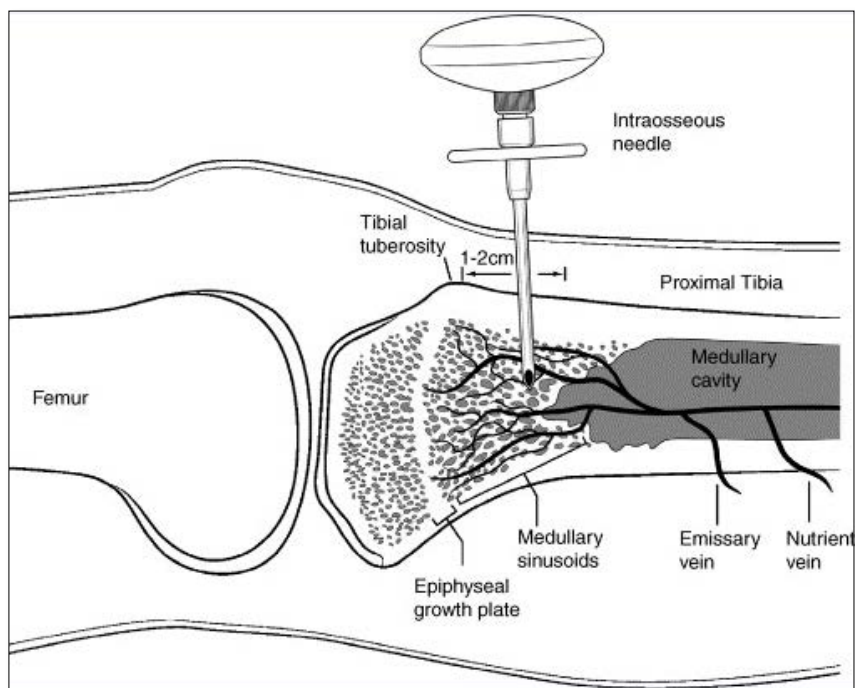


#### 1.3.1.1.2.4 Voie intra-osseuse

La voie intra-osseuse est utilisée lorsque la voie intra-veineuse est difficile d'accès, notamment en cas d'urgence vitale. L'administration se fait dans la cavité médullaire des os longs et la substance peut alors très rapidement rejoindre la circulation systémique via les capillaires sinusoides, comme décrit par la Figure 2 [24].

Cette cavité médullaire comprend notamment la moelle osseuse qui a une composition variant avec l'âge. En effet, à la naissance, elle est dite « rouge » car principalement composée de cellules hématopoïétiques et elle est progressivement remplacée par une moelle osseuse dite « jaune » car riche en adipocytes ; ce qui rend l'accès au site d'injection plus difficile.

Pour la population pédiatrique, le site préférentiel d'injection est le tibia proximal avec d'autres voies alternatives comme le fémur et la malléole. Le sternum, qui est un site préférentiel d'injection chez l'adulte (facilité d'accès, rapidité d'action), est déconseillé chez les enfants de moins de 3 ans à cause de sa petite taille [24].



**Figure 2 : Administration intra-osseuse**

#### 1.3.1.1.3 Voie pulmonaire

L'administration par voie inhalée est majoritairement réservée pour des substances destinées à une action locale mais, du fait du passage dans la circulation systémique, elle peut aussi être utilisée pour des pathologies autres que respiratoires (ex : administration d'insuline par voie inhalée [25]).

Dans un contexte de croissance globale, les voies aériennes du sujet jeune présentent des dimensions inférieures à celles de l'adulte. De plus, le nombre d'alvéoles pulmonaires est également croissant avec l'âge, avec une période de forte augmentation jusqu'à l'âge de deux ans. La mécanique ventilatoire de l'enfant est donc différente de l'adulte et cela se traduit notamment par une fréquence respiratoire plus élevée. On note aussi une respiration uniquement nasale avant l'âge de deux ans, qui devient mixte orale-nasale par la suite [26].

#### 1.3.1.1.4 Autres voies cutané-muqueuses

##### 1.3.1.1.4.1 Voies cutanée et transdermique

Les médicaments administrés par voies cutanée et transdermique ont généralement une faible biodisponibilité. En effet, la peau, par son rôle important de barrière protectrice, va limiter la diffusion du produit appliqué. Au contraire, une substance sera plus absorbée si appliquée sur une peau lésée, dans le cas de pathologies à symptômes dermatologiques.

Chez le fœtus, la couche cornée (la plus externe de l'épiderme) se développe à partir de 20 semaines de gestation pour arriver à une maturation complète vers 34 semaines de gestation. Chez les prématurés nés avant cette date, cette couche cornée est alors moins épaisse que celle des enfants nés à terme qui auront une barrière cutanée similaire à celle de l'adulte [27].

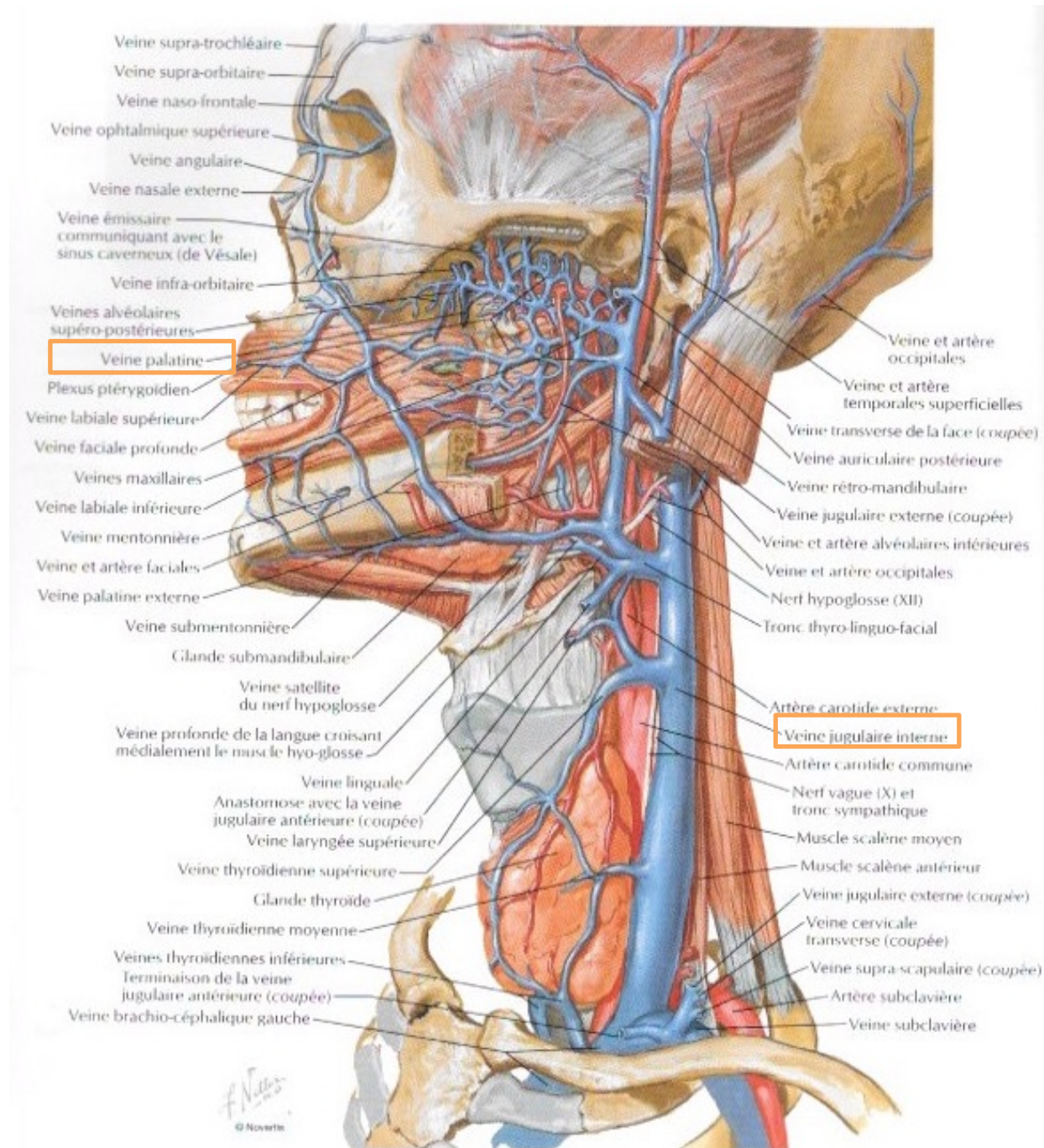
Toutefois, le rapport entre la surface et la masse corporelles est beaucoup plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui expose la population pédiatrique à de plus grands risques de toxicité systémique après application topique d'un traitement. Il a notamment été rapporté des cas de syndrome de Cushing iatrogènes dus à l'application topique prolongée de corticostéroïdes [28].

##### 1.3.1.1.4.2 Voie nasale

La voie d'administration intra-nasale est utilisée à visée locale mais aussi pour une action systémique, grâce à un passage par la muqueuse nasale. Comme illustré par la Figure 3 [29], le circuit de retour veineux, après administration intra-nasale, passe entre autres par les veines sphéno-palatines, jugulaire interne et cave supérieure. La substance administrée évite donc une dégradation par premier passage hépatique mais elle subit les effets de barrière du mécanisme de clairance muco-ciliaire malgré tout [30].

Les principales différences relevées entre adulte et enfant sont surtout morphologiques, avec un volume nasal global croissant progressivement avec l'âge [31].

Ainsi, une adaptation posologique selon le poids semble cohérente et suffisamment adaptée.



**Figure 3 : Administration intra-nasale et circuit veineux emprunté**

#### 1.3.1.1.4.3 Voie auriculaire

Cette voie d'administration est réservée au traitement local de pathologies de l'oreille, la présence de la barrière hémato-cochléaire évitant un passage systémique.

Les différences liées à l'âge concernent là aussi principalement la morphologie de l'oreille. Le volume du canal auditif externe a été observé comme étant croissant avec l'âge. Toutefois, cette évolution n'est pas linéaire et les facteurs de l'âge et de la masse corporelle ne suffisent pas à expliquer les variations inter-individuelles constatées [32].

#### 1.3.1.1.4.4 Voie ophtalmique

Comme le montre la Figure 4 [29], une substance administrée par voie ophtalmique peut être absorbée via:

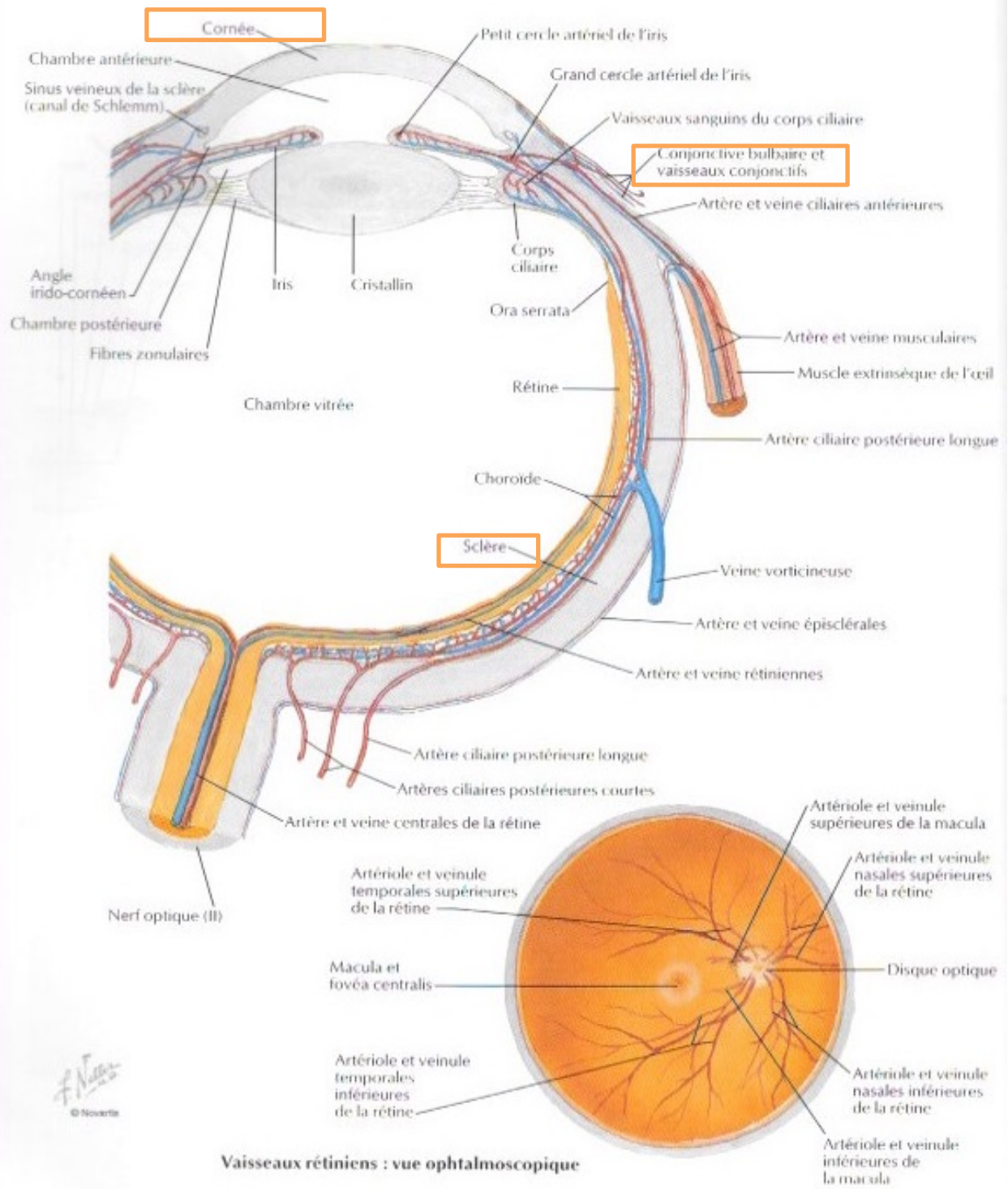
- la cornée
- la sclère
- la conjonctive

Le risque d'effets indésirables par passage systémique existe, notamment lorsqu'il y a passage de la substance par le canal lacrymal et donc une absorption potentielle par la muqueuse nasale ensuite.

Comme il est difficilement envisageable d'obtenir des échantillons de cette localisation, il y a peu d'études pharmacocinétiques réalisées chez l'Homme, *a fortiori* encore moins chez de jeunes sujets. Toutefois, des effets indésirables dus à une exposition systémique ont été rapportés chez l'enfant, mettant en évidence une surexposition par rapport à la population adulte [33].

Des pistes d'explication seraient l'immaturation des barrières hémato-oculaires (rétinienne et aqueuse), un volume lacrymal plus faible chez le nouveau-né, ou encore, de façon plus générale, un ratio plus important entre la surface d'absorption et la masse corporelle de l'enfant [34].





**Figure 4 : Vascularisation oculaire**

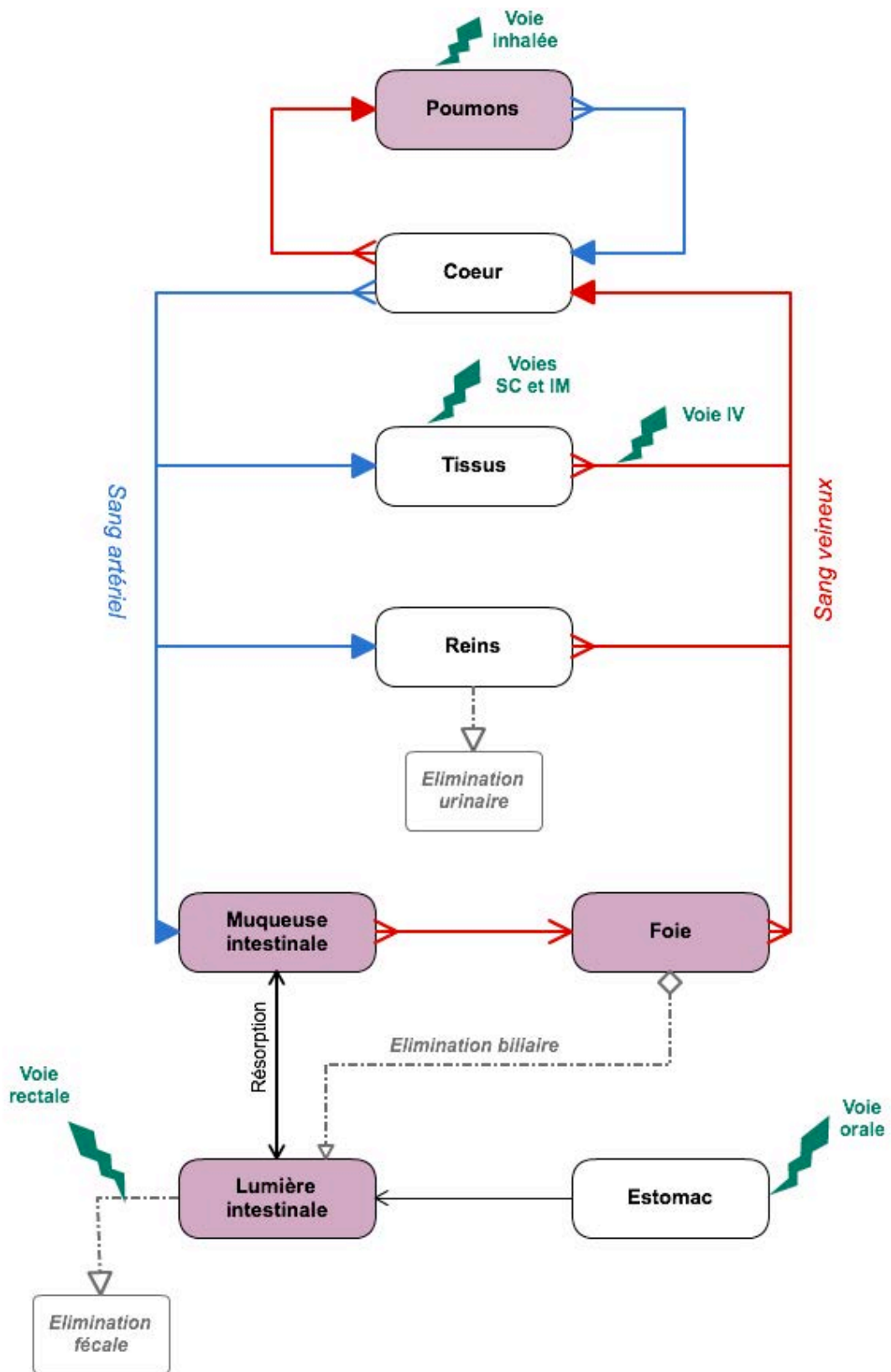
#### 1.3.1.1.5 Effets de premier passage

L'effet de premier passage correspond à une étape de pré-métabolisation. Une partie de la quantité de la substance administrée peut être « captée » avant son site d'absorption et donc diminuer sa biodisponibilité. Mais cela peut aussi conduire à une surexposition dans le cas où la substance serait transformée en métabolites plus actifs.

Les principaux sites responsables d'effet de premier passage sont le foie, l'intestin et les poumons avec une moindre importance pour ce dernier site.

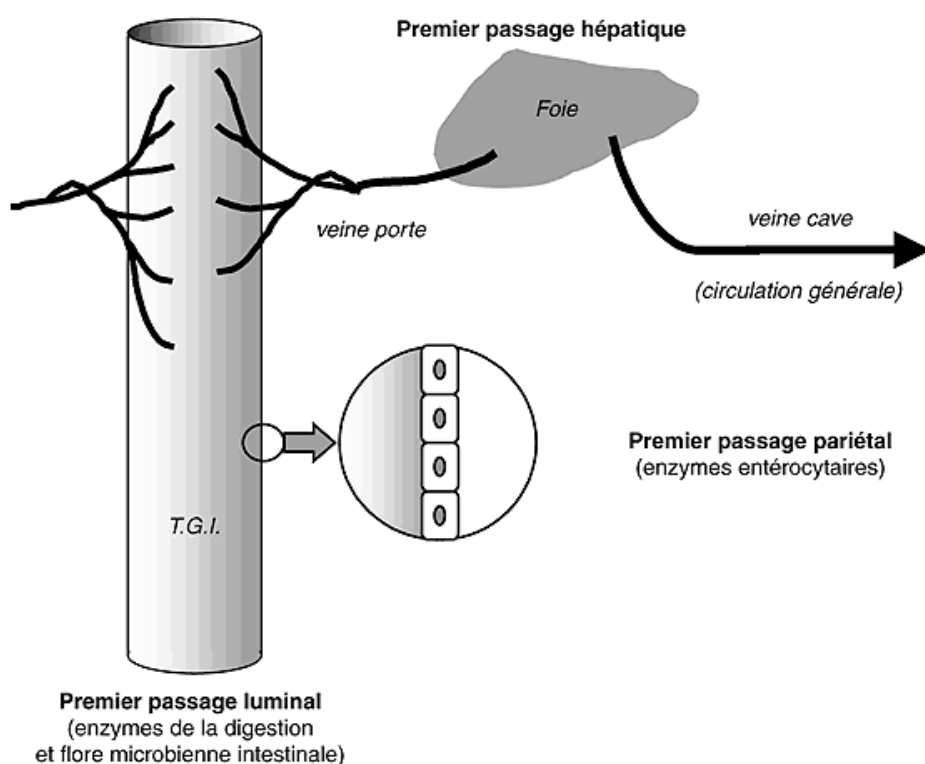
Le schéma présenté en Figure 5 (adapté de [35]) résume les trajets empruntés par une substance selon sa voie d'administration.

Ainsi, parmi les voies d'administration précédemment citées, seules les voies orales et rectales sont concernées par des effets de premier passage intestinaux et hépatiques.



**Figure 5 : Voies d'administration et effets de premier passage**

Comme illustré par la Figure 6 ([36]), un médicament administré par voie entérale va d'abord subir un pré-métabolisme intestinal, par passage par le lumen puis par la paroi du tractus gastro-intestinal, avant de passer par le foie, pour y être éventuellement métabolisé avant de rejoindre la circulation systémique.



**Figure 6 : Schématisation de l'effet de premier passage intestinal**

Concernant l'**effet de premier passage intestinal**, bien que peu caractérisés dans la littérature chez le sujet jeune, certains transporteurs d'efflux et enzymes métaboliques semblent être peu présents chez le nouveau-né et acquièrent progressivement leur maturité. C'est le cas notamment des cytochromes P-450 1A1 et 3A4 dont l'activité augmente avec l'âge. Inversement, l'activité de la glutathion S-transférase a été rapportée comme diminuant depuis la naissance jusqu'au début de l'adolescence. Quant aux transporteurs d'efflux, il a été relaté que la glycoprotéine-P était présente chez le nouveau-né dès 1 mois et que son activité et son polymorphisme pouvaient varier avec l'âge de l'enfant [11].

La section 1.3.1.3 Métabolisme détaille plus précisément le développement de ces paramètres hépatiques et intestinaux. A titre illustratif, l'exemple du voriconazole suggère qu'un effet de premier passage intestinal est présent chez l'enfant mais pas chez l'adulte [37].



### 1.3.1.2 Distribution

La distribution d'un xénobiotique va dépendre de plusieurs facteurs comme la composition corporelle, la distribution à travers les tissus, les rapports massiques des différents organes par rapport à la masse corporelle totale ou encore le taux de liaison aux protéines plasmatiques.

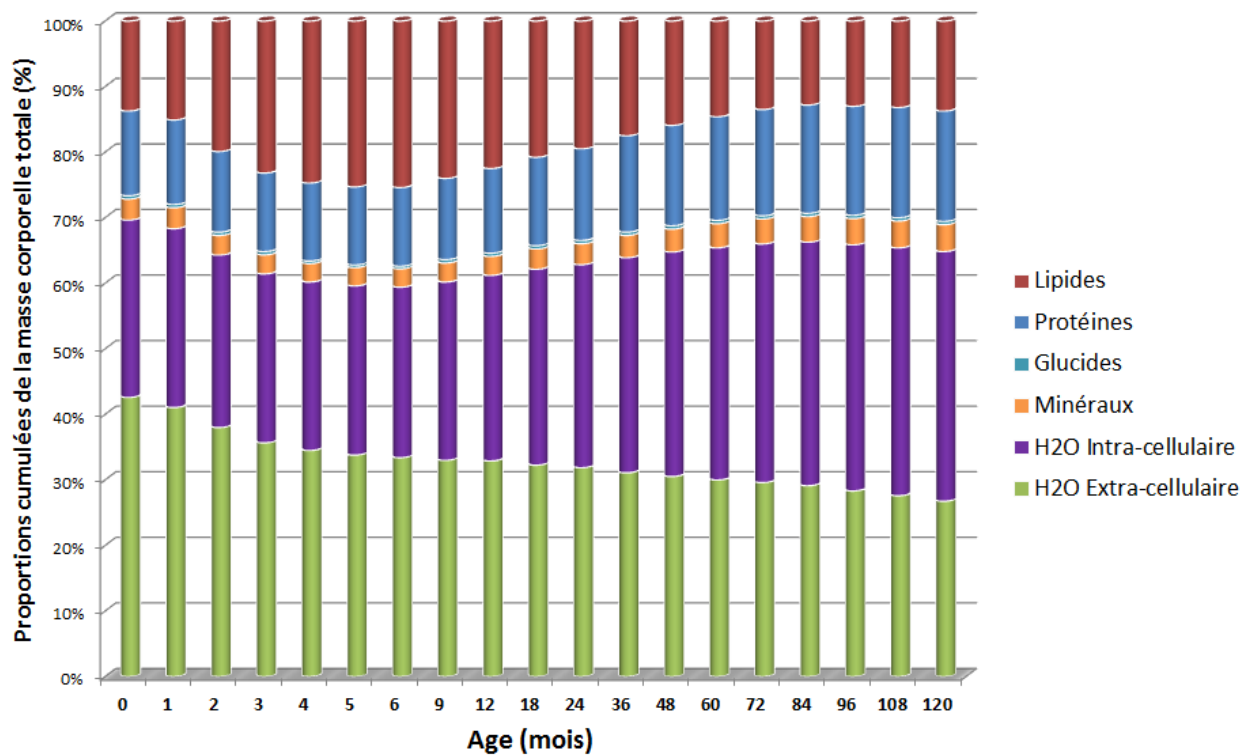
Les spécificités pédiatriques liées à ces paramètres peuvent avoir une incidence sur le volume apparent de distribution, propre au principe actif administré. Ce dernier représente une entité virtuelle correspondant au volume dans lequel la substance devrait être dissoute pour obtenir une concentration plasmatique donnée. Cela donne une idée de la représentation du médicament dans les différents compartiments de l'organisme.

La **composition du corps en ses éléments principaux** (protéines, glucides, minéraux, lipides, eau extra- et intra-cellulaire) varie avec l'âge. Les changements majeurs se font durant la petite enfance puis plus tard, à la puberté. La Figure 7 illustre ces variations (graphique adapté à partir de [13]). On pourra noter que si de nombreuses études ont été publiées depuis 2000, ces valeurs peuvent être discutées et il n'a pas été établi de valeurs absolues de référence, notamment à cause de variations induites par les méthodes de mesure utilisées ou les populations constituant l'échantillon d'individus de l'étude [38].

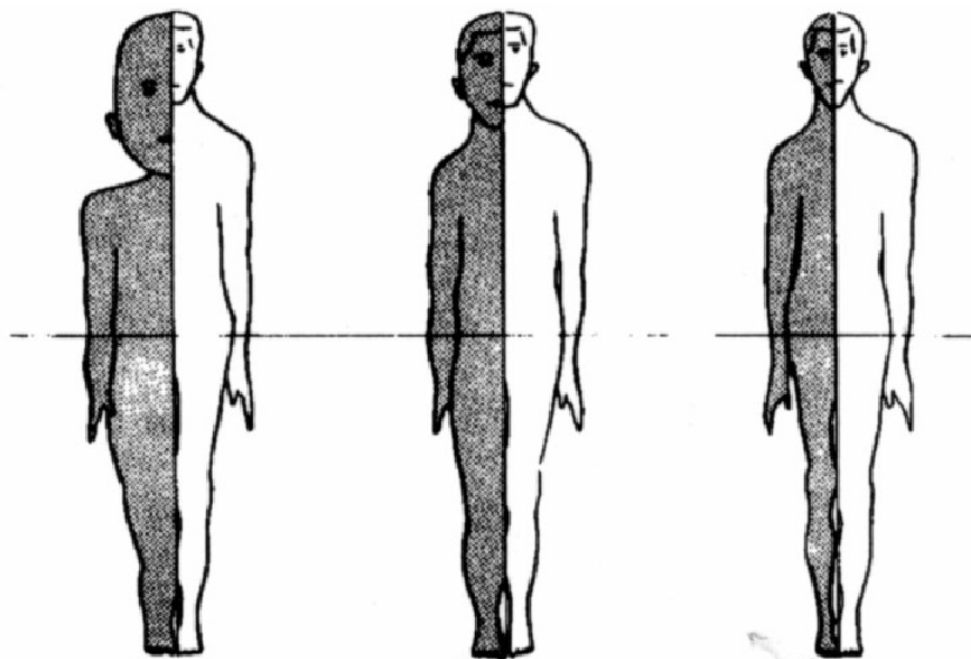
Ainsi, en se référant à la figure, on peut remarquer que la proportion en lipides augmente durant les 9 premiers mois puis diminue pendant plusieurs années avant de ré-augmenter vers 9 ans. Quant à la proportion d'eau (totale, intra- et extra-cellulaire), on peut voir les variations opposées et avec une plus grande amplitude que dans le cas des lipides. Par comparaison, on considère une proportion en eau totale d'environ 60% chez l'adulte. Cela peut avoir un impact sur la distribution des principes actifs, surtout s'ils sont hydrophiles (la proportion d'eau extra-cellulaire passant de 43 % à 27 % entre 0 et 10 ans) comme dans le cas de la gentamicine [39].

De plus, le profil de distribution d'une substance administrée est impacté par **l'évolution anatomique des organes** avec l'âge. En effet, le ratio entre leurs masses respectives par rapport à la masse corporelle totale change au fil de la croissance de l'enfant et dans tous les cas, diffère de celui observé chez l'adulte.

Un exemple simpliste mais parlant est le cas de la tête (bien que ce ne soit pas un organe en soi) dont les dimensions rapportées à la taille globale du nouveau-né sont beaucoup plus élevées que chez l'adulte, comme le montre la Figure 8 [40].



**Figure 7 : Evolution de la constitution de la masse corporelle de 0 à 10 ans**



**Figure 8 : Proportions corporelles comparées à l'adulte**

(De g. à d., à la naissance, à 6 mois et demi et à l'âge adulte)

De récentes études réalisées à partir d'autopsies suggèrent même des variations de masse d'organes notables durant le court laps de temps entre 0 et 1 an [41].

Dans le cas spécifique du cerveau, diverses revues débattent de **l'immaturité de la barrière hémato-encéphalique**. Beaucoup de rapports concluaient à cette immaturité à partir de la mise en évidence d'une diminution de la concentration d'un marqueur donné, supposant alors que la quantité complémentaire serait passée à travers cette barrière. D'autres voix se sont élevées déclarant qu'au contraire, il n'y avait pas forcément de lien de cause à effet et que cette barrière semblait fonctionnelle dès les premières étapes de développement (jonctions cellulaires serrées et mécanismes de transport membranaire d'influx et d'efflux opérationnels) [42].

Sans statuer de façon définitive sur le sujet et donc sur le risque accru de passage de médicaments, il a été suggéré de considérer cette barrière comme n'étant pas faible (insuffisante) mais simplement comme immature au sens étymologique, puisqu'un enfant dans sa globalité, n'est par définition, pas mature [43].

Enfin, le dernier paramètre influent est la **liaison aux protéines plasmatiques**.

Chez les nouveau-nés et jeunes enfants, la concentration en protéines plasmatiques est plus faible qu'ultérieurement durant la croissance (principalement concernant l'albumine et l' $\alpha$ 1-glycoprotéine) [44].

En conséquence, les substances qui ont une affinité particulière à se lier à ces protéines vont avoir une fraction libre plus importante dans le sang, pouvant donc conduire à un risque de surexposition. Cet effet peut être encore renforcé par le déplacement protéique (i.e. conduisant à une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques) que peuvent engendrer l'albumine fœtale résiduelle ou d'autres substances endogènes comme la bilirubine [45].

#### **1.3.1.3 Métabolisme**

Une fois la substance absorbée et distribuée dans l'organisme, elle va subir des étapes de dégradation avant d'être éliminée.

A l'instar de ce qui a été précédemment mentionné pour l'effet de premier passage, le principal site du métabolisme est le foie. Les conséquences sont généralement une dégradation de la substance administrée (et donc une diminution de son effet) mais il faut également noter la possibilité de transformation en métabolites plus actifs qui peuvent être la cause de toxicité.

L'identification de ces mécanismes et de leurs variations selon l'âge du patient est donc fondamentale pour définir la dose à administrer et pour anticiper les toxicités éventuelles.

Les sections suivantes synthétisent les travaux publiés dans plusieurs publications à ce sujet ([46], [47], [48], [49]). Les réactions métaboliques sont divisées en 2 groupes, dits de Phase I et de Phase II. Les réactions enzymatiques de Phase I ont pour but de dégrader la structure de la substance administrée, quand celles de Phase II permettent de greffer un groupement chimique sur la structure existante, modifiant alors son hydro-solubilité. En général, ces réactions de conjugaison de phase II augmentent ce paramètre, ce qui facilite l'excrétion du xénobiotique.

La phase I implique les réactions enzymatiques suivantes :

- oxydation
- réduction
- hydrolyse.

Quant à la phase II, elle concerne les réactions qui suivent :

- acétylation
- méthylation
- glucuronidation
- sulfatation
- conjugaison avec un acide aminé
- conjugaison avec un glutathion.

#### 1.3.1.3.1 Réactions de Phase I

##### 1.3.1.3.1.1 Oxydation

- ***Cytochromes P450***

Les cytochromes p450 (CYP) regroupent de nombreuses mono-oxygénases réparties en familles, sous-familles et isoformes. Pour plus de lisibilité, leurs caractéristiques spécifiques de la population pédiatriques sont présentées dans le Tableau II.

Les valeurs représentent soit des concentrations protéiques microsomales, soit des niveaux d'activité enzymatiques (par rapport à un substrat) et sont exprimées comme des pourcentages des valeurs usuelles chez l'adulte.

**Tableau II : Spécificités pédiatriques des principales isoenzymes du cytochrome P450**

<b>Isoforme</b>	<b>Spécificité selon l'âge</b>	<b>Exemples de substances métabolisées</b>
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nouveau-né : peu détectable</li> <li>▪ &lt; 1 an : 30 %</li> <li>▪ 2 ans : 81 %</li> <li>▪ &gt; 3 ans : 100 %</li> </ul>	Paracétamol, caféine & théophylline
CYP2A6 CYP2A7 CYP2A13	Peu de données disponibles	Coumarine
CYP2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 mois : 33 %</li> <li>▪ grande variabilité inter-individuelle jusqu'à 5 mois puis progression constante jusqu'à 18 ans</li> </ul>	Phénytoïne, diclofénac, losartan
CYP2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Progression constante entre 1 et 5 mois</li> <li>▪ grande variabilité inter-individuelle jusqu'à 10 ans</li> <li>▪ &gt; 10 ans : 100 %</li> </ul>	Propranolol, warfarine, diazépam
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 mois : 20 %</li> <li>▪ 5 ans : 66 %</li> </ul>	Codéine, captopril, metoprolol
CYP2E1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 an : 40 %</li> <li>▪ Entre 1 et 10 ans : augmentation progressive pour atteindre 100 %</li> </ul>	Paracétamol, éthanol
<b>CYP3A4</b> (CYP hépatique principal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Expression fœtale très faible</li> <li>▪ 1 mois : 30 à 40 %</li> </ul>	Cisapride, midazolam
CYP3A7	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Expression fœtale</li> <li>▪ &lt; 1 semaine : Activité maximale</li> <li>▪ Puis : décroissance jusqu'à atteindre des concentrations très faibles chez l'adulte</li> </ul>	Cisapride
CYP3A5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Expression fœtale (mais activité moindre par rapport à CYP3A7)</li> <li>▪ Fréquemment exprimée chez les enfants et adolescents</li> <li>▪ Présent chez 20 à 30 % des adultes</li> </ul>	Tacrolimus

On notera que ces spécificités peuvent avoir des particularités additionnelles à cause de variations polymorphiques pour une isoenzyme donnée. C'est notamment le cas du CYP3A5 dont les différents polymorphes ont été étudiés dans le cas d'administration de tacrolimus, après transplantation rénale [50].

- ***Mono-Oxygénases à Flavine***

A l'instar des cytochromes P450, les mono-oxygénases à flavine (FMO) existent sous plusieurs formes. Il a été reporté ([47] et [51]) que les principales FMO actives chez l'Homme sont la FMO2 et la FMO3. FMO1 est exprimée durant la période gestationnelle puis est complètement supprimée au bout de 3 jours après la naissance. A l'inverse, si FMO3 est présente durant le développement fœtal en faibles concentrations, elle est exprimée de façon assez erratique jusqu'à 2 ans, avec une variabilité inter-individuelle conséquente. Elle est ensuite progressivement plus présente jusqu'à atteindre l'âge adulte.

Contrairement au système de la sous-famille des CYP3A où la diminution de l'expression de CYP3A7 coïncide avec l'augmentation de celle en CYP3A4 et CYP3A5, la phase péri-natale est donc une période sans expression de FMO.

- ***Mono-Amine Oxydases***

Les Mono-Amine Oxydases (MAO) sont de type A et de type B, ayant des localisations et des développements différents. L'activité enzymatique de la MOA-A est très élevée à la naissance et décroît de 0 à 2 ans jusqu'à un niveau qui restera constant à l'âge adulte. Inversement, la MAO-B a une activité très faible à la naissance et durant plusieurs années et croît jusqu'à l'âge adulte.

L'implication de ces particularités pédiatriques sur le métabolisme de médicaments n'a pas encore été explorée en détail à ce jour.

- ***Alcool DésHydrogénase***

La famille des Alcool DésHydrogénases (ADH) permet de métaboliser les alcools, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène comme dans le cas de xénobiotiques. L'activité des ADH atteindrait le niveau adulte à partir de 12 à 30 mois, impliquant une immaturité métabolique pour les âges inférieurs. Le métabolisme de l'éthanol est concerné mais également celui de substances actives pouvant interagir avec l'ADH comme les antihistaminiques H2.

#### *1.3.1.3.1.2 Réduction*

Les aldo-céto-réductases permettent de réduire les composés (endogènes ou xénobiotiques) comportant un groupement carbonyle (cétone ou aldéhyde) dans leur structure. La gamme de molécules à activité thérapeutique concernée est vaste (ex : doxorubicine, naloxone, oxcarbazépine), comme décrit dans [52].

Toutefois, les spécificités pédiatriques de ces réactions métaboliques de réduction sont peu décrites dans la littérature.

#### *1.3.1.3.1.3 Hydrolyse*

- *Estérases*

L'activité des estérases est plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte. Il a par exemple été relevé ([46]) que l'activité de la pseudo-cholinestérase (plasmatique) et celle de l'acétylcholinestérase (érythrocytaire) augmentaient jusqu'à un an, où elles atteignent des niveaux comparables à ceux existant chez l'adulte.

Il faut donc accorder une importance particulière aux principes actifs administrés sous forme d'esters car ces pro-drogues pourraient ne pas être entièrement hydrolysées (et donc activées) chez les nouveau-nés.

- *Déshydropeptidase*

Cette dipeptidase membranaire est exprimée au niveau du tubule rénal proximal. Sa fonction hydrolytique a notamment été visée pour l'administration d'imipénem. En effet, cet antibiotique étant principalement métabolisé par la déshydropeptidase, il est administré en association avec la cilastatine qui inhibe l'activité de cette enzyme. Bien que reconnaissant une différence pharmacocinétique entre les nouveau-nés et les adultes, l'évaluation de la maturité de cette enzyme n'a pas été précisée selon des groupes d'âges spécifiques ([53]). Ainsi, les recommandations actuelles concernant uniquement les sous-populations pédiatriques supérieures à 1 an ([54]).

- *Epoxyde-hydrolases*

Les époxyde-hydrolases permettent de métaboliser les époxydes issus de la dégradation de cycles aromatiques. Elles existent sous deux formes (microsomales et cytosoliques) et connaissent des variations de concentration avant d'atteindre les valeurs de l'adulte ([55]) mais il n'existe pas actuellement de données précises pour chaque sous-groupe d'âge pédiatrique. La connaissance de ces informations permettrait d'améliorer la compréhension du métabolisme de certains principes actifs, notamment s'ils impliquent des groupements époxydes qui ne pourraient être dégradés, faute d'activité enzymatique associée suffisante.

#### 1.3.1.3.2 Réactions de Phase II

Les réactions dites de Phase II impliquent généralement des transférases qui vont conjuguer des groupements hydrophiles avec le principe actif absorbé. Chaque xénobiotique va ainsi être métabolisé par une ou plusieurs réactions de phase II avant d'être excrété.

##### 1.3.1.3.2.1 Acétylation

Deux formes de N-acétyltransférases (NAT) existent, NAT1 et NAT2, ayant chacune différents polymorphes. Leur activité a été évaluée en étudiant le métabolisme de la caféine (qui peut être administrée en cas d'apnée chez les prématurés) et de l'isoniazide (antituberculeux).

Des différences génétiques permettent de différencier les patients selon la rapidité du processus d'acétylation, on parle alors d'« acétylateurs lents » et d'« acétylateurs rapides ». Si ce statut n'est pas identifiable avant l'âge de 15 mois [56], on peut observer une conversion d'acétylateur lent en rapide au cours de l'enfance, ce qui correspondrait à un phénomène de maturation enzymatique [57]. Même si ce processus subit des variations ethniques, il semble que le statut d'acétylateur lent ou rapide soit fixé vers l'âge de 4 ans.

De récentes études suggèrent un lien entre le statut d'acétylateur lent et certaines pathologies (dermatite atopique par exemple) pédiatriques. D'autres études n'ont pas confirmé cette hypothèse chez l'adulte, sans forcément impliquer une différenciation liée à l'âge [58].

##### 1.3.1.3.2.2 Méthylation

- ***N-méthyltransférases***

Il a été déterminé que l'activité des N-méthyltransférases est déjà présente chez les nouveau-nés, notamment grâce à la mise en évidence de la conversion de la théophylline en caféine (le changement d'une molécule se faisant par N-7-méthylation) [47].

- ***Thiométhyltransférases***

Les localisations principales des S-méthyltransférases sont hépatiques, rénales et érythrocytaires. Une famille d'enzymes particulièrement importante est celles des ThioPurine-S-MéthylTransférases (TPMT) qui permettent de métaboliser des composés analogues de bases puriques comme la 6-mercaptopurine, utilisée dans le traitement de leucémies lymphoblastiques aiguës. Il a été montré que le polymorphisme des TPMT avait un impact important sur leur activité enzymatique, conduisant à distinguer les patients pourvus de TPMT à activité élevée, intermédiaire ou faible.



Dans ce dernier cas, les capacités métaboliques sont fortement diminuées, pouvant être la cause de graves toxicités par surexposition au principe actif non dégradé [59].

Dans la population pédiatrique, on retrouve ces différences d'activité enzymatique, probablement à cause du même polymorphisme que chez l'adulte. Il a aussi été rapporté que l'activité des TPMT pouvait être plus élevée chez les nouveau-nés et enfants par rapport aux adultes mais l'administration d'un traitement concomitant à celui par 6-mercaptopurine durant cette étude ne permet pas de conclure à une cause développementale [60].

#### *1.3.1.3.2.3 Glucuronidation*

Les glucuronosyltransférases (Uridine 5'-diphosphate-GlucuronosylTransférases, UGT) représentent une grande famille d'iso-enzymes qui interviennent dans le métabolisme de substrats endogènes (ex : bilirubine) et exogènes (ex : morphine, paracétamol, chloramphénicol). Comme synthétisé dans [61], différentes études ont évalué l'activité enzymatique des UGT. Toutefois, il faut considérer avec prudence les conclusions faisant état d'une maturité enzymatique évoluant avec l'âge du patient. En effet, l'âge de la maturité enzymatique des UGT varie selon le principe actif administré et aussi selon l'isoforme étudiée. Ainsi, il n'est pas possible d'attribuer les différences pharmacocinétiques constatées entre adultes et enfants uniquement à des causes développementales.

Les sources génétiques de variation (liées au polymorphisme des UGT) ne sont quant à elles pas complètement caractérisées. Par contre, des cas de toxicités graves dues à une moindre activité des UGT (par immaturité ou par déficience polymorphique) ont été constatés chez des jeunes patients. On pourra citer l'exemple du « syndrome gris » observé chez des nouveau-nés : il s'agit d'une coloration grise de la peau pouvant être suivie d'un collapsus vasculaire létal, causée par une surexposition au chloramphénicol non dégradé, liée à une immaturité de la fonction rénale [62].

#### *1.3.1.3.2.4 Sulfatation*

La famille des sulfotransférases (SULT) regroupe différentes iso-enzymes (11 identifiées) qui métabolisent des substrats endogènes et exogènes dont certains sont communs à ceux des UGT (ex : paracétamol). Si l'isoforme SULT1A1 connaît une maturation très lente jusqu'à l'âge adulte, d'autres isoenzymes (SULT2A1, SULT1A3) sont fonctionnelles dès la naissance. Ce dernier paramètre a été avancé comme une compensation possible de l'immaturité des UGT chez les nouveau-nés [63].

#### *1.3.1.3.2.5 Conjugaison avec un acide aminé*

Ces réactions métaboliques mettent en jeu des acides aminés, principalement la glycine et la glutamine. L'exemple de la transformation de l'acide benzoïque en acide hippurique suggère que l'activité de conjugaison avec la glycine est présente mais immature chez le nouveau-né [64]. Ainsi, cette voie métabolique de détoxification, qui est aussi celle des composés salicylés, semble subir une maturation toute au long de l'enfance, avec des incertitudes quant à son statut durant l'adolescence [65].

#### *1.3.1.3.2.6 Conjugaison avec un glutathion.*

Comme détaillé dans [66], la famille des glutathion-S-transférases (GST) regroupe 13 types d'enzymes, réparties en 5 classes :  $\alpha$  (GSTA1 à GSTA4),  $\mu$  (GSTM1 à GSTM5),  $\pi$  (GSTP1),  $\theta$  (GSTT1 et GSTT2),  $\zeta$  (GSTZ1). L'activité de certaines de ces enzymes a été caractérisée par des techniques immuno-histochimiques et radio-immunologiques, avec une incertitude quant à la spécificité selon la localisation des GST (hépatique, rénale, pulmonaire).

Malgré cette réserve, il a été observé que l'activité des enzymes étudiées (GSTA1, GSTA2, GSTM et GSTP1) était bien présente à la naissance et que les variations associées avaient principalement lieu durant l'âge périnatal et au maximum durant les 2 premières années de l'enfant.

De récentes investigations étudient de potentielles applications thérapeutiques ciblant les GST de la population pédiatrique. En effet, leur action métabolique peut contribuer à une inactivation indésirable de composés utilisés en oncologie, conduisant à des résistances au traitement. De plus, certaines isoenzymes de GST pourraient être surexprimées dans certaines lignées cancéreuses ou être impliquées dans les mécanismes de régulation/signalisation associés [67].

#### *1.3.1.4 Elimination*

L'élimination des substances par l'organisme se fait par différentes voies d'excrétion, les deux principales étant urinaire et digestive. D'autres voies existent (pulmonaire, salivaire, lacrymale, sudorale, lactée) mais la littérature ne fait pas encore état de spécificités liées au développement de l'enfant vers l'âge adulte.

L'élimination urinaire sera principalement abordée. Elle sera considérée selon la représentation traditionnelle de l'unité fonctionnelle de base du rein, le néphron.

#### *1.3.1.4.1.1 Filtration glomérulaire*

La qualité de la fonction rénale est généralement évaluée par cette étape primordiale de filtration glomérulaire. Le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), paramètre utilisé pour refléter cette fonction, est principalement estimé à partir de la créatinine plasmatique. Les limites des méthodes de calcul du DFG sont régulièrement discutées pour améliorer la caractérisation de la fonction glomérulaire rénale. Pour ce marqueur (qui varie selon la masse musculaire puisque c'est un métabolite d'origine musculaire) et bien qu'employant les méthodes de calcul les plus récentes [68], il a été constaté des variations en termes d'âge et de poids, ce qui peut être une limitation encore plus importante dans la population pédiatrique.

En l'état actuel des techniques d'évaluation, le DFG a été estimé à différents âges ([47], [55]), donnant les valeurs suivantes (en mL/min rapporté à la surface corporelle de 1.73 m<sup>2</sup>) :

- 2 à 4 à la naissance, 40 à une semaine
- chez le prématuré : 0.6 à 0.8 à la naissance, 15 à une semaine.

La plus grande vitesse d'augmentation du DFG se produit dans les deux premières semaines et les valeurs de l'adulte sont observées en quelques mois à 1 an.

Toutefois, un élément important à ne pas négliger est le sursaut de DFG qui se produit dans les premières années de l'enfance, probablement lié à un rapport élevé entre la masse rénale et la masse totale corporelle. Ainsi, pour ce sous-groupe d'âge, il peut être nécessaire d'augmenter les doses administrées de certains médicaments éliminés par voie rénale (digoxine, tobramycine) pour compenser la clairance plus élevée de ces substances par rapport à l'adulte [69].

#### *1.3.1.4.1.2 Sécrétion et réabsorption tubulaire*

Ces étapes influencent également la quantité de substance éliminée dans l'urine mais les études sont moins nombreuses que sur la filtration glomérulaire, a fortiori en pédiatrie et concernant les phénomènes de réabsorption passive.

La sécrétion de composés ioniques (pouvant être endogènes ou issus de substances administrées) se fait par des processus de transport actif, dans la partie tubulaire proximale du néphron.

Différents transporteurs interviennent dont la glycoprotéine-P et des transporteurs organiques anioniques et cationiques qui concernent par exemple les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La maturité des transporteurs organiques anioniques est décrite comme étant plus tardive que les transporteurs organiques cationiques mais plus lente que les mécanismes de filtration glomérulaire.

La capacité tubulaire sécrétoire de composés anioniques a notamment été étudiée en mesurant la sécrétion d'acide aminohippurique : faible à la naissance, elle augmente en quelques semaines puis diminue à nouveau jusqu'à atteindre les valeurs observées chez l'adulte [69].

Ainsi, l'élimination par voie rénale/urinaire est immature durant l'enfance puis évolue rapidement pour atteindre sa fonctionnalité adulte. Toutefois, ces variations ne sont pas linéaires et des particularités spécifiques se produisent durant les premières années, pouvant conduire à augmenter les dosages pédiatriques pour les plus petites classes d'âge.

### **1.3.2 Définition de la dose à administrer**

Partant de la nécessité évidente d'adapter la dose entre population adulte et pédiatrique, plusieurs méthodes ont été établies pour définir la dose d'un médicament à administrer aux jeunes patients, comme décrit dans [70].

Ces méthodes sont essentiellement basées sur des données collectées lors du développement du médicament pour l'adulte, ce qui suppose notamment que :

- l'étiologie de la pathologie pédiatrique est la même que celle identifiée chez l'adulte
- la relation dose-réponse établie chez l'adulte peut servir à prédire celle de la population pédiatrique, de 0 à 18 ans
- l'extrapolation des paramètres déterminés pour l'adulte permet d'assurer une exposition thérapeutique similaire, tout en préservant une sécurité et une efficacité comparables.

Divers ouvrages, faisant office de référence consensuelle auprès des professionnels de santé, sont mis à jour régulièrement pour donner les recommandations de référence en termes de dose à prescrire selon l'âge de l'enfant, en fonction de l'état de l'art actuel (ex : « *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook* ») .

### 1.3.2.1 Adaptation basée sur les dimensions de l'adulte

La plus ancienne de ces techniques est aussi la plus simpliste, partant du constat que la masse corporelle est un bon indicateur de l'âge du patient.

Elle consiste à suivre une règle de proportionnalité entre la dose établie chez un adulte, considéré comme ayant une **masse corporelle** de 70 kg, et la masse corporelle du sujet concerné. Pour un médicament donné, on obtient ainsi la dose à administrer à l'enfant « i » par la formule suivante :

$$Dose_{enfant,i} = Dose_{adulte} \times \frac{Masse\ corporelle_{enfant,i} (kg)}{70}$$

Cette méthode a aussi été utilisée pour évaluer certains facteurs pharmacocinétiques par allométrie, en évaluant par exemple la clairance ou le volume de distribution comme des fonctions de cette masse corporelle rapportée à celle de l'adulte.

Or, cela a deux principaux inconvénients, pouvant conduire à une estimation de dose inadéquate (surdosage ou sous-dosage). Tout d'abord, elle suppose une relation linéaire entre la masse corporelle et l'âge au cours de l'enfance. Ce postulat est erroné, comme le montre les courbes de croissance établies par l'Organisation Mondiale de la Santé (cf. annexe 1) [71]).

De plus, cela ne prend pas en compte la différence de maturité des phénomènes physiologiques décrits précédemment (surtout concernant le métabolisme et l'élimination), qui peut pourtant avoir une importance capitale sur les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament.

Une autre méthode de calcul a alors été mise au point, selon le même concept, mais en se rapportant cette fois à la **surface corporelle totale** (elle-même estimée comme une fonction de la taille et de la masse corporelle de l'enfant). Pour un médicament donné, on obtient ainsi la dose à administrer à l'enfant « i » par la formule suivante :

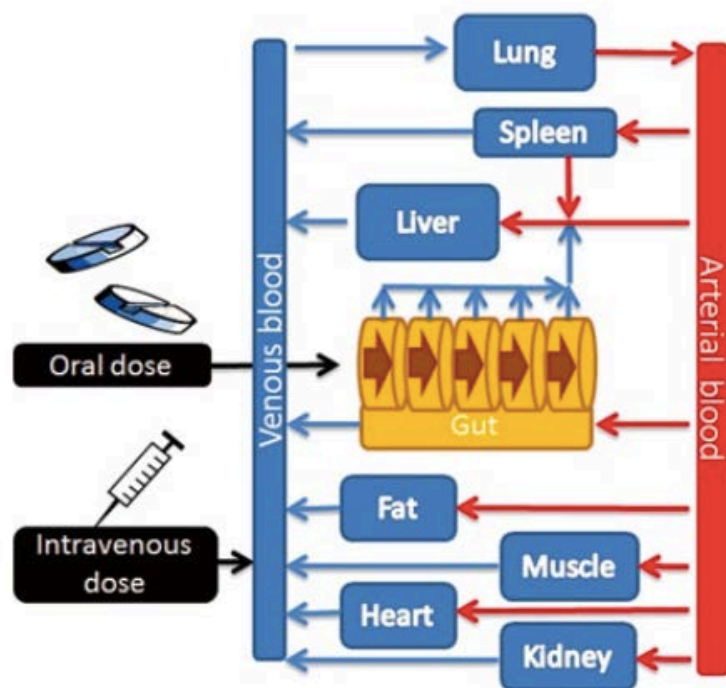
$$Dose_{enfant,i} = Dose_{adulte} \times \frac{Surface\ corporelle_{enfant,i} (m^2)}{1,73}$$

Toutefois, cela suppose une similitude géométrique entre enfants et adultes qui est là encore, erronée (comme l'exemple cité précédemment de la proportion de la tête par rapport au reste du corps qui varie avec l'âge). Un autre inconvénient est la pluralité de formules existant pour évaluer la surface corporelle, accentuant les risques de variabilité et d'imprécision.

### 1.3.2.2 Prédiction par modélisation

Parallèlement à ces techniques, des modèles mathématiques, dits « PBPK » (*Physiologically-Based Pharmacokinetic model*) ont également été développés.

Il s'agit de schématiser le parcours de la substance administrée, dans les organes et tissus de l'organisme, comme l'illustre la Figure 9 (reproduite de [70]).



**Figure 9 : Représentation schématique de l'organisme dans un modèle PBPK**

Ce modèle représente les tissus et organes par des « compartiments » ayant leurs propres caractéristiques, auxquelles il combine des données intrinsèques à la substance administrée, comme le résume le Tableau III.

Ces modèles PBPK sont ensuite améliorés durant le développement du médicament, grâce aux données collectées pendant les essais pré-cliniques et cliniques. Une fois validé chez l'adulte, la modélisation est re-calculée en prenant en compte des paramètres structurels (ceux attribués aux « compartiments ») spécifiques à la population pédiatrique.

Cela n'est possible que si on peut « raisonnablement considérer » une progression de la pathologie et une réponse au traitement similaires entre l'adulte et la population pédiatrique. Si cela ne devait pas être le cas, la FDA recommande de conduire des essais pharmacocinétiques spécifiques (cf. annexe 2) [72].

**Tableau III : Exemples de paramètres entrant en jeu dans les modèles PBPK**

	<b>Absorption</b>	<b>Distribution</b>	<b>Elimination</b>
<b>Paramètre physiologique lié au compartiment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pH intestinal</li> <li>▪ Temps de transit intestinal</li> <li>▪ Surface d'absorption intestinale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Débit sanguin</li> <li>▪ Volume de l'organe</li> <li>▪ Perméabilité du tissu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Débit sanguin</li> </ul>
<b>Paramètre lié au médicament</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taille de particules</li> <li>▪ Caractère hydrophile ou lipophile</li> <li>▪ Formulation galénique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Charge ionique de la substance</li> <li>▪ Liaison aux protéines plasmatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Affinité enzymatique</li> <li>▪ Caractère lipophile, charge ionique</li> </ul>

➔ Les différences pharmacologiques entre les populations adulte et pédiatrique sont nombreuses et ne sont pas en encore totalement identifiées. La diversité de la population pédiatrique est elle-même une source de complexité importante, bien que des sous-groupes d'âge aient été distingués. L'adaptation de la dose d'un médicament entre un adulte et un enfant est dorénavant une nécessité généralement admise et les méthodes de calcul ont été améliorées grâce aux progrès technologiques. Toutefois, il reste encore des domaines à étudier pour mieux appréhender la spécificité d'un patient pédiatrique en général par rapport à l'adulte mais également pour mieux connaître ses caractéristiques pharmacologiques (dont génétiques) en tant que patient unique, à l'instar de la tendance scientifique permettant d'aller vers l'individualisation des thérapies.

## **2 Réglementations pédiatriques : rationnel et exigences actuelles**

### **2.1 Absence de médicaments pédiatriques spécifiques**

#### **2.1.1 La cause : des besoins médicaux non satisfaits**

Selon des études rapportées par l'EMA en 2007 [73], plus de 50 % des médicaments utilisés chez l'enfant au sein de l'Union Européenne ont uniquement été étudiés chez l'adulte, sans forcément concerner la même indication ni parfois la même pathologie.

Le constat est donc sans appel : beaucoup de médicaments prescrits pour l'enfant ne reposent donc pas sur des données de développement spécifiques à cette population. C'est pourquoi il y a peu de mentions sur l'usage pédiatrique dans les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et des médicaments sont mentionnés par défaut comme étant « réservés à l'adulte », sans savoir si cela est dû à une contre-indication documentée, à une indication ne concernant pas la population pédiatrique ou à l'absence de données pour cette population.

Ce manque de médicaments approuvés pour la pédiatrie a été analysé et est régulièrement suivi par les agences réglementaires internationales, qui éditent des listes de médicaments prioritaires pour lesquels les laboratoires pharmaceutiques devraient fournir plus de données et lancer plus d'investigations. L'annexe 3 donne l'exemple de recommandations établies pour la classe thérapeutique des anti-infectieux.

#### **2.1.2 Les conséquences : des pratiques inadaptées, de la prescription à l'administration**

##### ***2.1.2.1 Utilisation de spécialité hors AMM***

De façon générale, l'utilisation d'une spécialité hors AMM renvoie à un usage différent de celui énoncé par les mentions officielles de l'AMM (ainsi que du RCP et de la notice d'utilisation associés). A titre d'exemple, les différences peuvent résider dans :

- l'indication thérapeutique
- la posologie
- le mode d'administration
- les mises en garde relatives à des populations particulières (femme enceinte, enfants) ou en cas de co-morbidités
- les instructions d'utilisation.



Concernant la **prescription**, il n'est pas illégal de prescrire hors AMM dès lors qu'il n'y a pas d'alternative médicamenteuse appropriée (i.e. une spécialité avec une AMM ou avec une ATU<sup>1</sup>).

En France, la loi dite du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (version modifiée du 10 août 2014 [74]), précise que cela est possible à condition :

- « *qu'une recommandation temporaire d'utilisation {RTU} établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sécurise l'utilisation de cette spécialité dans cette indication ou ces conditions d'utilisation*
- *et que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient* »
- que le prescripteur en informe le patient et porte sur l'ordonnance la mention « prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou « prescription sous recommandation temporaire d'utilisation », le cas échéant.

La **RTU** (Recommandation Temporaire d'Utilisation) est un dispositif mis en place par l'ANSM pour encadrer l'utilisation « hors AMM » afin de sécuriser l'emploi du médicament concerné. Elle prévoit notamment l'obligation de suivi des patients par le laboratoire propriétaire du médicament.

Une fois établie, elle mentionne [75]:

- « *l'indication dérogatoire ;*
- *la posologie et le mode d'administration,*
- *des précautions d'emploi, mises en garde ou contres indications spécifiques*
- *les effets indésirables,*
- *le classement de la spécialité si la RTU implique qu'il diffère de celui indiqué dans l'AMM,*
- *sa durée de validité (3 ans maximum, renouvelable). »*

En l'absence de cette éventuelle RTU, pour l'indication ou les conditions d'utilisation concernées, la prescription hors AMM n'est rendue possible que si « *le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.* »

---

<sup>1</sup> Le cas de la prescription sans AMM mais par d'autres dispositifs (ATU) mis en place en France sera évoqué dans la section suivante.

D'après un travail de thèse réalisé auprès de médecins généralistes en 2013 [76], la liberté de prescription et le devoir de répondre aux besoins cliniques du patient priment devant les aspects réglementaires, qui, bien qu'acceptés et respectés, sont décrits comme manquant parfois de flexibilité.

Le recours à la prescription hors AMM est donc employé devant la nécessité de proposer une solution thérapeutique au patient majoritairement en l'absence d'alternative explicite. Il est également noté qu'en pratique, pour ce faire, les prescripteurs se basent sur des informations relevant de sources variées telles que : formations continues, publications des autorités de santé, revues médicales ou encore « consensus de confrères spécialisés ». Les supports d'argumentation nécessaires à la décision médicale de prescrire hors AMM semblent donc assez difficiles à obtenir de façon univoque et explicite.

Ainsi, la prescription d'une spécialité hors AMM est un exercice pratiqué face au besoin réel mais qui relève d'une décision délicate car manquant de supports fiables universels, mettant alors en lumière la problématique de l'absence de médicament avec AMM.

Les autres étapes de la chaîne du médicament sont aussi impactées et concernées [77]. L'acte de **dispensation** par un pharmacien est un exercice également délicat lorsqu'il faut analyser et délivrer une prescription hors AMM.

En officine de ville, la difficulté est d'identifier la situation hors AMM, ce qui n'est pas toujours évident si la mention n'est pas portée sur l'ordonnance. Il faut ensuite délivrer les conseils au patient par rapport à cette situation exceptionnelle.

A l'hôpital, où les prescriptions hors AMM sont plus fréquentes qu'en ville, les ordonnances ne mentionnent pas toujours qu'il s'agit d'une prescription hors AMM mais des protocoles internes peuvent être mis en place pour standardiser des cas fréquents, afin de sécuriser au mieux l'utilisation du produit hors AMM.

Quant il y a lieu de réaliser une **préparation** du médicament, les cas de prescription hors AMM peuvent donner lieu à des situations à risque potentiel d'erreur (malgré la nécessité et le bien-fondé de ces décisions thérapeutiques). A l'hôpital, les étapes de déconditionnement et de manipulation sont les sources majeures de risque (confusion entre médicaments déconditionnés, dilutions à effectuer, calculs de dose, absence de matériel adapté pour les très petites doses). Lorsque le patient (ou un proche dans le cas d'enfants) doit lui-même effectuer des étapes de préparation à la maison, d'autres sources d'erreur de manipulation peuvent apparaître, notamment s'il faut couper, broyer, mélanger le médicament à un véhicule d'administration.

Enfin l'**administration** d'un médicament hors AMM se trouve aussi affectée, pouvant causer des situations délicates faute de meilleure option (ex : injection IV difficile en néonatalogie, manque de forme galénique adaptée chez des enfants n'ayant pas la capacité de déglutir des gélules,...).

#### **2.1.2.2 Utilisation de spécialité n'ayant pas d'AMM**

Les préparations magistrales (réalisées extemporanément, pour un patient donné), officinales (selon protocoles enregistrés à la Pharmacopée ou au formulaire national) et hospitalières (en l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée) n'ont pas d'AMM en soi. Les préparations hospitalières doivent toutefois être périodiquement déclarées à l'ANSM. Les médicaments utilisés dans le cadre d'essais cliniques n'ont pas d'AMM non plus, étant par définition à une étape antérieure dans le développement de la spécialité concernée.

En France, il existe deux autres statuts, différents de l'AMM mais qui permettent de garantir un certain encadrement réglementaire. Il s'agit de l'ATU et de la RTU.

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) permet l'utilisation exceptionnelle d'une spécialité selon la triple condition définie par l'ANSM [78]:

- *« les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares,*
- *il n'existe pas de traitement approprié,*
- *leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ».*

On distingue deux cas :

- **l'ATU de cohorte**, qui constitue une « pré-AMM » délivrée pour un groupe de patients définis, comme l'explique l'ANSM :
  - *« concerne des médicaments dont **l'efficacité et la sécurité d'emploi** sont fortement présumées,*
  - *s'adresse à un **groupe ou sous-groupe de patients** traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations,*
  - *est délivrée à la **demande du titulaire des droits d'exploitation**, qui a déposé ou s'est **engagé à déposer une demande d'AMM** dans un délai fixé. »*

*Exemple : Cystadrops® (chlorhydrate de cystéamine à 0,55%), indiqué comme traitement des dépôts cornéens de cystine dans la cystinose chez les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans [79].*

- **l'ATU nominative**, établie pour un seul patient donné
  - s'adresse à **un seul patient** nommément désigné et **ne pouvant participer à une recherche biomédicale**,
  - concerne des médicaments dont le **rapport efficacité/sécurité** est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.
  - est délivrée **à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur** dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient

*Exemple* : Crizotinib, ayant une AMM pour la forme gélule, chez l'adulte, indiqué pour le cancer du poumon non à petites cellules. Une ATU est dorénavant en place pour les nourrissons et enfants, sous forme de solution buvable [80].

### **2.1.2.3 Une ampleur et des risques difficiles à quantifier**

Si le manque de spécialités pédiatriques est incontestable, il demeure difficile à estimer à grande échelle. Diverses études ont tenté de quantifier le phénomène d'utilisation de spécialités hors AMM, à l'image de l'initiative réalisée à échelle européenne par l'EMA [81]. Cette enquête parue en 2010 a collecté des données sur tout type d'utilisation de spécialité en pédiatrie (usage dans le cadre de l'AMM/ du RCP d'une spécialité autorisée ou en dehors, usage de spécialités non autorisées) au sein de chaque pays membre de l'Union Européenne.

A titre informatif, on pourra présenter les résultats communiqués **pour la France**. Les données concernaient une population de patients âgés de 6 mois à 5 ans, pour qui une prescription a été réalisée durant la période de Juillet à Décembre 2008, dans un cadre hospitalier ou communautaire.

La valeur de 25,7 % a été avancée concernant la prescription hors AMM. En sachant que les bases de données utilisées n'étaient pas exhaustives et ne différenciaient pas les sous-groupes d'âge, cette valeur n'est pas à considérer comme une référence absolue mais uniquement à titre indicatif.

D'autre part, cette enquête a pu mettre en lumière les 10 principes actifs les plus prescrits hors AMM pour les voies orales et IV, en contexte hospitalier (sur la période indiquée précédemment), comme décrit dans le Tableau IV:

**Tableau IV : Principes actifs les plus prescrits hors AMM en pédiatrie, à l'hôpital (France, 2008)**

Voie Orale	Voie IV
Lanzoprazole	Pantoprazole
Acide folique	Albumine
Fumarate ferreux	Kétoprofène
Calcium (carbonate) et vitamine D3	Métopimazine
Amphotéricine B	Phloroglucinol
Triméthoprim- Sulfaméthoxazole	Infliximab
Nifédipine	Ranitidine
Acide ursodésoxycholique	Amoxicilline + acide clavulanique
Enalapril (maléate)	Métoclopramide
Prednisolone	Kétamine

**A échelle européenne**, les principes actifs ayant été rapportés dans cette étude comme étant utilisés hors AMM, se répartissent dans les classes thérapeutiques suivantes, comme relaté par le Tableau V :

**Tableau V : Principales classes thérapeutiques prescrites hors AMM en pédiatrie (UE, 2008)**

Classes thérapeutiques	Sous-groupes essentiellement concernés
<b>Anti-arythmiques</b>	
<b>Anti-hypertenseurs</b>	Bêta-bloquants Inhibiteurs du système rénine-angiotensine
<b>Inhibiteurs de la pompe à proton</b>	
<b>Anti-H2</b>	
<b>Anti-asthmatiques</b>	

Classes thérapeutiques	Sous-groupes essentiellement concernés
<b>Anti-dépresseurs</b>	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine  Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
<b>Contraceptifs oraux</b>	
<b>Anti-infectieux</b>	Macrolides  Bêta-lactamines associés à un inhibiteur de bêta-lactamase  Carbapénèmes
<b>Glucocorticoïdes</b>	Dexaméthasone

De façon générale, cette enquête a mis en lumière que l'utilisation de spécialité hors AMM concernait aussi bien les voies d'administration orale que parentérale et ce, autant à l'hôpital qu'en ville. Une certaine hétérogénéité est cependant notée entre les pays membres de l'UE, à cause d'habitudes de prescription variables et de statuts réglementaires parfois différents.

Un élément commun important à retenir est que le phénomène a une ampleur considérable pour les très jeunes patients, décroissant ensuite avec l'âge de l'enfant. Ainsi, les plus exposés sont les nouveau-nés et surtout les prématurés, pour qui le taux de prescription hors AMM peut atteindre 90 % selon cette enquête.

Les conséquences de ces pratiques en termes de **risque accru de survenue d'évènements indésirables** restent compliquées à chiffrer.

Un premier document publié par l'EMA en 2004 [4], fait état d'un lien entre prescription hors AMM et augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables au sein de la population pédiatrique. Les données peuvent être obtenues par deux voies :

- informations rapportées a posteriori par des organismes de pharmacovigilance
- données collectées lors d'études prospectives.

Si cette dernière méthode permet un suivi avantageux par rapport à la première option, les retours d'effets indésirables liés à une prescription hors AMM restent largement insuffisants.

Des études sur des petits échantillons de population, souvent à l'hôpital mais aussi en ville (exemple présenté en [82]), se font plus nombreuses pour contribuer à pallier ce manque.

→ Bien que probablement sous-estimé, l'impact de la prescription de spécialité hors AMM au sein de la population pédiatrique est incontestable et a largement contribué à l'initiation de réglementations et de recommandations internationales pour améliorer la situation.

## 2.2 Réglementation régie par la FDA

### 2.2.1 Historique

Les Etats-Unis furent les précurseurs en matière de législation sur les médicaments.

En **1906**, le système réglementaire et la future agence, que l'on connaît sous le nom actuel de FDA, sont établis grâce au *Pure Food & Drugs Act* [83] qui offre, pour la première fois au sujet des denrées alimentaires et des médicaments, un cadre protégeant les consommateurs.

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, les amendements se sont multipliés pour renforcer les textes en vigueur, souvent hélas au décours d'incidents sanitaires graves (scandales causés par l'élixir sulfamidamide en 1938 et par la thalidomide en 1962). C'est notamment suite à ce dernier événement catastrophique que les populations spécifiques (enfants, femmes enceintes) ont été considérées. Des études de sécurité et d'efficacité sont dorénavant demandées avant commercialisation d'un médicament en échange d'une période d'exclusivité sur le marché.

A la fin des années 1970, la prise de conscience de la singularité des patients pédiatriques commence alors à se faire plus importante.

En **1997**, le *FDA Modernisation Act* entre en vigueur après approbation du Congrès américain [84]. Il s'agit d'une mesure incitative visant à accorder 6 mois supplémentaires d'exclusivité (protection sur le marché) pour une spécialité donnée, à condition que le laboratoire pharmaceutique réalise des études préalables spécifiquement dans la population pédiatrique, sur requête de la FDA.

En **2002**, cette mesure est renouvelée pour 5 ans et porte désormais le nom de *BPCA (Best Pharmaceuticals for Children Act)* [85].

En **2003**, le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) est adopté par le Congrès américain [86]. Reprenant une initiative présentée mais rejetée en 1997, ce texte prévoit d'obliger les laboratoires pharmaceutiques à réaliser des études pédiatriques documentées pour :

- toute demande de mise sur le marché d'une nouvelle spécialité
- toute modification d'AMM d'une spécialité déjà approuvée (forme galénique, posologie, voie d'administration, etc.).

En 2007, le BPCA et le PREA sont renouvelés à nouveau pour 5 ans.

En **2012**, ils sont reconduits de façon permanente dans la législation américaine grâce au *FDA Safety and Innovation Act* [87].

### 2.2.2 Exigences actuelles

Il y a donc principalement deux textes de législation en vigueur pour le marché américain : le BPCA et le PREA.

La différence majeure entre les deux est le caractère obligatoire ou non.

Ainsi, dans le cadre du **PREA**, le laboratoire pharmaceutique se doit de fournir à la FDA des études pédiatriques pour la spécialité pour laquelle il demande une AMM et ce, pour une application précise (indication, forme galénique, posologie, voie d'administration). Il est important de noter que cela ne concerne pas uniquement les demandes d'AMM pour des médicaments destinés aux enfants. Il n'y a pas de mesure incitative en guise de « récompense », par contre, le médicament ne peut pas être autorisé en l'absence de ce dossier pédiatrique (appelé *Pediatric Study Plan*). Dans ce dernier, le laboratoire y décrit les études pédiatriques (pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, efficacité et sécurité) qu'il prévoit de réaliser et dans quelles dispositions (études spécifiquement faites chez des enfants ou résultats extrapolés de la population adulte, études par tranche d'âge ou non).

Deux exceptions à la règle existent toutefois :

- une dérogation : si la conduite d'études pédiatriques n'est pas pertinente au vu de l'application visée (exemple : cancer de la prostate)
- un report : sous certaines circonstances, un délai peut être accordé au laboratoire, afin de reporter la réalisation d'études pédiatriques pour ne pas retarder la mise sur le marché du médicament à destination de la population adulte par exemple.

Le **BPCA** est une mesure non obligatoire, qui a pour but d'inciter à la conduite d'études au sein de la population pédiatrique afin d'étendre les connaissances scientifiques sur un sujet lié au futur médicament en question. Cela ne se limite pas à l'application visée par la demande d'AMM.



Le processus est initié par un comité pédiatrique qui transmet ses recommandations à la FDA. A son tour, la FDA communique cette requête d'études complémentaires (appelées *Written Requests*) au laboratoire. Si ce dernier accepte et selon la pertinence des résultats obtenus, la FDA accorde alors l'extension d'exclusivité pour 6 mois supplémentaires. S'il refuse, la requête peut être éventuellement transférée à des organismes de recherche, sous réserve qu'un financement soit possible.

Afin de compléter le document présenté en annexe 4 (en anglais, [88]), le Tableau VI résume les différences et similitudes entre les 2 textes :

**Tableau VI : Différences et similitudes entre BPCA et PREA**

	BPCA	PREA
<b>Historique législatif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Première initiative en 1997</li> <li>▪ Renouvelé en 2002 pour 5 ans</li> <li>▪ Renouvelé en 2007 pour 5 ans</li> <li>▪ Acté de façon permanente en 2012</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Première initiative en 2003</li> <li>▪ Renouvelé en 2007 pour 5 ans</li> <li>▪ Acté de façon permanente en 2012</li> </ul>
<b>Initiateur du processus</b>	<p>La FDA</p> <p>Elle émet une requête d'études au laboratoire, sur recommandation d'un comité pédiatrique.</p>	<p>Laboratoire pharmaceutique</p> <p>Il doit fournir un dossier à la FDA, contenant des études pédiatriques à réaliser en vue de la demande d'AMM.</p>
<b>Caractère obligatoire ou non</b>	<p>Facultatif</p> <p>Le laboratoire peut refuser la requête. Visée incitative uniquement</p>	<p>Obligatoire</p> <p>Exceptions possibles par dérogation ou report (délai)</p>
<b>« Récompense »</b>	6 mois supplémentaires d'exclusivité sur le marché	Aucune

	BPCA	PREA
<b>Documentation relative</b>	« Written Requests »	« Pediatric Study Plan »
<b>Date butoir</b>	Aucune	A soumettre avant la fin de la phase II du développement  (avant la fin de la phase I dans le cas de pathologies sévèrement invalidantes ou engageant le pronostic vital)
<b>Principes actifs d'origine biologique inclus ?</b>	Oui	Oui
<b>Limité à l'indication souhaitée chez l'adulte ?</b>	Non, le champ d'application des études scientifiques menées peut être étendu	Oui (comme décrit dans la demande d'AMM)
<b>Mention d'études pédiatriques (étiquette et notice)</b>	Oui, si les études ont été réalisées	Oui

## 2.3 Réglementation régie par l'EMA

### 2.3.1 Historique

La réglementation au sein de l'Union Européenne a été mise en place plus tardivement qu'aux Etats-Unis.

En **1965**, une première directive européenne (Directive 65/65/CEE [89]) incita les Etats membres à un « rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments » afin d'éliminer les « disparités entre les différents dispositifs nationaux » entravant le marché commun. Si la démarche d'harmonisation est mise en œuvre, il n'est encore pas question d'une considération spéciale pour la population pédiatrique.

En **1995**, l'EMA a été créée et a été désignée par l'acronyme EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) jusqu'en 2004. Sa mission principale est d'évaluer les dossiers de demande d'AMM à destination du marché européen.

En **1997**, la Commission Européenne et l'EMA organisèrent une discussion entre experts au sujet des médicaments pédiatriques, mettant alors en lumière le manque d'informations spécifiques et le besoin de renforcer la législation en vigueur [73].

Différentes missions pluridisciplinaires de consultation se succédèrent alors, dont certaines furent pilotées par la France, siégeant par ailleurs à la présidence de l'UE entre juillet et décembre 2000. **Le 14 décembre 2000**, le conseil des ministres de la Santé de l'UE adopta une première résolution qui constatait, d'une part, les difficultés communes des Etats membres à développer des médicaments pédiatriques et d'autre part, que les médicaments utilisés chez l'enfant n'ont majoritairement pas été étudiés/évalués spécifiquement dans cette population. En conséquence, le texte incitait les Etats membres à mettre en place des mesures pour combler ce manque [90].

Plusieurs documents de réflexion furent ensuite publiés, pour aboutir à l'entrée en vigueur en **janvier 2007** du **règlement 1901/2006** (et de son amendement 1902/2006), dit « règlement pédiatrique » [91]. Il s'agit du texte fondateur qui est à l'origine des exigences réglementaires actuelles.

## **2.3.2 Réglementation actuelle à destination du marché européen**

### **2.3.2.1 Objectifs et généralités**

A l'image des mesures initiées aux Etats-Unis, le règlement pédiatrique adopté par l'UE est basé sur un modèle qui combine des obligations légales dans le cadre de la demande d'AMM et des « récompenses » qui se traduisent par une extension de la période d'exclusivité sur le marché.

Comme l'EMA l'a présenté dans le document phare « *Better medicines for children* » [92], l'objectif majeur de cette réglementation est d'améliorer la santé des enfants au sein de l'UE en mettant en œuvre les processus suivants :

- « *faciliter le développement et la disponibilité des médicaments pour les enfants de 0 à 18 ans,*
- *s'assurer et garantir que les médicaments à usage pédiatrique soient d'un niveau de qualité élevé, aient bénéficié de recherches éthiquement correctes et aient été autorisés de façon appropriée,*

- *améliorer la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments à usage pédiatrique »*

Tout ceci devant être accompli sans :

- « *soumettre inutilement les enfants à des essais,*
- *ni retarder l'autorisation du médicament à destination de la population adulte ».*

A cette fin, il est exigé que le laboratoire, demandant l'AMM auprès de l'EMA, fournisse sa stratégie de développement (études prévues et planning associé) concernant la population pédiatrique : c'est ce que l'on appelle le **PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique)**.

Une fois validé, le PIP représente **un engagement contractuel à portée légale.**

### 2.3.2.2 Acteurs impliqués

A l'origine du processus, se trouve le demandeur d'AMM (laboratoire pharmaceutique).

Du côté de l'EMA, plusieurs comités existent dans ce cadre, dont :

- **le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)**
- **le PDCO (Paediatric Drug Committee)**
- le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) pour les médicaments dits « orphelins »
- le CAT (Committee for Advanced Therapies) pour les traitements innovants, basé sur le génie génétique et cellulaire

Dans le cas des médicaments pédiatriques, les comités principaux sont le PDCO et le CHMP. Ce sont des comités d'experts reconnus dans une discipline donnée. Afin de clarifier leurs rôles respectifs, le Tableau VII détaille et compare leurs différences :

**Tableau VII : Prérogatives comparées du CHMP et du PDCO**

	CHMP	PDCO
<b>Mission principale</b>	Préparer les opinions sur les questions liées aux médicaments à usage humain	Evaluer et donner une opinion sur les PIP (incluant les demandes éventuelles de dérogation et/ou de report)
<b>Peut se prononcer sur la délivrance finale</b>	Oui	Non

	CHMP	PDCO
<b>d'AMM ?</b>		
<b>Composition du comité</b>	1 président 1 membre (+ 1 suppléant) pour chacun des 28 Etats membres 1 membre (+ 1 suppléant) pour l'Islande et pour la Norvège Jusqu'à 5 experts scientifiques selon les besoins de la séance	1 président 5 membres du CHMP (+ 5 suppléants) 1 membre (+ 1 suppléant) pour chacun des 28 Etats membres, non déjà représenté parmi les 5 cités ci-dessus 3 membres (+ 3 suppléants) choisis parmi des professionnels de santé  3 membres (+ 3 suppléants) choisis parmi des représentants d'associations de patients
<b>Qui nomme les membres du comité ?</b>	Les Etats membres de l'UE et l'EMA	Les Etats membres de l'UE et le CHMP
<b>Durée de mandat</b>	3 ans	3 ans

### 2.3.2.3 Champ d'application, reports et dérogations

De façon générale, un PIP est nécessaire pour toute nouvelle demande d'AMM, en plus des exigences historiques du dossier d'AMM, afin de prévoir également des études sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament pour tous les sous-groupes de la population pédiatrique (qui sont les suivantes, pour rappel) :

- 0-27 jours
- 1-23 mois
- 2-11 ans
- 12-18 ans.

Dans le cas de médicaments ayant déjà une AMM, un PIP ne sera demandé que si le demandeur souhaite modifier l'autorisation initiale exclusivement pour les motifs suivants [93]:

- nouvelle indication (même si elle ne concerne que les adultes)
- nouvelle forme pharmaceutique
- nouvelle voie d'administration.

Le type de médicament peut être une entité chimique, biologique, un vaccin ou encore un produit dit de « thérapies innovantes » (thérapies génique et cellulaire somatique, produit issu de génie cellulaire ou tissulaire).

Les médicaments génériques, les produits homéopathiques et traditionnels à base de plantes sont exclus de cette obligation réglementaire.

### **Dérogations**

Des dérogations complètes ou partielles (i.e. uniquement pour certaines tranches d'âge) peuvent être concédées pour les raisons suivantes :

- ❖ le médicament est considéré inefficace ou non sûr dans tout ou partie de la population pédiatrique
- ❖ le médicament est destiné pour des pathologies qui prévalent chez l'adulte uniquement
- ❖ le médicament ne représente pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements pédiatriques existant.

Cela peut être valable pour le médicament concerné (à la demande du laboratoire, d'après preuves scientifiques documentées) ou pour des indications thérapeutiques définies. Ainsi, selon la liste officielle établie par l'EMA [94], on peut mentionner les exemples des pathologies suivantes qui sont exemptées de PIP:

- maladie d'Alzheimer
- dégénérescence maculaire liée à l'âge
- adénocarcinome colorectal
- hyperplasie bénigne de la prostate.

### **Reports**

Une ou plusieurs études décrites dans le PIP peuvent bénéficier d'un report si elles ne peuvent pas être initiées ou terminées avant la soumission de la demande d'AMM pour les adultes, sous réserve de justification solide, dans les cas où [93]:

- « il est jugé comme approprié de mener les études chez l'adulte avant d'initier celles au sein de la population pédiatrique,
- les études pédiatriques requerront plus de temps que celles chez l'adulte, risquant alors de retarder la mise sur le marché du médicament pour cette population. »

#### *2.3.2.4 Contenu d'un Plan d'Investigation Pédiatrique*

Le document principal du PIP est composé de plusieurs parties distinctes, comme résumé ci-après (non exhaustif):

A. Informations générales

- Coordonnées du demandeur
- Nom et type de principe actif, cible pharmacologique
- Date de soumission du dossier d'AMM

B. Développement du produit

- Exposé des similitudes et différences entre les différentes populations
- Méthodes actuelles de diagnostic, prévention et traitement
- Présence d'un bénéfice thérapeutique significatif

C. Requête pour une dérogation

D. Plan proposé

- Stratégie globale et mesures détaillées sur les études prévues
- Stratégie de formulation\*
- Chronologie prévisionnelle de la réalisation des études

E. Requête pour un report

F. Annexes

*\*Note*: la stratégie de formulation doit évaluer la pertinence d'une forme pharmaceutique pédiatrique spécifique (voire différente selon les tranches d'âge), la nécessité éventuelle de restreindre la présence de certains excipients (en raison de toxicité éventuelle) et l'indication de dispositifs spécifiques pour administrer le médicament.

#### *2.3.2.5 Processus d'évaluation et récompenses*

Le PIP est, dans un scénario où tout se déroule positivement, successivement soumis, évalué (contenu du plan), accepté et vérifié (réalisation des engagements). Enfin, après la mise sur le marché, la récompense est accordée.

Le **processus d'évaluation** PIP est composé de plusieurs étapes consistant à fournir des informations au PDCO et à répondre à des demandes d'éléments complémentaires en conséquence. Ces processus sont détaillés dans des procédures officielles de l'EMA [95]. Dans un but de simplification, la Figure 10 ci-après en synthétise les principaux jalons.

Typiquement, il y a une phase préparatoire puis la procédure débute une fois la soumission du PIP validée. S'ensuit une première phase d'évaluation et d'échanges au bout de laquelle le PDCO peut adopter une opinion finale sur le PIP ou demander des changements dans le PIP initial (modifications d'éléments majeurs). Dans ce dernier cas, il y a alors un nouveau cycle d'échanges entre le PDCO et le demandeur pour finalement aboutir à l'adoption par le PDCO d'une opinion finale sur le PIP. Enfin, après consultation de cette opinion, l'EMA délivre sa décision finale.

Une fois le PIP accepté, les mesures spécifiquement décrites dans le PIP sont réalisées, en parallèle des études de Phase II et III.

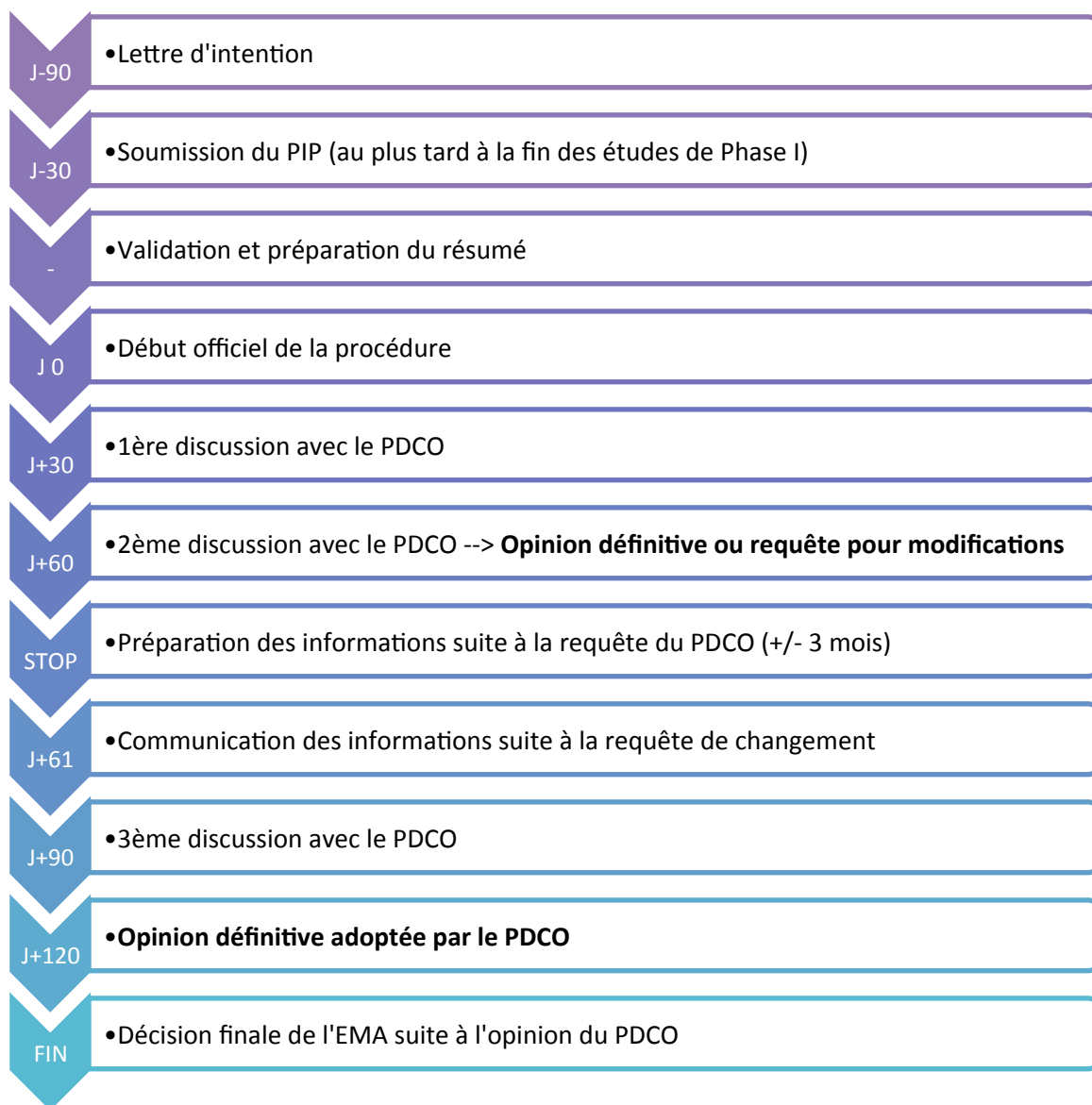
**Avant l'octroi de l'AMM**, une dernière étape a lieu : il s'agit de **vérifier** (« *compliance check* ») les engagements inscrits dans le PIP, c'est-à-dire que le demandeur doit avoir conduit les études et mesures convenues et ce, dans les délais annoncés [96].

Cette vérification peut être totale ou partielle (si des reports ont été accordés pour certaines études). Elle a lieu en même temps que la validation réglementaire de l'AMM générale sauf si le laboratoire en fait la demande de façon anticipée (option recommandée). Un délai de 60 jours est possible pour répondre à des demandes d'informations complémentaires qui auraient été identifiées durant le processus de vérification.

**Si le PDCO considère que l'issue finale de la vérification n'est pas satisfaisante, l'EMA ne délivrera pas l'AMM.** Dans tous les cas, les résultats de ces processus sont publiés sur le site de l'EMA.

Dans le cas où l'AMM a été accordée avec un PIP comprenant des reports, le propriétaire de l'AMM doit annuellement présenter l'avancement des mesures différées qu'il s'est engagé à réaliser.





**Figure 10 : Processus simplifié d'évaluation du PIP**

Enfin, après l'octroi de l'AMM, une « **récompense** » est accordée une fois que les conditions suivantes sont satisfaites [96]:

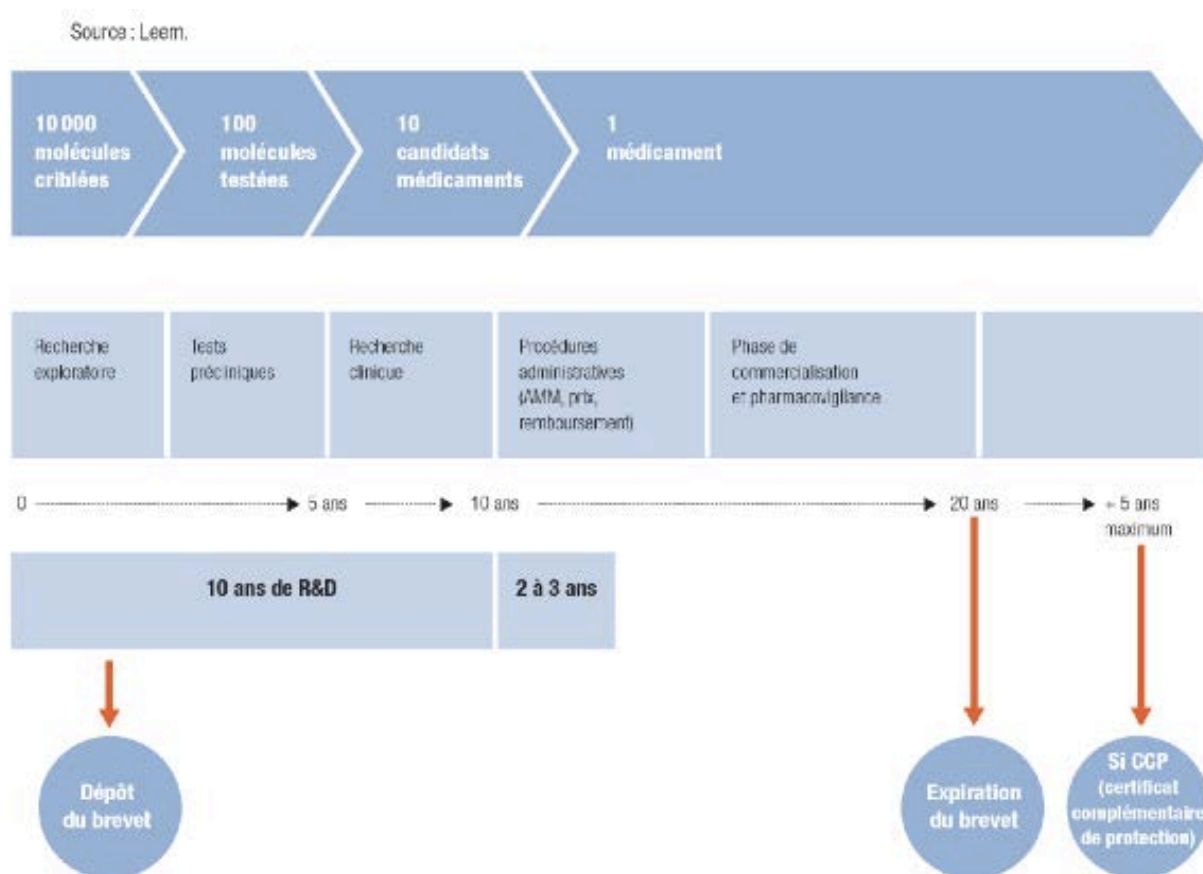
- « le demandeur a tenu les engagements du PIP,
- le résumé des caractéristiques du produit et s'il y a lieu, la notice et l'emballage, reflètent les résultats des études menées,
- l'AMM mentionne que l'autorisation est liée à un PIP approuvé,
- le médicament est autorisé sur le marché dans tous les Etats membres de l'UE ».

Cela consiste à **prolonger la durée du Certificat Complémentaire de Protection d'une durée de 6 mois.**

Comme le décrit la Figure 11 réalisée par le Leem [97], un brevet est déposé dans la phase de recherche du médicament et permet de protéger l'invention pour une durée de 20 ans (comme pour toute invention dans un domaine autre que pharmaceutique). Les études de R&D durant en moyenne 10 ans, la moitié de la durée de protection industrielle (et donc de possible monopole d'exploitation) est déjà écoulée lorsque l'AMM est obtenue.

Une initiative européenne de 2009 a pris en compte cette réalité et, pour continuer à encourager l'innovation, le certificat complémentaire de protection a été créé afin d'accorder au maximum 5 ans supplémentaires avant que les droits ne tombent dans le domaine public. C'est cette durée additionnelle (non systématique) qui est concernée par la « récompense » pour conduite de PIP.

Ainsi, pour la validation d'un médicament avec réalisation d'un PIP classique, le Certificat Complémentaire de Protection peut avoir une durée maximale de 5 ans et demi.



**Figure 11 : Développement d'un médicament et protection industrielle**

### 2.3.2.6 Cas particuliers

Le processus décrit précédemment représente le cas général mais certaines spécificités existent, notamment :

- la présence de PIP « standardisés » pour certaines indications ou classes thérapeutiques
- le cas des médicaments dits orphelins
- une mesure incitative pour les médicaments en fin de cycle de vie (déjà sur le marché et dont les droits d'exploitation ne sont plus protégés).

Tout d'abord, notons qu'il existe des recommandations spécialement conçues pour faciliter et standardiser les soumissions de PIP dans les situations suivantes (documents consultables sur le site de l'EMA [98]):

- rhabdomyosarcome
- leucémie aigue myéloïde
- extraits d'allergènes en vue d'une immunothérapie
- vaccins pandémiques grippe A H1N1
- vaccins trivalents diphtérie-tétanos-poliomyélite.

Par ailleurs, l'EMA a classé comme une catégorie à part les **médicaments « orphelins »**. Il s'agit d'un statut particulier qui est octroyé pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie rare, grave ou entraînant une menace pour la vie, dont la prévalence au sein de l'UE est inférieure à 5/ 10 000. Pour ces situations, peu de médicaments étaient développés car, à cause de la moindre prévalence des pathologies, les retours financiers ne parvenaient pas à contrebalancer l'ampleur des investissements requis. Ainsi ce statut s'accompagne de mesures incitatives comme une exclusivité d'exploitation, une assistance scientifique et technique et des exonérations de redevance d'évaluation de dossiers réglementaires. Dans ce cas, un PIP (ou demande de dérogation) est également soumis. Le propriétaire de l'AMM qui aura validé un PIP pourra alors bénéficier de 2 ans d'exclusivité commerciale, venant s'ajouter aux 10 années de monopole déjà prévues dans ce cas précis du statut « orphelin ».

Enfin, une dernière mesure associée au PIP du règlement pédiatrique est désignée par l'acronyme anglais **PUMA** (*Paediatric Use Marketing Authorisation*) [99]. Le but est d'encourager les études pédiatriques **pour des médicaments déjà sur le marché, dont les droits de propriété industrielle ne sont plus protégés** (incluant le certificat complémentaire de protection). Ainsi, il s'agit d'une **AMM uniquement destinée à la population pédiatrique** (totale ou certaines tranches d'âge).

Un PIP est nécessaire pour l'octroi de cette autorisation. Toutefois, certaines mesures sont autorisées (contrairement aux cas classiques de demande d'AMM) pour favoriser les demandes de PUMA : par exemple, la mise sur le marché européen par procédure centralisée est facilitée et il est permis aux demandeurs d'utiliser des données de produits déjà sous AMM sans en entraver les droits de protection.

La « récompense » accordée est de 10 ans de protection industrielle dont 8 ans de protection des données (issues des études pré-cliniques et cliniques notamment).

### 2.3.3 Réseaux d'expertise

Afin de soutenir ces initiatives de développement pédiatrique, l'EMA propose des services de conseils pour des questions scientifiques et/ou réglementaires.

De plus, des sessions (appelées « *Workshops* ») rassemblent régulièrement des experts d'un domaine donné (EMA, chercheurs, praticiens, industriels, parfois membres de la FDA). Il s'agit d'opportunités pour rassembler les retours d'expérience, synthétiser les dernières avancées médicales pour faire évoluer la réglementation ou proposer de nouvelles recommandations. Tous les comptes rendus de réunion sont mis en ligne sur le site de l'EMA.

Par ailleurs, un réseau appelé « Enpr-EMA » a été créé pour faciliter la collaboration entre industriels, chercheurs, associations de patients et centres cliniques dans et en dehors de l'UE afin d'encourager et d'encadrer la conduite d'essais cliniques pédiatriques [100]. Des comités d'expertise sont organisés régulièrement, comme les réunions pédiatriques de l'EMA. Une base de données en ligne recense également les entités membres du réseau afin de permettre aux intéressés de rechercher des contacts appropriés pour mener à bien leurs projets.

### 2.3.4 Réussites et perspectives d'amélioration

Depuis sa mise en place en 2006, le règlement pédiatrique a fait l'objet de divers questionnements quant à son efficacité.

En 2013, l'EMA a publié un bilan des 5 premières années de l'existence de cette réglementation [101], rappelant ses 3 objectifs principaux :

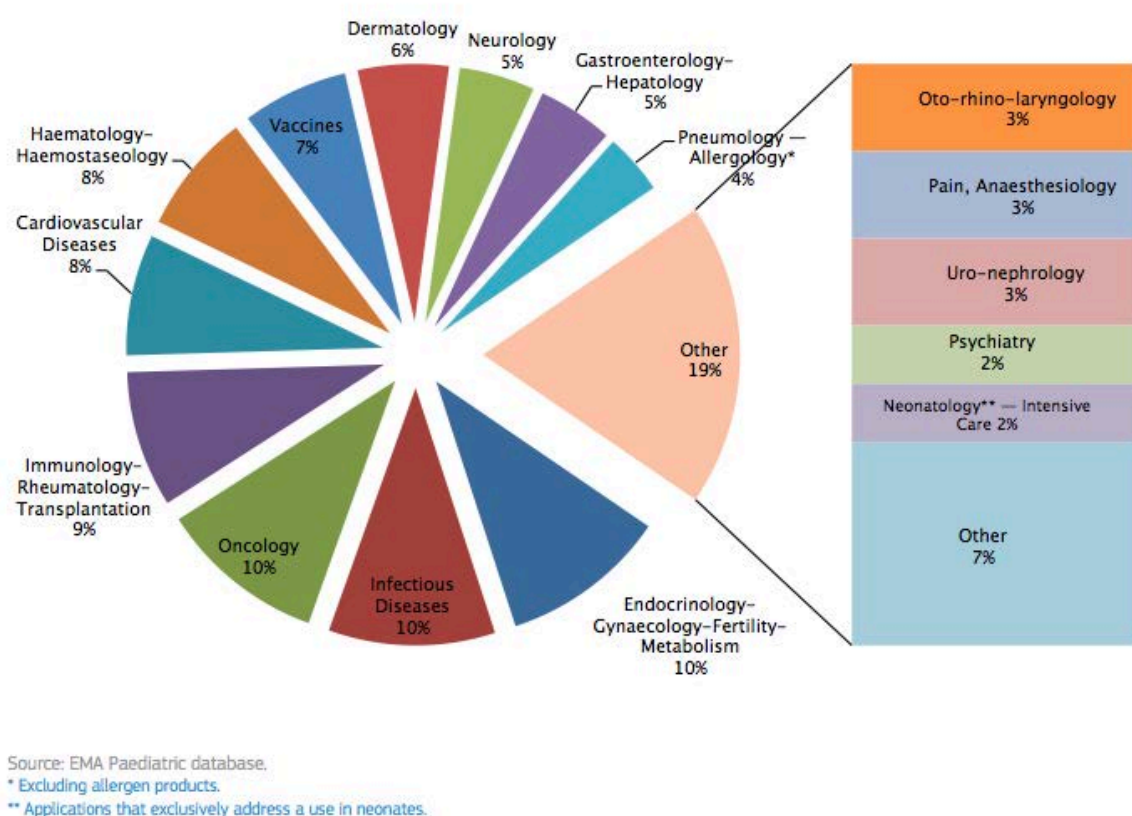
- assurer une R&D de qualité pour la population pédiatrique,
- garantir que la majorité des médicaments prescrits chez l'enfant soient spécialement autorisés pour une utilisation pédiatrique (incluant des formes galéniques et des formulations appropriées)
- rendre plus accessibles les informations sur les médicaments utilisés en pédiatrie.

L'EMA a rapporté avoir accepté plus de 600 PIP jusque fin 2012, répartis à 75 % pour des médicaments n'ayant pas encore d'AMM en UE et à 25 % pour des nouvelles indications de produits déjà approuvés.

La grande majorité des PIP a été modifiée par rapport au plan initial pour des raisons constatées lors du développement.

De plus, seulement une minorité des 600 PIP a abouti à une validation par l'EMA et donc à l'octroi de l'AMM, à la fois car certains demandeurs se sont rétractés (comme tout arrêt « possible » en cours de développement) et aussi car beaucoup d'études étaient encore en cours lors de la publication du bilan de l'EMA. Ce dernier donne notamment l'inventaire des médicaments ayant obtenu, par ce processus, une AMM comprenant une indication pédiatrique ou ceux ayant une AMM mais dont l'indication a été étendue ou modifiée pour la population pédiatrique.

Par ailleurs, la répartition des PIP par classes thérapeutiques est assez hétérogène, comme l'atteste la Figure 12 issue du rapport original [101]:



**Figure 12 : Répartition des PIP par domaine thérapeutique**

Notons toutefois que le nombre de PIP acceptés dans un domaine donné n'est pas « normé » par rapport à la demande existante ou à la prévalence des pathologies concernées.

De façon générale, le dispositif est une réussite dans le sens où il y a plus de transparence, grâce à des informations plus accessibles sur les médicaments et sur les essais cliniques pédiatriques. Une collaboration internationale entre les différents acteurs du processus a également été mise en place.

En outre, les industriels intègrent de plus en plus cette réglementation malgré certaines difficultés (notamment considérant que la majorité des PIP sont modifiés par rapport au plan initial). La mise sur le marché des médicaments pour l'adulte n'a globalement pas été affectée car il y a eu beaucoup de recours à des reports voire à des dérogations.

D'autre part, le dispositif a même été renforcé sur certains points avec, par exemple :

- la création du réseau EnprEMA évoqué précédemment pour faciliter les essais cliniques pédiatriques (2009)
- la mise en place plus fréquente de réunions d'experts par l'EMA et ses comités
- la possibilité, accordée à la Commission Européenne depuis 2012, d'infliger des pénalités financières aux industriels pour entorse au règlement pédiatrique.

Toutefois, certains bémols sont aussi pointés du doigt.

Concernant les médicaments orphelins, l'impact du règlement pédiatrique semble être moins important qu'attendu. Il faut préciser que le statut de médicament orphelin a été mis en place en 2000, bien avant le règlement pédiatrique. Selon une analyse menée en 2014 [102], le processus obligatoire de PIP a été bénéfique pour les maladies rares en terme de qualité d'informations, car cela a permis d'apporter plus de données relatives à la population pédiatrique durant le développement de ces médicaments orphelins. Mais du fait de la complexité de ces cas spécifiques et donc de la longueur des études requises, cela ne s'est pas encore traduit en chiffres, sans que l'on puisse en prédire l'évolution. Ainsi, en 2014, seulement un produit avait atteint la fin de son développement et aucun n'avait encore atteint le stade final permettant de bénéficier des 2 années supplémentaires d'exclusivité commerciale.

Quant au dispositif «PUMA », le constat est sans appel : seulement quelques demandes et deux médicaments ayant abouti à l'approbation finale par PUMA [103]:

- Hémangiol® (propanolol, solution buvable) pour le traitement des hémangiomes prolifératifs infantiles en 2014
- Buccolam® (midazolam, solution buccale) pour le traitement des crises convulsives aiguës prolongées en 2011.

Il semble que les chercheurs académiques ne s'engagent pas dans des processus réglementaires pour des médicaments déjà autorisés depuis des années. De leur côté, les industriels craignent que la récompense d'exclusivité commerciale accordée ne compense pas le risque que les prescripteurs continuent d'utiliser des médicaments concurrents malgré l'avènement du nouveau produit autorisé par PUMA.

Enfin, l'EMA concède que certains points n'ont pas pu être menés complètement. Ainsi, on pourra citer que certains désaccords législatifs persistent entre membres de la CEE (notamment les accords avec le Liechtenstein, l'Islande et la Norvège).

Sur un autre plan, des efforts restent à fournir pour mieux diffuser l'information à tous les professionnels de santé en aval de cette chaîne. Une attention particulière a été portée au manque de mise à jour de RCP de médicaments avec les « nouvelles » informations pédiatriques obtenues durant la conduite du PIP.

Par ailleurs, l'EMA a finalement renoncé à apposer un symbole spécifique pédiatrique sur les boîtes de médicament, jugeant le risque de confusion et de mauvaise interprétation trop important.

➔ Ainsi, si les agences réglementaires internationales ont beaucoup œuvré pour mettre en place des dispositifs spécifiques à la population pédiatrique afin d'améliorer leur prise en considération durant le développement des médicaments, leur réalisation pratique a révélé de nouveaux obstacles. Ces exigences poussent en effet les industriels à innover pour faire face à de nouveaux défis techniques, notamment pour élaborer des formulations sûres et appropriées à l'âge du jeune patient et des dispositifs d'administration adaptés aux faibles doses requises [104].

## 3 Formulations pédiatriques pour la voie orale : spécificités et optimisation de la palatabilité

La formulation est une étape majeure dans le développement pharmaceutique du futur médicament. Les obstacles techniques peuvent être nombreux quand il s'agit de transformer le principe actif en un produit fini à administrer au patient.

Cette partie sera consacrée à la voie orale uniquement, puisqu'il s'agit d'une des voies d'administration privilégiées dans la population pédiatrique.

### 3.1 Choix d'une forme galénique

Le choix d'une forme galénique est un point crucial du développement. Il doit tenir compte, d'une part, des données techniques du projet (propriétés physico-chimiques du principe actif, stratégie pharmacocinétique avec libération contrôlée éventuelle, viabilité commerciale) et d'autre part, de l'application finale visée, en considérant les contraintes cliniques liées à l'indication ou à l'âge du patient (par exemple : est-il en mesure d'avaler le médicament ?).

#### 3.1.1 Formes galéniques disponibles

Dans l'éventail des formes galéniques envisageables pour la voie orale, on retrouve une majorité de formes existant déjà pour la population adulte mais dont la pertinence peut être évaluée différemment pour une application pédiatrique, comme synthétisé dans des recommandations de l'EMA en 2006 et 2014 [105][106].

##### 3.1.1.1 Formes solides

##### Comprimé

Le comprimé est une forme relativement facile à produire permettant de délivrer une dose exacte, présentant une bonne stabilité à long terme et dont la surface peut être facilement recouverte pour masquer une éventuelle sensation désagréable (goût, texture). De plus, il permet d'envisager une stratégie de libération contrôlée pour limiter le nombre de prises et ainsi faciliter la pratique de traitements chroniques.

En revanche, son principal inconvénient est sa restriction aux patients en capacité de l'avaler. L'EMA a précédemment déconseillé cette forme aux enfants âgés de moins de 6 ans mais s'est rétractée par la suite, n'ayant pu valider à grande échelle ce seuil constaté dans certaines études isolées.



En 2011 [107], l'EMA évoquait des restrictions de taille selon l'âge du patient mais cela n'a pas été renouvelé dans la version actuelle :

- < 2 ans : comprimé non recommandé
- De 2 à 5 ans : dimension maximale du comprimé 3-5 mm
- De 6 à 11 ans : dimension maximale du comprimé 5-10 mm
- De 12 à 18 ans : dimension maximale du comprimé 10-15 mm

En marge du réflexe de déglutition, le comprimé peut être difficilement avalé à cause de sa taille ou de sa forme. Ainsi, pour les enfants, on recommande de développer des comprimés avec la taille la plus réduite possible. En cas d'impasse, à cause d'une dose à administrer trop élevée, on pourra penser à l'alternative prometteuse de systèmes multi-particulaires (mini-comprimés ou granules) [108].

### **Gélules**

Le cas des gélules est assez similaire à celui des comprimés, que ce soit des gélules à enveloppe dure ou molle. Le principal obstacle est la capacité du patient à ingérer la gélule par immaturité du réflexe de déglutition, par dysphagie liée à sa condition pathologique ou à cause d'une taille de gélule trop importante.

Par contre, les gélules sont assez faciles à fabriquer ou à personnaliser (couleur, marquage) et ne présentent peu ou pas de souci de palatabilité (texture, goût).

### **Systèmes multi-particulaires et poudres**

Selon certaines contraintes techniques (instabilité, dose importante requérant une taille de comprimé/gélule trop élevée), une alternative intéressante peut être envisagée grâce aux systèmes multi-particulaires (granules, micro-sphères, mini-comprimés, mini-pastilles) ou plus rarement, une poudre brute. Ces déclinaisons de formes solides peuvent être encapsulées dans une gélule ou administrées soit directement dans la cavité buccale, soit pré-mélangées avec une boisson ou de la nourriture.

### **Comprimés à croquer, oro-dispersibles et effervescent**

Les comprimés à croquer et oro-dispersibles sont plutôt faciles à administrer et ont l'avantage de ne pas nécessiter de liquide pour leur dissolution/dispersion. Ils sont donc pratiques à utiliser et sûrs à transporter. Cependant, cela nécessite qu'il n'y ait pas de souci particulier de palatabilité (goût, texture une fois dissous dans la cavité buccale) afin que le jeune patient ne soit pas réticent à la prise du traitement.

Les formes effervescentes présentent un compromis intermédiaire entre les formes solides conventionnelles (comprimés, gélules) et les formes liquides (plus difficiles à transporter, à conserver, à administrer). Toutefois, plusieurs points sont à considérer [105] :

- il faut un volume suffisamment grand pour dissoudre entièrement la forme effervescente et cela peut représenter un frein selon l'âge ou la condition pathologique du jeune patient

- il faut attendre la fin complète de l'effervescence avant de faire boire la préparation par l'enfant, afin de limiter les quantités de bicarbonate ingéré (risque d'alcalose métabolique [109])

- comme les formes effervescentes contiennent des sels, il faut prêter attention aux concentrations en potassium et sodium afin d'éviter des hyperkaliémies ou hypernatrémies iatrogènes, dont les conséquences peuvent être particulièrement importantes chez des jeunes patients à risque (insuffisance rénale).

### **Options de préparation pré-administration**

Afin de faciliter l'administration au patient ou à défaut de forme galénique adaptée, le parent ou le professionnel de santé peut, dans certains cas, modifier la forme du médicament.

Ainsi, on peut avoir recours à plusieurs options :

- les comprimés oro-dispersibles peuvent être dispersés dans une boisson ou dans de la nourriture (exemples : compote, yaourt),
- les comprimés peuvent être broyés ou concassés en plus petits fragments et mélangés de la même façon à un fluide,
- les gélules (à enveloppe dure uniquement) peuvent être ouvertes, permettant d'en mélanger le contenu à une boisson ou nourriture.

Toutefois, ces manipulations ne doivent être effectuées qu'en l'absence d'alternative et si elles ne sont pas contre-indiquées dans le RCP ou la notice d'utilisation (exemple : formes galéniques à libération prolongée). En effet, les effets de dilution et de dispersion peuvent avoir des conséquences :

- sur la dose réellement administrée,
- sur les paramètres pharmacocinétiques du principe actif,
- sur la sécurité du patient/de la personne qui administre (ex : risque de toxicité par inhalation d'une poudre micronisée).

De plus, certaines boissons ou nourritures peuvent interagir avec le principe actif et altérer ses propriétés. De préférence, le RCP devrait indiquer les études éventuellement réalisées pour identifier les préparations compatibles avec le médicament (ou contre-indiquer certaines options), si cela impacte la biodisponibilité du principe actif ou si cela compromet l'adhésion du patient à son traitement.

### *3.1.1.2 Formes liquides*

Les formes liquides (sirops, solutions, suspensions, gouttes) présentent plusieurs avantages par rapport aux formes solides : peu de risque d'étouffement lié à l'ingestion, une présentation généralement plus acceptée par les jeunes patients (surtout si le goût est « attractif »), une ingestion plus facile, un moindre risque que la forme soit modifiée avant administration (comme certains cas où les comprimés sont broyés et mélangés à de la nourriture de façon non appropriée). Le goût, quand il est jugé acceptable ou optimisé pour masquer des sensations désagréables, est un atout majeur des formes liquides, souvent préférées par les enfants pour cette raison.

En revanche, certains bémols existent.

D'un point de vue technique, le développement de formes liquides nécessite d'incorporer des conservateurs si la base de la formulation est aqueuse, ce qui implique des tests supplémentaires quant à la compatibilité des conservateurs avec le principe actif et avec les autres excipients, leur impact éventuel sur le goût de la formulation globale, ainsi que sur la stabilité du produit fini.

De plus, le volume de la dose à administrer peut être un frein en clinique. En effet, même si la forme liquide est plus facile à ingérer qu'une forme solide, plus le volume de la dose est élevé, plus un jeune patient sera réticent à accepter le médicament [110].

En 2011, l'EMA recommandait de ne pas dépasser un volume de 5 mL par prise pour les patients âgés de moins de 5 ans et de 10 mL pour les enfants de 5 ans et plus.

Par ailleurs, on peut facilement imaginer le risque de surdosage encouru dans le cas de préparations multi-doses (ex : flacon de sirop de 250 mL), même si l'administration est réalisée/ supervisée par un adulte.

Enfin, citons le cas des formes nécessitant une étape de reconstitution (ex : suspension buvable). Il s'agit d'une option intéressante lorsque des problèmes de stabilité empêchent l'orientation vers une forme liquide conditionnée comme telle mais qui offre, malgré tout, les avantages d'une administration facilitée par rapport aux formes solides.

Cependant, son utilisation nécessite un encadrement plus complexe : des instructions précisément décrites dans la notice sont nécessaires pour indiquer comment reconstituer le médicament, avec quel fluide (fourni ou non), comment agiter pour assurer une homogénéité suffisante, ou encore dans quelles conditions de température faut-il conserver la suspension formée.

### 3.1.1.3 Cas apparentés

On pourra citer les cas apparentés mais plus rares d'autres formes galéniques administrées *per os*, que ce soit par voie sublinguale ou placées dans la cavité buccale. Il s'agit notamment de pastilles ou comprimés, à sucer ou à faire fondre sous la langue, de gommes médicales à mâcher ou encore de films dispersibles [18].

Leurs avantages principaux sont la rapidité d'absorption et la facilité d'administration. Les inconvénients rapportés sont les dimensions anatomiques trop faibles des très jeunes enfants (trop petite cavité buccale par rapport à la dose unitaire), les risques de toxicité dus à des immaturités développementales ou des difficultés à faire accepter ces formes à l'enfant (aspects potentiellement irritants ou désagréables). Ces obstacles sont encore trop importants, surtout pour les plus jeunes patients, expliquant en partie la rareté relative de ces formes.

### 3.1.2 Critères de choix

Les critères de choix d'une forme galénique peuvent être nombreux et variés mais pas forcément simples à concilier. En effet, les données cliniques (indication thérapeutique visée, âge du patient) peuvent faire présélectionner certaines options galéniques mais les contraintes techniques et scientifiques peuvent faire prendre une orientation différente.

D'un point de vue **clinique**, l'idéal est d'arriver à une option qui soit la plus acceptable possible pour le patient. Cela peut représenter un éventail d'aspects divers mais complémentaires [111].

Par exemple, la fréquence d'administration devrait être la plus optimale possible : il s'agit alors de trouver un compromis entre la taille de la dose unitaire et une répartition « réaliste » des prises dans la journée. Ainsi, on pourra trouver préférable d'administrer une dose une fois par jour plutôt que 5 plus petites doses réparties dans la journée.

Le but est également d'avoir le plus faible impact possible sur la vie quotidienne du patient, surtout si le traitement est pris en ville plutôt qu'à l'hôpital. On imagine assez facilement les contraintes créées lorsque le médicament doit être pris pendant les heures de classe de l'enfant, pour des raisons pratiques de transport du traitement, de besoin de la présence éventuelle d'un adulte ou du souhait de discrétion vis-à-vis des autres personnes.

L'acceptabilité de la forme galénique orale par l'enfant va aussi être conditionnée par la facilité à administrer chaque dose et par ce que l'on appelle la palatabilité, concept qui comprend, entre autres, le goût (cf. parties suivantes). C'est un aspect crucial en pédiatrie qui influence beaucoup l'adhésion du patient à son traitement.

Tous ces aspects peuvent être évalués et rapportés lors d'essais cliniques afin de conduire à des améliorations pour la forme finale mise sur le marché. En effet, la forme galénique évolue au cours du processus de développement : assez simple lors des essais précliniques *in vivo* (ex : suspension à administrer à l'animal), elle gagne en complexité depuis les essais cliniques jusqu'au lancement, avec des changements de composition voire de nature (ex : gélule pour les essais cliniques, comprimé pour la mise sur le marché).

D'un point de vue **technico-commercial**, le choix d'une forme galénique pédiatrique est un modèle spécifique avec des contraintes particulières. En effet, bien que cela varie selon la prévalence de l'indication visée (et donc le besoin final), les volumes et nombres de lots produits sont généralement bien plus faibles que ce qui se fait pour l'adulte.

De plus, les équipements de production disponibles ne sont pas toujours adaptés, que ce soit à cause de leur taille trop grande par rapport au nombre d'unités désirées par lot ou par manque d'équipement spécifique (ex : fabrication de films oro-dispersibles). Ainsi, il n'est pas évident de développer un modèle viable économiquement avec une forme galénique (et sa formulation) qui soit adaptée au patient, en tenant compte des contraintes technologiques et des risques associés.

Par ailleurs, la plus grande contribution à la décision finale relève d'éléments purement scientifiques. La forme galénique doit bien évidemment en premier lieu correspondre au « cahier des charges » créé pour la finalité clinique. Comme vu précédemment, les formes liquides sont généralement plus adaptées aux enfants car plus faciles à ingérer et plus flexibles.

Mais un critère capital est la **stabilité**. Cela concerne en premier lieu le principe actif qui ne doit pas subir de dégradation mais également la formulation globale qui doit être exempte de contamination microbiologique. C'est pourquoi, par exemple, en formes liquides, si aucun système de conservateurs n'est envisageable (pour des raisons d'efficacité, de toxicité ou de comptabilité), on choisira une forme de poudre à reconstituer plutôt qu'une solution prête à l'emploi. Ce critère de stabilité est réellement crucial et est d'autant plus difficile à satisfaire que la composition de la forme galénique choisie est complexe (chaque excipient additionnel étant une source de perturbation potentielle).

Enfin, en pédiatrie, une des question-clés est de savoir si une forme galénique peut convenir à toute la population de 0 à 18 ans. Afin de pré-guider les choix de formes pharmaceutiques, l'EMA a proposé des recommandations d'usage des principales formes galéniques en fonction des tranches d'âge de la population pédiatrique [105].

Le Tableau VIII reprend ces recommandations pour la voie orale mais aussi pour d'autres voies d'administration, à titre comparatif. L'échelle d'adéquation est de 1 à 5, du moins au plus approprié pour la tranche d'âge en question.

On notera que pour les plus petites classes d'âge, des faibles notes correspondent à des options fortement déconseillées alors que pour des enfants plus grands, cela correspondra plus à des formes généralement moins acceptées dans ces sous-populations (mais tout de même envisageables en dernier recours).

Ainsi, on remarquera que pour les enfants à partir de 6 ans, toutes les formes galéniques sont envisageables (sauf restriction imposée par le statut clinique), avec de légères différences relevant de la préférence uniquement. Pour les nouveau-nés et nourrissons, les options sont nettement plus réduites, principalement à cause de la difficulté d'administrer et/ou d'avaler ces formes solides. La restriction pour le cas des prématurés est encore plus drastique pour la voie orale car presque toutes les formes possibles sont déconseillées, préférant une administration par voie parentérale.

**Tableau VIII : Recommandations de forme galénique selon l'âge du patient**

Forme galénique	Prématurés	Nouveau-nés	Nourrissons/ Tout-petits	Enfants	Enfants en âge d'être scolarisés	Adolescents
Tranche d'âge		(0-28 j)	(1 mois – 2 ans)	(2 – 5 ans)	(6 – 11 ans)	(11 – 18 ans)
<b>Solution</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Emulsion/ suspension</b>	2	3	4	5	4	4
<b>Formes effervescentes</b>	2	4	5	5	4	4
<b>Poudres/ systèmes multi-particulaires</b>	1	2	2	4	4	5
<b>Comprimés</b>	1	1	1	3	4	5
<b>Gélules</b>	1	1	1	2	4	5
<b>Formes oro-dispersibles</b>	1	2	3	4	5	5
<b>Formes à croquer/ mâcher</b>	1	1	1	3	5	5

<b>Solution nasale</b>	3	4	4	4	4	4
<b>Suppositoires</b>	4	5	5	4	3	2
<b>Crème</b>	4	4	4	5	5	5
<b>Patch transdermique</b>	1	2	2	4	4	5
<b>Solution pour injection IV</b>	5	4	4	4	4	3
<b>Solution pour injection IM</b>	3	3	3	4	4	3
<b>Inhalateurs à poudre sèche</b>	1	1	3	4	5	5
<b>Gouttes oculaires</b>	3	4	4	4	5	5

### 3.1.3 Importance des excipients ajoutés

Bien qu'essentiels à toute formulation, les excipients doivent être considérés avec une importance particulière pour la population pédiatrique. En effet, les risques de toxicité sont accrus chez les jeunes patients, à cause de leurs particularités pharmacologiques, comme des événements passés ont pu tragiquement le mettre en évidence.

Les excipients incorporés dans une formulation pédiatrique pour la voie orale peuvent être très divers et sont généralement classés selon leur utilisation principale. Comme détaillé dans [112], on pourra notamment citer (liste non exhaustive) :

- Modificateurs de goût
  - Arômes (fraise, vanille, tutti frutti)
  - Edulcorants (sucralose, aspartame)
- Pour les formulations solides
  - Diluants (lactose, mannitol), liants, désintégrants, lubrifiants
  - Agents d'enrobage (dérivés cellulosiques)
- Pour les formulations liquides
  - Solvants (propylène glycol, eau, huile de ricin)
  - Tensioactifs (lécithine)
  - Modificateurs de pH (hydroxyde de sodium, acide citrique...)
  - Dispersants (povidone)
  - Conservateurs (acide benzoïque, methylparaben, benzoate de sodium)

Afin d'aboutir à des recommandations harmonisées au niveau international, plusieurs groupements ont été formés. Par exemple, le réseau européen GRIP (*Global Research in Pediatrics*) a été fondé pour faciliter et inciter le développement de médicaments efficace et sûrs à destination de la population pédiatrique [113].

De même, le groupement EUPFI (*European Pediatric Formulation Initiative*) a été créé en 2007, rassemblant des chercheurs universitaires, des centres cliniques hospitaliers et des industriels pour échanger et collaborer sur le sujet spécifique de la formulation pédiatrique. Un des principaux aboutissements est la création d'une banque de données sur la toxicité et la sécurité des excipients pour cette population. Cette base de données (*STEP Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics*) est accessible en ligne gratuitement et s'enrichit au fur et à mesure des données collectées dans la littérature et des études menées [114].

A cet effet, c'est un outil très pertinent puisqu'elle recense des études cliniques, pré-cliniques mais aussi des revues publiées dans la littérature et des publications émanant des agences réglementaires.

Mais la question fondamentale qui demeure est de savoir si un excipient est autorisé pour un usage pédiatrique et le cas échéant, jusqu'à quelle limite. Une stratégie conventionnelle est bien évidemment d'inclure le moins d'excipients possibles dans la formulation et d'introduire la quantité la plus faible possible de chaque excipient pour en limiter les effets éventuels.

En général, on peut connaître la dose journalière admissible par excipient mais qui est basée sur l'hypothèse d'un adulte de 60 kg. Dans la base de données STEP, on peut trouver des références pour la population pédiatrique, souvent issues de recommandations de l'EMA ou de la FDA. En l'absence de recommandation claire, on pourra se référer à d'autres réglementations (par exemple, doses journalières admissibles établies dans le domaine alimentaire) ou à défaut, conduire des études spécifiques de toxicité si l'indication vise de très jeunes patients avec un traitement chronique.

### **3.1.4 Choix d'un conditionnement sécurisé**

Le conditionnement primaire (i.e. en contact avec le médicament) est un aspect important à envisager pour la population pédiatrique. En effet, hormis les considérations usuelles de compatibilité entre les composants du conditionnement et le produit contenu, il est apparu essentiel de minimiser les risques de toxicité par ingestion accidentelle.

A ce titre, le Congrès américain a entériné un texte législatif, en 1970, exigeant un conditionnement spécifique pour les médicaments et produits chimiques domestiques. Ce dernier doit être suffisamment difficile à ouvrir pour un enfant de moins de 5 ans mais doit rester facilement ouvrable par un adulte [115].



Pour le marché européen, les exigences diffèrent selon les pays mais les recommandations vont dans le même sens d'une protection renforcée [116].

L'objectif général est de réduire le nombre d'accidents (pouvant être mortels) par ingestion accidentelle, initiative qui a déjà commencé à porter ses fruits durant les dernières décennies [117].

A titre d'exemples, on pourra citer les flacons munis d'un bouchon-sécurité, nécessitant une manipulation d'appui et de rotation avant ouverture. Dans d'autres cas, les matériaux des emballages sont renforcés pour être plus difficiles à ouvrir : cela peut par exemple être réalisé pour des « emballages blisters » à comprimés, des sachets ou des sticks de poudre.

Toutefois, ce concept a ses limites : il rend seulement l'ouverture du conditionnement plus difficile par l'enfant, qui, à partir d'un certain âge et sauf incapacité pathologique, dispose de la force suffisante pour réaliser le geste nécessaire. On ne saurait alors rappeler les recommandations générales de bon sens, consistant à délivrer un message de mise en garde aux enfants et à conserver les médicaments hors de leur portée.

### 3.1.5 Choix d'un dispositif d'administration de la dose

Les dispositifs d'administration de la dose sont généralement fournis avec le médicament pédiatrique [105]. Ils subissent les mêmes exigences que l'emballage (primaire et secondaire) : compatibilité physico-chimique avec le produit, stabilité, non-toxicité.

De façon générale, on considère que ce dispositif doit répondre à deux critères :

- être facile à utiliser par le patient ou l'adulte encadrant
- conférer une précision de dosage acceptable pour l'indication visée (pour illustrer avec un contre-exemple évident : on ne choisira pas une pipette de 20 mL pour administrer 1 mL de solution buvable)

Cela peut être une cuillère-mesure ou un objet gradué : seringue, pipette ou mini-gobelet. Si le jeune patient n'est pas en mesure d'ingérer le médicament (condition pathologique ou enfants prématurés), on pourra penser à l'option d'une sonde nasogastrique.

Par ailleurs, il faut éviter toute mention pouvant porter à confusion et mener à une erreur de dosage, comme cela peut arriver avec une administration à l'aide d'une pipette graduée. Dans ce cas, il peut être préférable d'envisager des unités de graduation en mL au lieu du poids en kg de l'enfant [118]. En cas de conditionnement multi-dose, la notice doit préciser des instructions de nettoyage du dispositif.

Face aux incidents rapportés par pharmacovigilance, les agences réglementaires ont pris part au problème en lançant des campagnes de sensibilisation du grand public. Citons l'exemple de la campagne lancée en 2013, en France, par l'ANSM, intitulée « *Ne vous mélangez pas les pipettes* », rappelant entre autres, qu'un dispositif doit rester réservé à un seul médicament [119]. L'affiche est donnée à titre illustratif en annexe 5.

## 3.2 Le goût : un attribut capital à considérer

### 3.2.1 Rôle dans l'acceptabilité du traitement

Le goût d'un médicament destiné à la voie orale conditionne majoritairement l'acceptabilité du traitement par le patient. C'est *a fortiori* le cas chez un enfant qui n'a pas forcément la capacité de discernement d'un adulte pour accepter, par intérêt thérapeutique, la prise d'un médicament dont le goût est désagréable [120].

Ainsi, cela peut malheureusement conduire à un traitement stoppé avant l'arrêt théorique ou à la prise d'une dose plus faible (par rejet) et par conséquent, à un échec du traitement [121].

Ce constat est particulièrement réalisé pour la classe des antibiotiques, avec des variabilités additionnelles de palatabilité dans le cas de substitution de princeps par un générique [122].

### 3.2.2 Fondements physiologiques

La question primordiale est de savoir ce que l'on entend par « goût ». Si, au premier abord, on pourrait se contenter de le définir comme un des cinq sens dont l'Homme est pourvu, le phénomène physiologique est en réalité plus complexe [123].

Concentrons-nous tout d'abord sur le **processus d'apparition de la sensation gustative** en elle-même.

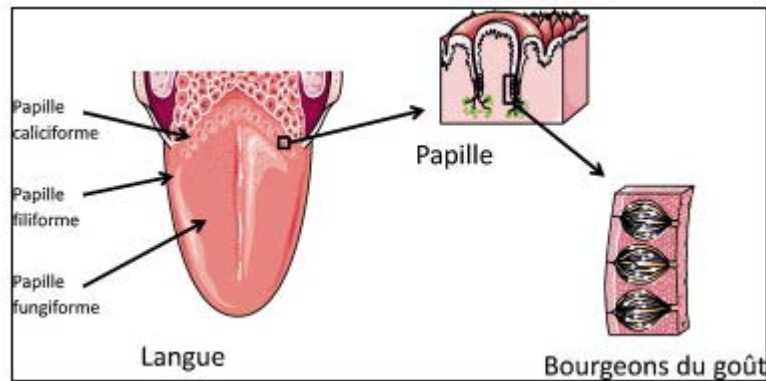
#### 1) Passage des molécules en phase aqueuse

Les substances contenues dans un médicament (tout comme dans un aliment) sont dissoutes en phase aqueuse (dans le médicament initial et/ou grâce à la salive) puis vont interagir avec les récepteurs gustatifs.

#### 2) Stimulation des récepteurs gustatifs

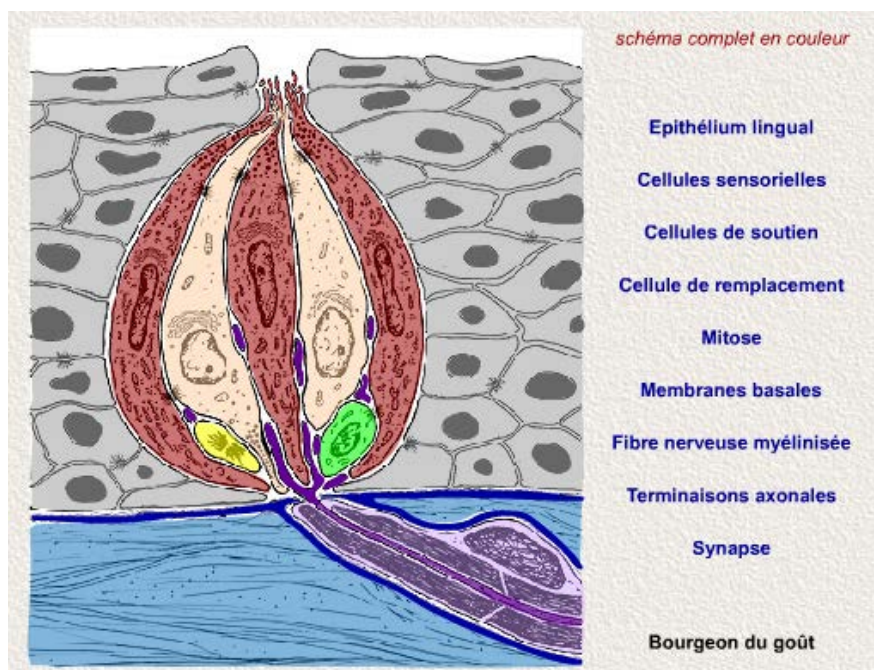
Les récepteurs gustatifs sont présents sur la langue et de façon plus anecdotique, sur le palais, le larynx et le pharynx.

Plus exactement, si on considère les papilles qui recouvrent la langue, elles forment des replis qui contiennent des amas sphériques, que l'on appelle les « bourgeons du goût ». Ces derniers contiennent des cellules sensorielles dont les microvillosités renferment ces récepteurs gustatifs. Les substances dissoutes vont donc transiter par les replis des papilles puis accéder aux récepteurs gustatifs grâce aux micropores des bourgeons du goût. Les Figure 13 et Figure 14 illustrent ce processus.



**Figure 13 : Schéma constitutif de la langue**

Source : [123]



**Figure 14 : Schéma histologique d'un bourgeon du goût**

Source : [124]

*Légende : épithélium lingual (en gris), cellules sensorielles (en beige), cellules de soutien (en rouge), cellule de remplacement (en vert), mitose (en jaune), membranes basales (en bleu foncé), fibre nerveuse myélinisée et terminaisons axonales (en violet)*

### 3) Transmission de l'information

Une fois le stimulus créé, l'information monte au cortex par voie nerveuse, déclenchant une perception primaire (sensation gustative) et également secondaire (conséquences sur le comportement alimentaire).

### 4) Sensation finale

→ Le goût est donc la perception d'une sensation qui implique aussi des facteurs culturels et environnementaux.

Les substances ingérées sont alors analysées comme étant une combinaison de **cinq saveurs élémentaires** :

- salé
- sucré
- amer
- acide
- umami (présence de glutamate)

On notera que, contrairement aux idées reçues, ces sensations ne correspondent pas à une localisation spécifique de la langue.

Mais, en réalité, **d'autres informations sensorielles** contribuent au phénomène lorsque l'on parle communément du bon ou mauvais goût d'un médicament. Il s'agit en premier lieu de la sensation olfactive, souvent associée à son homologue gustatif, mais aussi à d'autres attributs moins évidents. On pensera notamment à la texture en bouche provoquée par le médicament, qui, dans le cas de formes solides oro-dispersibles, peut être différente avant et après désintégration. Enfin, il a aussi été reporté l'existence de sensations trigéminales (transmises par le nerf trijumeau) qui sont provoquées par le chaud, le froid, l'astringence, le pétillant. Ce genre de stimuli est par exemple impliqué lorsqu'on décrit la sensation de la « moutarde qui monte au nez » [125].

→ Ce que l'on nomme le goût par abus de langage est en réalité plus complexe que la simple sensation gustative. En développement, on parlera alors plus souvent du concept de « palatabilité ».

### 3.2.3 Spécificités sensorielles développementales chez l'enfant

L'enfant a une perception gustative différente de celle de l'adulte. En effet, il naît avec des préférences innées et ensuite largement influencées par le contexte culturel et environnemental. Certaines études évoquent même dorénavant une influence pharmacogénétique pour expliquer les variabilités de perception gustative entre adultes et enfants et au sein de la population pédiatrique [126].

L'enfant est naturellement plus attiré que l'adulte par les substances sucrées, correspondant au besoin primaire de se nourrir par le lait maternel. De même, il présente une aversion plus forte à l'amertume. Dès le plus jeune âge, le goût sert à distinguer les produits nécessaires pour satisfaire ses besoins primaires des substances toxiques.

Par la suite, ses préférences gustatives vont évoluer au fil du temps, par l'expérience et par des changements physiologiques et hormonaux jusqu'à l'âge adulte. Pour faire découvrir et accepter la variété des substances, il est préférable de profiter du processus d'apprentissage par essais successifs : en effet, l'enfant rejettera moins un nouveau produit présenté s'il est accompagné d'une substance qu'il a déjà testée et analysée comme acceptable [127].

➔ Ainsi, la connaissance de ces singularités sensorielles chez l'enfant permet d'expliquer les phénomènes fréquents de rejet du traitement et illustre aussi l'importance de considérer cette spécificité lors du développement d'un médicament pour la voie orale.

## 3.3 Techniques d'analyse

Depuis l'établissement et le renforcement des réglementations pédiatriques, l'analyse et l'optimisation du goût des formulations représentent un domaine d'étude en pleine expansion. Des techniques analytiques *in vivo* et *in vitro* ont été développées. Néanmoins, l'état de l'art actuel laisse encore apparaître certains aspects à améliorer comme la standardisation des méthodes et la mise au point de corrélations *in vivo-in vitro* [128].

### 3.3.1 Techniques *in vivo*

Les méthodes d'analyse *in vivo* permettent d'apporter une pré-évaluation de goût utile pour anticiper ce que les patients pourront expérimenter en prenant le médicament.

L'option qui confère l'analyse la plus réaliste et la plus précise est bien évidemment de faire tester le goût de formulations par des **sujets humains**.

Il peut s'agir d'adultes volontaires sains qui sont initiés à l'exercice, à l'image de ce qui existe déjà pour les tests de denrées alimentaires (chocolat, vin). Ces panélistes sont exercés à différencier différentes substances puis, dans un second temps, entraînés à avoir une appréciation plus critique pour distinguer des différences entre deux formulations. Ainsi, ils ont une capacité accrue à détecter des sensations gustatives et à des seuils de détection plus bas (en termes de concentration) qu'un individu lambda. Ils sont éduqués à ne pas ingérer le produit testé afin de réduire le risque de toxicité. On notera que ce type d'études avec panélistes entraînés demande des ressources considérables en termes de budget et de temps [129].

Une autre possibilité est d'inclure une évaluation de goût dans les informations demandées aux patients (adultes ou enfants) durant les essais cliniques. Il n'y a alors qu'une formulation testée mais selon le retour des patients, elle pourra être améliorée avant la mise sur le marché. La sensation gustative est par principe assez variable entre individus mais il est encore plus difficile d'obtenir des informations généralisables de la part d'enfants. Comme ils n'ont pas forcément le vocabulaire adapté ou l'expérience nécessaire pour décrire leur ressenti, on peut avoir recours à des échelles visuelles analogiques (réglette graduée ou expressions faciales), comme celles utilisées dans l'auto-évaluation de la douleur [130] [131].

Par ailleurs, considérant les inconvénients de tests chez l'Homme, des modèles animaux ont été étudiés depuis quelques années. On peut par exemple citer le récent modèle de prédiction d'aversion dit « BATA » (pour *Brief-Access Taste Aversion*) [132]. Il s'agit d'un modèle établi sur rongeurs à qui on présente un produit à tester. Pour simplifier, plus la formulation est aversive, moins le rat ira fréquemment lécher le dispositif délivrant le médicament. Cela offre la possibilité de tester des gammes entières de concentrations d'un même principe actif ou des formulations différentes (avec ou sans arôme, avec ou sans édulcorant). Certaines études commencent également à réaliser des comparaisons pour valider des correspondances entre ce type de modèle animal avec des données issues de techniques *in vitro* [133].

### 3.3.2 Technique *in vitro*

Au vu des difficultés à réaliser des tests de palatabilité *in vivo*, le développement de méthodes *in vitro* s'est révélé pertinent voire nécessaire.

Ce genre nouveau d'analyses a tout d'abord été mis au point dans le milieu de l'industrie alimentaire où le goût occupe une place prédominante dans la liste des attributs caractéristiques d'un produit. Les tests sont réalisés grâce à un instrument analytique que l'on peut appeler une « **langue électronique** », à l'instar des « nez électroniques » développés pour l'industrie de la parfumerie [134].

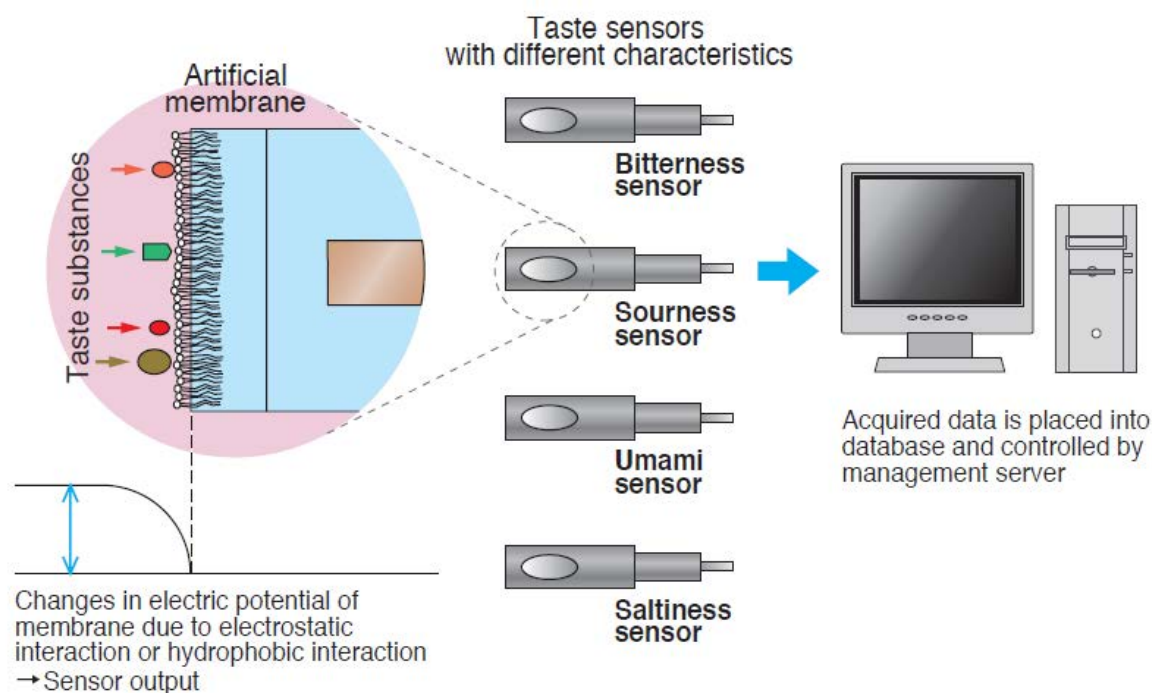


### 3.3.3 Principe de la langue électronique

Le **principe** est d'imiter le mécanisme ayant lieu chez l'Homme, c'est-à-dire de détecter les stimuli provoqués par l'interaction d'une substance avec les récepteurs des papilles gustatives. Dans cet instrument, on retrouve ainsi des capteurs en guise de papilles gustatives. Leur surface est recouverte d'une fine membrane lipidique, faisant office de récepteurs. Il y a plusieurs capteurs avec des membranes différentes pour représenter la diversité des sensations gustatives détectables.

La détection d'une interaction substance-membrane se fait par potentiométrie. Lorsque la substance s'adsorbe en surface du capteur, l'interaction électrostatique ou hydrophobe provoque un changement de potentiel de la membrane. Chaque capteur va donc détecter une différence de potentiel et transmettre ce signal à une interface informatique. La Figure 15 illustre ce propos.

Actuellement, deux modèles d'instrument sont disponibles sur le marché, commercialisés par les entreprises AlphaMOS (France) et INSENT (Japon). Leurs différences et leurs applications dans le milieu pharmaceutique ont été détaillées dans la littérature [136].



**Figure 15 : Schéma de principe d'une langue électronique**

**Légende traduite :** Substances à attribut gustatif – Membrane artificielle – Capteurs avec différentes caractéristiques – Capteur d'amertume – Capteur de sensation « umami » - Capteur de sensation aigre – Capteur de sensation salée – Variations de potentiel électrique de membrane dues à des interactions électrostatiques ou hydrophobes – Données de sortie du capteur – Les données acquises sont enregistrées dans une base de données et gérées par un serveur de contrôle

Source : [135]

### 3.3.4 Exemple de modèle disponible

A titre d'exemple et parce qu'il comporte des avantages en termes d'analyses de données, on pourra se référer au modèle TS-5000Z de chez INSENT, comme présenté en Figure 16 (Source : [135]). Les différents capteurs sont accrochés à un bras articulé qui va successivement les plonger dans des béchers contenant des solutions qui sont :

- les échantillons à tester,
- des solutions de rinçage (entre chaque échantillon),
- une solution dite de référence, qui sert de « blanc » pour imiter un milieu avec un attribut gustatif moindre, comme la salive humaine.



**Figure 16 : Instrument TS-5000Z INSENT**

Comme décrit dans une publication visant à réaliser une qualification de performance de cet appareil [137], 4 cycles de mesure sont effectués. Chaque cycle consiste à faire des acquisitions dans la solution de référence puis dans l'échantillon, suivies par un rinçage. Au total, deux étapes d'environ 7 heures sont nécessaires pour une évaluation avec tous les capteurs.



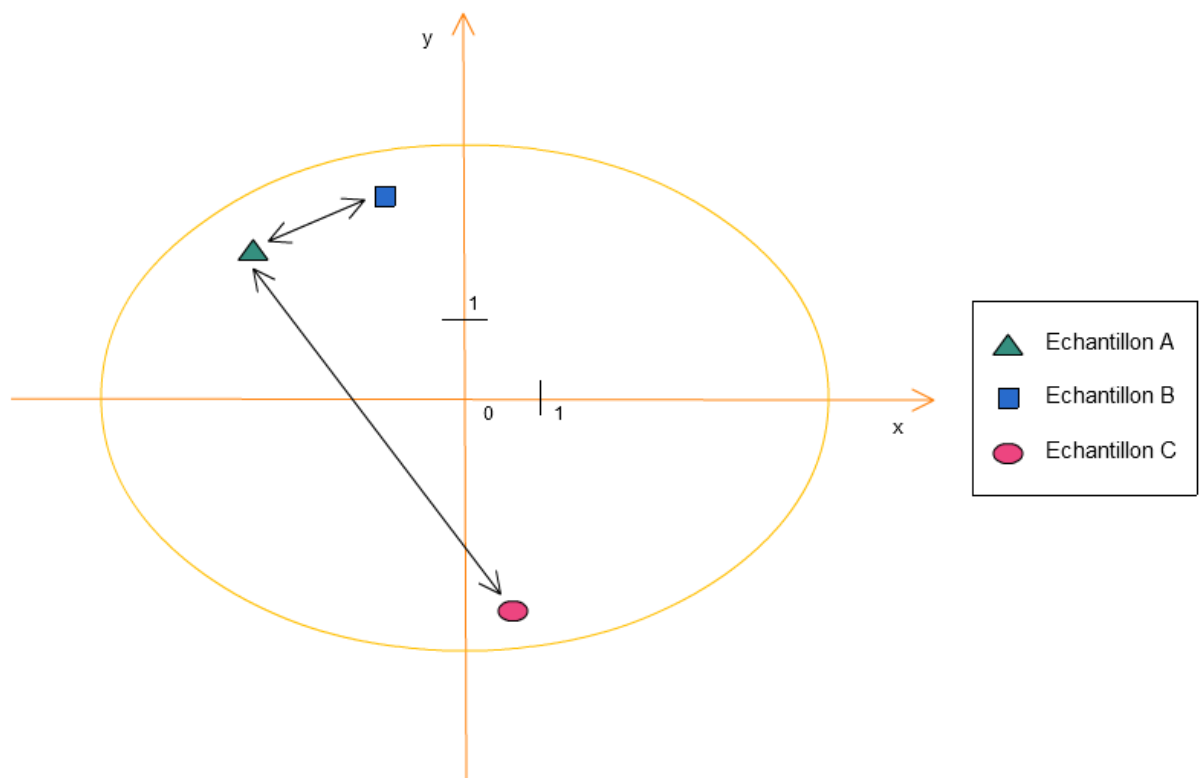
### 3.3.5 Analyses de données

Par la suite, quels que soient le modèle utilisé et l'étude réalisée, **l'analyse des données** est faite à partir des résultats obtenus en mV.

Il peut s'agir d'analyse univariée ou multi-variée, cette dernière option offrant les informations les plus complètes pour représenter l'éventail complexe des perceptions gustatives et pour pouvoir comparer les données issues de plusieurs capteurs et de différents échantillons [138].

Comme les capteurs ne sont pas spécifiquement représentatifs d'une seule sensation gustative, il est impossible de dire si dans l'absolu, un échantillon est, par exemple, plutôt salé. Par contre, en utilisant des échantillons comparatifs, on peut obtenir des évaluations relatives. Ainsi, on pourra prédire qu'un humain percevrait deux échantillons donnés comme étant gustativement différents ou non. Pour cela, on établit des cartes grâce à une méthode statistique d'analyse multi-variée (analyse de composant principal).

La Figure 17 expose un schéma simpliste d'une carte de ce type. La modélisation mathématique de toutes les données brutes permet de construire une carte où les différents échantillons testés sont placés selon leurs différences en termes d'intensité gustative.



**Figure 17 : Schéma d'une carte établie par analyse de composant principal**

L'espacement entre deux points est évalué en calculant la distance euclidienne entre ces points. On considère généralement qu'une distance supérieure à 2 signifie que la différence gustative entre deux échantillons serait détectée par un humain [138].

Dans cet exemple théorique, on pourra observer que les échantillons A et C seraient considérés comme différents alors que les produits en A et B ne seraient pas distingués.

### 3.3.6 Utilisation en formulation

En développement pharmaceutique, cet outil peut être utilisé à diverses fins :

- **Prédire le caractère aversif d'un principe actif**

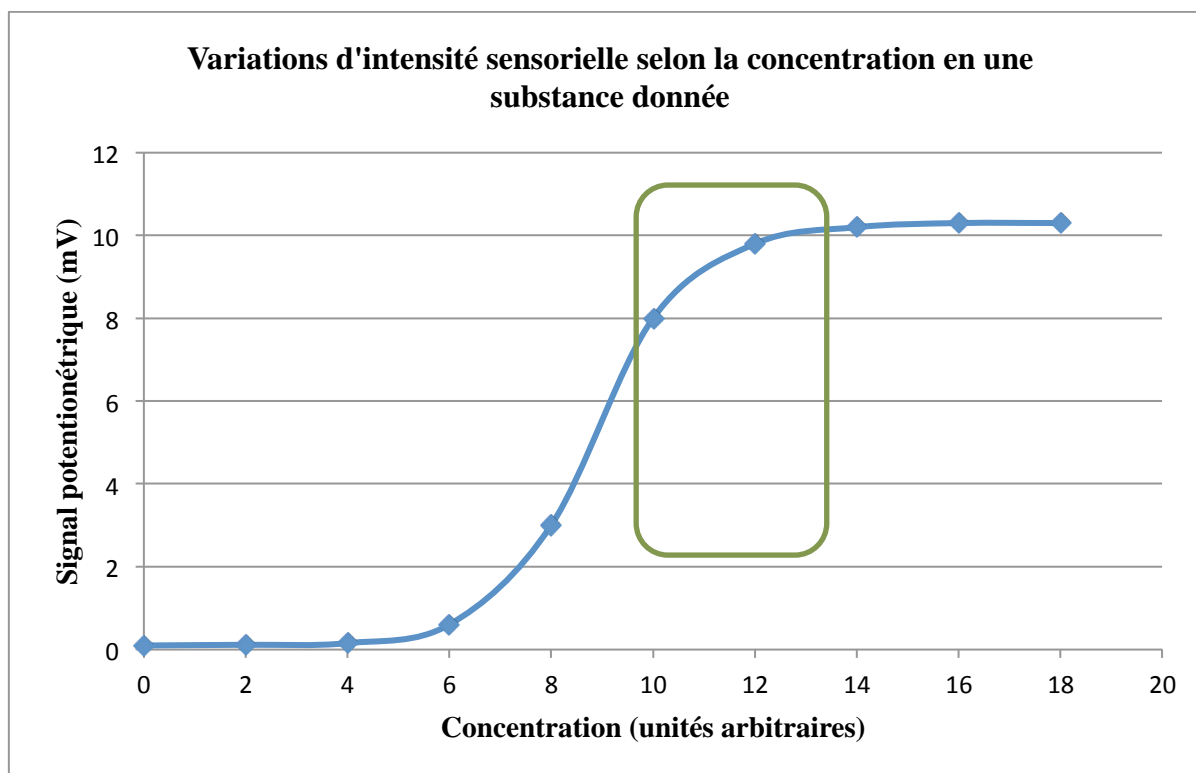
En amont du développement, on peut être intéressé de savoir si le principe actif confère des attributs gustatifs intenses, nécessitant une stratégie de masquage de goût. On réalisera alors des échantillons à différentes concentrations pour déterminer si une intensité particulière serait détectée au dosage visé et si cet effet est dépendant de la concentration de la solution. Cela sert aussi de courbe d'étalonnage pour de futurs tests de la formulation complète en produit fini.

Généralement, on considère que l'intensité gustative varie selon la concentration d'une substance par un modèle sigmoïdal, comme illustré en Figure 18. On notera une phase de plateau, suivie d'une phase de variation linéaire puis à nouveau un plateau. Pour comprendre ce phénomène, on peut prendre l'exemple simpliste d'un café que l'on rendrait de plus en plus sucré. Au début, on ne constaterait pas la différence entre un ajout de 2 ou 3 grains de sucre, puis on sentirait une augmentation graduelle d'intensité, pour finir par ne plus distinguer l'augmentation de dose de sucre, étant arrivé à saturation.

Ainsi, selon la gamme de dosages visée pour le médicament, si on se trouve dans une zone avec variations (en vert sur le schéma), il faudra prendre cette donnée en compte lors du développement de la stratégie de masquage de goût et cela voudra aussi dire qu'il serait possible de distinguer deux dosages différents en essai clinique (ce qui n'est pas souhaitable).

- **Evaluer les différences entre différentes formes chimiques**

Si plusieurs formes de sels sont envisagées en développement d'un principe actif, l'évaluation gustative peut permettre d'apporter des éléments permettant d'orienter la décision vers l'un ou l'autre.



**Figure 18 : Réponse schématique obtenue selon la concentration en substance gustative**

- **Evaluer les différences entre plusieurs formulations de produit fini**

Par exemple, on pourra tester si l'ajout d'un arôme de fraise, à une concentration donnée, permet de masquer le goût initial du médicament ou non.

→ Selon les résultats, on peut d'abord réaliser des tests pour une évaluation primaire puis conduire des études additionnelles pour optimiser la composition du produit jusqu'à obtenir une formule finale satisfaisante avant de lancer le médicament sur le marché.

**Note :** une des principales limitations techniques de cette technologie est que les échantillons doivent être en solution. Cela implique soit d'utiliser des formes galéniques déjà liquides, soit d'avoir recours à des étapes préalables de préparation (filtration de suspension, broyage de comprimés enrobés).

### 3.4 Techniques de masquage

Une fois les premiers résultats obtenus, différentes stratégies peuvent être envisagées pour optimiser les formulations retenues. On présentera ci-après le principe basique des techniques pouvant être explorées [139].

### A. Enrober la forme solide

C'est la méthode la plus simple si la forme galénique est un comprimé, qui peut être enrobé de polymères conférant un aspect gustatif plus neutre.

### B. Encapsuler le mélange solide

Si aucune option classique ne peut être retenue, on peut contenir le mélange solide dans une gélule, avec les inconvénients que cela représente chez les enfants.

### C. Modifier chimiquement le principe actif

Il peut s'agir d'une variation de la solubilité (par changement de pH ou de sel) ou de la création d'une forme pro-drogue.

### D. Créer une barrière autour du principe actif

En utilisant des agents de complexation (cyclodextrines, résines polymériques), on peut parvenir à « emprisonner » le principe actif une fois en solution et donc à atténuer la détectabilité de son goût désagréable.

### E. Compenser le goût global du médicament

Pour les formes liquides, on peut modifier la viscosité du produit ou ajouter des arômes et des édulcorants. La liste des agents disponibles est longue et souvent inspirée des utilisations alimentaires.

Quelques exemples [140] :

- DOLIPRANE® paracétamol (Sanofi-Aventis), poudre pour solution buvable

*Excipients* (communs) : benzoate de sodium, povidone K 30, monoglycérides acétylés, dioxyde de titane, **arôme orange** (eau, maltodextrine, gomme arabique, huile essentielle d'orange), **saccharose**.

- AUGMENTIN® amoxicilline (trihydratée) + acide clavulanique (sel de potassium) (Glaxo-Smith-Kline), poudre pour solution buvable enfant

*Excipients* (communs) : crospovidone, carmellose sodique, gomme xanthane, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, benzoate de sodium, **aspartam E 951**, gel de silice, **arôme fraise** (butyrate d'éthyle, delta décalactone, furonol, maltol, éthylvanilline, cis-3-héxénol, furanone, maltodextrine, propylèneglycol, 4-parahydroxyphényl 2-butanone, acétate d'éthyle, diacétyl).

- TOPLEXIL® oxomémazine (Sanofi-Aventis)

*Excipients* : glycérol, acide citrique monohydraté, citrate de sodium, **arôme composé caramel** (caramel, résinoïde de fénugrec, méthylcyclopenténolone hydratée, maltol, acide butyrique, pipéronal, diacétyl, éthylvanilline, vanilline, propylèneglycol, eau distillée), **caramel** (E 150), **solution de saccharose**, eau purifiée.  
*Conservateur* : benzoate de sodium.

Teneur en saccharose : 3,7 g/5 ml ; 7,3 g/10 ml.

➔ L'évaluation gustative d'un médicament par méthode *in vitro* permet de prédire la perception qui sera faite par un patient et s'avère un outil très intéressant pour optimiser la palatabilité du produit avant son passage en étude clinique et sa mise sur le marché. Différentes stratégies peuvent être envisagées pour remédier aux inconvénients identifiés, offrant une option de personnalisation particulièrement pertinente pour un médicament à destination de la population pédiatrique. Toutefois, même si cette approche est attractive, on gardera à l'esprit que tout excipient ajouté doit être évalué en termes de toxicité, de stabilité et de compatibilité relative.

## Conclusion

Ce travail de thèse s'est attaché à expliciter le rationnel et les enjeux du processus actuel de développement de médicaments pédiatriques.

Le point de départ est la prise de conscience générale qu'un enfant présente une réponse différente à un traitement, par rapport à un adulte prenant le même médicament. La quête de connaissances scientifiques sur cette différence a été initiée au fil de situations cliniques dépourvues de solution adéquate ou par investigations rétrospectives menées suite à des cas graves de toxicité.

Ainsi, au fil des décennies, des travaux de recherche de plus en plus nombreux ont permis de documenter et d'accroître la compréhension des problématiques médicales chez l'enfant. Il a alors été rapidement observé que la population pédiatrique était très hétérogène, d'où la création de tranches d'âge arbitraires pour atténuer cette variabilité développementale. A partir de cas cliniques et de traitements variés, l'étude de la pharmacologie, et essentiellement de la pharmacocinétique chez l'enfant, a mis en lumière de nombreuses différences par rapport à un organisme adulte. Ces observations physiologiques sont conventionnellement regroupées en quatre aspects scindant la période durant laquelle le jeune patient est en contact avec le médicament. Chacune de ces étapes comprenant l'administration, la distribution, le métabolisme et l'élimination, se trouve affectée par l'immatunité qui définit fondamentalement l'enfant. Il est alors complexe mais nécessaire d'adapter la dose administrée à l'enfant (diminution ou parfois augmentation de la dose adulte) en tenant compte de ces paramètres. La compréhension des spécificités biologiques pédiatriques étant encore partielle, de nombreux volets restent à explorer.

Le besoin de données et de solutions adaptées est notamment crucial pour les très jeunes patients, nouveau-nés et surtout prématurés. Face à ce manque, on pourra citer l'initiative européenne ESNEE (*European Study for Neonates Excipients Exposure*) visant à promouvoir des études de toxicité sur des excipients pour le cas spécifique d'un traitement donné à un enfant prématuré [141].

Par ailleurs, d'autres disciplines se développent et viennent indirectement étayer la particularité de la population pédiatrique. Par exemple, l'étude de polymorphismes génétiques permet dorénavant de prédire la réponse probable, la résistance, voire la probabilité de rechute suite à un traitement de chimiothérapie.

Ainsi, on se dirigerait vers des traitements de plus en plus individualisés et on pourrait envisager la possibilité d'avoir un traitement et un dosage quasiment personnalisé, basé sur un test diagnostique biologique préalable.

Si cette perspective soulève de nouveaux débats (individualiser les traitements : à quel prix, comment et pour qui), certains ont d'ores et déjà pointé la nécessité de faire évoluer les moyens techniques des pharmacies permettant de réaliser des préparations magistrales aussi exigeantes que des produits industriels (conditions stériles, outils technologiques spéciaux), afin d'éviter la multiplication de nouveaux drames [142].

Compte-tenu du besoin indéniable d'encadrement, les agences internationales réglementaires ont été créées et ont bâti des textes de plus en plus précis et exigeants au fil des retours d'expérience, en conférant un statut unique au médicament parmi les autres denrées commerciales. Actuellement, la FDA et l'EMA requièrent chacune un dossier avec des études pédiatriques et des engagements du laboratoire pharmaceutique avant d'autoriser la mise sur le marché de tout médicament, selon un principe d'exigences et de récompenses. L'objectif principal est d'encourager le développement de solutions réelles pour la population pédiatrique afin d'enrayer le système d'utilisation hors AMM, encore très largement répandu malgré les risques certains, faute de meilleures options.

Un second effet de ces dynamiques réglementaires a été de construire des réseaux collaboratifs internationaux pour partager les recherches et centraliser les moyens disponibles pour réaliser des études de grande envergure, comme l'établissement de la banque de données sur la toxicité des excipients (STEP). Cette collaboration transversale se traduit aussi par l'implication croissante d'associations de patients/parents et l'ouverture, encore timide, à une communication plus transparente sur les essais cliniques avec les entreprises détenant les brevets concernés.

Au-delà de l'aspect purement obligatoire des nouveaux textes législatifs, la pertinence de l'encadrement réglementaire pose d'autres questions plus larges touchant les politiques nationales de remboursement des médicaments ou la faisabilité de commercialiser des traitements dans des Etats selon la réalité du niveau d'accès aux soins.

Revenant à la particularité du patient pédiatrique, un aspect primordial est son adhésion au traitement. Comme l'enfant n'a pas ou pas autant cette capacité à accepter un médicament désagréable qu'un adulte, des stratégies ont été mises en place pour améliorer les chances de réussite du traitement, en évitant un arrêt prématuré.

Ainsi, on choisira de préférence des formes pharmaceutiques adaptées à l'âge et à la condition médicale de l'enfant, en déconseillant par exemple de donner une grande gélule à un très jeune patient ou à un patient incapable d'avaler à cause de sa pathologie.

D'autre part, la palatabilité jouant un rôle capital dans l'acceptation du médicament, les formulations peuvent être améliorées en ajoutant des excipients qui vont masquer ou changer le goût du produit. L'éventail des options de formulation, de conditionnement et de dispositif d'administration est large mais il faut garder en mémoire que tout composant additionnel devra être validé au niveau de sa toxicité pédiatrique et de la stabilité globale du produit. Le développement est donc complexe et la faisabilité est évaluée pour chaque projet selon les exigences requises par rapport aux ressources techniques et financières disponibles.

Les techniques d'évaluation de goût sont les maillons essentiels qui ont permis d'arriver à ces formulations optimisées. La tendance est actuellement de combiner des techniques *in vivo* (panélistes humains ou modèles animaux) et *in vitro*, avec l'essor des « langues électroniques » adaptées de l'industrie alimentaire. Ces techniques nécessitent encore des progrès, pour prendre en compte d'autres paramètres que la sensation gustative pure et peut-être conduire à une évaluation d'un médicament qui pourra décrire de façon absolue ce qu'un patient percevrait en le prenant.

Par ailleurs, l'adhésion à un traitement est aussi amenée à évoluer avec la dynamique d'éducation thérapeutique, visant à impliquer encore plus le patient ou ses responsables légaux dans la démarche médicale. La question de la responsabilité se pose aussi et des cas très actuels n'en finissent plus d'alimenter les discussions à ce sujet, si l'on songe par exemple à la problématique de la vaccination obligatoire, faisant face à une recrudescence de cas pathologiques en conséquence de choix individuels s'opposant aux recommandations.

Cependant, la question du développement de médicaments pédiatriques est un problème bien plus global de santé publique impliquant tous les acteurs concernés : les universités (piliers de recherche et centres de formation des générations futures), les industriels devant adopter des choix stratégiques entre intérêt médical innovant et risques financiers dans un marché concurrentiel, les agences réglementaires devant donner un cadre pour soutenir les initiatives mais sans les inhiber par contraintes trop fermes, les Etats décidant des politiques d'offre de santé et des priorités de remboursement, les professionnels de santé qui sont quotidiennement confrontés aux conséquences en aval du processus et qui doivent apporter des solutions concrètes aux situations cliniques.



Enfin mais surtout, le patient, qui doit rester l'élément central de cet engrenage. Les spécificités de l'enfant en font un patient à part et cela renvoie l'adulte à ses responsabilités pour prendre des décisions sur la santé de l'enfant, ce qui sous-tend d'autres aspects relevant des valeurs personnelles : aspects sociétaux, moraux, éthiques, environnementaux ou politiques. Finalement, à l'instar des connaissances et expériences héritées du passé, la considération de la santé des enfants n'est qu'une des briques que l'on apporte à la construction globale de nos sociétés et qui feront partie à leur tour de futurs héritages, dont nous laisserons à nos successeurs le soin de juger le bien-fondé *a posteriori*.

## Références bibliographiques

- [1] LEEM - Les entreprises du médicament, « Le progrès thérapeutique est-il en panne ? », 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://leem.org/article/progres-therapeutique-est-il-en-panne>. [Consulté le: 01-févr-2015].
- [2] Wax PM, « Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. », *Ann. Intern. Med.*, vol. 122, n° 6, p. 456-461, mars 1995.
- [3] G. W. Mellin et M. Katzenstein, « The Saga of Thalidomide », *N. Engl. J. Med.*, vol. 267, n° 24, p. 1238-1244, déc. 1962.
- [4] European Medicines Agency, « Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children », 2004. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf). [Consulté le: 08-févr-2015].
- [5] E. Schirm, H. Tobi, T. de Vries, I. Choonara, et L. De Jong-van den Berg, « Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community », *Acta Pædiatrica*, vol. 92, n° 12, p. 1486-1489, 2003.
- [6] United Nations, « Convention on the Rights of the Child », *UNICEF*, nov. 1989.
- [7] G. Goubeaux et P. Voirin, *Droit civil: Introduction au droit, personnes, famille, personnes protégées, biens, obligations, sûretés*, vol. Tome 1. Librairie Générale de Droit et de Jurisprudence, 2013.
- [8] J. Piaget, *La naissance de l'intelligence de l'enfant*, 9ème édition., vol. Introduction. Neuchâtel: Delachaux et Niestlé, 1977.
- [9] International Conference on Harmonisation, « Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. » 2000.
- [10] J. L. Miller, B. C. Sonies, et C. Macedonia, « Emergence of oropharyngeal, laryngeal and swallowing activity in the developing fetal upper aerodigestive tract: an ultrasound evaluation », *Early Hum. Dev.*, vol. 71, n° 1, p. 61-87, févr. 2003.
- [11] N. Debotton et A. Dahan, « A mechanistic approach to understanding oral drug absorption in pediatrics: an overview of fundamentals », *Drug Discov. Today*, vol. 19, n° 9, p. 1322-1336, sept. 2014.
- [12] N. N. Huang et R. H. High, « Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups », *J. Pediatr.*, vol. 42, n° 6, p. 657-668, juin 1953.
- [13] G. Jong, « Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics », in *Pediatric formulations: a roadmap*, D. Bar-Shalom and K. Rose., American Association of Pharmaceutical Scientists, 2014, p. 9-22.
- [14] R. Dainese-Plichon et X. Hébuterne, « Digestion et absorption des nutriments dans l'intestin grêle », *EMC - Gastro-Entérologie*, vol. 7, n° 4, p. 1-14, oct. 2012.
- [15] G. L. Kearns, J. S. Bradley, R. F. JACOBS, E. V. CAPPARELLI, L. P. JAMES, K. M. JOHNSON, et S. M. ABDEL-RAHMAN, « Single dose pharmacokinetics of pleconaril in neonates », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 19, n° 9, 2000.

- [16] E. Lebenthal et P. C. Lee, « Development of Functional Response in Human Exocrine Pancreas », *Pediatrics*, vol. 66, n° 4, p. 556-560, oct. 1980.
- [17] K. P. Nibha et S. S. Pancholi, « An overview on: Sublingual route for systemic drug delivery », *Int J Res Pharm. Biomed Sci*, vol. 3, p. 913-923, 2012.
- [18] J. K. W. Lam, Y. Xu, A. Worsley, et I. C. K. Wong, « Oral transmucosal drug delivery for pediatric use », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 73, p. 50-62, juin 2014.
- [19] V. Jannin, G. Lemagnen, P. Gueroult, D. Larrouture, et C. Tuleu, « Rectal route in the 21st Century to treat children », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 73, p. 34-49, juin 2014.
- [20] C. M. T. Sherwin, N. J. Medlicott, D. M. Reith, et R. S. Broadbent, « Intravenous drug delivery in neonates: lessons learnt », *Arch. Dis. Child.*, vol. 99, n° 6, p. 590-594, juin 2014.
- [21] A. C. van der Eijk, R. M. F. P. T. van Rens, J. Dankelman, et B. J. Smit, « A literature review on flow-rate variability in neonatal IV therapy », *Pediatr. Anesth.*, vol. 23, n° 1, p. 9-21, 2013.
- [22] P. S. Bergeson, S. A. Singer, et A. M. Kaplan, « Intramuscular Injections in Children », *Pediatrics*, vol. 70, n° 6, p. 944-948, déc. 1982.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention, « Vaccine Administration Guidelines. » US Department of Health and Human Services, 2014.
- [24] W. A. Engle, « Intraosseous Access for Administration of Medications in Neonates », *Clin. Perinatol.*, vol. 33, n° 1, p. 161-168, mars 2006.
- [25] L. D. Mastrandrea et T. Quattrin, « Clinical evaluation of inhaled insulin », *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 58, n° 9-10, p. 1061-1075, oct. 2006.
- [26] J. M. Couriel et F. Child, « Applied physiology: lung function testing in children », *Curr. Paediatr.*, vol. 14, n° 5, p. 444-451, oct. 2004.
- [27] W. J. McAuley, M. Traynor, et M. B. Brown, « Topical and Transdermal », in *Pediatric formulation: a roadmap*, American Association of Pharmaceutical Scientists., D. Bar-Shalom and K. Rose, 2014, p. 221-225.
- [28] T. Tempark, V. Phatarakijirund, S. Chatproedprai, S. Watcharasindhu, V. Supornsilchai, et S. Wananukul, « Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature », *Endocrine*, vol. 38, n° 3, p. 328-334, déc. 2010.
- [29] F. H. Netter, *Atlas d'anatomie humaine*, Deuxième édition. Masson, 2003.
- [30] A. Fortuna, G. Alves, A. Serralheiro, J. Sousa, et A. Falcão, « Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 88, n° 1, p. 8-27, sept. 2014.
- [31] M. J. Porter, I. G. Williamson, D. H. Kerridge, et A. R. Maw, « The nasal volume of children as measured by Manometric Rhinometry », *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 35, n° 1, p. 51-57, mars 1996.
- [32] H. Noh et D.-H. Lee, « Direct measurement of ear canal volume in a pediatric population: Can we explain its individual variation in terms of age and body weight? », *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 76, n° 5, p. 658-662, mai 2012.

- [33] R. J. C. Bowman, J. Cope, et K. K. Nischal, « Ocular and systemic side effects of brimonidine 0.2% eye drops (Alphagan[reg]) in children », *Eye*, vol. 18, n° 1, p. 24-26.
- [34] M. Esmaeelpour, P. O. Watts, M. E. Boulton, J. Cai, et P. J. Murphy, « Tear Film Volume and Protein Analysis in Full-term Newborn Infants », *Cornea*, vol. 30, n° 4, p. 400-404, avr. 2011.
- [35] J.-P. Labaune, *Pharmacocinétique : principes fondamentaux*, Masson. 1984.
- [36] J.-P. Devissaguet, « Peut-on moduler le devenir in vivo des médicaments ? (Bases biopharmaceutiques et pharmacocinétiques) », *Httpwwwem-Premiumcomdatarevues0003450900590004219*, févr. 2008.
- [37] N. Zane et D. Thakker, « A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Voriconazole Disposition Predicts Intestinal First-pass Metabolism in Children », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 53, n° 12, p. 1171-1182, déc. 2014.
- [38] J. C. K. Wells, « Toward Body Composition Reference Data for Infants, Children, and Adolescents », *Adv. Nutr. Int. Rev. J.*, vol. 5, n° 3, p. 320S-329S, mai 2014.
- [39] J. Fjalstad, E. Laukli, J. van den Anker, et C. Klingenberg, « High-dose gentamicin in newborn infants: is it safe? », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 173, n° 4, p. 489-495, avr. 2014.
- [40] D. F. Huelke, « An Overview of Anatomical Considerations of Infants and Children in the Adult World of Automobile Safety Design », *Annu. Proc. Assoc. Adv. Automot. Med.*, vol. 42, p. 93-113, 1998.
- [41] J. Pryce, A. Bamber, M. Ashworth, L. Kiho, M. Malone, et N. Sebire, « Reference ranges for organ weights of infants at autopsy: results of >1,000 consecutive cases from a single centre », *BMC Clin. Pathol.*, vol. 14, n° 1, p. 18, 2014.
- [42] N. R. Saunders, S. A. Liddelow, et K. M. Dziegielewska, « Barrier Mechanisms in the Developing Brain », *Front. Pharmacol.*, vol. 3, p. 46, févr. 2012.
- [43] B. Engelhardt et S. Liebner, « Novel insights into the development and maintenance of the blood–brain barrier », *Cell Tissue Res.*, vol. 355, n° 3, p. 687-699, janv. 2014.
- [44] L. Notarianni, « Plasma Protein Binding of Drugs in Pregnancy and in Neonates », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 18, n° 1, p. 20-36, janv. 1990.
- [45] G. L. Kearns, S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, D. L. Blowey, J. S. Leeder, et R. E. Kauffman, « Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 12, p. 1157-1167, sept. 2003.
- [46] M. Strolin Benedetti, R. Whomsley, et M. Canning, « Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly », *Drug Discov. Today*, vol. 12, n° 15-16, p. 599-610, août 2007.
- [47] M. Strolin Benedetti, R. Whomsley, et E. L. Baltes, « Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations », *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 1, n° 3, p. 447-471, sept. 2005.
- [48] G. D. Anderson, « Developmental Pharmacokinetics », *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 17, n° 4, p. 208-213, déc. 2010.

- [49] R. N. Hines, « Developmental expression of drug metabolizing enzymes: Impact on disposition in neonates and young children », *Int. J. Pharm.*, vol. 452, n° 1-2, p. 3-7, août 2013.
- [50] F. Glowacki, A. Lionet, J.-P. Hammelin, M. Labalette, F. Provôt, M. Hazzan, F. Broly, C. Noël, et C. Cauffiez, « Influence of Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of the Prolonged-Release, Once-Daily Formulation of Tacrolimus in Stable Renal Transplant Recipients », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 50, n° 7, p. 451-459, juill. 2011.
- [51] M. Shimizu, T. Denton, M. Kozono, J. R. Cashman, J. S. Leeder, et H. Yamazaki, « Developmental variations in metabolic capacity of flavin-containing mono-oxygenase 3 in childhood », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 71, n° 4, p. 585-591, nov. 2010.
- [52] O. A. Barski, S. M. Tipparaju, et A. Bhatnagar, « The Aldo-Keto Reductase Superfamily and its Role in Drug Metabolism and Detoxification », *Drug Metab. Rev.*, vol. 40, n° 4, p. 553-624, janv. 2008.
- [53] B. J. Freij, G. H. McCracken, K. D. Olsen, et N. Threlkeld, « Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in neonates. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 27, n° 4, p. 431-435, 1985.
- [54] European Medicines Agency, « Questions and answers on Tienam and associated names (imipenem/cilastatin for infusion 500 mg/500 mg) », 10-mars-2011. [En ligne]. Disponible sur:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tienam/human\\_referral\\_000256.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tienam/human_referral_000256.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f). [Consulté le: 07-déc-2014].
- [55] M. J. Blake, L. Castro, J. S. Leeder, et G. L. Kearns, « Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate », *Semin. Fetal. Neonatal Med.*, vol. 10, n° 2, p. 123-138, avr. 2005.
- [56] A. Pariente-Khayat, G. Pons, E. Rey, M.-O. Richard, P. D'Athis, C. Moran, J. Badoual, et G. Olive, « Caffeine Acetylator Phenotyping during Maturation in Infants », *Pediatr Res*, vol. 29, n° 5, p. 492-495, mai 1991.
- [57] A. Pariente-Khayat, E. Rey, D. Gendrel, F. Vauzelle-Kervroëdan, O. Crémier, P. d'Athis, J. Badoual, G. Olive, et G. Pons, « Isoniazid acetylation metabolic ratio during maturation in children », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 62, n° 4, p. 377-383, 1997.
- [58] H. Brocvielle, P. Muret, A.-C. Goydadin, P. Boone, F. Broly, J.-P. Kantelip, et P. Humbert, « N-Acetyltransferase 2 Acetylation Polymorphism: Prevalence of Slow Acetylators Does Not Differ between Atopic Dermatitis Patients and Healthy Subjects », *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 16, n° 6, p. 386-392, 2003.
- [59] E. Krynetski et W. E. Evans, « Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism », *Oncogene*, vol. 22, n° 47, p. 7403-7413.
- [60] B. Pettersson, S. Almer, F. Albertioni, S. Söderhäll, et C. Peterson, « Differences Between Children and Adults in Thiopurine Methyltransferase Activity and Metabolite Formation During Thiopurine Therapy: Possible Role of Concomitant Methotrexate », *Ther. Drug Monit.*, vol. 24, n° 3, 2002.
- [61] S. de Wildt, G. Kearns, J. S. Leeder, et J. van den Anker, « Glucuronidation in Humans », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, n° 6, p. 439-452, juin 1999.

- [62] A. Mulhall, J. de Louvois, et R. Hurley, « Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. », *Br. Med. J. Clin. Res. Ed*, vol. 287, n° 6403, p. 1424-1427, nov. 1983.
- [63] Z. Duanmu, A. Weckle, S. B. Koukouritaki, R. N. Hines, J. L. Falany, C. N. Falany, T. A. Kocarek, et M. Runge-Morris, « Developmental Expression of Aryl, Estrogen, and Hydroxysteroid Sulfotransferases in Pre- and Postnatal Human Liver », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 316, n° 3, p. 1310-1317, mars 2006.
- [64] M. F. Vest et R. Rossier, « Detoxification in the newborn: the ability of the newborn infant to form conjugates with glucuronic acid, glycine, acetate and glutathione », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 111, n° 1, p. 183-198, 1963.
- [65] E. V. Capparelli, « Pharmacokinetic considerations in the adolescent: Non-cytochrome P450 metabolic pathways », *J. Adolesc. Health*, vol. 15, n° 8, p. 641-647.
- [66] D. G. McCarver et R. N. Hines, « The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms », *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 300, n° 2, p. 361-366, 2002.
- [67] W. Luo, M. Kinsey, J. D. Schiffman, et S. L. Lessnick, « Glutathione S-Transferases in Pediatric Cancer », *Front. Oncol.*, vol. 1, 2011.
- [68] P. Delanaye, C. Mariat, O. Moranne, E. Cavalier, et M. Flamant, « L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012 : quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI ? », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 8, n° 4, p. 199-205, juill. 2012.
- [69] N. Chen, K. Aleksa, C. Woodland, M. Rieder, et G. Koren, « Ontogeny of drug elimination by the human kidney », *Pediatr. Nephrol.*, vol. 21, n° 2, p. 160-168, févr. 2006.
- [70] G. Greig, « How to Estimate the Dose to Be Given for the First Time to Pediatric Patients », in *Pediatric Formulations*, vol. 11, D. Bar-Shalom et K. Rose, Éd. Springer New York, 2014, p. 55-67.
- [71] Organisation Mondiale de la Santé, « OMS | Poids-pour-l'âge », 2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.who.int/childgrowth/standards/weight\\_for\\_age/fr/](http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/fr/). [Consulté le: 01-févr-2015].
- [72] U.S. Food and Drug Administration, « Pediatric Science and Research Activities », 2015. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/ucm106614.htm>. [Consulté le: 01-févr-2015].
- [73] European Medicines Agency, « History of the Paediatric initiatives. » 2007.
- [74] Légifrance, « Code de la santé publique - Article L5121-12-1 », 10-août-2014. [En ligne]. Disponible sur: [http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?sessionId=79A6668E24684D9225E6B140C2EF58F6.tpdila07v\\_1?idArticle=LEGIARTI000029354480&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20150210](http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?sessionId=79A6668E24684D9225E6B140C2EF58F6.tpdila07v_1?idArticle=LEGIARTI000029354480&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20150210). [Consulté le: 10-févr-2015].
- [75] ANSM, « Modalités d'élaboration des RTU. » 2012.
- [76] P. Saby, « Prescription hors AMM en médecine générale : étude qualitative auprès de 13 médecins généralistes exerçant en Île-de-France », Paris Diderot - Paris 7, 2013.

- [77] C. Back, « Les essais cliniques pédiatriques : de la théorie à la réalité du terrain », Université de Lorraine, 2012.
- [78] ANSM, « Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? », 2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0). [Consulté le: 15-févr-2015].
- [79] ANSM, « Résumé du Rapport Périodique de Synthèse N°2 Orphan Europe Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte (ATUc) Cystadrops® 0.55% Collyre en solution. » 2015.
- [80] M. Rolland, « L'usage compassionnel en Europe et en France. Illustration : le crizotinib en ATU », Université de Lille 2, 2014.
- [81] European Medicines Agency, « Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe », 2010. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf). [Consulté le: 08-févr-2015].
- [82] A. Palmaro, R. Bissuel, N. Renaud, G. Durrieu, B. Escourrou, S. Oustric, J.-L. Montastruc, et M. Lapeyre-Mestre, « Off-Label Prescribing in Pediatric Outpatients », *Pediatrics*, vol. 135, n° 1, p. 49-58, janv. 2015.
- [83] U.S. Food and Drug Administration, « Federal Food and Drugs Act of 1906 - The Wiley Act », *Legislation \_ Federal Food and Drugs Act of 1906*, 1906. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148690.htm>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [84] Congrès des Etats-Unis d'Amérique, « Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. » City of Washington, 1997.
- [85] Congrès des Etats-Unis d'Amérique, « Best Pharmaceuticals for Children Act », 2002. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/ucm148011.htm>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [86] Congrès des Etats-Unis d'Amérique, « Pediatric Research Equity Act of 2003 », 2003. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-108publ155/html/PLAW-108publ155.htm>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [87] Congrès des Etats-Unis d'Amérique, « Food and Drug Administration Safety and Innovation Act », 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>. [Consulté le: 12-avr-2015].
- [88] B. Grant, « Are the Kids Alright? | The Scientist Magazine® », 2012.
- [89] Conseil de la Communauté Européenne, « Directive 65/65/CEE », 26-janv-1965. [En ligne]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31965L0065&qid=1430488549142&from=EN>. [Consulté le: 01-mai-2015].
- [90] Conseil de la Communauté Européenne, « Résolution du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques », 14-déc-2000. [En ligne]. Disponible sur: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001Y0119\(01\)&from=FR](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001Y0119(01)&from=FR). [Consulté le: 01-mai-2015].

[91] Conseil de l'Union Européenne et Parlement Européen, « REGULATION (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL. » 12-déc-2006.

[92] European Medicines Agency, « Better medicines for children », 2013. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500026493.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500026493.pdf). [Consulté le: 01-mai-2015].

[93] European Commission, « Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. » 2014.

[94] European Medicines Agency, « Decision Class Waiver on conditions - granting, review, revocation. » 2011.

[95] European Medicines Agency, « SOP3207 - Handling of applications for paediatric investigation plan and or waiver from presubmission to PDCO. » 2009.

[96] European Medicines Agency, « Questions and answers on the procedure of PIP compliance verification at EMA, and on paediatric rewards. » 2014.

[97] LEEM - Les entreprises du médicament, « Recherche et développement. L'économie du médicament », 2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://leem.org/article/recherche-developpement>. [Consulté le: 15-mai-2015].

[98] European Medicines Agency, « Application guidance - Standard paediatric investigation plans », 2015. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000412.jsp&mid=WC0b01ac0580025ea1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000412.jsp&mid=WC0b01ac0580025ea1). [Consulté le: 15-mai-2015].

[99] European Medicines Agency, « Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). » 2011.

[100] European Medicines Agency, « European Network of Paediatric Research at the EMA (Enpr-EMA). » 2013.

[101] European Medicines Agency, « Better Medicines for Children: From concept to reality. Progress report on the paediatric regulation (EC) N°1901/2006. » 2013.

[102] A. R. Kreeftmeijer-Vegter, A. de Boer, R. H. van der Vlugt-Meijer, et P. J. de Vries, « The influence of the European paediatric regulation on marketing authorisation of orphan drugs for children », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 9, p. 120-120, 2014.

[103] European Medicines Agency, « Presse realease of a second positive opinion for a PUMA. » 2014.

[104] G. Winzenburg, « More than 5 years of European Paediatric Regulation: Statistics and industrial experience », *Formul. Better Med. Child. – Eur. Paediatr. Formul. Initiat. EuPFI 5th Annu. Conf. 2013*, vol. 469, n° 2, p. 260-262, août 2014.

[105] European Medicines Agency, « Reflection Paper Formulations of choice for the paediatric population. » 2006.

[106] European Medicines Agency, « Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. » 2014.



- [107] European Medicines Agency, « Draft guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. » 2011.
- [108] N. Spomer, V. Klingmann, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner, et J. Breitzkreutz, « Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study », *Arch. Dis. Child.*, vol. 97, n° 3, p. 283-286, mars 2012.
- [109] D. Kitterer, M. Schwab, M. D. Alscher, N. Braun, et J. Latus, « Drug-induced acid-base disorders », *Pediatr. Nephrol.*, p. 1-17, nov. 2014.
- [110] R. Venables, H. Batchelor, J. Hodson, H. Stirling, et J. Marriott, « Determination of formulation factors that affect oral medicines acceptability in a domiciliary paediatric population », *Int. J. Pharm.*, vol. 480, n° 1-2, p. 55-62, mars 2015.
- [111] F. Liu, S. Ranmal, H. K. Batchelor, M. Orlu-Gul, T. B. Ernest, I. W. Thomas, T. Flanagan, et C. Tuleu, « Patient-Centred Pharmaceutical Design to Improve Acceptability of Medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations », *Drugs*, vol. 74, n° 16, p. 1871-1889, 2014.
- [112] R. G. Strickley, Q. Iwata, S. Wu, et T. C. Dahl, « Pediatric drugs—a review of commercially available oral formulations », *J. Pharm. Sci.*, vol. 97, n° 5, p. 1731-1774, mai 2008.
- [113] GRiP, « Global Research in Paediatrics (GRiP) - paediatric clinical pharmacology studies. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.grip-network.org/index.php/cms/en/home>. [Consulté le: 05-juill-2015].
- [114] European Paediatric Formulation Initiative, « Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics Database. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.eupfi.org/gpage11.html>. [Consulté le: 05-juill-2015].
- [115] W. W. Walton, « An Evaluation of the Poison Prevention Packaging Act », *Pediatrics*, vol. 69, n° 3, p. 363-370, mars 1982.
- [116] World Health Organization, « Guidelines on packaging for pharmaceutical products. » 2002.
- [117] Rodgers GB, « The safety effects of child-resistant packaging for oral prescription drugs: Two decades of experience », *JAMA*, vol. 275, n° 21, p. 1661-1665, juin 1996.
- [118] H. S. Yin, B. P. Dreyer, D. C. Ugboaja, D. C. Sanchez, I. M. Paul, H. A. Moreira, L. Rodriguez, et A. L. Mendelsohn, « Unit of Measurement Used and Parent Medication Dosing Errors », *Pediatrics*, vol. 134, n° 2, p. e354-e361, août 2014.
- [119] ANSM, « Pipettes et autres dispositifs d'administration des solutions buvables : attention aux erreurs - Point d'Information », 2013. [En ligne]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pipettes-et-autres-dispositifs-d-administration-des-solutions-buvables-attention-aux-erreurs-Point-d-Information>. [Consulté le: 05-juill-2015].
- [120] J. A. Mennella, A. C. Spector, D. R. Reed, et S. E. Coldwell, « The Bad Taste of Medicines: Overview of Basic Research on Bitter Taste », *Clin. Ther.*, vol. 35, n° 8, p. 1225-1246, août 2013.
- [121] A. Shahiwala, « Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy », *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 8, n° 11, p. 1521-1529, oct. 2011.

- [122] R. Cohen, F. de La Rocque, A. Lécuyer, C. Wollner, M. Bodin, et A. Wollner, « Study of the acceptability of antibiotic syrups, suspensions, and oral solutions prescribed to pediatric outpatients », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 168, n° 7, p. 851-857, juill. 2009.
- [123] L. Brondel, A. Jacquin, S. Meillon, et L. Pénicaud, « Le goût : physiologie, rôles et dysfonctionnements », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 27, n° 3, p. 123-133, sept. 2013.
- [124] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie de Paris, « L'appareil digestif : Histologie : organes, systèmes et appareils. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.1.4.&2.html>. [Consulté le: 06-août-2015].
- [125] P. Moller, « Orosensory perception », in *Pediatric formulations: a roadmap*, D. Bar-Shalom and K. Rose., American Association of Pharmaceutical Scientists, 2014, p. 117-118.
- [126] M. J. Nagtegaal, J. J. Swen, L. M. Hanff, K. J. Schimmel, et H.-J. Guchelaar, « Pharmacogenetics of taste: turning bitter pills sweet? », *Pharmacogenomics*, vol. 15, n° 1, p. 111-119, déc. 2013.
- [127] J. A. Mennella et N. K. Bobowski, « The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences », *Physiol. Behav.*
- [128] M. Pein, M. Preis, C. Eckert, et F. E. Kiene, « Taste-masking assessment of solid oral dosage forms—A critical review », *Int. J. Pharm.*
- [129] M. Preis, L. Grother, P. Axe, et J. Breitzkreutz, « In-vitro and in-vivo evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates », *Int. J. Pharm.*, vol. 491, n° 1-2, p. 8-16, août 2015.
- [130] M. L. Angelilli, M. Toscani, D. M. Matsui, et M. J. Rieder, « Palatability of Oral Antibiotics Among Children in an Urban Primary Care Center », *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, vol. 154, n° 3, p. 267-270, mars 2000.
- [131] G. Winzenburg et S. Desset-Brèthes, « Industry perspective on palatability testing in children—Two case studies », *Formul. Better Med. Child. – Eur. Paediatr. Formul. Initiat. EuPFI 3rd Annu. Conf.*, vol. 435, n° 2, p. 139-142, oct. 2012.
- [132] J. Soto, Y. Sheng, J. F. Standing, M. Orlu Gul, et C. Tuleu, « Development of a model for robust and exploratory analysis of the rodent brief-access taste aversion data », *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 91, p. 47-51, avr. 2015.
- [133] D. Clapham, D. Kirsanov, A. Legin, A. Rudnitskaya, et K. Saunders, « Assessing taste without using humans: Rat brief access aversion model and electronic tongue », *Formul. Better Med. Child. – Eur. Paediatr. Formul. Initiat. EuPFI 3rd Annu. Conf.*, vol. 435, n° 2, p. 137-139, oct. 2012.
- [134] R. S. Latha et P. K. Lakshmi, « Electronic tongue: An analytical gustatory tool », *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 3, n° 1, p. 3-8, 2012.
- [135] INSENT Technology Inc., « Taste sensing system TS-5000Z », 2008. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.insent.co.jp/en/products/TS5000Z\\_web\\_E\\_0512.pdf](http://www.insent.co.jp/en/products/TS5000Z_web_E_0512.pdf). [Consulté le: 06-août-2015].

[136] K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde, et J. Breitzkreutz, « A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 55, n° 2, p. 272-281, mai 2011.

[137] K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde, et J. Breitzkreutz, « Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2 », *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 51, n° 3, p. 497-506, févr. 2010.

[138] K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde, et J. Breitzkreutz, « Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications », *Adv. Charact. Tech.*, vol. 417, n° 1-2, p. 256-271, sept. 2011.

[139] J. Walsh, A. Cram, K. Woertz, J. Breitzkreutz, G. Winzenburg, R. Turner, et C. Tuleu, « Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: Do not forget the excipients », *Drug Deliv. Paediatr. Popul. Are We At*, vol. 73, p. 14-33, juin 2014.

[140] « Vidal.fr - La base de données en ligne des prescripteurs libéraux. » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vidal.fr/>. [Consulté le: 06-août-2015].

[141] K. Allegaert, « Neonates need tailored drug formulations », *World J. Clin. Pediatr.*, vol. 2, n° 1, p. 1-5, févr. 2013.

[142] E. S. Kastango, « Lessons Learned from Compounding Tragedies », *Can. J. Hosp. Pharm.*, vol. 66, n° 3, p. 152-153, 2013.

## **Annexes**

Annexe 1 : Normes de croissance (filles de 0 à 5 ans)

Annexe 2 : Arbre décisionnel concernant la conduite d'études pharmacocinétiques pédiatriques

Annexe 3 : Inventaire des besoins pédiatriques en thérapeutiques anti-infectieuses

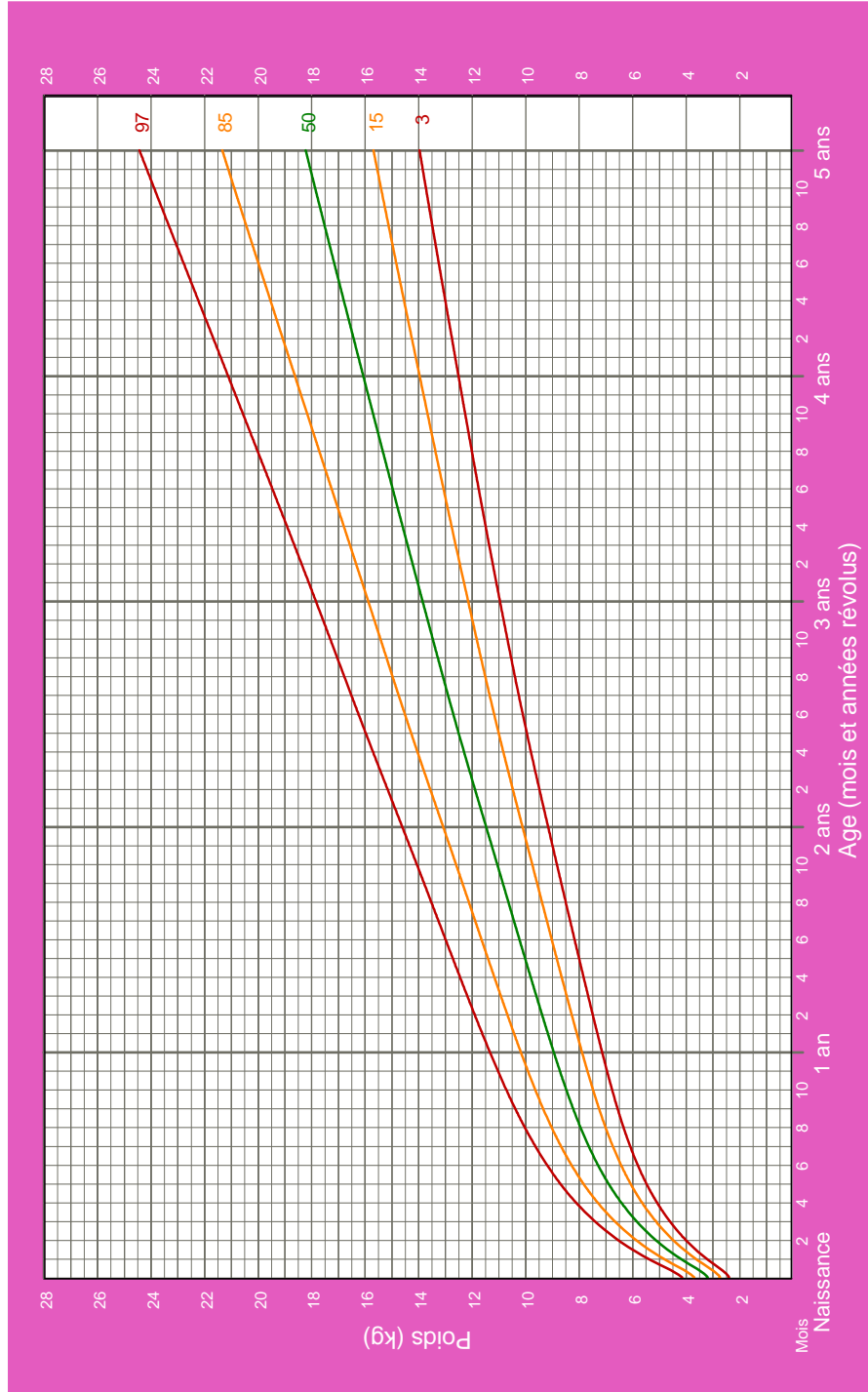
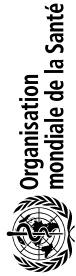
Annexe 4 : Différences entre les deux mesures réglementaires en vigueur aux Etats-Unis (BPCA et PREA)

Annexe 5 : Campagne de sensibilisation de l'ANSM sur le bon usage des pipettes et autres dispositifs



# Poids-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (percentiles)

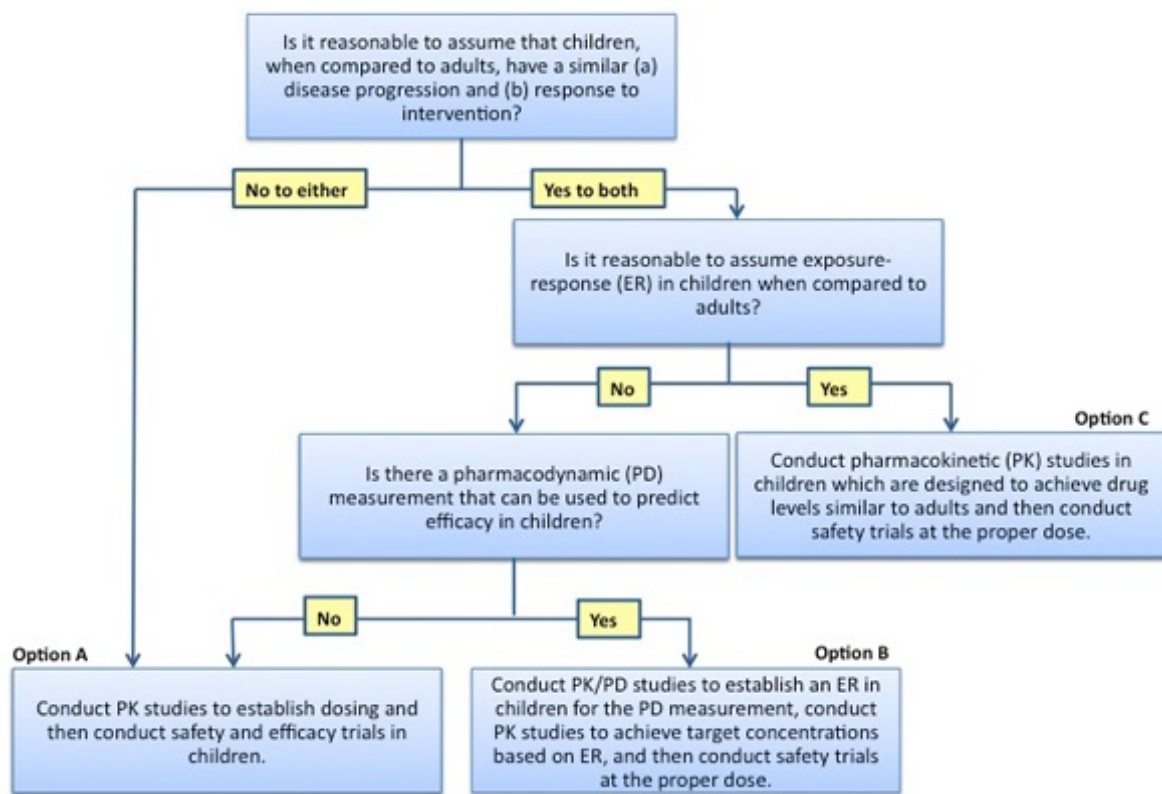


Normes OMS de croissance de l'enfant

## Annexe 1 : Normes de croissance (filles de 0 à 5 ans)



## Annexe 2 : Arbre décisionnel concernant la conduite d'études pharmacocinétiques pédiatriques



*Etabli par la FDA*

*(Source mentionnée dans le corps du texte)*





## Annexe 3 : Inventaire des besoins pédiatriques en thérapeutiques anti-infectieuses



12 December 2012  
EMA/PDCO/287222/2012  
Human Medicines Development and Evaluation

### Inventory of paediatric therapeutic needs Infectious diseases

Agreed by PDCO	November 2012
Adopted by PDCO for release for consultation	7 December 2012
Start of public consultation	15 May 2013
End of consultation (deadline for comments)	26 July 2013 <sup>1</sup>
Agreed by PDCO	11 October 2013
Adoption by PDCO for final release	11 October 2013

### Objective of the list

Based on Article 43 of the European Union [Paediatric Regulation](#) the Paediatric Committee at the European Medicines Agency (PDCO) is working to establish an inventory to identify the needs in the different therapeutic areas where there should be research and development of medicinal products for children. The inventory is based on the results of a [survey](#) of all paediatric uses of medicines in Europe and on the existing list of paediatric needs established by the former Paediatric Working Party; it will be published progressively by therapeutic area. Further information can be found on the [EMA website](#).

### Disclaimer

The lists should not be viewed as a prescription tool nor as recommendations for treatment.

The authorisation status of the medicinal products as well as on available formulation(s) was taken into account, however, this information is limited and not available for all European Member States. Users of this list are therefore advised to check the authorisation status of the medicinal products of interest.

The methodology used to establish the list was based as much as possible on existing evidence. It is, however, acknowledged that identification of needs for research into medicinal products for paediatric use is partly based on subjective criteria and may change over time and according to region. This may

<sup>1</sup> The public consultation phase has been extended.



also be the case should further information of which the PDCO is not aware become available (e.g. on pharmacokinetics, safety and efficacy, submission of Paediatric Investigation Plans on listed products, etc.).

## Notes

For the designation of the products International Non-proprietary Names (INN) are used whenever possible. Products are listed in alphabetical order within the product classes, not in any order of priority.

If not stated otherwise, the needs concern all paediatric age-groups.

The shaded products represent those where a positive decision has been adopted on a Paediatric Investigation Plan (PIP). For further information please consult the [EMA website](#).

## 1. Antibacterial Medicines

Product	Needs
<b>Antibacterial medicines</b>	
<b>Penicillins</b>	
Ampicillin, amoxicillin and cloxacillin	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, age-appropriate palatable formulation for ampicillin and cloxacillin</li> </ul>
Flucloxacillin	For prevention of respiratory infection in cystic fibrosis patients identified by neonatal screening, neuromuscular disorders, non-cystic fibrosis, bronchiectasis, immune deficiency: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety</li> <li>Data on PK and dosing; age-appropriate palatable formulation for children aged less than 12 years</li> </ul>
<b>Cephalosporins</b>	
Cephalosporins	For treatment of <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on efficacy, and, where needed, on PK and safety</li> </ul>
Cefaclor	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on safety and efficacy in children aged less than one month</li> </ul>
Cefixime	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on safety and efficacy in children aged less than 6 months</li> </ul>
Cefuroxime	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety in children aged less than 3 months</li> </ul>
<b>Carbapenems</b>	
Meropenem	PIP agreed for 'Treatment of bacterial sepsis' and 'Treatment of bacterial meningitis'
Ertapenem	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing and safety in children aged less than 3 months</li> </ul>

Product	Needs
<b>Sulfonamides and Trimethoprim</b>	
Sulfamethoxazole / trimethoprim	For treatment of <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and efficacy</li> </ul>
<b>Macrolides, Lincosamides and Streptogramins</b>	
Clarithromycin	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, safety and efficacy in children aged less than 6 months</li> <li>Data on PK, safety and efficacy for intravenous use in children aged less than 12 years</li> </ul> For treatment of community acquired pneumonia (CAP): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on safety and efficacy in children aged less than 3 years</li> </ul>
Clindamycin	For treatment of osteomyelitis, infections caused by <i>Methicillin resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) and <i>Methicillin resistant Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK; relevant tissue and fluid levels; short-and long-term efficacy and safety; age-appropriate oral formulation</li> </ul>
Erythromycin	For treatment of <i>Ureaplasma spp.</i> infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety in neonates</li> </ul>
<b>Aminoglycoside antibacterials</b>	
Amikacin	PIP agreed for 'Treatment of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lung infection/colonisation in cystic fibrosis patients'
Tobramycin	PIP agreed for 'Treatment of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pulmonary infection/colonisation in patients with cystic fibrosis'
<b>Quinolone antibacterials</b>	
Ciprofloxacin	For treatment of infection in cystic fibrosis and complicated urinary tract infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and safety in children aged less than 12 years</li> </ul>

Product	Needs
<b>Other antibacterials</b>	
Colistimethate sodium	PIP agreed for 'Treatment of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> pulmonary infection/colonisation in patients with cystic fibrosis'
Vancomycin	For treatment of various bacterial infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK/PD dosing, safety and efficacy in preterm and term neonates and infants. Age-appropriate formulation</li> </ul>
<b>Antituberculous Medicines</b>	
Isoniazid (H) Rifampicin (R) Ethambutol (E) Pyrazinamide (Z)	For treatment of tuberculosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, age-appropriate fixed dose combinations: HRZE, HRZ, HR</li> </ul>

## 2. Antimycotic Medicines

Product	Needs
Amphotericin B	For treatment of various mycotic infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, safety and efficacy in children aged less than 1 month</li> </ul>
Anidulafungin	PIP agreed for 'Treatment of invasive aspergillosis'
Caspofungin	PIP agreed for 'Treatment of fungal infections'
Griseofulvin	For treatment of various mycotic infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, safety, and efficacy in children aged less than 5 years of age; age-appropriate formulation</li> </ul>
Itraconazole	For treatment of oral oesophageal candidosis in immunocompromised patients and for prevention of deep fungal infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy, safety and palatable age-appropriate formulation for children aged less than 12 years</li> </ul>
Ketoconazole	For treatment of various mycotic infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, safety and dosing in children below 15 kg body weight; age-appropriate formulation</li> </ul>
Posaconazole	For treatment of various mycotic infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety</li> </ul>
Voriconazole	PIP agreed for: <ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment of invasive aspergillosis</li> <li>Prevention of invasive fungal infections'</li> </ul>

## 3. Antiparasitic Medicines

Product	Needs
<b>Anthelmintic medicines</b>	
Albendazole	For treatment of various systemic helminthic infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and safety in children aged less than 6 years; age-appropriate formulation</li> </ul>
Praziquantel	For treatment of neurocysticercosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and age-appropriate formulation in children aged less than 6 years</li> </ul>
<b>Intestinal anthelmintic medicines</b>	
Mebendazole	For treatment of <i>Enterobius vermicularis</i> infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and safety in children aged less than 2 years</li> </ul>
<b>Antischistosomes and other antitrepatode medicines</b>	
Praziquantel	For treatment of Trematode infections and neurocysticercosis <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety and efficacy; age-appropriate formulation</li> </ul>
Triclabendazole*	For treatment of liver ( <i>Fasciola hepatica</i> ) and lung flukes ( <i>Paragonimus Westermanni</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and safety in children aged less than 6 years; age-appropriate formulation</li> </ul>
<b>Antifilarial medicines</b>	
Diethylcarbamazine	For treatment of <i>Oncocerca volvulus</i> infection (River blindness): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety and efficacy; age-appropriate formulation</li> </ul>
Ivermectin	For treatment of lymphatic filariasis and scabies: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety in children aged less than 5 years or less than 15kg; age-appropriate formulation</li> </ul>

Antileishmaniasis medicines	
Miltefosine	For treatment of leishmaniasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK and dosing in children below 9kg body weight; age-appropriate formulation</li> </ul>
Antitrypanosomal medicines	
Benznidazole	For treatment of American trypanosomiasis (Chagas disease, <i>Trypanosoma cruzi</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety and efficacy; age-appropriate formulation</li> </ul>
Eflornithine	For treatment of African sleeping sickness ( <i>Trypanosoma brucei</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing, safety and efficacy in children aged less than 12 years; age-appropriate formulation</li> </ul>
Nifurtimox*	For treatment of congenital Chagas disease ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK in children aged less than 1 year of age; age-appropriate formulation</li> </ul>
Antimalarial medicines	
Artemether / lumefantrine	PIP agreed for 'Treatment of <i>Plasmodium falciparum</i> malaria'
Dihydroartemisinin / Piperazine phosphate	PIP agreed for 'Treatment of uncomplicated malaria caused by <i>Plasmodium falciparum</i> '
Mefloquine	For therapy and prevention of malaria: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK for children with less than 5 kg body weight; age-appropriate formulation</li> </ul>
Proguanil (combinations)	For therapy and prevention of malaria: <p>Proguanil/chloroquine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing in children below 1 year of age; age-appropriate formulation</li> </ul> <p>Proguanil/atovaquon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, dosing in children below 11kg body weight; age-appropriate formulation</li> </ul>

## 4. Antiviral Medicines

Product	Needs
Herpes Virus, Cytomegaly Virus (CMV)	
Brivudine	For treatment of herpes simplex virus infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety; age appropriate formulation</li> </ul>
Cidofovir	For treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety</li> </ul>
Famciclovir	Treatment of herpes virus infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulation</li> </ul>
Foscarnet	For treatment of CMV and herpes simplex virus infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety</li> </ul>
Ganciclovir	Treatment of cytomegalovirus (CMV) infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety (including long-term safety); age-appropriate oral formulation.</li> </ul>
Maribavir	PIP agreed for 'Prevention of CMV disease'
Valaciclovir	Treatment of herpes virus infections: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on PK, efficacy and safety for children aged below 12 years; age-appropriate formulation</li> </ul>
Valganciclovir	PIP agreed for 'Prevention of infection due to cytomegalovirus in solid organ transplant recipients'
Hepatitis Virus and other	
Amantadine	For prevention and treatment of influenza A: <ul style="list-style-type: none"> <li>Data on efficacy and safety in children aged less than 2 years; age appropriate formulation</li> </ul>
Boceprevir	PIP agreed for 'Treatment of chronic hepatitis C'.
Entecavir	PIP agreed for 'Treatment of chronic hepatitis B'.

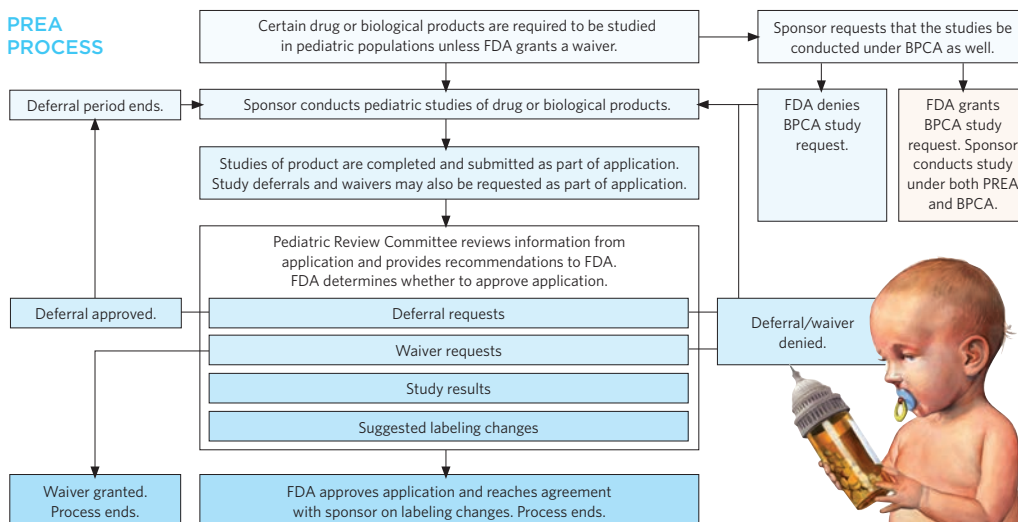


## Annexe 4 : Différences entre les deux mesures réglementaires en vigueur aux Etats-Unis (BPCA et PREA)

### HOW THE LAWS WORK

The Pediatric Research Equity Act (PREA) of 2003 requires that companies developing new drugs that could be used to treat a condition in children perform clinical trials in kids before winning FDA approval. The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) of 2002 offers

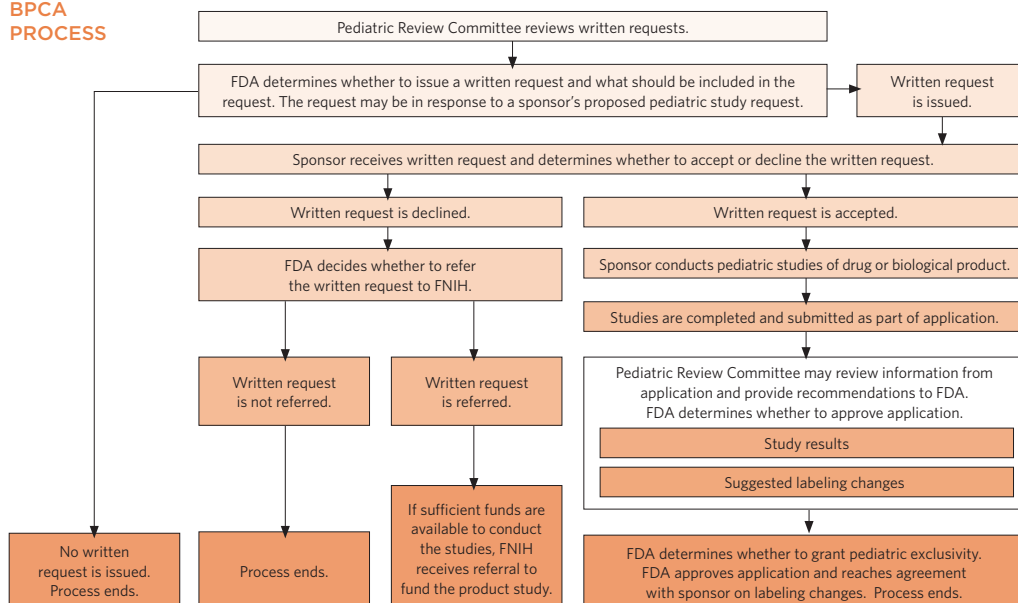
#### PREA PROCESS



**PEDIATRIC RESEARCH EQUITY ACT (PREA):** Any new drug that could be used to treat a condition that exists in pediatric populations must be tested under PREA before gaining FDA approval. Companies seeking approval can defer conducting the trials or apply for a waiver, but if pediatric testing is completed and submitted to FDA, it may change the labeling on packages containing the new product.



#### BPCA PROCESS



**BEST PHARMACEUTICALS FOR CHILDREN ACT (BPCA):** Often already-approved drugs are tested under BPCA. If the FDA determines the need for pediatric testing of a drug, for example if it's being prescribed to a large number of children off-label, they may request that its maker perform the trials in exchange for a marketing exclusivity extension, which can be very lucrative.

MATT COLLINS (BABY); SOURCE: US GOVERNMENT ACCOUNTABILITY OFFICE REPORT - GAO-11-457, "PEDIATRIC RESEARCH," MAY 2011; THE SCIENTIST, MARCH 2012





## Annexe 5 : Campagne de sensibilisation de l'ANSM sur le bon usage des pipettes et autres dispositifs



Ne vous  
mélangez pas  
les pipettes !

Un dispositif  
d'administration =  
un médicament

Les seringues orales, les pipettes, les cuillères-mesure et les compte-gouttes sont des dispositifs d'administration que vous pouvez trouver dans les boîtes de certains médicaments.

Un dispositif d'administration, s'il est mal utilisé, peut délivrer une dose trop importante ou insuffisante du médicament ; il peut alors devenir dangereux ou inefficace.

Le dispositif d'administration est conçu uniquement pour le médicament qui vous a été délivré.

Des règles simples vous permettront d'éviter les erreurs :

- ◆ Gardez toujours le dispositif d'administration dans la boîte du médicament associé pour ne pas le mélanger avec un autre.
- ◆ En cas de perte du dispositif ou de doute sur son utilisation, demandez conseil à un professionnel de santé.
- ◆ Lisez toujours attentivement la notice du médicament. Cette dernière contient des informations importantes pour l'utilisation des dispositifs d'administration.



N° d'identification :

**TITRE**

**Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations. Apport d'une technique *in vitro* d'évaluation de goût.**

**Thèse soutenue le 28 septembre 2015**

**Par Amélie Mimona EL HOR**

**RESUME :**

Le développement d'un nouveau médicament est un processus long et exigeant qui a progressivement évolué, poussé par les progrès technologiques et médicaux. La prise en compte des spécificités de la population pédiatrique est un des tournants majeurs opérés par le monde pharmaceutique durant ces dernières décennies. Les différences pharmacologiques entre enfants et adultes sont nombreuses et en font une classe de patients à part, intrinsèquement hétérogène. Chacune des étapes pharmacocinétiques comprenant l'administration, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament, se trouve affectée par l'immaturité qui définit fondamentalement l'enfant.

Face au manque crucial d'options appropriées, l'utilisation de médicaments sans ou hors AMM est une situation encore trop fréquente en pédiatrie, avec des risques de toxicité avérés. Pour enrayer ce phénomène et offrir des solutions plus sûres en clinique, les agences réglementaires internationales ont mis en place des législations spécifiques, sous forme de contraintes et récompenses. Ainsi, toute demande d'autorisation sur le marché d'un médicament doit dorénavant être accompagnée d'un plan d'études pédiatriques, rétribué par une prolongation de la durée de protection intellectuelle pour le produit en question.

Au-delà de la nécessité de proposer un dosage approprié, ces nouvelles exigences ont également permis d'élaborer des formes pharmaceutiques adaptées à l'âge du jeune patient ainsi que des dispositifs d'administration adaptés aux faibles dosages souvent requis. L'évaluation gustative des formulations représente un des domaines récents d'innovation. En complément des méthodes *in vivo* (modèles animaux et sujets humains), le recours à une langue électronique est une technique *in vitro* prometteuse pour optimiser la palatabilité du médicament avant son passage en étude clinique et sa mise sur le marché.

**MOTS CLES : PEDIATRIE, LEGISLATION, DEVELOPPEMENT, FORMULATION, AROMATISATION**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr MAINCENT Philippe	Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

**1 – Sciences fondamentales**

**2 – Hygiène/Environnement**

**3 – Médicament**

**4 – Alimentation – Nutrition**

**5 - Biologie**

**6 – Pratique professionnelle**

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 28 septembre 2015

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Amélie Mimona EL HOR

Sujet :

Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations. Apport d'une technique in vitro d'évaluation de goût.

Jury :

Président et directeur : M. MAINCENT Philippe, Professeur  
Juges : Mme SAPIN-MINET Anne, Maître de conférences  
Mme ZINUTTI Colette, Maître de conférences  
Mme LI Xinyan, Pharmacien-ingénieur

Vu,

Nancy, le 18.09.2015

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. MAINCENT



M. MAINCENT



Vu et approuvé,

Nancy, le 18.09.2015

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 22 SEP. 2015

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 8015