

Maîtrise Universitaire en Pharmacie
Travail Personnel de Recherche

**Evaluation de l'acceptabilité des formulations de
calcium et vitamine D par des enfants.**

Présenté à la

Faculté des sciences de

l'Université de Genève

par

Alessandra Bianchetti

Sous la supervision de Mario Bianchetti, MD, et de Brigitte Waldispühl, PhD.

Enseignant responsable: Pascal BONNABRY, PhD.

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce travail a été une expérience très enrichissante, qui n'aurait pas pu être possible sans l'aide précieuse de nombreuses personnes. Ce travail m'a permis d'avoir un aperçu sur la réalité pédiatrique quotidienne, de comprendre l'importance d'un travail multidisciplinaire et d'une collaboration étroite avec le médecin traitant et le rôle du pharmacien dans le cadre des traitements chroniques.

Tout d'abord, je tiens à remercier Mario Bianchetti, médecin chef du service de pédiatrie de l'hôpital San Giovanni de Bellinzona et Brigitte Waldispühl, pharmacienne chef du service de pharmacie des hôpitaux publics du Tessin, pour leur encadrement et leurs précieux conseils pendant toute la réalisation de ce travail.

J'aimerais remercier particulièrement le Prof. Pascal Bonnabry pour son chaleureux accueil au sein de la Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève et pour sa disponibilité.

Un grand merci à toute l'équipe de production de la pharmacie des HUG, pour m'avoir accueillie, en particulier un grand merci au Dr. Pharm. Farshid Sadeghipour et à Mme. Patricia Geyer pour leurs aimables conseils, leur aide et leur grande disponibilité pendant toute la phase de fabrication.

Un merci à toutes les dégustatrices et à tous les dégustateurs qui ont participé à l'étude pilote de palatabilité.

J'aimerais également remercier la diététicienne Maura Nessi pour sa gentillesse et ses précieuses indications ainsi que le Dr. Pascal Furrer pour ses aimables conseils et sa disponibilité.

Pour finir, je tiens à remercier tous les petits patients, leurs parents et leurs médecins traitants qui ont accepté de participer à l'étude d'acceptabilité des différents compléments alimentaires à base de calcium et de vitamine D₃.

Alessandra Bianchetti

RESUME

Contexte: Chez l'enfant l'intolérance au lait de vache et son traitement diététique sont une cause considérable d'apport calcique insuffisant et, donc, d'une **tendance à l'ostéopénie**. Des compléments alimentaires à base de vitamine D et de calcium trouvent une indication, selon les **recommandations** de SSN ainsi que la CN de la SSP lors d'une carence alimentaire et de défaut d'enseuillement, lors d'un traitement préventif du rachitisme et lors d'une disposition à l'ostéopénie chez les enfants atteints de maladie chroniques. Toutefois, puisque les formulations galéniques des produits contenant du calcium et de la vitamine D₃ actuellement prescrits par les pédiatres ne sont pas toujours très appréciées par les enfants, on constate assez souvent une **mauvaise adhérence** aux traitements.

Méthodes: L'optimisation de la formulation d'un sirop pédiatrique à base de calcium et vitamine D a été effectuée avec succès, étudiant tous les constituants entrant dans la composition finale de la forme orale. Un test pilote de palatabilité sur des volontaires adultes a été effectué afin de déterminer l'aromatisation mieux réussie et à soumettre avec les deux autres compléments alimentaires disponibles sur le commerce lors d'un test d'acceptabilité effectués sur 40 enfants en âge pédiatrique.

Résultats: 40 enfants en âge pédiatrique (20 filles et 20 garçons d'un âge comprise entre les 4 et les 12 ans), présentant une tendance à l'ostéopénie ont participé à l'étude d'acceptabilité de trois compléments alimentaires à base de calcium et de vitamine D. Les enfants en **âge préscolaire** (4 - 6 ans) avec l'opinion intégrée de leurs accompagnateurs ont préféré de manière statistiquement significative ($P < 0.01$, χ^2 test, goodness of fit) les **sirops** pour une administration quotidienne. Les enfants en **âge scolaire** (7 - 12 ans) par contre ont indiqué leur préférence à l'aide d'une échelle visuelle hédonique envers les **sachets Calcium Sandoz D3f** d'une manière statistiquement significative ($P < 0.05$, ANOVA).

Conclusion: Une correcte aromatisation ainsi qu'un test d'acceptabilité sont importants afin d'orienter la prescription des pédiatres envers un sirop pour les enfants en âge préscolaire et vers les sachets effervescents pour les enfants en âge scolarisé, dans le but ultime d'optimiser la compliance aux traitements à base de calcium et de vitamine D.

Mots-clés: réactions allergiques aux aliments (lait de vache), hypocalcémie, complément alimentaire, calcium et vitamine D₃, formulations pédiatriques.

LISTE DES ABREVIATIONS

CN:	Commision de Nutrition
CT:	Calcitonine
DA:	Dermatite atopique
FDA:	Food and Drug Administration
Ph. Eur:	Pharmacopée Européenne
PET:	Preservative Efficacy Test
Ph. Helv.:	Pharmacopée Helvétique
PTH:	Parathormone
QJR:	Quantités Journalières Recccommandées
RCT:	Randomized Controlled Trials
SSN :	Société Suisse de Nutrition
SSP:	Société Suisse de Pédiatrie
UI:	Unités Internationales
USP:	United States Pharmacopeia

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
1.1 La palatabilité en pédiatrie	1
1.2 Calcium et vitamine D.....	2
1.2.1 Définitions	2
1.2.1.1 Vitamine D	2
1.2.1.2 Calcium.....	3
1.2.2 Besoins alimentaires et les problèmes liés à l'alimentation	5
1.3 Formulations pédiatriques	7
1.4 Objectifs généraux de l'étude.....	8
2. FORMULATION D'UN SIROP PEDIATRIQUE ET SON OPTIMISATION	8
2.1 OBJECTIF.....	8
2.2 METHODE.....	9
2.2.1 Formulation d'un sirop pédiatrique: différents paramètres à optimiser	9
2.2.1.1 Choix de la forme galénique.....	9
2.2.1.2 Choix des principes actifs.....	10
2.2.1.3 Agents conservateurs.....	11
2.2.1.4 Agent épaississant	12
2.2.1.5 Arômes	12
2.2.1.6 Colorants	13
2.2.1.7 pH	13
2.2.1.8 Conditionnement et étiquetage	13
2.2.2. Partie pratique.....	14
2.2.2.1 Méthode de fabrication.....	14
2.2.2.2 Aromatisation	15
2.2.2.3 Contrôles	16
2.2.3 Test pilote de palatabilité chez des volontaires adultes.....	16
2.2.3.1 Objectif	16
2.2.3.2 Méthode.....	17

2.3 RESULTATS ET DISCUSSION	18
2.3.1 Formulation finale préférée	18
2.3 CONCLUSION	20
3. TEST D'ACCEPTABILITE CHEZ DES VOLONTAIRES EN AGE PEDIATRIQUES	21
3.1 OBJECTIF	21
3.2 METHODE.....	21
3.2.1 Sélection des participants - critères d'inclusion à l'étude	21
3.2.2 Description de l'étude.....	21
3.2.3 Echelle d'évaluation	22
3.2.4 Randomisation.....	23
3.2.4 Aspects éthiques	24
3.3 RESULTATS	24
3.3.1 Enfants en âge scolaire	27
3.2.2 Enfants en âge préscolaire	28
3.4 DISCUSSION	29
4. CONCLUSION GENERALE	30
5. BIOBLIOGRAPHIE	32
6. ANNEXES	35

1. INTRODUCTION

1.1 La palatabilité en pédiatrie

L'industrie pharmaceutique produit des formes galéniques médicamenteuses qui ne sont souvent **pas adaptées aux besoins pédiatriques** à cause de leur dosage, de leur goût ou odeur, ou encore de leur couleur et de leur aspect ^[1,2,3,4,5,6]. L'acceptabilité et le goût des formulations destinées aux enfants ne sont malheureusement étudiés que rarement aussi pour les produits actuellement commercialisés et disponibles sur le marché ^[3,7]. Quand un nouveau produit est mis sur le marché pour les adultes, l'industrie pharmaceutique a généralement peu d'intérêt à rechercher et à développer une formulation adaptée aux enfants. Cette tendance continue malheureusement depuis plusieurs années ^[3], malgré le fait que le besoin de nouvelles formulations pédiatriques et leur carence est évident ^[3,8,9,10] et que récemment des nouvelles recommandations européennes inspirés à celles éditées par le FDA encouragent les industries à étudier et développer des médicaments destinés aux patients en âge pédiatrique ^[11,12,13]. Il y a plusieurs **raisons** qui pourraient expliquer ce faible enthousiasme envers les produits pédiatriques: des ressources limités, la faible rentabilité, la grandeur limitée du marché pédiatrique, le besoin d'études supplémentaires directement sur des enfants parfois pas faciles à réaliser et liés à la réticence de l'ordre éthique ^[1,3,14].

Un grand nombre de médicaments a été testé et approuvé pour des adultes mais pas pour les enfants ^[15,16,14]. Les essais cliniques sont associés à des risques considérés parfois inacceptables, mais aussi à des bénéfices potentiels ^[17]. La grande partie des études sont conduites sur des volontaires adultes ^[3], mais il est important de se rappeler que comme déjà Charles Darwin avait observé, les **goûts des enfants diffèrent de ceux des adultes** ^[18,19,3], les enfants ne sont pas des «petits adultes», et il n'est souvent pas possible de juste extrapoler les données obtenues sur des adultes ^[20,21]: il est nécessaire d'effectuer des test d'acceptabilité sur la population ciblée ^[22,3,21].

La **palatabilité** est un **facteur critique** dans la **compliance médicamenteuse**, en particulier dans le cas de traitements chroniques en pédiatrie, où l'acceptabilité du traitement est strictement corrélée au goût agréable de la préparation à administrer quotidiennement ^[3,7,9,21,23,20,24,25]. Avec le terme «**palatabilité**» utilisé fréquemment dans les sciences de la nutrition, on désigne la caractéristique de la texture des aliments agréables au palais, et qui procurent une sensation agréable lors de sa consommation. Il y a une base physiologique et psychologique dans la compliance à un traitement médicamenteux ^[26,27]: un mauvais goût peut avoir un effet vomitif et mettre en grave danger le traitement ^[21,27]. Il est naturel, dès qu'on sent un mauvais goût, on a tous tendance à ne pas avaler cette substance, la considérant dangereuse et on est amenés à ne pas répéter la même expérience négative. Dans le cas d'un traitement chronique, cette réaction involontaire et spontanée n'est pas bénéfique ^[21]. Par conséquent, dans la grande majorité des cas, l'administration d'un médicament désagréable oblige à une administration forcée ou cause l'arrêt du traitement. Au contraire, un goût palatable, une combinaison optimisée d'arômes et de colorants rendent le médicament plus attractif, facilitant son administration, en diminuant le gaspillage ^[3,7,27] et en éliminant la réticence naturelle envers le médicament ^[27,28,29,30]. La **compliance médicamenteuse** en pédiatrie reste un véritable challenge, d'où l'importance d'une étape d'aromatisation déjà très tôt lors du développement de nouveaux médicaments. L'**aromatisation** d'un médicament n'est pas facile, elle reste un art plutôt qu'une science: elle doit être capable de masquer le goût et l'odeur parfois désagréable du principe actif et de rendre ainsi plus agréable son administration. Afin d'optimiser la compliance médicamenteuse il est important de déterminer la formulation plus adaptée à chaque classe d'âge, les excipients à utiliser ainsi que la méthode d'administration ^[12,21,30,31].

1.2 Calcium et vitamine D

1.2.1 Définitions

1.2.1.1 Vitamine D

Le nom de **vitamine D** ou de **calciférol**, a été donné à une famille de composés liposolubles ayant une activité biologique similaire: le **cholécalférol** ou **vitamine D₃**, d'origine animale et qui a été isolée à partir de l'huile de poisson et l'**ergocalciférol** ou **vitamine D₂**, d'origine végétale et qui a été isolée de l'ergot de seigle [32]. Les figures 1 et 2 montrent la structure chimique stéroïdique de ces deux composés qui dérivent d'un noyau cyclopentanophénantrénique. Ils diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C₁₇: saturée pour la D₃, insaturée et méthylée en C₂₄ pour la D₂. Il existe de nombreux dérivés de la vitamine D, mais trois d'entre eux jouent un rôle particulièrement important sur le plan métabolique: le 25(OH)D₃, le 1,25(OH)₂D₃ et le 24,25(OH)₂D₃[32].

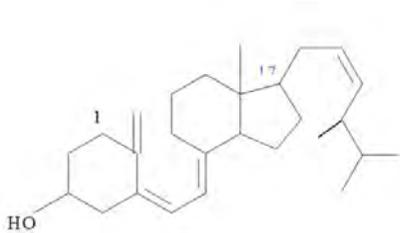


Figure 1: Structure chimique du ergocalciférol (ou vitamine D₂) [33]

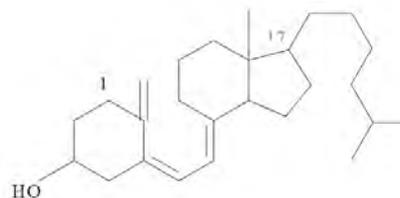


Figure 2: Structure chimique du cholécalférol (ou vitamine D₃) [32,33]

Le calciférol présent dans l'organisme a une **double origine** [32] comme représenté dans la figure 3. La vitamine D₃ peut être synthétisée dans les couches basales de l'épiderme à partir du cholestérol sous l'influence des rayons ultraviolets de la lumière ou apporté par l'alimentation. La synthèse cutanée constitue la source principale de vitamine D pour l'organisme mais elle est dépendante de l'ensoleillement [32,34].

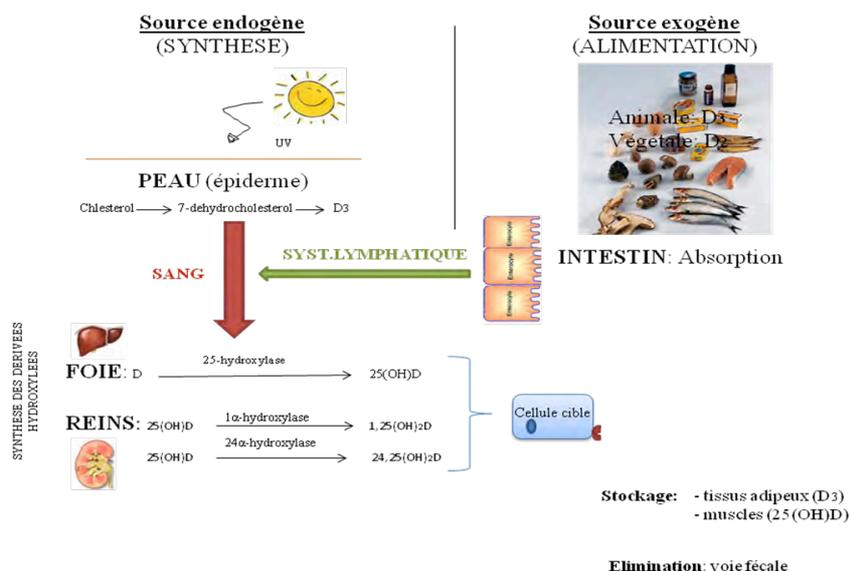


Figure 3: Les principales sources (endogène et exogène), la biosynthèse et le métabolisme de la vitamine D.

Le calciférol, étant de nature lipophile, est incorporé aux micelles mixtes (composées de sels biliaires, acide gras libres et de monoglycérides) et absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum. Il diffuse par voie lymphatique associés aux chylomicrons pour rejoindre ensuite la circulation générale. Dans le sang, le

calciférol se fixe à une protéine spécifique, la DBP (Vitamin D Binding Protein) et est ensuite transformé en les différents métabolites hydroxylés dans le foie et dans les reins ^[32,34]. La principale forme circulante liée à la DPB est le 25(OH)D₃, les autres dérivés sont présentes à des concentrations beaucoup plus faibles ^[33,36]. Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée au niveau du foie, mais dans le tissu adipeux (sous forme de D₃) et dans les muscles (sous forme de 25(OH)D₃). La vitamine D et ses dérivés sont éliminées par voie fécale dans la bile, suite à différentes voies de dégradation possibles (oxydation de la chaîne latérale et formation d'acide calcitrique, formation de dérivées trihydroxylées, formation de dérivés lactoniques ou glucuronides) ^[32,34].

La vitamine D possède un **mécanisme d'action** similaire à celui des hormones stéroïdiques qui s'exerce à travers des récepteurs nucléaires situés sur la cellule cible, induisant la synthèse de ARNm (acide ribonucléique messenger) qui code la protéine CaBP (Calcium Binding Protein) responsable de l'effet biologique et capable de lier deux molécules de calcium au niveau intestinal, osseux, rénal et cutané ^[32].

Une **carence** en vitamine D entraîne le rachitisme commun chez l'enfant (il apparaît principalement entre les six mois et les 2 ans) et l'ostéomalacie chez l'adulte ^[32]. Les manifestations cliniques sont essentiellement osseuses (au niveau crânien vers les 6 mois, au niveau thoracique jusqu'à 12 mois et après l'an d'âge au niveau des membres: des incurvations des membres inférieures et des fractures). Il est possible d'observer aussi une faiblesse musculaire proximale des membres et des troubles de la marche; plus rarement des paresthésies, une tétanie et des convulsions, des manifestations cliniques pas directement liées à la vitamine D mais des à une hypocalcémie (Tableau 3) ^[32]. Les manifestations cliniques de carence sont devenues rares chez l'enfant depuis que la supplémentation systématique a été mise en place ^[32]. Le diagnostic biologique de la carence en vitamine D s'effectue par dosage direct des différents métabolites dans le sang, plus précisément dans le plasma, permettant une meilleure appréciation de l'état des réserves en vitamine D. Les valeurs normales sont de 10 à 30 µg/l ^[32].

L'**intoxication** par la vitamine D peut entraîner des effets secondaires graves, pas moins graves qu'une carence. Par exemple, un surdosage durant la grossesse peut entraîner un avortement. Un surdosage résulte toujours de l'administration de doses excessives de vitamine D ou de ses métabolites, il n'existe pas de surdosage secondaire à une exposition solaire excessive ^[32].

1.2.1.2 Calcium

Le calcium, après l'oxygène, le carbone, l'hydrogène et l'azote est l'élément le plus abondant dans le corps humain ^[36], il représente le 2% du poids corporel, dont le 99% se retrouvent dans le squelette et 1% sous forme dissoute dans les liquides corporels ^[36,37]. Le calcium, principalement sous sa forme ionisée (Ca²⁺), joue un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires ^[37]. Le squelette humain est constitué d'une matrice protéique (en prévalence du collagène et de protéoglycanes et d'autres glycoprotéines) sur laquelle les sels de calcium se déposent ^[36]. Le tissu osseux est caractérisé par un **turnover physiologique** chez les enfants ainsi que chez les adultes, qui permet de maintenir dans un équilibre dynamique de la masse osseuse grâce à l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes ^[36]. Le turnover chez l'enfant est logiquement plus rapide. La plupart de la masse osseuse est accumulée dans les premiers 18-20 ans de vie, jusqu'à atteindre le pic maximal de masse osseuse entre les 20-30 ans. Dans cette phase de croissance, l'importance d'un apport suffisant et du maintien d'un style de vie adéquat est évidente. Après les 40 ans la masse de tissus osseux commence à diminuer ^[36].

Le **métabolisme** du calcium est sous le contrôle de la **vitamine D** ainsi que deux autres hormones ayant une action opposée ^[36]: la **parathormone (PTH)**, une hormone peptidique formée dans les glandes parathyroïdiennes et ayant une fonction hypercalcémiant, et la **calcitonine (CT)**, également une hormone peptidique synthétisée dans les cellules C de la thyroïde et ayant une fonction hypocalcémiant ^[32,37]. L'action conjuguée de ces trois hormones, qui agissent principalement au niveau de l'intestin, des reins et de l'os,

contrôle l'homéostasie phosphocalcique, représenté dans la figure 4 et dans le tableau 1, permettant de maintenir la calcémie dans les limites physiologiques [36].

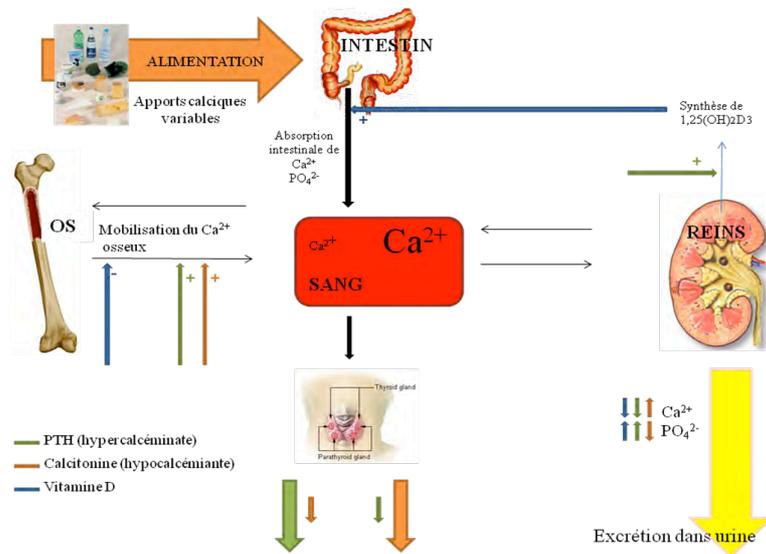


Figure 4: Schéma du métabolisme calcique et sa régulation sous le contrôle du parathormone (PTH), la calcitonine (CT) et la vitamine D.

En cas d'hypocalcémie, la sécrétion de PTH est stimulée, entraînant une excrétion urinaire augmentée de phosphates et une stimulation de la 1α -hydroxylase rénale qui catalyse la synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphate et en association avec le PTH mobilise le calcium osseux. En cas d'hypercalcémie, la sécrétion de CT est stimulée, afin de ralentir la résorption osseuse de calcium et stimuler l'excrétion urinaire de calcium et de phosphore [32,36].

Une **carence** en calcium, dont les signes principaux sont indiqués dans le tableau 3 et dont certaines causes pédiatriques seront discutées dans la partie 1.2.2, touche principalement le système osseux [36]. Les **excès alimentaires** provoquant une **hypercalcémie** ne sont pas si rares, le plus souvent associés à un apport excessif de vitamine D ou à l'ingestion exagérée de produits laitiers, sont autant dangereux que des carences [36]. Dans ces cas on observe des calcifications rénales ou extrarénales, une alcalose, une hyperphosphorémie et une absorption réduite de certains métaux (fer, zinc en particulier) [36].

Tableau 1: Le métabolisme phosphocalcique, sa régulation et ses principaux acteurs [32,36,37].

	PTH (para-thyroïde hormone)	Vitamine D₃	CT (calcitonine)
Structure	Peptide linéaire de 94 a.a	Dérivée de cholestérol	Peptide de 32 a.a
Origine	synthétisé dans les glandes parathyroïdes	synthétisé dans la peau sous effet de la lumière ; depuis l'alimentation	synthétisé dans les cellules C de la thyroïde
Effets			
Taux sérique de calcium	↑	↑	↓
Intestin	↑ absorption du Ca^{2+} et du phosphate (via VitD ₃)	↑ absorption du Ca^{2+} et du phosphate	-
Reins	↓ excrétion du Ca^{2+} ↑ excrétion du phosphate ↑ synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	↓ excrétion du Ca^{2+} ↓ excrétion du phosphate	↑ excrétion du Ca^{2+} ↑ excrétion du phosphate
Os	↑ résorption de l'os par stimulation des osteoclastes	↑ résorption de l'os par stimulation des ostéoclastes	↓ résorption de l'os par inhibition des ostéoclastes

1.2.2 Besoins alimentaires et les problèmes liés à l'alimentation

Nombreuses enquêtes alimentaires informent d'une probabilité très élevée d'apports alimentaires largement inférieurs aux recommandations donnés par la Société suisse de Nutrition (SSN) et par la CN de la SSP résumées dans le tableau 2. De tels résultats sont inquiétants, car ils s'accompagnent souvent d'une exposition insuffisante au soleil et d'une mode de vie très malsain ^[32,36,38].

Tableau 2: Quantités journalières recommandées (QJR) de calcium et de vitamine D par la SSN, par la CN de la SSP et par la littérature consultée. ^[32,39]

Vitamine D			Calcium	
Age	QJR [µg/jour]	QJR [UI/jour]	Age	QJR [mg/jour]
0-4 mois	10	400	0-4 mois	220
1 an-3 ans	15	600	4-12 mois	400
4 ans à 9 ans	10	400	1-4 ans	600
10 ans à 12 ans	10-15	400-600	4-7 ans	700
			7-10 ans	900
			10-13 ans	1100
			13-15 ans	1200

L'enfance et l'adolescence sont caractérisées par une croissance longitudinale ainsi que par des changements importants au niveau du squelette et de la masse osseuse ^[40], et nécessitent des apports nutritionnels corrects et adéquats à leur âge. Il n'y a pas de secret, plus on emmagasine de calcium pendant la jeunesse, plus les réserves constituées sont importantes aussi dans l'âge adulte, permettant de réduire le risque de fractures et d'ostéoporose ^[41,42]. L'ostéopénie est un problème commun rencontré très souvent chez les adultes par les médecins, mais seulement assez récemment les pédiatres ont commencé à considérer leurs petits patients comme des futurs candidats à cette maladie en âge plus avancé ^[40]. La synthèse cutanée de la vitamine D couvre uniquement une part plus ou moins importante des besoins selon les habitudes alimentaires, le mode de vie, la saison et le climat ^[32]. Tout de même l'apport calcique peut être insuffisant à cause d'une alimentation déséquilibrée, de certaines maladies intestinales chroniques et de traitements médicamenteux ^[40] en provoquant une ostéopénie et l'ostéoporose en âge plus avancé. Dans les Etats-Unis, des cas de rachitisme continuent à être reportés ^[43,44,45], dont la cause principale est un apport inadéquat de vitamine D ainsi qu'une exposition au soleil insuffisante.

Le tableau 3 indique clairement les principales sources alimentaires de vitamine D et de calcium ainsi que les rôles métaboliques de ces constituants et les principaux signes de carence, en considérant que les dosages de vitamine D dans les aliments sont difficiles à réaliser à cause des pertes lors de la cuisson et que l'ordre de grandeur de la quantité présente dans certains végétaux parfois minime ^[32].

Tableau 3: Les principales sources, les rôles métaboliques, les principaux signes de carence ^[32,33,36]

Substance	Principales sources	Rôle métabolique	Signes de carence
Vitamine D (calciférol)	Poisson, huile de poisson, foie, beurre, fromage	Favorise l'absorption du calcium alimentaire et intervient dans la calcification de l'os.	Ramollissement osseux chez l'enfant (rachitisme), déminéralisation osseuse chez l'adulte (ostéoporose).
Calcium	Lait, yogourt, séré, fromage, légumineuses, amandes, levure, graines de sésame, cacao, sardines à l'huile, chocolat au lait.	Formation osseuse, dentition, transmission de l'influx nerveux, contraction musculaire, coagulation sanguine.	Aérophagie, incapacité de se relaxer, hyperexcitabilité, crampes, maux de tête pendant les menstruations.

Chez l'enfant l'intolérance au lait de vache et leur traitement diététique sont actuellement une cause considérable d'apport calcique insuffisant ^[46] et donc, d'une **tendance à l'ostéopénie**. D'autre part on observe même une importante disposition à l'ostéopénie chez les enfants atteints de maladies chroniques (maladies céliaques, maladies intestinales inflammatoire chroniques, maladies chroniques de l'appareil locomoteur) ^[40]. Fréquemment on observe l'élimination du lait et des produits laitiers dans le régime des enfants présentant une dermatite atopique ou dans le suspect d'une intolérance au lactose, avec des conséquences négatives sur les apports en calcium nécessaires aux enfants ^[47].

La **dermatite atopique** (DA), également dénommée eczéma constitutionnel ou névrodermite, est une dermatose inflammatoire, chronique et parfois transitoire ^[48], qui affecte approximativement le 10-12% des enfants ^[49]. Le mot «dermatite atopique» signifie que la partie atteinte est la peau (dermatite) sur un terrain allergique (atopique) ^[50], qui se manifeste par un aspect de «peau sèche», rouge, avec des démangeaisons intenses et les conséquentes lésions provoquées par le grattage ^[48,51] (Figure 5). La DA est considérée une maladie multifactorielle ayant une composante génétique ainsi que dépendant de plusieurs facteurs environnementaux ^[52,53] (alimentation, agents infectieux, agents allergènes, stress,...). Aujourd'hui il n'existe pas encore un traitement définitif de cette pathologie ^[54], le traitement usuel reste principalement topique ^[50] et consiste dans l'utilisation de crèmes ou lotions avec une action émolliente, antiseptique et antibiotique afin d'éviter la colonisation des plaies qui se forment et contenant de corticoïdes afin de garder la xérosis de la peau et ses altérations sous contrôle ^[50,53].



Figure 5: Dermatite atopique accentuée dans les plis cutanés, avec des stries de grattage. ^[51]

La relation entre la dermatite atopique et l'allergie liée à certains aliments a été beaucoup discutée. Le lait de vache est considéré l'aliment qui provoque le plus fréquemment des allergies ^[55,56], bien que la prévalence réelle des allergies et des AD liées aux aliments reste encore pas claire et le débat reste toujours ouvert ^[53].

L'**intolérance au lactose**, un disaccharide constitué de glucose et de galactose, est le carbohydrate dont l'absorption nécessite l'activité d'une enzyme présente dans l'intestin grêle, la lactase, capable de casser la liaison entre les deux monosaccharides; provoque des symptômes assez fréquents, tels que des diarrhées et des autres problèmes abdominaux (nausées, flatulence,...) ^[47]. L'intolérance au lactose peut être causée par l'absence absolue de lactase ou par sa moindre activité, ce qui empêche une correcte hydrolyse du lactose et sa conséquente malabsorption ^[48]. Le traitement consiste dans l'utilisation de produits pauvres en lactose, dans une supplémentation orale de lactase ou dans l'élimination complète de produits laitiers chez les sujets atteints ^[48] avec des conséquences néfastes évidentes.

Dans ce type de situations, il est important de recommander des **compléments nutritionnels** ^[57] avec une concomitante éducation alimentaire pour permettre une amélioration de la qualité du régime alimentaire. Une corrélation entre l'apport calcique et la croissance osseuse, ainsi que pour la prévention de l'ostéoporose, en réduisant les fractures fémorales a été largement discutée ^[36]. De plus, des études récentes ^[58] ont pu démontrer les effets bénéfiques sur la composition osseuse de traitements avec des compléments calciques ou des aliments enrichis en calcium chez des jeunes sujets. Les **compléments alimentaires**, sont considérés

comme des denrées alimentaires constituant une source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux) bien définis, seuls ou combinées. La législation suisse ^[59] précise aussi le rôle d'un **complément alimentaire** ¹, ne pouvant servir qu'à compléter en nutriments une alimentation normale (contenant au minimum 30 % de l'apport journalier admissible pour les adultes), mais sans jamais pouvoir substituer une alimentation variée.

Des compléments alimentaires à base de vitamine D et de calcium trouvent une indication lors d'une carence alimentaire et de défaut d'ensoleillement, lors d'un traitement préventif du rachitisme chez l'enfant, durant la grossesse et l'allaitement, lors de malabsorptions chroniques, en cas de hépatites chroniques ou de traitements médicamenteux de long-cours (p.ex.: anti-convulsionnant, stéroïdes,...) ^[32].

1.3 Formulations pédiatriques

Le **médicament pédiatrique idéal** est une forme orale efficace, bien tolérée, peu coûteuse, de facile préparation, permettant d'obtenir une dose adaptable à l'âge et aux besoins de l'enfant, en ayant une bonne saveur, c'est-à-dire un goût acceptable, un bon arrière-goût, une bonne odeur et si possible un aspect agréable ^[1,7,60]. Toutes ces caractéristiques sont nécessaires pour l'obtention d'une bonne compliance de l'enfant ^[1,7].

Les **formulations liquides** sont les plus appréciées et utilisées en pédiatrie, car elles sont faciles à avaler ^[61], elles permettent un ajustement posologique par mesure volumétrique ^[1,27,61] et de plus offrent la possibilité d'améliorer la palatabilité et l'aspect des préparations selon plusieurs astuces. La plupart des principes actifs solides ou liquides peuvent être mis en solution et être associés à des agents de sapidité, des agents sucrants, des arômes, des colorants, des stabilisants et des agents conservateurs en particulier pour les préparations multi-doses ^[1,26,27,61].

Une **alternative** valable, mais pas optimale, utilisée dans la pratique quotidienne en pédiatrie est celle de mélanger le médicament réduit en poudre dans des aliments palatables solides ou dans des boissons (jus d'orange, jus de pomme, compote de fruits, lait chocolaté, Coca-Cola, eau, glace,...) ^[3,15,22,27,30]. Ces véhicules alimentaires non-médicamenteux, dont le goût est agréable et que l'enfant aime, permettent une administration journalière plus facile du médicament. Il existe des modes de préparation détaillés pour la fabrication de sirops au jus d'orange et des «sirops Coca-Cola» ^[27], qui produisent un certain enthousiasme parmi les enfants et les parents des petits patients par leur aspect très peu médicamenteux. Cette méthode est toutefois associée au risque d'instabilité physique du principe actif qui se manifeste par des changements de couleur, d'odeur ou de consistance et au risque important d'erreurs des dosages lors de l'administration ^[3,14,27]. En effet lorsque la formulation initiale est altérée la stabilité du médicament n'est pas garantie ^[6,7]. Le développement de formulations pédiatrique orales reste un challenge scientifique qui nécessite de l'expérience galénique, la connaissance des propriétés physico-chimiques des constituants ainsi que leur propriétés organoleptiques ^[62]. Les efforts liés à l'optimisation d'une formulation pédiatrique permettent l'administration d'un dosage adapté au poids et à l'âge de l'enfant, ainsi que le masquage du goût des principes actifs et une amélioration de l'acceptabilité du médicament et de la compliance thérapeutique ^[21].

¹ Ordonnance du DFI sur les aliments spéciaux, RS 817.022.104 , Art.22

1.4 Objectifs généraux de l'étude

Le **premier objectif** de ce travail de recherche consiste dans le **développement et dans l'optimisation de la formulation d'un sirop pédiatrique à base de calcium et de vitamine D₃**, afin d'approfondir et de comprendre par l'expérience directe les paramètres à optimiser et qui entrent en jeu lors du développement et de l'amélioration d'une formulation pédiatrique. Une étude pilote sur des volontaires adultes sains sera effectuée afin d'évaluer les différents sirops pédiatriques fabriqués et aromatisés différemment, après avoir élaboré un questionnaire d'évaluation standard. Les compléments alimentaires actuellement prescrits et disponibles sur le territoire tessinois semblent être peu appréciés par les enfants, ce qui suggère l'utilité de mettre en place une étude d'acceptabilité des trois compléments alimentaires chez des enfants en âge pédiatrique, incluant la meilleure formulation obtenue par le test pilote sur les volontaires adultes, après avoir obtenu le consentement écrit pour leur participation de la part de leurs parents. Le **deuxième but** de ce travail consiste à déterminer le **complément alimentaire préféré** et considéré plus acceptable selon deux classes d'âge considérés à l'aide du test d'acceptabilité à organiser chez l'hôpital cantonal de Bellinzona en présence de leurs parents et de leurs médecins traitants. Les séances de dégustations permettront d'un côté aux parents ainsi que aux enfants de mieux comprendre l'importance et le rôle de l'administration quotidienne d'un complément alimentaire et tout de même d'aider à mieux comprendre les préférences et les goûts de enfants auxquels à ces traitements sont destinés. L'animation d'une séance d'information pour les parents et les médecins qui ont participé à l'étude et pour tous les pédiatres intéressés sera organisée à la fin du travail. **L'objectif final** de ce travail est celui d'améliorer la compliance à des compléments alimentaires nécessitant une administration chronique et régulière chez des enfants présentant une tendance à l'ostéopénie.

2. FORMULATION D'UN SIROP PEDIATRIQUE ET SON OPTIMISATION

2.1 OBJECTIF

La formulation d'un sirop pédiatrique à base de calcium et de vitamine D comporte de nombreuses attentes liées au jeune âge de la population ciblée ainsi qu'au type de traitement auquel il sera destiné, un traitement chronique. Des études précédentes^[39] ainsi que la CN de la SSP indiquent que la palatabilité des préparations alcooliques à base de cholécalciférol recommandées dans les traitements pédiatriques afin d'assurer l'apport journalier est faible. L'expérience reportée par les pédiatres tessinois indique de même que les produits disponibles actuellement sur le marché à base de calcium, des comprimés à sucer ou effervescents, bien que aromatisés, principalement avec des arômes d'orange ou de citron, ne sont pas très appréciés par les petits patients. Ces considérations soulignent le besoin d'une formulation alternative et plus palatable qui pourrait être offerte par un sirop italien aromatisé à la banane ou par le sirop développé et optimisé par l'expérimentatrice principale chez les hôpitaux universitaires genevois dans la section de production de la pharmacie. Le **but de l'optimisation** de la formulation d'un sirop pédiatrique à base de calcium et de vitamine D₃ est celui de fournir un complément alimentaire acceptable avec un goût plaisant qu'on espère puisse faciliter l'administration quotidienne et ainsi améliorer la compliance à ce type de traitement chronique^[25]. Cet objectif a pu être atteint, en mettant en solution les principes actifs et en les associant à des agents sucrants, des arômes, des stabilisants et des agents conservateurs^[1,3,7,26,27] et en optimisant le choix du conditionnement et de la méthode d'administration^[26,27].

L'introduction de tous les constituants du sirop pédiatrique a dû être justifiée et optimisée cas par cas. Avant de commencer la préparation, la non-toxicité des constituants ainsi que leurs propriétés physico-chimiques (Annexe 1) ont été évaluées^[27]. La préparatrice a dégusté séparément les différents ingrédients des formulations à préparer afin de se rendre compte personnellement de quel goût chaque constituants apportait à la préparation et du besoin respectif de le masquer avec un arôme ou un autre agent de sapidité adapté. Chaque étape de la méthode de fabrication indiquée en 2.2.2 a été développée de manière expérimentale.

2.2 METHODE

2.2.1 Formulation d'un sirop pédiatrique: différents paramètres à optimiser

2.2.1.1 Choix de la forme galénique

Entre les **préparations liquides pour usage orale**, qui s'adaptent à la pédiatrie, on distingue selon la Ph.Eur: les solutions et les suspensions buvables, les gouttes buvables, les poudres ou granulés pour solutions ou suspensions buvables et les sirops. Au cours de ce travail il a été choisi d'optimiser la formulation d'un sirop. Selon la Ph.Eur. les **sirops** sont des préparations aqueuses caractérisées par leur saveur sucrée et leur consistance visqueuse. Ils peuvent contenir du saccharose à une concentration au moins égale à 45 pour cent m/m. La saveur sucrée peut également leur être conférée par d'autres polyols ou édulcorants. Ils contiennent généralement des aromatisants ou autres agents de sapidité. Chaque dose d'une préparation multi-dose est administrée à l'aide d'un dispositif permettant de mesurer la quantité prescrite. Ce dispositif est généralement une cuillère ou un godet, pour le volume de 5 mL ou multiples de 5 mL.

Afin de réduire l'effet cariogène et diabétogène une préparation pédiatrique pauvre en sucre serait préférée; ce qui n'est pas du tout le cas d'un sirop, comportant une forte concentration de sucre. Les solutions diluées constituent un milieu favorable pour le développement des microorganismes et leur conservation est très délicate. Le choix d'un sirop peut être favorable, car la forte concentration de sucre présente, proche de 65% (m/m) améliore et assure la stabilité microbiologique de la préparation ^[27,63]. Tout de même, un sirop par sa douceur permet de contribuer à masquer le goût désagréable ^[27] des principes actifs et des autres excipients ajoutés. Cet aspect, qui paraît logique à une explication physiologique: quand le sirop est avalé, uniquement une partie des principes actifs dissous dans la préparation entre en contact avec les papilles gustatives. Le sucre dont le sirop est constitué, donc avec son effet édulcorant masque littéralement le goût du principe actif ^[27].

Les **sirops** sont très employés surtout **pour les enfants** ^[27,63], car ils sont normalement bien tolérés, peu couteux, et ils permettent l'ajout aisé de principes actifs, d'agents édulcorants et d'arômes à la composition de base. Le sirop permet d'administrer un faible volume à l'aide d'une cuillère ou d'une seringue, d'aspect visqueux et de consistance parfois même pâteuse que les enfants semblent apprécier. En plus, la présence d'un sirop italien sur le territoire tessinois apparemment très apprécié par certains enfants de la région selon leurs pédiatres, justifie le choix de l'optimisation d'un sirop à visée pédiatrique plutôt qu'une autre forme orale.

Le «**sirop simple**» défini par la Ph.Helv. contient du **saccharose**, l'édulcorant le plus utilisé dans les diverses formes liquides orales ^[26,63] et les sirops ^[27], mais qui doit être évité comme excipients dans les médicaments destinés aux diabétiques, aux nourrissons ^[63] et aux enfants, à cause de son risque diabétogène et cariogène ^[30]. Il est admis que le saccharose peut être remplacé par des autres sucres ^[26,27,30,63] (glucose, fructose,...) ou d'autres polyols de saveur sucrée (glycérol, sorbitol, xylitol,...) et que l'ajout d'agent épaississant, le plus souvent des dérivés de la cellulose, permet d'atteindre une viscosité voisine de celle d'un sirop à base de saccharose ^[7,27,61,63]. Dans le cas présent le sucre utilisé dans la préparation du sirop est le **fructose**, qui a l'avantage d'être très soluble dans l'eau ^[64,65], pas très cher et d'être utilisable comme édulcorant aussi chez les diabétiques ^[63,65]. De plus, le profil de la réponse à la douceur du fructose par rapport au saccharose, ainsi que par rapport au sorbitol, est ressentie plus rapidement dans la bouche, ce qui justifie l'utilisation du fructose en tant qu'édulcorant dans nombreuses préparations ^[64]. Les sirops à base de fructose peuvent posséder une viscosité inférieure, sans compromettre la demi-vie de stabilité de la préparation ^[61,64].

2.2.1.2 Choix des principes actifs

Le **calcium** est disponible sous différentes formes de sels: chlorure de calcium, carbonate de calcium, gluconate de calcium, phosphate de calcium, acétate de calcium, fluorure de calcium, etc. Le **CaCl₂** a été choisi dans un premier temps à cause sa grande solubilité dans l'eau ^[33,65] et la conséquente facilité à dissoudre même les grandes quantités de ce sel nécessaires pour la préparation du sirop. Le CaCl₂ comporte par contre le grand désavantage lié à son goût très amer qui reste dans la bouche longtemps et très difficile à masquer malgré l'effet édulcorant du fructose et l'ajout de différentes arômes. Le **gluconate de calcium** a été pris en considération comme apport alternatif de calcium dans la préparation pédiatrique, mais il a été abandonné à cause de son faible apport en calcium ^[33,65] par rapport à la quantité, trop grande, de sel à utiliser pour les quantités de calcium requises dans le complément alimentaire (Calcul en annexe 2). Le **carbonate de calcium**, un sel présent dans plusieurs autres compléments alimentaires à base de calcium ^[66], a été choisi dans la préparation du sirop, malgré sa faible solubilité dans l'eau ^[33,65], son goût insipide et farineux, mais pas amère et facilement masquable. Des sachets à base de CaCO₃ sont disponibles à un prix acceptable, utilisé pour lutter contre l'acidité d'estomac. Il est nécessaire rajouter 10 g de CaCO₃ dans le sirop pédiatrique afin d'apporter la quantité journalière souhaitée aux enfants auxquels on administrera ce sirop dans une posologie journalière de 12.5 ml de sirop contenant les quantités de calcium indiquées dans le tableau 4. L'importante quantité de CaCO₃ à utiliser ainsi que sa faible solubilité dans l'eau ^[33,65], imposent la formation d'une suspension ^[61].

La **vitamine D₃** n'est pas facilement soluble dans l'eau ^[33,65] ce qui rend difficile son utilisation dans le sirop pédiatrique. De plus, la poudre de vitamine D₃ n'est pas facilement disponible dans les officines ^[3] à cause des difficultés liées à sa conservation ^[33,65]. L'alcool permet une facile dissolution de la Vitamine D₃ et par son rôle d'agent conservateur augmente la stabilité de la préparation ^[27,30]. Sur le marché suisse il existe une préparation utilisée dans la prévention du rachitisme, lors d'un besoin accru en Vitamine D₃ et en cas d'ostéomalacie: les gouttes alcooliques Vidé3® contenant de la vitamine D₃ dissoute dans une solution 0.65% (v/v) d'éthanol ^[66]. Les gouttes alcooliques de cholécalférol ont l'avantage de garantir la solubilité de la vitamine D dans le sirop, mais ont un goût pas vraiment optimal, très amer qui rend la préparation finale moins palatable. Une préparation exempte d'alcool est sûrement préférée à cause de sa toxicité élevée pour les patients en âge pédiatrique ^[30], mais dans la préparation commercialisée la teneur en alcool est inférieure au limite de 0.7% fixée par la Ph.Helv. et conforme aux dosages maximaux recommandés ^[67], ce qui permet l'ajout de cette dernière au sirop pédiatrique pour fournir l'apport adéquat de vitamine D₃. La préparation Vidé3® contient 10 ml de solution alcoolique de cholécalférol, dont 1 ml (=45 gouttes) contient 4500 UI de Vitamine D₃ ^[66]. Le sirop pédiatrique a été préparé à partir de cette préparation disponible sur le marché suisse suivant les recommandations fournies par la SNN et la CN de la SSP. Les calculs des quantités de calcium et vitamine D₃ (indiqués dans le tableau 4) nécessaires à la préparation du sirop pédiatrique sont présentés en annexe 2.

Tableau 4: Quantité présentes dans la composition du sirop pédiatrique

	Quantité contenue dans 100 ml de sirop	Quantité contenue dans 12.5 ml de sirop	QRJ moyenne	% de QRJ apporté par le sirop
Calcium	4000 mg	500 mg	800 mg	62.5%
Vitamine D	0.1 mg (4000 UI)	0.0125 mg (500 UI)	10-15 µg (400-600 UI)	~ 100%

Il est possible de remarquer que, comme indiqué dans le tableau 4, le sirop préparé ne fournit volontairement qu'un pourcentage (62.5%) de la QRJ de calcium selon les recommandations de SNN. Il a été considéré important d'introduire cette quantité de calcium pour plusieurs raisons: premièrement le sirop est un

complément alimentaire et comme l'indique son nom a le rôle uniquement de compléter les carences. Deuxièmement le sirop devra être utilisé dans le cadre d'un essai clinique avec des enfants comportant des différents niveaux de carence en calcium. Troisièmement toujours dans le cadre de l'essai clinique il est important de comparer des produits comportant des quantités similaires en calcium et vitamine D, ce qui est le cas, finalement il faut considérer que parfois les carences calciques sont supplies par des apports calciques alternatifs (eau, aliments différents des produits laitiers tels que les endives, fruits secs, les épinards,...). Dans le cas de maladies intestinales chroniques graves ou de traitements stéroïdiens où l'apport de calcium est considérablement réduit, il aurait été nécessaire d'augmenter la dose de carbonate de calcium ajoutée dans le sirop.

2.2.1.3 Agents conservateurs

Les préparations à plus grand risque de contamination sont celles qui comportent une phase aqueuse, telles que les solutions, suspensions et émulsions destinées à la voie orale ou à la voie topique [26,63,68,69]. L'altération d'un sirop est possible et se manifeste principalement lorsque la teneur en sucre est insuffisante, d'où la proportion d'eau disponible à la prolifération de microorganismes, de levures et de moisissures, rend nécessaire l'ajout d'agents conservateurs à la préparation [26,27,30,63]. Jusqu'à une période assez récente, les Pharmacopées indiquaient la liste des substances autorisées et fixaient les limites à leur usage en tenant compte de la voie d'administration [63]. Actuellement la réglementation pour leur utilisation est en pleine évolution et doit être justifiée cas par cas [63]. Les risques liés à l'utilisation de certains agents conservateurs ont été beaucoup discutés, mais une éventuelle contamination microbiologique de la préparation orale n'est pas exempte de risques, ce qui justifie largement leur ajout [7,68]. Les conservateurs communément utilisés dans la préparation de sirops, sont l'acide benzoïque (0.1% à 0.2%), le benzoate de sodium (0.1 à 0.2%), et des combinaisons de composition variable à base de methyl-, propyl et butylparabène (0.1% en total) [27,30,68]. Fréquemment la présence d'alcool (15% à 20%) dans la composition favorise la conservation de la préparation [27,30].

Bien que dans la formulation du sirop la quantité de fructose utilisée (70 g pour 100 ml) est supérieure à concentration minimale de 65% (m/m) souhaitée afin de minimiser une prolifération microbiologique, l'ajout d'agents conservateurs est souhaitable [27]. Un mélange à base de **methylparabène** (0.08 g pour 100 ml) et de **propylparabène** (0.02 g pour 100 ml) a été ajouté au sirop. Les parabènes sont efficaces sur une large gamme de pH et sur une large spectre anti-microbiologique; ils sont fréquemment utilisés dans les préparations destinées aux enfants, étant considérés dans danger [1,55,68,70]. Les quantités des dérivés des parabènes introduites dans la formulation, correspondent aux concentrations aqueuses utilisées dans les produits pharmaceutiques [68], elles n'excèdent pas en total les indications trouvées dans la littérature [26,29,70] et s'approchent des quantités utilisées dans le sirop italien étudié. L'utilisation combinée du methylparabène et du propylparabène permet une action synergique [64,65,68]. Le **sorbate de potassium** (0.1 g pour 100 ml) a été utilisé pour son pouvoir conservateur et antioxydant, la quantité utilisée est conforme aux limites indiqués par la littérature [30]. Sa grande solubilité dans l'eau [33,64,65] justifie sa facile utilisation lors de la préparation d'un sirop. Par contre, la faible solubilité dans l'eau [33,65] des parabènes a rendu difficile leur dissolution dans la solution sucrée pratiquement saturée. Il a été nécessaire de les dissoudre dans de l'eau à 70°C et sous forte agitation afin de permettre leur dissolution.

L'efficacité d'un conservateur antimicrobien peut être accrue ou diminuée par les autres constituants d'un médicament ainsi que par le récipient, son mode de fermeture et le mode de conservation [63]. La Ph.Eur. et la littérature consultée [1,2,7,26,27,71] recommandent un essai afin de contrôler l'efficacité de la conservation antimicrobienne (PET), qui consiste à introduire un inoculum de germes appropriés dans la préparation maintenue à une température déterminée, à faire des prélèvements d'échantillons à intervalles de temps donnés et à y dénombrer les microorganismes présents [63,68]. Ce test n'a pas été effectué pour des raisons de temps et de disponibilité, mais les quantités d'agents conservateurs, inspirées du produit italien disponible et

utilisé dans la suite du travail, sont à considérer suffisantes et capables de maintenir stable le sirop pendant le temps consacré aux tests, conservé dans le réfrigérateur (2-8°C) ^[26] un fois ouvert afin de minimiser une éventuelle croissance microbiologique ^[7].

2.2.1.4 Agent épaississant

La substitution du saccharose du «sirop simple» par un autre sucre, comme dans ce cas par du fructose, rend nécessaire l'ajout d'un agent épaississant afin d'obtenir une consistance voisine à celle du sirop de saccharose. Par convention, ce n'est qu'à partir de 45% (m/m) qu'une solution de saccharose est appelée sirop ^[63,72]. Expérimentalement il a pu être constaté que la solution de fructose 70% présentait une consistance pas suffisante, ce qui aurait rendu l'administration du sirop plus difficile. De plus une viscosité adéquate est un élément nécessaire selon la loi de Stokes ^[30,63], afin de maintenir en suspension le sel de calcium présent en grande quantité et rendre ainsi stable la suspension formée.

Il existe plusieurs agents épaississants. Dans ce cas, on s'est concentré sur les plus disponibles et les facilement accessibles. Tout d'abord la **gomme adragante** ainsi que la **gomme xanthane** ont été utilisées aux différentes concentrations indiquées aussi dans la littérature ^[73]. Ces dernières étaient contenues aussi dans le sirop italien, ce qui justifiait leur utilisation. Malheureusement, malgré une agitation vigoureuse et une solubilisation séparée préalable dans de l'eau des gommages, lors de l'adjonction à la solution de fructose contenant le carbonate de calcium elles formaient des grumeaux très difficiles à solubiliser dans une solution très concentrée. En alternative à ces gommages, il est usuel d'utiliser dans les formulations pédiatriques la méthylcellulose ^[7,73]. L'utilisation d'un autre dérivé de la cellulose utilisé dans les préparations chez la Pharmacie des HUG, l'**hydroxyethylcellulose** (HEC) en tant qu'agent viscosifiant et stabilisant, s'est démontré être le choix gagnant. L'HEC, grâce à sa bonne solubilité dans de l'eau froide et chaude ^[65] a permis d'obtenir une solution homogène, évitant la formation de grumeaux trop importants qui ont pu être dissous à l'aide d'une agitation vigoureuse. Le choix de la concentration de HEC à utiliser a dû être aussi optimisée, afin d'obtenir une viscosité adéquate pour le sirop et éviter une précipitation trop rapide de la poudre de sel de CaCO₃ en suspension, et en même temps permettre de la redisperser facilement afin de reformer la suspension. Le pourcentage de HEC choisi, capable de satisfaire tous ces aspects est de 1.5% (1.5 g pour 100 ml).

2.2.1.5 Arômes

Les **arômes** sont des substances destinées à être introduites dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur ^[63]. Ils confèrent une sapidité particulière et également une odeur agréable à la préparation, permettant la correction du goût du principe actif afin de rendre agréable la consommation du sirop ^[21,27]. Dans le domaine pharmaceutique ils sont au minimum de qualité alimentaire ^[63]. Il existe des arômes naturels, tels que le menthol, l'anis, le cacao, la vanille et les extraits d'orange ou de citron et des arômes synthétiques tels que la vanilline et les principales arômes alimentaires (fraise, framboise, banane,...) ^[27,63]. Il est important que l'arôme utilisé soit soluble, stable et compatible avec le principe actif, les autres ingrédients et avec l'emballage primaire ^[27,63].

Les arômes sont utilisés principalement dans les formulations pharmaceutiques liquides destinées à une administration orale, étant donné que la préparation orale entre directement en contact avec les papilles gustatives et une correcte aromatisation permet le masquage réussi de son goût désagréable originel ^[26]. Certains arômes sont plus ou moins efficaces dans le masquage et dans le camouflage d'un goût amer, salé ou encore acide ^[26]. Bien que les goûts individuels pour un certain arôme diffèrent largement et bien que l'aromatisation reste un art plutôt qu'une science, il est possibles de suivre certaines «directives» établies expérimentalement et indiquées dans la littérature ^[28,29,30]: l'arôme de cacao est efficace pour masquer le goût amer des principes actifs, les arômes citronnés sont souvent utilisés pour masquer l'acidité intrinsèque du

principe actif ainsi que par son effet réfléchissant, les arômes de cannelle, d'orange, et de framboise sont utilisés pour rendre plus palatables les principes actifs salés ^[26,27,29].

De plus, dans ce cas il est particulièrement important de **considérer l'âge** des patients auxquels sera destiné le sirop. Selon l'âge l'arôme à utiliser peut changer: les enfants préfèrent le goût sucré et les arômes fruités (arôme de banane, arôme de fraise, arôme de framboise,...) qui leur rappellent les bonbons, alors que les adultes semblent plus apprécier des préparations moins sucrées et des arômes même plus élaborés, tels qu'un arôme de menthe, des arômes citronnés et un arôme de caramel pour les personnes plus âgées ^[26,27,29].

2.2.1.6 Colorants

Les colorants sont des entités chimiques bien définies, caractérisés d'une coloration stable et présents dans la préparation à une dose bien définie ^[26,27]. Il est usuel d'utiliser des colorants solubles dans l'eau ou éventuellement solubles dans un véhicule lipophile ^[27]. Un colorant doit posséder un grand pouvoir de coloration afin de pouvoir utiliser des quantités minimales ^[26,27]. Les agents colorants peuvent être utilisés pour augmenter l'acceptabilité et l'attraction esthétique de la formulation ^[26], dans le but de rendre dans l'ensemble le sirop aromatisé plus crédible et plus proche de la réalité, en associant l'arôme de framboise au rose, l'arôme de menthe avec un colorant vert et l'arôme de chocolat avec un colorant brun ^[27]. Les colorants ainsi que les arômes peuvent aussi réduire le risque de confusion entre les médicaments à administrer dans le cas d'un traitement pluri-médicamenteux.

Dans le cas de la préparation présente **aucun colorant** n'a été rajouté. Il est habituel de garder la formulation aussi simple que possible, étant donné que l'ajout d'agents colorants ainsi que de certains agents aromatisants peut affecter la stabilité de la formulation. D'en plus l'innocuité de plusieurs agents colorants reste encore le sujet de forts débats. Le choix de ne pas ajouter aucun colorant à la formulation du sirop est lié aussi au test pilote effectué successivement à la fabrication sur des volontaires adultes, afin de garantir que les résultats du test reflètent uniquement la palatabilité améliorée des sirops en considérant les différents arômes utilisés. La couleur identique des différents sirops ne peut pas conditionner leurs choix.

2.2.1.7 pH

Le pH du sirop pédiatrique joue un rôle important dans la stabilité de la préparation finale ^[7,26,30] ainsi que du principe actif contenu en plus grande quantité: le carbonate de calcium. L'USP indique que les suspensions orales à base de carbonate de calcium doivent posséder un pH compris entre 7.5 et 8.7. Lors de l'aromatisation l'utilisation d'arômes trop acides est à éviter afin de garder le pH du sirop final dans l'intervalle souhaité ^[33,65].

Le pH de la préparation finale a été contrôlé par le laboratoire d'analyse de la Pharmacie des HUG.

2.2.1.8 Conditionnement et étiquetage

La sélection du conditionnement doit garantir la stabilité du sirop ^[27,30,63,71], considérant les propriétés physiques et chimiques des constituants, ainsi que faciliter la compliance au traitement ^[26]. La vitamine D₃ ainsi que sa solution alcoolique, le sorbate de potassium et les sirops en général doivent être conservés dans un récipient étanche et à l'abri de la lumière ^[33,63,71]. Les sirops sont dispensés normalement en quantités qui sont consommables dans 4-6 semaines ^[30], dans des flacons en verre brun munis d'un bouchon rodé et d'une sécurité pour l'ouverture ^[63,71]. Le choix d'utiliser un flacon pour sirop alfa, en verre brun, d'une contenance de 100 ml qui se prête le mieux à l'utilisation journalière du sirop, et d'un bouchon Vistop permettant une fermeture hermétique s'impose. Il a été choisi de dispenser le sirop à l'aide d'une seringue graduée afin de rendre plus amusante et pratique son administration ^[27].

L'étiquette a été étudiée afin de permettre une bonne utilisation du produit fini et limiter tout risque de confusion. Le sirop pédiatrique est constitué d'un système bi-phasique, une suspension, dans laquelle un solide, le carbonate de calcium, peu soluble dans l'eau est dispersée dans la solution de fructose. Lors de

l'administration il est très important d'agiter le flacon, afin de permettre au sel de calcium d'être mis en suspension [7,30,63,71,72]. Sur l'étiquette figurent aussi les indications concernant la conservation et la stabilité du sirop (Figure 6). Le sirop pédiatrique fabriqué, étant comme déjà anticipé une suspension, ne devrait pas être conservé à des températures trop hautes, favorisant une croissance microbologique, ni à des températures trop basses. Une congélation de la suspension causerait une redistribution de la taille des particules contenues dans le sirop et une possible difficulté à re-disperser la poudre [26].

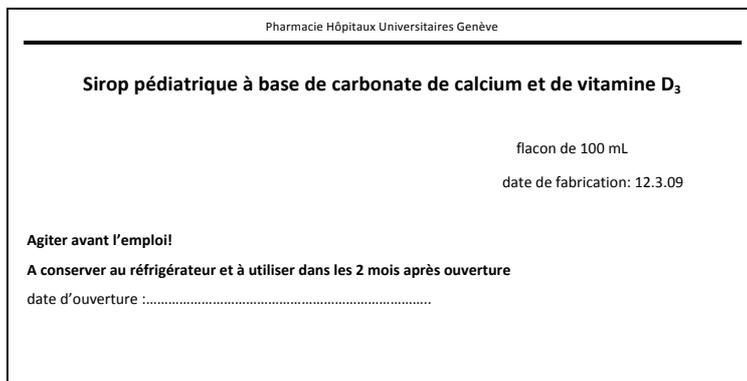


Figure 6: Exemple d'une étiquette destinée au sirop pédiatrique.

2.2.2. Partie pratique

2.2.2.1 Méthode de fabrication

En annexe 4 se trouve le protocole de fabrication validé par le pharmacien chef de l'unité de production des HUG et utilisé pour la fabrication des sirops. Cette méthode de fabrication a été mise à point en consultant de la littérature spécialisée [7,27,30,63,71,72,73] et optimisée après plusieurs essais, en considérant les propriétés chimiques et physiques des différents constituants du sirop, en particulier leur solubilité. Les cartes d'identités des produits utilisés et leurs caractéristiques physico-chimiques principales sont détaillées en annexe 1. Le tableau 5 indique la formulation du sirop pédiatrique ainsi que le rôle de chaque constituant dans la formulation et les contraintes et les avantages rencontrés. L'ordre dans lequel les différents constituants ont été rajoutés n'est pas casuel mais résultant de plusieurs essais et considérations expérimentales.

La préparation se divise principalement en deux phases distinctes: la préparation du sirop de base et l'aromatisation de ce dernier, qui sera discutée dans le détail dans la partie 2.2.2.2.

Dissoudre D, E et F dans de l'eau et chauffer à 70°C sous agitation magnétique, afin d'obtenir une solution aqueuse conservée. Ensuite ajouter C par petites portions dans l'eau restante ad 100 mL et chauffer à 70°C afin de permettre la complète dissolution du sucre. Laisser refroidir et compenser la perte d'eau (Solution A). Séparément, préparer une solution de G dans 10 ml de E et la laisser gonfler pendant une nuit au frigo (Solution B). Ajouter le gel liquide (solution B) à la solution A sous agitation afin d'obtenir un sirop de consistance adéquate (Solution C). Ajouter A à la solution C sous agitation magnétique pour obtenir une suspension sucrée, ensuite ajouter les gouttes nécessaires depuis la préparation Vidé3®. Uniquement à la fin de toutes ces opérations l'arôme choisi est ajouté, les flacons choisis sont remplis et étiquetés comme indiqué précédemment. En annexe 3 le schéma de fabrication indique de manière synthétique les différentes étapes de fabrication.

Tableau 5: Formulation du sirop pédiatrique à base de carbonate de calcium et de Vitamine D₃. (Les quantités indiquées sont calculées pour 100 ml de sirop).

	Composant	Quantité	Contraintes	Avantages	Rôle
A	carbonate de calcium	10 g	Faible solubilité dans l'eau	Goût farineux, insipide, facilement masquable	p.a : maintien de l'équilibre calcique /alcalisant
B	Vitamine D ₃ (cholécalférol) gouttes Vidé3®	0.1 mg (880 µL)	Solution alcoolique	Préparation Vidé3® disponibles sur le commerce suisse	p.a : prévention de l'ostéoporose, maintien de l'équilibre calcique
C	fructose	70 g	La solution aqueuse de fructose présente une mineure viscosité par rapport au sirop simple.	Disponibilité (coût), moindre risque diabetogène et cariogène	Édulcorant
D	sorbate de potassium	0.01 g	-	Grande solubilité dans l'eau	Conservateur
E	methylparabène	0.08 g	Goût métallique Faible solubilité dans l'eau	Efficace sur une large gamme de pH	Conservateur
F	propylparabène	0.2 g	Goût métallique Faible solubilité dans l'eau	Efficace sur une large gamme de pH	Conservateur
G	hydroxyéthylcellulose	1.5 g	-	Soluble dans l'eau froide et chaude formant une solution colloïdale, inodore et pratiquement sans goût	Epaississant, stabilisant
H	arôme	0.2 g	-	Amélioration de la palatabilité	Aromatisant
I	Eau distillée	ad 100 mL	-	-	Solvant

2.2.2.2 Aromatisation

Un aspect souvent négligé lors du développement des nouveaux médicaments est l'étape de **l'aromatisation** de la formulation, qui permet de masquer le goût et l'odeur parfois désagréable du principe actif et de rendre ainsi plus agréable l'administration de la préparation médicamenteuse. Cet aspect sera étudié dans cette partie du travail sur le sirop de base préparé comme indiqué en 2.2.2.1. Le sirop contenant les quantités indiquées dans le tableau 5 des différents constituants a été dégusté par la préparatrice. Le goût résultant n'est pas désagréable, mais étant donné que la préparation est destinée à la pédiatrie, il est utile d'optimiser l'aromatisation du sirop, dans le but de rendre dans l'ensemble le sirop moins médicamenteux, de masquer le goût métallique des conservateurs ainsi que le goût farineux du carbonate de calcium et l'amertume apportée par les gouttes de vitamine D₃. Il a été choisi de développer 5 sirops aromatisés différemment, un nombre plus important aurait rendu trop difficile leur conséquence évaluation.

L'**aromatisation** a été effectuée directement par la préparatrice en utilisant toujours la composition finale ^[27] afin que l'arôme et les autres agents de sapidité couvrent l'effet des tous les autres ingrédients contenus. Le choix des arômes utilisés et indiqués dans le tableau 5 a été fait par soucis d'universalité et de leur disponibilité afin de permettre éventuellement que la formulation optimisée soit reproductible dans toutes les officines suisses ^[1,7]. Dans le choix des arômes à utiliser il a été considéré que normalement les enfants préfèrent les arômes fruités et les produits ayant un goût assez sucré ^[26,27,29]. Cet effet peut être reproduit assez efficacement par **l'arôme de caramel** associé à l'effet édulcorant du fructose présent en quantité assez importante dans le sirop. **L'arôme de banane** a été choisi en considérant que le sirop italien que certains enfants tessinois disent bien aimer comporte un goût de banane très prononcé. **L'arôme de citron**, étant un peu acidulé n'est pas très aimé par les enfants. Il a par contre l'avantage d'être très rafraîchissant et de réussir à bien masquer le goût métallique des agents conservateurs, ainsi que l'arrière-goût amer laissé par les gouttes alcooliques Vidé3®. L'utilisation de l'arôme citron se prête bien dans une combinaison d'arômes, qui dans l'ensemble ont souvent la capacité de mieux masquer et de corriger de manière plus efficace le goût de la préparation ^[27]. La combinaison entre l'arôme de citron et l'arôme de framboise présentaient un goût

pas trop doux et parvenaient à masquer l'amertume des gouttes alcooliques de vitamine D₃ et le goût métallique laissé par les agents conservateurs. Pour le sirop 2, la combinaison de **l'arôme banane** avec **l'arôme citron** s'est démontrée aussi être efficace, l'arôme banane permettait de masquer efficacement le goût amer des gouttes et des agents conservateurs alors l'arôme de citron permettait d'éviter que la formulation résultait trop sucrée. **L'arôme de fraise** a été utilisé tout seul, étant donné qu'il permettait seul de rendre presque pas perceptible le goût métallique des parabènes et l'amertume apporté par les gouttes de Vidé3®. La **quantité d'arôme** à utiliser s'est inspiré à la littérature consultée ^[1,28] indiquant une quantité conseillée d'environ 0.4 g d'arôme Givaudan® pour 100 ml et qui a été ensuite évaluée par la préparatrice. Les 5 sirops ainsi aromatisés ont été soumis au test d'évaluation et de palatabilité auprès de volontaires adultes (voir 2.2.3).

Tableau 6: Tableau récapitulatif des cinq sirops préparés et aromatisés avec 4 arômes différents

SIROPS	Arômes	Objectifs
sirop 0	Sans arôme	Cas-contrôle
sirop 1	Framboise et citron	<u>arôme de framboise</u> => masquage du goût insipide du CaCO ₃ , arôme qui rappelle les bonbons. <u>arôme de citron</u> => effet rafraichissant, masquage du goût métallique des parabènes et de l'amertume apportée par les gouttes alcooliques Vidé3®.
sirop 2	Banane et citron	<u>arôme de banane</u> => arôme du sirop italien disponible sur le territoire tessinois; masquage du goût insipide du CaCO ₃ arôme utilisé dans nombreuses préparations pédiatriques, grande capacité de masquage du goût amer apporté par les gouttes alcooliques Vidé3®. <u>arôme de citron</u> => effet rafraichissant, masquage du goût métallique des parabènes et de l'amertume apporté par les gouttes alcooliques Vidé3®.
sirop 3	Fraise	<u>arôme de fraise</u> => arôme utilisé dans nombreuses préparations pédiatriques, effet rafraichissant, masquage du goût métallique des parabènes et de l'amertume apporté par les gouttes alcooliques Vidé3®.
sirop 4	Caramel	<u>arôme de caramel</u> => arôme utilisé peu en pédiatrie et plutôt pour des préparations pour des personnes plus âgées, douceur prononcée et masquage totale de l'amertume apporté par les gouttes alcooliques Vidé3® et du goût métallique des parabènes, masquage du goût insipide du CaCO ₃ .

2.2.2.3 Contrôles

Afin de contrôler la conformité du produit fabriqué après l'étape d'aromatization et avant la libération du produit, un contrôle visuel a été effectué: la consistance et l'aspect général du sirop ont été évalués, ainsi que la couleur, l'odeur et le goût. Le pH de la suspension calcique a été mesuré, il vaut 8.52 et il est résulté conforme aux indications de l'USP (Annexe 5). Eventuellement, un dosage du calcium à l'aide de méthodes titrimétriques afin d'assurer l'administration d'une quantité précise de calcium, pas assurée dans le cas d'une suspension aurait pu être effectué.

2.2.3 Test pilote de palatabilité chez des volontaires adultes

2.2.3.1 Objectif

L'**objectif** de cette partie du travail, un «étude pilote» qui consiste dans l'évaluation de la palatabilité des cinq sirops pédiatriques préparés chez la pharmacie des HUG et aromatisés comme indiqué dans le tableau 6 et en annexe 6, afin de soumettre aux patients en âge pédiatrique uniquement le sirop considéré le mieux réussi dans une visée purement pédiatrique, non seulement par la préparatrice elle-même, mais par un groupe de volontaires adultes. Les goûts des enfants diffèrent de manière importante de ceux des adultes ^[18,19], mais cette étape d'évaluation préalable auprès de volontaires adultes est nécessaire et raisonnable, étant donné que le nombre de sirops à soumettre à des enfants doit être limité. Soumettre un trop grand nombre de produits à évaluer à des enfants les confond et ne permet pas une correcte évaluation, puisque leur capacité de distinction est vite saturée ^[27].

2.2.3.2 Méthode

L'étude pilote a été conduite sur une quarantaine de volontaires adultes sains sans en principe aucune restriction d'âge. Les volontaires ont été instruits de sur la **méthode de dégustation** des sirops à évaluer et sur les précautions à respecter avant et durant la dégustation (Annexe 6). Durant la session de dégustation, chaque volontaire dispose devant lui de 5 flacons contenant des sirops à base de calcium et vitamine D₃ qui diffèrent par l'aromatisation choisie, d'aspect identique et distinguables uniquement à l'aide d'une étiquette indiquant le numéro du sirop, comme représenté dans la figure 7.



Figure 7: Présentation des cinq produits à déguster.

L'aromatisation utilisée dans chaque sirop, indiquée en annexe 7, est restée inconnue aux participants jusqu'à la fin de la session de dégustation, où le rôle du sirop 0, non-aromatisé, était celui de cas-contrôle. A chaque participant a été demandé de compléter de manière exhaustive un questionnaire standard d'évaluation de la palatabilité, présenté en annexe 8, suite avoir prélevé 1 ml à l'aide d'une seringue de chaque sirop, précédemment agité afin de garantir une suspension homogène, avoir fait tourner l'échantillon dans leur bouche pendant quelques secondes afin d'évaluer plusieurs aspects de la formulation: évaluer le goût de la préparation, vérifier si une sensation d'amertume se manifeste, évaluer l'artificialité et l'intensité de l'arôme utilisé. Dans le questionnaire il sera aussi demandé aux participants de noter selon l'échelle présentée dans le tableau 7 chaque sirop immédiatement après la dégustation et tout de même d'indiquer l'échantillon préféré ainsi que celui moins aimé.

Tableau 7: Echelle numérique d'évaluation utilisé associé à une échelle visuelle hédonique.

5	4	3	2	1
<i>très bon</i>	<i>bon</i>	<i>indifférent je ne sais pas</i>	<i>mauvais</i>	<i>très mauvais</i>
				

Dans le but d'une amélioration ultérieure des formulations optimisées et afin de comprendre aussi les motivations caractérisant le choix du sirop moins aimé, le questionnaire comportait aussi des questions concernant ces aspects. Chaque participant a également à disposition un verre d'eau afin de pouvoir de rincer la bouche entre les différents sirops à goûter et d'un verre en plastique vide qui pourrait éventuellement lui servir de crachoir. En s'agissant d'une étude pilote, l'ordre de présentation des 5 sirops n'a pas été randomisé. Il a été choisi de tester uniquement cinq sirops afin d'éviter une difficile distinction des arômes et la fatigue des dégustateurs. L'expérimentatrice est restée à disposition tout le long des dégustations afin de répondre aux questions des participants et a rassemblé tous les questionnaires afin de pouvoir les analyser.

2.3 RESULTATS ET DISCUSSION

2.3.1 Formulation finale préférée

Les quarante-sept volontaires adultes sains (25 femmes et 22 hommes) qui ont participé au test d'évaluation et de palatabilité des cinq sirops pédiatriques aromatisés différemment, ont un âge compris entre 15 et 61 ans (âge moyenne de 32.6 ± 14.2). Le nombre d'hommes et de femmes ayant participé à l'étude pilote est approximativement équivalent alors que l'âge des participants est très distribué, ce qui peut être considéré une limitation de l'étude pilote, mais aussi un avantage, étant donné que de cette manière un plus large intervalle d'âge et donc de préférence en termes de palatabilité a été considéré.

Les résultats du test pilote de palatabilité (dont les données brutes recueillies sont présentées en annexe 9 et son analyse statistique se trouve en Annexe 10), qui ont permis d'orienter le choix du sirop HUG à utiliser lors du test d'acceptabilité auprès de volontaires en âge pédiatrique, sont présentés graphiquement dans les Figure 8 et 9. Pour toutes les données recueillies durant chaque dégustation, selon le questionnaire standardisé, présenté en annexe 8, une analyse de variance pour des observations appariées avec un post-test de Bonferroni a été effectuée.

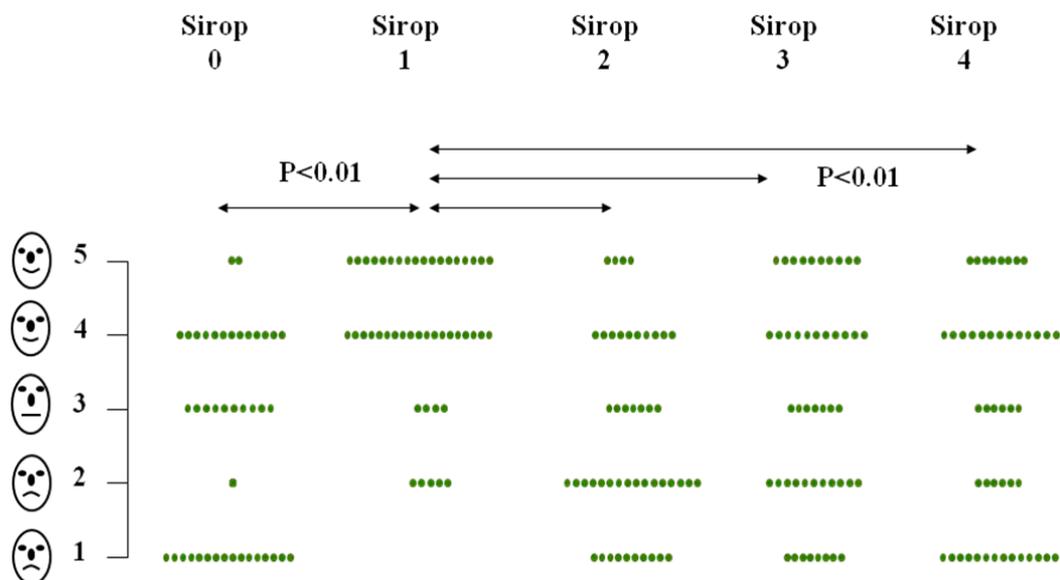


Figure 8: Résultats de l'évaluation de la palatabilité des 5 sirops testés selon l'échelle indiquée dans le tableau 7 par des volontaires adultes, présentant une différence en termes de palatabilité statistiquement hautement significative ($P < 0.01$, ANOVA). Le sirop 1 est résulté être la formulation préférée parmi les autres sirops testés.

La figure 8 indique clairement la préférence des participants adultes pour le sirop 1, présentant la meilleure évaluation selon l'échelle utilisée parmi les autres sirops testés. La différence envers les autres sirops est statistiquement hautement significative ($P < 0.01$, ANOVA). Concernant la question du sirop préféré et de celui moins aimé, les résultats obtenus sont résumés efficacement dans le tableau 8 et schématiquement dans la figure 9 élaborée à partir du tableau 8. Le sirop 1 s'est confirmé être le sirop préféré d'une manière hautement significative ($P < 0.01$, test de χ^2 , goodness of fit) et par la plus grande partie des participants au test de palatabilité. Le sirop considéré le moins aimé est résulté être le sirop 4 de manière statistiquement significative ($P < 0.05$, test de χ^2 , goodness of fit). Les tableaux 5 et 6 en annexe 10 résument l'analyse statistique des données brutes recueillies effectuée à l'aide du logiciel Prism 4.0. Le sirop 1 a été donc choisi pour la suite du travail (où le sirop 1 sera appelé sirop HUG), et il a été intégré dans l'étude d'acceptabilité sur des enfants en âge pédiatrique avec les deux autres compléments alimentaires disponibles sur le territoire tessinois.

Tableau 8: Tableau récapitulatif présentant les résultats concernant le sirop préféré et celui le moins aimé par les volontaires adultes.

	Préfééré		Moins aimé	
	Nombre	Fréquence [%]	Nombre	Fréquence [%]
sirop 0	7	15%	12	26%
sirop 1	22	47%	3	6%
sirop 2	3	6%	8	17%
sirop 3	9	19%	8	17%
sirop 4	6	13%	16	34%
Total	47		47	

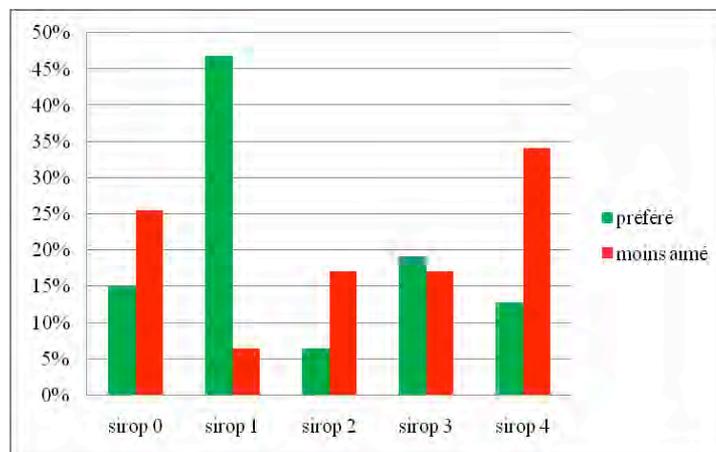


Figure 9: Histogramme représentant les résultats (fréquence,%) obtenus concernant le sirop préféré et celui le moins aimé par les volontaires adultes élaboré à partir du tableau 8.

Les observations orales recueillies lors de la session de dégustation indiquaient que le sirop 4 était peu aimé à cause de son goût très sucré, cherché parfois pour les formulations destinées aux enfants, mais peu apprécié par l'âge adulte. Ce résultat confirme encore une fois que les goûts des enfants et ceux des adultes diffèrent souvent de manière importante, et soulignent l'importance d'effectuer des tests de palatabilité directement sur des enfants. Le sirop 0, le cas-contrôle de l'essai de palatabilité, étant non aromatisé, est aussi peu aimé, ce qui paraît logique. Les participants adultes ont peu apprécié l'arôme de banane, en justifiant leur choix par des souvenirs d'enfance peu agréables liés aux médicaments aromatisés à la banane.

Tableau 9: Tableau récapitulatif représentant les résultats concernant les aspects à améliorer de la formulation moins aimée et les résultats indiquant si les dégustateurs adultes pensent que les sirops dégustés peuvent augmenter la compliance des enfants à leurs traitements chroniques.

Augmentation compliance		Amélioration	
	Nombre		Nombre
Oui	38	Choix des arômes (A)	25
Non	0	Choix des agents édulcorants (B)	7
je ne sais pas	9	Choix des colorants (C)	4
Total	47	La consistance (D)	2
		Rien (E)	9
		Total	47

Il est possible de constater que les paramètres indiqués comme étant à améliorer dans la formulation la moins aimée sont principalement le choix des arômes (Tableau 9), ce qui est un aspect à ne pas négliger mais qui dépend beaucoup des goûts personnels de chaque participant. Une assez grande partie des participants ont indiqué que rien dans la formulation n'était à améliorer, une considération très satisfaisante pour la préparatrice des formulations pédiatriques optimisées. Les participants ont indiqué dans leurs formulaires, et aussi souligné oralement, que l'ajout d'un colorant aurait amélioré l'aspect du sirop en le rendant plus crédible et attrayant. Le choix de ne rajouter aucun colorant, déjà expliqué dans la partie 2.2.1.6 reste tout de même justifié et raisonnable. En effet les aromatisations utilisées n'ont pas été tout de suite décelés par les volontaires et parfois même non reconnues, ce qui a leur permis de mieux se concentrer sur le palatabilité du sirop. Uniquement un très faible nombre de volontaires a indiqué que la consistance du sirop était à améliorer, ce qui indique que la quantité d'agent viscosifiant utilisée était correcte et que la consistance laiteuse de la formulation finale était effectivement agréable et facile à avaler.

2.3 CONCLUSION

La palatabilité est un facteur très important à considérer dans le cadre d'un traitement pédiatrique chronique. Une étape de développement galénique suivie par un test de palatabilité chez des volontaires adultes a permis de comprendre les paramètres principaux qui sont à optimiser lors du développement d'une forme orale liquide pédiatrique. Les excipients à utiliser dans une formulation pédiatrique optimisée ont été choisis soigneusement, afin de garantir un goût plaisant, une consistance agréable, un dosage adéquat et facilement adaptable à l'âge et aux besoins de l'enfant, dans le but d'améliorer la compliance des enfants à leur traitement. La saveur amère apportée par les gouttes alcooliques de vitamine D₃ ainsi que le goût métallique des agents conservateurs ont été masqués efficacement à l'aide des agents de sapidité choisis et à l'aromatisation. L'évaluation de la palatabilité d'un produit médicamenteux devrait être effectuée idéalement sur la population à la quelle le produit sera destiné. Cependant, lorsqu'il s'agit de formulations pédiatriques, des problèmes éthiques se posent et la plus grande partie des études sont conduites sur des volontaires adultes. De plus, les enfants ne sont capables de tester qu'un nombre limité de produits. Le test préliminaire réalisé à l'aide des volontaires adultes a permis d'utiliser dans la partie suivante du travail une seule formulation, considérée la mieux réussie et la plus palatable parmi les cinq testées aux participants à l'étude d'acceptabilité en âge pédiatrique. Le sirop 1, contenant un mélange d'arômes framboise-citron, qui dans la suite du travail sera appelé sirop HUG, a été très apprécié par les volontaires adultes et a été considéré la formulation plus palatable et plus adaptée dans une visée purement pédiatrique. Il a été donc intégré dans l'étude d'acceptabilité chez les volontaires en âge pédiatrique avec les deux autres compléments alimentaires disponibles sur le territoire tessinois.

3. TEST D'ACCEPTABILITE CHEZ DES VOLONTAIRES EN AGE PEDIATRIQUES

3.1 OBJECTIF

La **tendance à l'ostéopénie**, peut être contrecarré en encourageant la population à adopter un régime alimentaire sain et en recommandant l'administration de **compléments alimentaires** à base de calcium et de vitamine D comme indiqué par la Commission de nutrition de la SSP. Toutefois les formulations galéniques des produits contenant du calcium et de la vitamine D actuellement prescrits par les pédiatres ne sont pas très appréciées par les enfants, et on constate assez souvent une **mauvaise adhérence** aux traitements. La situation actuelle suggère l'utilité de la mise en place d'études de préférence pour améliorer les traitements pédiatriques. Cette partie du travail a pour **objectif** d'évaluer trois formulations pédiatriques différentes contenant des quantités similaires de calcium et de vitamine D₃ auprès de 40 patients en âge pédiatrique ayant une tendance à l'ostéopénie. L'étude a été effectuée principalement sur deux classes d'âge: des enfants en âge préscolaire (4-6 ans) et des enfants scolarisés (7-12 ans) afin d'identifier la préférence et l'acceptabilité des trois compléments alimentaires spécifiques à la classe d'âge considérée.

3.2 METHODE

3.2.1 Sélection des participants - critères d'inclusion à l'étude

L'étude, qui n'a pas été sponsorisée, a été conduite sur 40 enfants d'âge compris entre 4 et 12 ans présentant une tendance à l'ostéopénie suite aux conditions suivantes:

1. une alimentation pauvre en calcium à cause d'une intolérance (présumée ou réelle) aux protéines du lait vaccin ou par un déficit de lactase
2. des maladies gastro-intestinales avec une mauvaise absorption du calcium
3. un traitement pharmacologique prédisposant à l'ostéopénie.

3.2.2 Description de l'étude

La palatabilité des trois produits testés a été évaluée à l'aide d'une simple administration lors d'une dégustation, organisée après une consultation de routine chez le service de pédiatrie de l'hôpital cantonal S. Giovanni de Bellinzona sous la supervision constante du Prof. Dr. M. Bianchetti et de la Dr. Ph. B. Waldispühl, suite à une adéquate information et à l'obtention du consentement écrit de participation signé. Les trois compléments alimentaires à tester sont respectivement: le **sachet Calcium Sandoz D3f** (contenant 500 mg de calcium et 440 UI de vitamine D₃), le **sirop italien pédiatrique Colecalcium- Humana** (500 mg de calcium et 500 UI de vitamine D dans 12.5 ml de sirop) et le **sirop HUG** (500 mg de calcium et 500 UI de vitamine D dans 12.5 ml de sirop) sélectionné par le test pilote sur les volontaires adultes.

Le sachet Calcium Sandoz D3f se trouve sur le marché suisse depuis plusieurs années et est le seul produit suisse qui s'adapte à l'âge pédiatrique. En effet, actuellement sont disponibles sur le marché suisse^[67] en alternative aux sachets effervescents uniquement des comprimés à sucer ou effervescents. L'expérience reportée par les pédiatres tessinois indique que ces comprimés à sucer, principalement aromatisés avec un goût d'orange ou de citron, ne sont pas très appréciés par les petits patients, d'où le choix d'introduire les sachets effervescents dans le test d'acceptabilité. Le sirop italien testé justifie sa présence dans l'étude, par sa formulation pédiatrique et son aromatisation au goût de banane, apparemment très apprécié par certains enfants tessinois. Enfin, le sirop préparé chez HUG et dont la formulation a été optimisée, a été introduit comme alternative aux deux produits commercialisés, apportant une nouvelle aromatisation et une consistance plus laiteuse.

La dégustation des compléments alimentaires, qui dure environ 30 minutes se compose de trois phases principales:

1. L'expérimentatrice et l'enfant, accompagné par ses parents, après avoir fait connaissance et avoir mis à l'aise l'enfant, se mettent assis autour d'une table sur laquelle sont présentés les trois produits à tester, accompagnés d'un verre d'eau et d'un cracker ^[15,75] (Figure 10).
2. L'expérimentatrice explique à l'enfant et à son accompagnateur le déroulement de la dégustation et l'équivalence des trois compléments ainsi que la **méthodologie d'évaluation** (voir 3.2.3). Les trois produits à tester sont présentés à l'enfant dans un ordre randomisé, défini préalablement sur la base d'une liste de randomisation (voir 3.2.4 et Annexe 11). A l'enfant sera offert une dose entière des trois compléments alimentaires (ce qui correspond à un verre de la solution du sachet Calcium Sandoz D3f et à 12.5 ml de sirop Colecalcium Humana et 12.5 ml de sirop HUG) et l'enfant en dégustera un peu. Des précautions ont été prises afin d'éviter que l'enfant ait à peine mangé ou que son évaluation puisse être influencée par une gomme à mâcher ^[76].
3. Lors de l'évaluation, l'expérimentatrice se comporte d'une manière très standardisée et neutre, suivant le **questionnaire** préparé (Annexe 13), afin de ne pas influencer l'enfant dans son choix. L'accompagnateur de l'enfant est tenu à ne pas influencer non plus le choix de son enfant, son avis est demandé dans la partie finale du questionnaire. L'enfant déguste les trois produits dans l'ordre prédéfini et après chaque produit une évaluation lui est demandée. Entre chaque dégustation, l'enfant a le droit de boire de l'eau ou de se rincer la bouche et aussi de manger un cracker afin d'éliminer toute expérience résiduelle de goût. En s'agissant d'une **étude randomisée ouverte**, dans aucun moment l'identité des trois produits a été cachée et à la fin de la dégustation, les trois produits ont été présentés correctement aux parents et aux enfants, en présence du médecin traitant.



Figure 10: Disposition des trois produits à tester dans un ordre randomisé, défini préalablement sur la base d'une liste de randomisation, l'échelle hédonique visuelle d'évaluation et les pions pour définir les choix des volontaires en âge pédiatrique.



Figure 11: Déroulement du test d'acceptabilité avec une petite patiente.

A la fin de la dégustation, les patients ainsi que leur famille n'ont pas été rémunérés. Dans telles conditions, aucun soutien économique de la part des producteurs n'est possible. A l'enfant sera offert une sucette ou un ballon souriant ainsi qu'un certificat de participation afin qu'ils se souviennent de leur participation à l'étude de palatabilité.

3.2.3 Echelle d'évaluation

Après chaque dégustation, à l'enfant a été demandé d'évaluer le produit à peine goûté à l'aide d'une échelle hédonique représentant des visages plus ou moins souriants. Comme indiqué dans la Figure 12, au visage

plus triste, on associe le goût «très mauvais» et un point, au goût «mauvais» on associe 2 points, dans le cas d'incertitude on associe 3 points, au goût «bon» on associe 4 points et enfin au goût «très bon» on associe 5 points. Ce type d'échelle a été utilisée dans des études précédentes ^[20,23,39,75,76] et s'est démontrée être très utile dans le cadre d'études pédiatriques. Afin de rendre plus facile et en même temps plus amusante l'évaluation à l'aide de l'échelle visuelle hédonique (Figure 12), chaque enfant a placé après chaque dégustation des pions sur l'échelle d'évaluation en fonction de son goût. A la fin des trois dégustations, à l'enfant a été demandé d'indiquer le produit préféré.

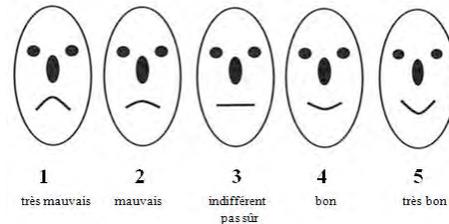


Figure 12: Echelle visuelle hédonique d'évaluation

Les données recueillies lors de chaque dégustation ont été analysés séparément selon deux classes d'âge définies (classe d'âge préscolaire: 4-6 ans; classe d'âge scolarisée: 7-12 ans) afin de mieux étudier la préférence spécifique à chaque âge. Une analyse de variance paramétrique pour des observations appariées (ANOVA) habituelle lors d'un test de palatabilité, comparant les résultats exprimant la réaction des enfants à l'aide de l'échelle visuelle hédonique a été choisie, afin d'identifier s'il existe une différence significative entre les trois compléments alimentaires. L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée à l'aide du logiciel Prism 4.0. De plus, afin de déterminer le produit préféré et de vérifier l'hypothèse de l'uniformité du choix, un test de χ^2 (goodness of fit) a été effectué.

3.2.4 Randomisation

Un aspect important dans chaque essai clinique et qui doit être défini clairement est la méthode utilisée pour l'assignement des traitements à chaque participant, dans le cas spécifique des compléments alimentaires ^[76]. La **randomisation**, est un processus qui assigne à chaque volontaire participant à un essai clinique un traitement par chance, donc d'une manière imprévisible (random) et non par le choix de l'investigateur principal ^[77]. De cette manière, tout participant à l'essai clinique a une probabilité équivalente de recevoir un traitement plutôt qu'un autre, ce qui permet à l'investigateur de conclure qu'un traitement est meilleur par rapport à un autre avec un haut niveau de confiance dans les résultats obtenus ^[77]. L'investigateur se sert de tables ou softwares de randomisation ^[77] pour assigner les traitements. La randomisation est utilisée depuis une cinquantaine d'année ^[76], elle reste la méthode de choix, la plus impartiale et permettant **d'éliminer la source de biais** dans l'assignement des traitements ^[76] et d'estimer l'effet d'un traitement ^[78]. Il est possible de constater qu'un pourcentage très faible de essais cliniques reportés dans les revues médicales sont des RTC (randomized controlled trial) ^[79,80,81], bien que les essais randomisés restent la meilleure manière d'obtenir des résultats non biaisés des effets des traitements ^[82]. Des essais conduits de manière rigoureuse minimisent de manière importante les biais recourant, en contrôlant des facteurs connus et inconnus qui pourraient affecter les résultats de l'essai ^[78].

Dans le cadre de ce travail, une procédure de type «**randomisation restreinte**» a été choisie afin d'obtenir une liste de randomisation pour les trois compléments alimentaires testés sur au moins 30 volontaires en âge pédiatrique, comme il est usuel dans tous les essais de palatabilité. La figure 13 indique schématiquement toutes les séquences possibles d'administration des 3 produits parmi les 30 volontaires. L'ordre de dégustation des trois formulations à tester peut jouer un rôle important, influençant les enfants sur leur choix, l'importance d'une méthode de randomisation adéquate est donc indiscutable.

intolérance au lait vaccinn (réelle ou présumée), 5 une maladie rénale traitée avec des stéroïdes et 6 une maladie intestinale cœliaque, ont participé à l'étude d'acceptabilité des trois compléments alimentaires à base de calcium et de vitamine D.

Tableau 10: Diagnostic et motivation d'inclusion à l'étude des 40 volontaires en âge pédiatrique ayant participé à l'étude d'acceptabilité des compléments alimentaires à base de calcium et vitamine D.

Diagnostic				
Classes d'âge	deficit de lactase	intolérance au lait vaccinn (réelle ou présumée)	maladie rénale traitée avec des stéroïdes	maladie intestinale cœliaque
4 - 6 ans	3	11	2	2
7 - 12 ans	3	12	3	4
Total	6	23	5	6

Les données démographiques concernant les enfants qui ont participé à l'étude d'acceptabilité sont présentés dans le tableau 11 selon les deux classes d'âge étudiées. Il est possible d'observer qu'un nombre équivalent de garçons et de filles a participé à l'étude et que le nombre de participants à l'étude pour chaque classe d'âge considérée est équilibré.

Tableau 11: Données démographiques des volontaires en âge pédiatrique ayant participé à l'étude de palatabilité.

âge (7.1±2.7)*	Nombre	Sexe	
		garçons	Filles
4 - 6 ans (4.7±0.8)*	18	9	9
7 - 12 ans (9.1±1.9)*	22	11	11
Total	40	20	20

(Moyenne ± écart-type)

Aucun effet secondaire n'a été observé pendant et après la session de dégustation. Il est possible de remarquer (tableau 12) qu'un faible pourcentage des enfants testés reçoit actuellement une complémentation à base de calcium et de vitamine D₃; il s'agit des enfants avec une maladie rénale traitée avec des stéroïdes qui assument des compléments alimentaires sous recommandations des médecins traitants. Les autres enfants testés n'assument aucun complément alimentaire et suivent un régime restrictif. Les sirop italien Colecalcium-Humana est résulté être méconnu aux accompagnateurs (tableau 12), le test d'acceptabilité des trois compléments alimentaires a donc permis de faire découvrir ce produit alternatif aux participants. Uniquement le 20% des accompagnateurs (Tableau 12) se sont dit disponibles d'aller chercher le sirop italien jusqu'à en Italie, principalement à cause de la distance, bien que l'intérêt envers une formulation pédiatrique alternative aux produits suisses et plus palatable était vif.

Tableau 12: Tableau récapitulatif liés traitement actuels des participants, à la connaissance du sirop italien et à la disponibilité des accompagnateurs des enfants à se déplacer jusqu'à en Italie pour chercher le produit italien.

Traitement acque		Connaissance du sirop italien Colecalcium-Humana		Disponibilité pour le déplacement en Italie	
	Nombre		Nombre, (%)		Nombre, (%)
Aucun	36	Oui	0 (0%)	Oui	8 (20%)
Oui (Sachets -Calcium Sandoz)	4	Non	40 (100%)	Non	32 (80%)
Total	40	Total	40	Total	40

Le tableau 13 indique la réponse indiquée par les participants à la question 14 du questionnaire standardisé (annexe 13) demandant la fréquence avec laquelle l'enfant serait disposé à prendre la formulation qu'il a

jugé être la meilleure. Les résultats obtenus sont très encourageants, aucun participant a refusé à priori une prise prolongée des compléments alimentaires testés. Indépendamment du choix du produit préféré, il est donc possible d'observer que les sirops ainsi que les sachets effervescents se sont démontrés être assez agréables. L'utilisation chronique du produit préféré par l'enfant devrait donc permettre d'augmenter la compliance au traitement de supplémentation.

Tableau 13: Fréquence d'administration de la formulation préférée.

	Nombre
Jamais	0
quelques jours, puis arrêt	0
tous les jours	29
au moins 5 jours sur 7	11

Il a été demandé aux enfants de motiver leur préférence envers un produit plutôt qu'envers un autre. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14: Motivation du choix donnés par les enfants.

Motivation de la préférence	
	Nombre
arôme/rappel bombon	23
pas mauvais/ bien masqué	6
très sucré (sirop)	13
Autres	5

Les enfants ont répondu dans la plus grande partie que l'arôme choisi, qui souvent leur rappelait le goût des bombons, déterminait leur choix. Cette observation justifie concrètement l'effort dans la recherche d'une aromatisation adéquate. Une autre partie des enfants a justifié son choix par le goût très sucré du sirop qui rendait plus facile avaler le complément alimentaire, alors que certains autres enfants ont expliqué leur préférence envers le produit qui n'avait pas un mauvais goût et qui arrivait donc à bien masquer le goût désagréable des principes actifs. En dernier, certains enfants ont indiqué que leur choix était tombé sur le sirop, car il comportait un plus petit volume à boire, alors que des enfants plus âgés ont indiqué qu'ils préféraient la solution Sandoz par son effervescence et par son arôme acidulé. Ces aspects seront détaillés dans les parties 3.3.1 et 3.3.2. Les résultats indiquant la préférence obtenue chez les enfants en âge scolaire (7-12 ans) (Figure 16) et pour les enfants d'un âge compris entre 4-6 ans (Figure 17) , qui comme attendu différent et seront donc discutés séparément.

3.3.1 Enfants en âge scolaire

La préférence pour les sachets Calcium Sandoz D3f comparée avec les autres compléments alimentaires testés, déterminée à l'aide de l'échelle visuelle hédonique est statistiquement significative ($P < 0.05$, ANOVA), comme indiqué (en haut) dans la figure 16. L'analyse statistique (ANOVA) des données est présentée en annexe 15. A la question concernant le complément alimentaire préféré entre les 3 produits testés pour une administration quotidienne, la préférence pour les sachets Calcium-Sandoz D3f n'est pas statistiquement significative ($P > 0.05$, Test de χ^2 , goodness of fit) (voir Figure 16 en bas et en annexe 15).

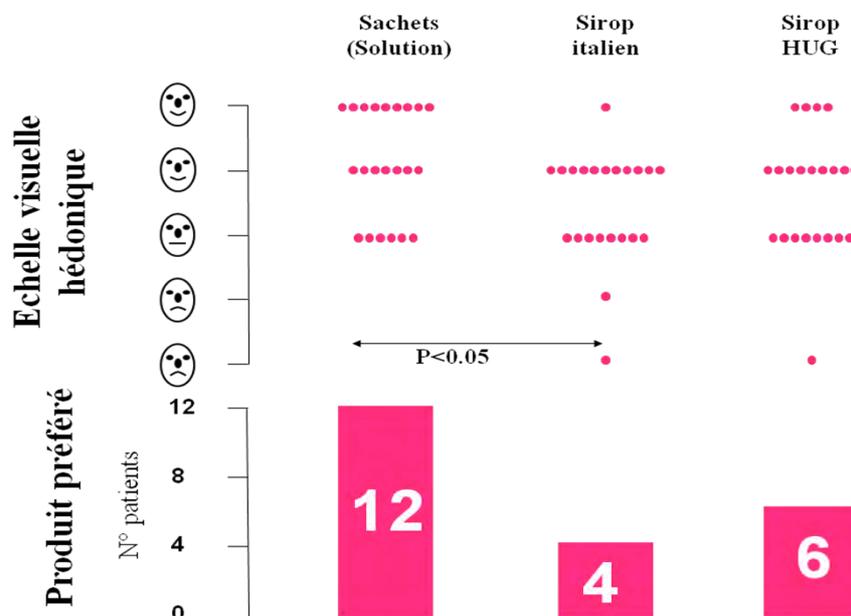


Figure 16: Evaluation de la palatabilité des trois compléments alimentaires parmi les 22 enfants d'âge comprise entre les 7-12 ans. En haut les résultats obtenus en utilisant une échelle visuelle hédonique, indiquant une différence en termes de palatabilité significative ($P < 0.05$, ANOVA). Le produit indiqué comme étant le préféré à la fin de la session de dégustation par les enfants, résulte être le sachet Calcium Sandoz D3f (indiqué en bas) d'une manière non significative ($P > 0.05$, test de χ^2 goodness of fit).

Les résultats des deux tests statistiques effectués afin d'analyser correctement les données recueillies semblent se contredire. Le test de χ^2 est résulté être pas significatif, ce qui ne contredit pas le test ANOVA, mais qui peut être expliqué par le nombre limité d'observations considérées dans cette classé d'âge, bien que le nombre de volontaires prenant normalement partie à des études de palatabilité sont environ une trentaine. De plus, l'utilité de l'utilisation d'une échelle visuelle hédonique pour des essais pédiatriques est confirmée. Les enfants en âge scolaire (7-12 ans) ont donc indiqué clairement leur préférence envers les sachets Calcium Sandoz D3f, ayant un arôme citronné et un goût très rafraichissant. Les enfants ont remarqué souvent que l'aspect de la solution Sandoz est perçu comme étant peu médicamenteux. Certains enfants ont préféré les sachets Sandoz par l'effervescence créé lorsque les granules entrent en contact avec l'eau, des autres enfants ont aussi préféré la solution Sandoz, étant moins concentrée, moins sucrée et pouvant la boire dans un verre. Parmi les sirops, une forme pharmaceutique moins aimée par cette classe d'âge, le sirop HUG a été préféré par rapport au sirop italien. Concernant ce choix, des remarques recueillies lors des dégustations indiquaient que les enfants aiment peu la consistance trop visqueuse et collante ainsi que l'arôme très prononcé au goût de banane du sirop italien, alors que l'arôme de framboise, plus léger et délicat, ainsi que la consistance plus laiteuse du sirop HUG étaient appréciés.

3.2.2 Enfants en âge préscolaire

La différence constatée en termes de palatabilité entre les trois produits testés et évalués à l'aide de l'échelle visuelle hédonique chez les enfants d'âge compris entre les 4-6 ans n'est pas statistiquement significative ($P > 0.05$, ANOVA). Cette constatation est aussi visible dans la figure 17 représentant (en haut) schématiquement la réaction des enfants lors de la dégustation à l'aide de l'échelle visuelle hédonique. L'analyse statistique (ANOVA) des données est présentée en annexe 16.

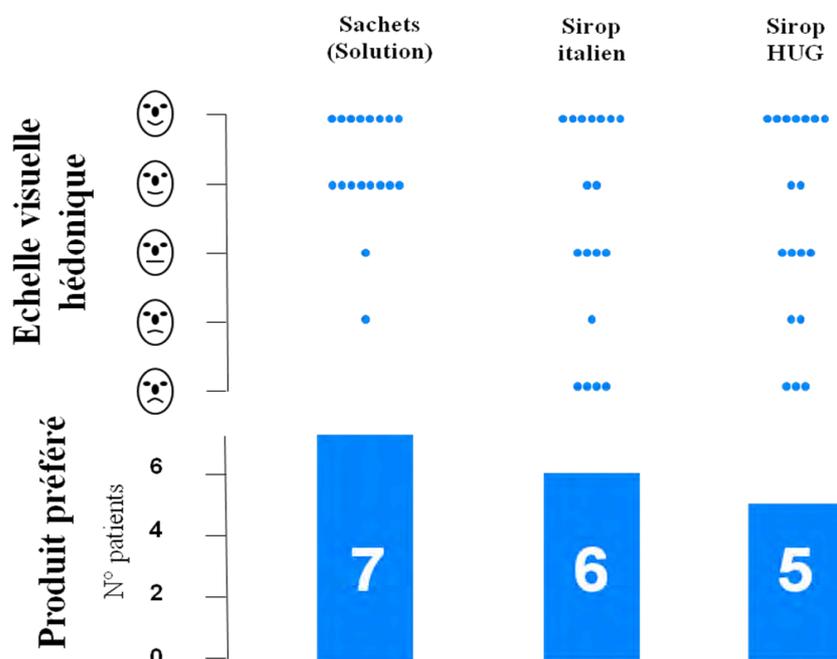


Figure 17: Evaluation de la palatabilité des trois compléments alimentaires parmi les 18 enfants d'âge comprise entre les 4-6 ans. En haut les résultats obtenus en utilisant une échelle visuelle hédonique, indiquant une différence en termes de palatabilité non significative ($P > 0.05$, ANOVA). Le produit indiqué comme étant le préféré à la fin de la session de dégustation par les enfants, résulte être les sachets Sandoz (indiqué en bas) d'une manière non significative ($P > 0.05$, test de χ^2 , goodness of fit).

A la question concernant le complément alimentaire préféré entre les trois produits testés pour une administration quotidienne, une préférence, bien que statistiquement non significative ($P > 0.05$, test de χ^2 , goodness of fit, Annexe 16) pour les sachets Calcium-Sandoz D3f a été observée (Figure 17). Ce résultat est assez surprenant, étant donné que l'expérience indique que les enfants plus petits préfèrent des formulations très sucrées et avec des arômes plutôt fruitées. De plus, lors de la dégustation plusieurs petits enfants ont fait remarquer que le volume (2dL) de la solution Calcium Sandoz D3f était trop important et qu'ils n'arrivaient pas à tout boire même pendant la dégustation. Les accompagnateurs des enfants plus petits se sont démontrés être assez sceptiques lorsque le choix de leur enfant tombait sur la solution Calcium-Sandoz D3f, principalement aussi à cause du volume important de la solution. La figure 18 a été élaborée en considérant la préférence envers la forme galénique: sirop versus sachets effervescents sans faire une distinction entre le sirop HUG et le sirop italien. Les résultats ainsi obtenus semblent plus raisonnables et plus représentatifs du choix commun des enfants de cette classe d'âge. En considérant aussi l'opinion de l'accompagnateur que dans 5 cas sur 18 a démenti la préférence indiquée par leur enfant, une préférence nette pour la forme galénique du sirop (représentée en rouge dans le figure 18) est donc présente chez des enfants d'une classe d'âge comprise entre les 4 et les 6 ans de manière hautement significative ($P < 0.01$, χ^2 test, goodness of fit). L'analyse statistique est présentée dans le tableau 11 en annexe 16.

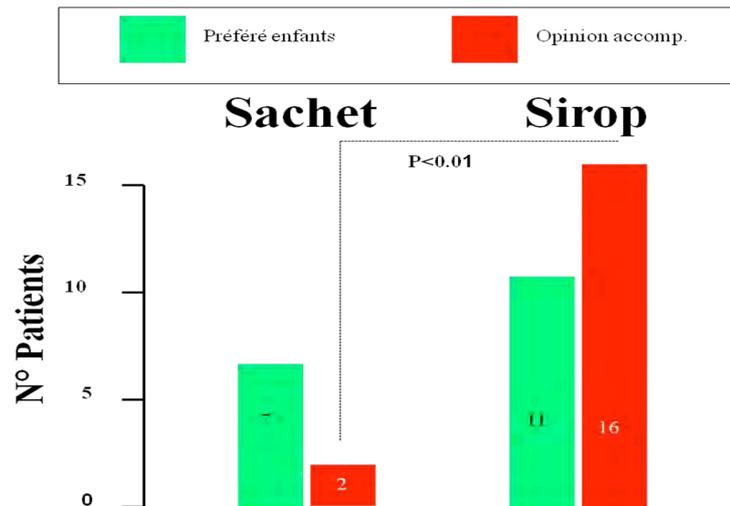


Figure 18: Préférence des enfants envers les formes galéniques: sirops versus sachet effervescent et opinion intégrée de l'accompagnateur.

3.4 DISCUSSION

Les résultats de cette expérience chez l'enfant confirment l'importance d'avoir des préparations des médicaments adaptées aux différentes classes d'âges. Les enfants en **âge scolaire** (7-12 ans) ont indiqué leur préférence envers les **sachets Calcium Sandoz D3f**, qui ont un arôme citronné et un goût très rafraîchissant. Les enfants ont indiqué souvent que l'aspect de la solution Sandoz est perçu comme étant peu médicamenteux (ceci faciliterait selon eux l'ingestion quotidienne). Le produit Sandoz est actuellement disponible sur le marché suisse, ce qui facilite son utilisation. Les enfants en **âge préscolaire** (4-6 ans) ainsi que leurs accompagnateurs ont préféré par contre les **sirops**, en justifiant leur choix par le goût plus sucré, par le choix arôme fruité (arôme de banane ou de framboise) et surtout par le petit volume à ingérer chaque jour en le comparant au verre de solution, considérée très fréquemment trop importante. Toutefois ni le produit italien ni le sirop HUG ne sont actuellement disponibles en Suisse. Il est souhaitable qu'une solution pour la situation actuelle soit trouvée afin de rendre disponible le plus tôt possible une préparation pédiatrique adaptée aussi aux enfants d'un âge compris entre les 4-6 ans. Dans l'attente de tels développements, comportant la prise de conscience des besoins réels et des bénéfices potentiels de la part de l'industrie pharmaceutique, les pharmacies pourraient intervenir et mettre à disposition, selon leurs moyens, une formulation pédiatrique liquide, de facile préparation et aromatisée, en s'inspirant à la formulation du sirop HUG optimisée au cours de ce travail. Tout de même, il serait très utile de développer une formule magistrale standardisée et validée, afin de rendre disponible un complément alimentaire adapté aux enfants plus jeunes et satisfaire ainsi la demande pédiatrique actuelle.

4. CONCLUSION GENERALE

La **carence** et le besoin de nouvelles formulation pédiatriques est un problème bien connu. En absence de nombreuses spécialités pharmaceutiques pédiatriques, les préparations magistrales dans les officines ainsi que les pharmacies d'hôpital permettent l'adaptation de la présentation et des dosages à l'enfant ^[84,85]. La palatabilité et le goût des formulations pédiatriques ne sont que rarement étudiés et des études d'acceptabilité sont malheureusement effectuées principalement sur des volontaires adultes ^[3,7]. Dans le cadre de ce travail, il a été possible d'**optimiser la formulation pédiatrique d'un complément alimentaires** à base de calcium et de vitamine D₃ en passant par une **étape de fabrication** et d'**aromatisation** afin d'améliorer la palatabilité du sirop préparé en étudiant les paramètres contribuant à l'acceptabilité de la formulation pédiatrique, et par un test pilote chez de volontaires adultes.

La formulation qui en a semblé être la plus efficace, afin de masquer le goût amer des gouttes alcooliques à base de vitamine D₃ ainsi que le goût métallique apporté par les agents conservateurs ajoutés, comportait une aromatisation au goût de framboise et de citron. Les résultats de ce travail suggèrent que l'optimisation d'une formulation orale dans une visée pédiatrique est réalisable, très enrichissante et surtout très précieuse, et ils devraient motiver la recherche ciblée de la forme plus facile, plus palatable et plus adaptée selon l'âge de l'enfant afin de faciliter et rendre plus aisée l'administration quotidienne. La recherche de nouvelles formulations pédiatriques plus palatables, au niveau de ce travail de recherche ainsi que dans les officines ou les pharmacies d'hôpital, ne s'insère pas dans une espèce de concurrence avec l'industrie pharmaceutique; elle sert à comprendre les paramètres à optimiser et à compléter le travail de l'industrie pharmaceutique, avec les moyens limités disponibles, et d'améliorer ainsi les traitements qui résultent peu rentables et donc peu attractives pour l'industrie.

Ce travail démontre tout de même l'utilité de la réalisation d'une **étude d'acceptabilité** sur une **population pédiatrique** à l'aide d'une **échelle d'évaluation visuelle hédonique**, qui traduit efficacement la réaction des enfants. Il est important de connaître la préférence et les goûts des enfants auxquels un traitement sera attribué, spécialement lors d'un traitement chronique nécessitant une administration régulière est fréquente.

Le **sirop** s'est démontré être, spécialement pour les enfants les plus jeunes, une alternative efficace, pas chère, de préparation facile et qui grâce à sont goût sucré et à sa palatabilité peut augmenter la compliance aux traitements chroniques. Le sirop reste sans doute une forme galénique unique qui pourra encore être utilisée afin d'offrir des alternatives valables, plus palatables et plus acceptables contenant des principes actifs ayant un goût peu aimable et dans le dosage requis.

Chez les enfants l'**acceptabilité** d'une forme liquide est strictement corrélée à sa **palatabilité** et influence directement l'**observance** au traitement en question ^[15,27,39]. Un complément alimentaire ainsi que tout autre médicament ayant un goût agréable, est beaucoup plus facile à administrer aux enfants surtout lors d'un traitement prolongé ^[39]. En particulier pour les enfants, qui parfois ne comprennent pas encore bien l'importance de leur traitement et le refusent à cause du mauvais goût de la préparation et à cause de la fréquence de l'administration, en mettant en danger la compliance thérapeutique, la recherche d'une forme galénique bien aromatisée et aimable est justifiée. Tout de même, il reste essentiel d'expliquer à l'enfant la raison de son traitement, de son administration fréquente et son importance afin qu'il contribue activement à l'obtention d'une bonne compliance. L'étude d'acceptabilité effectuée a permis de mieux comprendre la préférence des enfants, mais aussi d'expliquer aux enfants dans un langage très simple l'importance de la prise quotidienne du complément alimentaire. De plus, le sirop italien, essentiellement méconnu par la majorité des parents, a pu être proposé en alternative aux sachets Sandoz.

Les enfants en **âge préscolaire** (4-6 ans) et leur accompagnateurs ont préféré de manière statistiquement significative les **sirops** lors d'une administration quotidienne alors que les enfants en **âge scolaire** (7-12 ans) par contre ont indiqué leur préférence envers les **sachets Calcium Sandoz D3f**. Les résultats obtenus par l'étude d'acceptabilité devrait permettre d'orienter la prescription des pédiatres envers les compléments alimentaires plus appréciés et plus adaptés selon l'âge de l'enfant considéré, dans le but ultime d'optimiser la compliance aux traitements chroniques à base de calcium et de vitamine D.

Un aspect qui pourra être optimisé au niveau de la formulation du sirop pédiatrique, est une **amélioration** de la formulation finale du sirop suite aux remarques recueillies lors du test pilote sur les adultes, et sur les observations faites par les enfants lors de la dégustation du sirop aromatisé au goût de framboise/citron dans le cadre du test d'acceptabilité. Il serait intéressant de tester par plusieurs sessions d'évaluation, chez des enfants tous les cinq sirops développées dans une visée purement pédiatrique, en incluant dans l'évaluation aussi les produits commercialisés disponibles actuellement, tout en considérant que les enfants ne peuvent pas déguster un nombre trop important de produits, car leur capacité d'évaluation et de distinction est limitée et rapidement saturable. Le choix de tester préalablement uniquement trois produits auprès des enfants est sans doute justifiée et raisonnable. L'évaluation et le suivi de la **stabilité** des cinq formulations pédiatriques fabriquées dans leur conditionnement final devront aussi être considérés avant l'utilisation lors d'un traitement de supplémentation. Le développement d'une **formule magistrale** ainsi que l'éventuelle intervention des pharmacies d'hôpital dans le but de rendre disponible le sirop dont la formulation et la préparation ont été optimisées au cours de ce travail serait souhaitable.

5. BIBLIOGRAPHIE

- [1] I. de Giorgi, C. Simon-Triki, W. Griffiths, H. Ing, F. Sadeghipour, P. Bonnabry. Aromatisation et évaluation du goût d'une solution orale pédiatrique de phénobarbital, *J Pharm Clin* 2007;26(2):111-8.
- [2] MC. Nahata, LV. Allen, Jr. Extemporaneous Drug Formulations, *Clin Ther* 2008;11(30):2112-2119.
- [3] MC. Nahata. Lack of pediatric drug formulations, *Pediatrics* 1999;104:607-609.
- [4] H. Juarez Olguin, C. Flores Perez, B. Ramirez Mendiola, R. Coria Jimenez, E. Sandoval Ramirez, J. Flores Perez. Extemporaneous suspensions of propafenone: attending lack of pediatric formulations in Mexico. *Pediatr Cardiol* Nov 2009;29(6):1077-81.
- [5] DC. Knoppert. Pediatric formulations: international issues and potential solutions. *Paediatr Drugs* 2009;11(1):55-56.
- [6] A. Ghulam, K. Keen, C. Tuleu, IC. Wong, PF. Long. Poor preservation efficacy versus quality and safety of pediatric extemporaneous liquids, *Ann Pharmacother* May 2007;41(5):857-60.
- [7] MC. Nahata, TF. Hipple. Pediatric Drug Formulations, Harvey Whitney Books Company, USA, 4th Ed., 1997.
- [8] MC. Nahata, C. Holas, YL. Chiu, G. Notario, D. Kapral. A pooled analysis of seven randomized crossover studies of the palatability of cefdinir oral suspensions versus amoxicillin-clavulanate potassium, cefprozil, azithromycin, and amoxicillin in children aged 4-8 years. *Clin Ther* 2005;27:1950-60.
- [9] TE. Nevins. "Why do they do that?" The compliance conundrum. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:845-8.
- [10] T. Nunn, J. Williams. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:674-6.
- [11] US Dept of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 21 CFR Part 201 (Docket No.92N-0165). Specific requirements on the content and format for labeling for human prescription drugs; revision of «pediatric use» subsection in the labeling. *Federal Register* December 13, 1994;59(258):64240-64250.
- [12] J. Breitreutz. European perspectives on pediatric formulations. *Clin Ther* Nov.2008;30(11):2146-54.
- [13] K. Rose. Challenges in pediatric drug development: a pharmaceutical industry perspective. *Paediatr Drugs* 2009;11(1):57-59.
- [14] AJ. Nunn. Making medicines that children can take. *Arch Dis Child* 2003;88:369-371.
- [15] D. Dagnone, D. Matsui, MJ. Rieder. Assessment of the palatability of vehicles for activated charcoal in pediatric volunteers, *Pediatr Emerg Care*. 2002 Feb;18(1):19-21.
- [16] L. West. Innovative approaches to administration of activated charcoal in pediatric toxic ingestions. *Pediatr Nurs* 1997; 23: 616-619.
- [17] FJ. Morales-Olivas, C. Morales-Carpi. Clinical trials in children. *Rev Recent Clin Trials* 2006 Sep;1(3):251-8.
- [18] DG. Liem, JA. Mennella. Heightened sour preferences during childhood, *Chem Senses* 2003;28:173-80.
- [19] H. Lawless. Sensory development in children: Research in taste and olfaction. *J Amer Diet Assoc*. 1985;85:577-582.
- [20] D. Matsui, R. Lim, T. Tschien, et al. Assessment of palatability of β -lactamase resistant antibiotics in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:599-602.
- [21] JA. Mennella, GK. Beauchamp. Optimizing oral medications for children. *Clin Ther* Nov 2008;30(11):2120-32.
- [22] EH Davies, C. Tuleu. Medicines for children: A Matter of Taste. *J Pediatr* 2008;153:599-604.
- [23] D. Matsui, A. Barron, MJ. Rieder. Assessment of palatability of antistaphylococcal antibiotics in pediatric volunteers. *Ann Pharmacother* 1996; 30:586-588.
- [24] M. Uhari, L. Eskelinen, J. Jokisalo. Acceptance of Antibiotic Mixtures by Infants and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:503-504.
- [25] DM. Demers, DS. Chan, JW. Bass. Antimicrobial drug suspensions: A blinded comparison of taste of twelve common pediatric drug ingredients cefixime, cefpodoxime, cefprozil and loracarbef. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:87-89.
- [26] LV. Allen, Jr. Dosage Form Design and Development, *Clin Ther* 2008; 30:2102-2111.
- [27] HC. Ansel, NG. Popovich. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems, 5th Ed., Lea & Febiger, London, 1990.
- [28] LV. Allen Jr., ed. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 3rd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2008.
- [29] LV. Allen Jr., NG. Popovich, HC. Ansel, eds., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [30] Anonymous, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
- [31] D. Matsui. Current issues in pediatric medications adherence. *Paediatr Drugs* 2007;9(5):283-8.
- [32] J. Le Grusse, B. Watier, Les vitamines, Données biochimiques nutritionnelles et cliniques, Centre d'étude et d'information sur les vitamines, 1993.
- [33] The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Merck Research Laboratories, 14th. Ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006.
- [34] R. Kumar. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int* 1986, 30: 793-803.
- [35] H. Van den Berg. Bioavailability of vitamine D. *Eur J Clin Nutr* 1997, 51: 76-79.
- [36] A. Mariani Costantini, C. Cannella, G. Tomassi. Fondamenti di nutrizione umana, Il Pensiero Scientifico Editore, 1999.

- [37] S. Silbernagl, A. Despopoulos, Atlas de poche de Physiologie, Médecine-Sciences -Flammarion, 2006.
- [38] JJB. Anderson et al. Diet and vitamin D: a review with emphasis on human fonction. *J Nutr Biochem*1984; 5:58-65.
- [39] JM. Martinez, F. Bartoli, E. Recaldini, L. Lavanchy, MG. Bianchetti. A taste comparison of two different colecalciferol (vitamin D3) preparations in healthy newborns and infants. *Clin Drug Investig* 2006;26:663-665.
- [40] CM. Gordon, LK. Bachrach, TO. Carpenter, G. Karsenty, and F. Rauch. Bone Health in Children and Adolescents: a symposium at the Annual Meeting of the Pediatric Academy Societies/ Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. *Curr Probl Pediatr Adolesc Helath Care* 2004;34:226-242.
- [41] TV. Nguyen, LM. Maynard, B. Towne, AF. Roche, W. Wisemandle, J. Li, et al. Sex differences in bone mass acquisition during growth. *J Clin Densitom* 2001;4:147-57.
- [42] ML. Loro, J. Sayre, TF. Roe, MI. Goran, FR. Goran, V. Gilsanz. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3908-18.
- [43] SR. Krieter, RP Schwartz, HN. Kirkman Jr., PA. Carlton, AS. Calikoglu, MS. Davenport. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-7.
- [44] IN. Sills, KA. Skuka, MN. Horlick, MS. Schwartz, R. Rappaport. Vitamin D deficiency rickets. Reports of its demise are exaggerated. *Clin Pediatr* 1994;33:491-3.
- [45] J. Allgrove. Is nutritional rickets returning? *Arch Dis Child* 2004;89:699-701.
- [46] TJ. David, E. Waddington, RH. Stanton. Nutrituional hazards in elimination diets in children with atopic eczema. *Arch Dis Child* 1984;59:323-325.
- [47] M.B. Heymann and the Committee on nutrition, Lactose intolerance in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics* 2006; 188:1279-1286.
- [48] Dermate atopique: http://www.amicopediatra.it/genitori/curiosando_cosa_fare_se/Dermatita_atopica.htm (consulté le 8.4.09).
- [49] PA. Eigenmann, SH. Sicherer, TA. Borkowski, et al. Prevalence of IgE mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998;101(3):E8.
- [50] AM Calza, JH. Saurat, L'eczéma de votre enfant: un guide pour les parents , Editions Presse Communication Intercontinental Médecine,Strasbourg, 1992.
- [51] GK. Steigleder. Atlas de dermatologie pratique, Masson, Paris, 1992.
- [52] C. Gelmetti. Dermatologie pédiatrique: controverses et concepts actuels, Shering-Plough International, 1994.
- [53] J.L.Sinagra, V.Bordignon, C. Ferraro, A. Cristaudo, M. Di Rocco, B. Amorosi, and B. Capitanio. Unnecessary Milk Elimination Diets in Children with atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:1-6.
- [54] K.L. Hon, T.F. Leung, W.Y.C. Kam, M.C.A. Lam, T.F. Fok and P.C. Ng. Dietary restriction and supplementation in children with atopic eczema, *Clin Exp Dermatol* 2006;31: 187-191.
- [55] CC. Roehr, S. Reibel, M. Ziegert, et al. Atopy patch tests, together with determination oof specifi IgE levels, reduce teh need dor oral food challanges in children with atopic dematitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-553.
- [56] SH Sicherer. Symposium: pediatric food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1591-1594.
- [57] Compléments alimentaires: <http://www.aquavpc.com/complements-nutritionnels,82.htm> (consulté le 8.4.09).
- [58] T. Chevelley, J-P. Bonjour, S. Ferrari, D. Hans and R.Rizzoli, Skeletal Site Selectivity in the Effects of Calcium Supplementation on Areal Bone Mineral Density Gain: A Randomized, Double blind, Placebo-Controlled Trial in Prepubertal Boys.*J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3342-3349.
- [59] Administration fédérale: <http://www.admin.ch/> (consulté le 8.4.08).
- [60] S. Pawar, A. Kumar. Issues in the formulation of drugs for oral use in children:role of excipients.*Paedriatr Drugs* 2002;4:371-9.
- [61] P. Wehrlé, Pharmacie galénique: formulation et technologie pharmaceutique, Editions Maloine, Paris, 2007.
- [62] RG. Strickley, Q. Iwata, S. Wu, TC. Dahl. Pediatric drugs-review of a commercially available oral formulations. *J Pharm Sci.* May 2008;97(5):1731-74.
- [63] A.Hir, Pharmacie galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Masson, 8^{ème} Ed., 2001
- [64] AH. Kibbe, Ph.D., Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 3rd Ed., 2002.
- [65] Martindale:The complete drug referance, Pharmaceutical Press, 34th Ed., Great Britain, 2005.
- [66] Compendium suisse des médicaments: <http://www.kompendium.ch/> (consulté le 8.4.09).
- [67] Anon. American Academy of Pediatrics committee on drugs : Ethanol in liquid preparations intended for children, *Pediatrics* 1984,Mar;73(3):405-7.
- [68] M.A. Atemnkeng, K. De Cock and J. Plaizier-vercammen, Post-marketing assesement of content and efficacy of preservatives in artemisin-derives antimalarial dry suspensions for paediatric use. *Malar J* 2007;6:12.
- [69] CB. Anger, D. Rupp, P.Lo. Preservation of dispersed systems, In: HA. Lieberman, MM. Rieger, Gs. Banker, editor. *Pharmaceutical Dosage forms.2.Vol.2.* Marcel Dekker, New York;1996.pp.377-453.
- [70] MG. Soni, GA. Burdock, SL. Taylor, NA. Greenberg. Safety assessment of propyl paraben: a review of published literature. *Food Chem Toxicol.* Jun 2001; 39(6):513-32.
- [71] JM. Aiache, S. Aiache, R. Renoux. Initiation à la connaissance du médicament, Masson, 4^{ème} édition, Paris, 2001.
- [72] JM. Gazengel, AM. Orecchioni. Le préparateur en pharmacie guide théorique et pratique, Edition Tec & Doc, Edition médicales internationales, Paris, 1999.

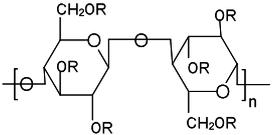
- [73] PF. Grassby, UK Formulary of Extemporaneous Preparations, St. Marys Pharmaceutical Unit, Penarth, Southern Glamorgan, 1995.
- [74] CM. Meier, GD. Simonetti, S. Ghiglia, E Fossali, P. Salice, C. Limoni, MG. Bianchetti; CHILD Project. Palatability of angiotensin II antagonists among nephropatic children. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:628-631.
- [75] ML. Angelilli, M. Toscani, DM. Matsui, MJ. Rieder. Palatability of Oral Antibiotics Among Children in an Urban Primary Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:267-270.
- [76] <http://mahmoodsaghaei.tripod.com/Softwares/randalloc.html> (consulté le 25.2.09).
- [77] <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/understanding/what-is-randomization> (consulté le 25.2.09).
- [78] LS Kao, JE. Tyson, ML. Blakelx, KP. Lally. Clinical Research Methodology I: Introduction to Randomized Trials, *J Am Coll. Surg.* Feb 2008, 206(2):361-369.
- [79] RS. McLeod. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg* 1999;23:1210-1214.
- [80] WD. Hardin Jr., S. Stylianos, KP. Lally. Evidence-based practice in pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 1999;34:908-912.
- [81] P. McCulloch, I. Taylor, M. Sasako, et al. Randomized trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ* 2002;324:1448-1451.
- [82] RJ Lilford, JG. Thornton, D. Braunholtz. Clinical trials and rare diseases: a way out of a conundrum. *BMJ* 1995;31:1621-1625.
- [83] Randomisation: <http://www.random.org/> (consulté le 25.2.09).
- [84] JF. Standing, C. Tuleu. Paediatric formulations – Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 2005; 300:56-66.
- [85] MC. Nahata. Pediatric drug formulations: challenges and potential solutions. *Ann Pharmacother* 1999;33:247-9.
- [86] E-M. Hoepfner, A. Rengand, P.C. Schmidt, Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas, Edition Cantor Verlag Aulendorf, Vol.1 (A-K), 5th.Ed, 2002.

6. ANNEXES

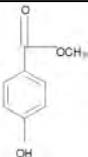
Annexe 1: Cartes d'identité des produits utilisés dans la fabrication d'un sirop pédiatrique à base de calcium et vit D ₃	36
Annexe 2: Calculs concernant la préparation des sirops pédiatriques.....	43
Annexe 3: Schéma de fabrication.....	45
Annexe 4: Fiche de fabrication.....	46
Annexe 5: Contrôle du pH	48
Annexe 6: Précautions à respecter avant et durant la dégustation	49
Annexe 7: Indications des arômes utilisés et les différentes aromatisations	50
Annexe 8: Questionnaire de palatabilité de l'étude pilote avec des volontaires adultes.....	51
Annexe 9 : Résultats du test pilote de palatabilité chez des volontaires adultes	53
Annexe 10: Analyse statistique des résultats obtenus chez les volontaires adultes.....	55
Annexe 11: Liste de randomisation	56
Annexe 12: Information et consentement écrit de participation signé par tous les enfants et les parents ayant participé à l'étude d'acceptabilité des trois compléments alimentaires testés	57
Annexe 13: Questionnaire de l'étude d'acceptabilité utilisé avec les volontaires en âge pédiatrique	58
Annexe 14: Résultats du test d'acceptabilité chez des volontaires en âge pédiatrique	61
Annexe 15: Analyse statistique des résultats obtenus chez les enfants de 7-12 ans (classe d'âge scolaire)	63
Annexe 16: Analyse statistique des résultats obtenus chez les enfants de 4-6 ans (classe d'âge préscolaire)	64

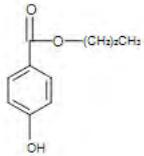
Annexe 1: Carte d'identité des produits utilisés dans la fabrication d'un sirop pédiatrique à base de calcium et vitamine D₃

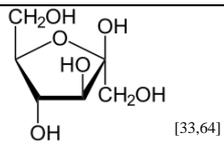
Les informations concernant les produits utilisés dans la formulation du sirop pédiatrique ont été tirés partir la littérature spécialisée consultée [32,33,64,65,86], à partir des indications donnés par le fabricant (Hänsler AG) et celles indiquées dans la Ph.Helv., Ph.Eur. et la USP.

Hydroxyethylcellulose 5000	
Définition	L'hydroxyéthylcellulose (HEC), est une cellulose partiellement O-(2-hydroxylée) [33,64,65], dont le nombre qui l'accompagne définit la viscosité apparente qui caractérise sa solution 2% à 20°C [65]
Formule chimique (développée)	 <p>où R= H ou [-CH₂CH₂O-]_mH [33,64]</p>
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre ou granules blancs, blanc-jaunes ou blanc-gris [64,65], hygroscopique [65]
Goût, odeur	Pratiquement inodore [64,65] et sans goût [64]
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Soluble dans de l'eau froide et chaude en donnant une solution colloïdale, pratiquement insoluble dans l'alcool, dans l'acétone, dans l'éther et dans le toluène [65,Ph.Eur]
Acidité/Alcalinité	pH = 5.5 – 8.5 (solution aqueuse 1%) [65]
Point de fusion	135-140 °C (Point de décomposition: 205°C) [64]
Toxicité	L'administration intra-péritonéale de solutions de HEC devrait être évité, car des tests effectués chez les souris ont démontré la formation de granulomes, ce qui ne pourrait pas être exclus chez l'homme [86]
Conservation	Conserver fermé à l'abri de la lumière. [Hänsler]
Utilisation	Agent viscosifiant, agent stabilisant, agent de consistance, agent liant pour les comprimés [64,65]
Application dans les formulations pharmaceutiques	HEC est un polymère non ioniques, de viscosité variable, utilisé largement dans les formulations pharmaceutiques [64]. Utilisation similaire aux autres dérivés de cellulose et tant que adjuvant pharmaceutique [65]. HEC est utilisée en tant que agent viscosifiant et en tant qu'agent filmogène [64,86] HEC peut être utilisée avec succès pour stabiliser des suspensions [64,86]. L'hydroxyéthylcellulose trouve une application particulière dans la préparation des larmes artificielles [33,65] et dans la préparation de gels pour la voie vaginale [86].

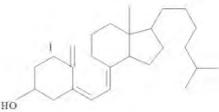
Sorbate de potassium	
Formule chimique	$C_6H_7O_2K$ ^[33,64,65]
Masse moléculaire	150.22 g/mol ^[33,64,65]
Formule développée	 ^[33,64,Ph.Eur]
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre cristalline blanche ^[64,65]
Goût, odeur	Odeur faible et caractéristique ^[64,65]
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Le sorbate de potassium est soluble dans l'eau (solubilité: 1 g dans 1.72 mL à 25°C, 1 g dans 1.64 mL à 50°C, 1 g dans 1.56 mL à 100°C), dans l'éthanol (95%) (solubilité: 1 g dans 35 mL à 25°C), dans le propylenglycol (solubilité: 1 g dans 2.1 mL à 50°C, 1 g dans 5 mL à 100°C) Il est pratiquement insoluble dans le benzène, et très peu soluble dans le chloroforme et l'éther. ^[64,65]
Point de fusion	270°C avec décomposition ^[64]
Densité	$d_{20}^{25} = 1.363 \text{ g/cm}^3$ ^[42,64]
Toxicité	Malgré le sorbate de potassium est un agent anti-microbiologique très utilisé dans le formulations pharmaceutiques, quelques effets indésirables peuvent être observés, principalement une irritation de la peau (dermatite de contact). ^[64,65] Aucun effet secondaire systémique n'a pas été reporté jusqu'à maintenant. ^[64] LD ₅₀ (rat, oral) = 4.92 g/kg ^[64] <u>Précautions lors des manipulations:</u> Utiliser les gants, les lunettes de protection et une blouse. Irritant pour les yeux, Eviter le contact avec les yeux.
Incompatibilités	Le sorbate de potassium perd son activité anti-microbiologique en présence de agents surfactants anioniques ^[64] . Le sorbate de potassium est inactivé par oxydation et son est réduite aussi à des pH élevés ^[65] .
Stabilité	Le sorbate de potassium est plus stable que l'acide sorbique en solution aqueuse ^[64] , les solutions aqueuses de sorbate de potassium peuvent être stérilisée par autoclavage ^[64] . Le sorbate de potassium doit être protégé de la lumière ^[65] .
Conservation	Il doit être conservé dans un récipient bien fermé à l'abri de la lumière et à des températures qui n'excèdent pas le 40°C ^[Hänsler,64] .
Utilisation	Agent conservateur anti-microbiologique ^[33,64] .
Application dans les formulations pharmaceutiques	Agent conservateur anti-microbiologique ^[33,64,65] , avec des propriétés antifongiques et antibactériales utilisé fréquemment dans les médicaments, les aliments, les cosmétiques et dans les préparations entérales ^[64] . Dans les préparations orales et topiques il est utilisé normalement à des concentrations de 0.1-0.2% ^[64,65] . L'utilisation du sorbate de potassium dans nombreuses formulations pharmaceutiques a substitué l'utilisation de l'acide sorbique, à cause de sa majeure solubilité dans l'eau ^[33,64] . L'efficacité du sorbate de potassium en tant que agent conservateur est accrue lorsqu'il est combiné avec des autres agents conservateurs ^[64] et est augmentée lorsque la température est élevée ^[64] .

méthyl – p – hydroxybenzoate (méthylparabène)	
Formule chimique	$C_8H_8O_3$ ^[33,64,65]
Masse moléculaire	152.15 ^[33,64,65]
Formule développée	 [33,64]
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre cristalline incolore ou blanche ^[33,64,65] .
Goût, odeur	Pratiquement inodore et avec un goût intense ^[64] .
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Le méthylparabène est soluble dans l'éthanol (1 g dans 2 mL à 25°C), dans l'éther (1 g dans 10 mL à 25°C), dans le propylenglycol (1 g dans 5 mL à 25°C), dans l'eau (1 g dans 400 mL à 25°C, 1 g dans 50 mL à 50°C, 1 g dans 30 mL à 80°C) ^[33,64] .
Constante de dissociation	$pK_a = 8.4$ (à 22°C) ^[64]
Densité (vraie)	1.352 g/cm ³ ^[64]
Point de fusion	125- 128 °C ^[64,65,USP,PhEur] , 131 °C ^[33]
Toxicité	<p>Les parabènes sont utilisés largement en tant qu'agents conservateurs dans les formulations pharmaceutiques, étant considéré à faible risque: ne sont pas mutagènes, ni carcinogènes. Ils sont à éviter dans les préparations ophtalmiques, et dans les injections parentérales, bien qu'il sont parfois utilisés aussi dans ces cas. Des cas de réactions indésirables suite à une injection de parabènes ont été reportés. Une hypersensibilité aux parabènes, bien que rare, se manifeste généralement par des dermatites de contact ^[64]. Systématiquement aucun effet indésirable grave suite à l'utilisation de parabènes a été reporté. LD₅₀(chien, oral) = 3.0 g/kg ^[64]</p> <p><u>Précautions lors des manipulations:</u> Le méthylparabène peut être irritant pour la peau, les muqueuses et les yeux, il doit être utilisé dans un environnement bien ventilé, avec les gants et les lunettes de protection.</p>
Incompatibilités	<p>L'activité anti-microbiologique du méthylparabène, ainsi que des autres parabènes en général, est considérée réduite en présence de agents surfactants anioniques (p.ex. polysorbate 80) en formant des micelles. Le propylenglycol (10%) s'est démontré capable d'augmenter l'activité du méthylparabène, en prévenant l'interaction entre ce dernier et le surfactant anionique.</p> <p>Des incompatibilités entre le méthylparabène et la bentonite, le talc, le trisilicate de magnésium, le sorbitol, l'atropine, l'alginate de sodium et les huiles essentielles ont été reportés.</p> <p>Le méthylparabène peut être absorbé par les plastiques et les récipients. Il a été prouvé que les bouteilles à base de polyéthylène de haute et basse densité n'absorbent pas de méthylparabène.</p> <p>Le méthylparabène est décoloré en présence de fer ; il est sujet à hydrolyse en présence d'acides forts. ^[64,65]</p>
Stabilité	Les solutions aqueuses de méthylparabène à des pH=3-6 sont stables (<10% de décomposition) et peuvent être stérilisées par autoclavage (120°C, 20 minutes), alors que les solutions à pH > 8 sont sensibles à subir une hydrolyse ^[64] .
Conservation	Conserver dans un récipient bien fermé, dans un endroit sec, fraîche et à l'abri de la lumière. ^[Hänsler,64]
Utilisation	Agent conservateurs ^[33,64] .
Application dans les formulations pharmaceutiques	<p>Le méthylparabène est un agent conservateur largement utilisés dans les formulations pharmaceutiques, dans les aliments et les cosmétiques. Il peut être utilisé seul ou en association avec des autres agents anti-microbiologiques, souvent un mélange de différents parabènes est utilisé ^[33,64].</p> <p>Les parabènes sont efficaces sur un large intervalle de pH et possèdent un vaste spectre anti-microbiologique. Les parabènes sont efficaces contre les levures, les moisissures et les bactéries. Le méthylparabène est le moins actif parmi les parabènes, étant donné que l'activité est proportionnelle à la longueur de la chaîne latérale alkylée. Le méthylparabène possède une activité anti-microbiologique maximale à des pH compris entre 4-8. Son efficacité en tant qu'agent conservateur diminue vers des pH élevés à cause de la formation du anion phénolate, sans activité anti-microbiologique. A cause de la faible solubilité des parabènes, leurs sels sont fréquemment utilisés, ce qui augmente le pH des solutions ^[64].</p>

Propyl – p hydroxybenzoate (propylparabène)	
Formule chimique	$C_{10}H_{12}O_3$ ^[33,64,65]
Formule développée	 [33,64]
Masse moléculaire	180.20 g/mol ^[33,65]
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre cristalline blanche fine ^[33,64,65, Ph.Eur]
Goût, odeur	Poudre inodore et sans goût ^[64]
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Faiblement soluble dans l'eau (1 dans 4350 à 15°C, 1 dans 2500 à 25°C, 1 dans 225 à 80°C) mieux soluble dans de l'eau chaude ^[34] , dans le propylenglycol et dans l'éthanol. Très soluble dans l'acétone et l'éther ^[33,64] .
Constante de dissociation	$pK_a = 8.4$ à 22°C ^[64]
Index de réfraction	$n_D^{14} = 1.5049$ ^[64]
Point de fusion	96-97 °C ^[34,66,Ph.Eur.]
Toxicité	Les parabènes sont à éviter dans les formulations destinés à la voie ophtalmique à cause de leur potentiel pouvoir irritant. Aucun effet indésirable a été reporté systématiquement, la quantité de 10 mg/kg (selon le poids corporel) de parabènes a été considéré comme acceptable ^[64] . <u>Précautions lors des manipulations:</u> Protéger les yeux, utiliser des gants et une masque, car les parabènes peuvent irriter la peau, les muqueuses et les yeux ^[64] .
Stabilité	Des solutions aqueuses de propylparabène de pH = 3-6 sont stables (< 10% de décomposition) durant 4 ans à température ambiante et peuvent être stérilisés par autoclavage, alors que des solutions de pH égal ou supérieur à 8 sont sujettes à une hydrolyse importante ^[64] .
Incompatibilités	L'activité anti-microbiologique du propylparabène est réduite en présence d'agents sur actifs non ioniques par la formation de micelles ^[64,65] L'absorption du propylparabènes par les plastiques a bien été reportée, le taux d'absorption dépend du type de plastique. ^[64] Les silicates de aluminium et de magnésium ainsi que l'oxyde de fer peuvent absorber le propylparabène et donc réduire son efficacité. Le propylparabène peu être décoloré en présence de fer et est sujet à l'hydrolyse en présence de acides forts ^[64,65] .
Conservation	Conserver fermé à l'abri de la lumière ^[Hänsler] .
Utilisation	Agent conservateur anti-microbiologique ^[33,64] .
Application dans les formulations pharmaceutiques	Le propylparabène est une agents conservateur largement utilisé dans le formulations pharmaceutiques, dans les cosmétiques et dans les aliments, seul ou en combinaison avec des autres parabènes ou de autres agents conservateurs ^[33,64] . Les parabènes sont efficaces su un large intervalle de pH et possèdent un large spectre antimicorbiologique, étant efficace contre les levures et les moisissures ^[64] . Le propylparabène possède une activité anti-microbiologique à des pH compris entre 4-8, son efficacité en tant qu'agent conservateur diminue vers des pH plus élevés à cause de la formation de l'anion phénolate. L'association du propylparabène (0.02%) avec le methylparabène (à différentes %) est utilisé fréquemment pour la conservation des formulation pharmaceutiques parentérales, topiques et orales ^[64] . Normalement l'activité microbiologique des parabènes augmente avec la longueur de sa chaîne alkylée alors que la solubilité diminue. A cause de la faible solubilité des parabènes, souvent les sels de sodium de ces dernières sont fréquemment utilisés dans les formulations, ce qui peut causer un pH plus alcalin ^[64] .

Fructose (Levulose)	
Formule chimique	$C_6H_{12}O_6$ ^[33,64,65,86]
Formule développée	
Masse molaire	180.2 g/mol ^[33,65]
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre cristalline blanche ^[64,65,86,Ph.Eur.]
Goût, odeur	Inodore, goût sucré (le plus sucré parmi les sucres) ^[64,65,86,Ph.Eur.]
Propriétés physico-chimiques:	
Hygroscopicité	Le fructose peut absorber des quantités significative d'eau à 25°C et à des humidités relatives supérieures au 60% ^[64] .
Index de réfraction	$n_D^{20} = 1.3477$ (solution 10% m/v) ^[64]
Densité	1.58 g/cm ³ ^[64]
Angle de rotation spécifique	$[\alpha]_D^{20} = 92^\circ$ à 132° (solution aqueuse 2% m/V) ^[33] . Le fructose présente une rapide mutarotation comportant l'interconversion entre les deux formes: pyranose-furanose ^[33,64] .
Acidité/Alcalinité	pH = 5.35 (solution aqueuse de 9% (m/V)) ^[64]
Constante de dissociation	pK_a (18°C) = 12.06 ^[34]
Solubilité	Soluble dans l'eau (1g dans 0.3 ml à 20°C), dans l'éthanol (1 g dans 15 ml à 20°C), et dans le méthanol (1 g dans 14 ml à 25°C). Peu soluble dans l'éther, le benzène et le chloroforme ^[33,64,65,86] . Soluble dans la pyridine, l'éthylamine et la méthylamine ^[33] .
Point de fusion	102-105 °C (avec décomposition) ^[64]
Toxicité	Une consommation orale excessive de fructose (> 75 g/jour) et en absence d'un apport alimentaires d'autres formes de dextroses (saccharose, amidon,...), peut causer une malabsorption dans les sujets sensibles, causant une flatulence, des douleurs abdominaux et des diarrhées ^[64,65] . Uniquement pour des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, son utilisation est à proscrire, sinon normalement son utilisation est sans risque ^[64,65] . <u>Précautions lors des manipulations:</u> Protéger les yeux et utiliser des gants: le fructose peut irriter la peau, les muqueuses et les yeux. ^[64]
Stabilité	Le fructose est hygroscopique et adsorbe une quantité significative d'eau s'il se trouve à des humidités relatives supérieures au 60% ^[64] . Le fructose est stable dans des solutions aqueuses de pH= 3.3-5, une stérilisation par autoclavage est possible, dans des solutions plus concentrées il peut se décomposer de différentes manières ^[64,86] . Dans une solution aqueuse de fructose les deux formes du sucres sont présentes: forme furanose (20% à 20°C) et la forme pyranose ^[33,64] .
Incompatibilité	Le fructose est incompatible avec les acides forts, assumant une coloration brune. Le fructose (sous forme d'aldéhyde) peut réagir avec les amines, les acides aminés, les peptides et les protéines, en causant le brunissement des préparations ^[64] .
Conservation	Le fructose doit être conservé dans les récipients originaux, bien fermé à l'abri de la lumière, à des températures inférieures à 25°C et dans des milieux pas humides (humidité relative inférieure à 60%) ^[Hänsler,64] .
Utilisation	Agent de sapidité, un agent édulcorant, un agent diluant et un agents désagrégant dans les formes solides. ^[33,64]
Application dans les formulations pharmaceutiques	Le fructose est utilisé dans la préparation de comprimés, solutions orales et sirops en tant qu'agent de sapidité et édulcorant. Le profil de la réponse à la douceur du fructose par rapport au saccharose, ainsi que par rapport au sorbitol, est ressentie plus rapidement dans la bouche, ce qui justifie l'utilisation du fructose en tant qu'édulcorant dans nombreuses préparations, pouvant ainsi masquer le goût désagréable de certaines vitamines ou autres principes actifs ^[64] . La plus importante solubilité du fructose par rapport au saccharose justifie son utilisation dans des sirops et des solutions orales. La bonne solubilité du fructose dans l'alcool justifie aussi son utilisation dans les préparations alcooliques. Les sirops à base de fructose peuvent posséder une viscosité inférieure, mais sans compromettre la demi-vie ($t_{1/2}$) de stabilité, bien que nécessaire ajouter l'utilisation d'un agent viscosifiant afin d'obtenir la consistance équivalente à celle d'un sirop à base de saccharose ^[64] . L'association britannique de diabétiques a limité l'apport en fructose quotidien de 25 g. ^[64] Malgré le fructose soit absorbé plus lentement que le dextrose dans le système gastro-intestinal, ^[64,65] il est métabolisé moins rapidement. Le métabolisme du fructose se passe principalement dans le foie, où le fructose est transformé en dextrose, en acide lactique et en acide pyruvique ^[64,65] .

Carbonate de calcium	
Formule chimique	CaCO ₃ ^[33,64]
Masse molaire	110.1 g/mol ^[65] ; 100.09 ^[33,64]
Propriétés organoleptiques:	
Aspect, couleur	Poudre (ou éventuellement sous forme de cristaux) fine, blanche ^[33,64,65]
Goût, odeur	Inodore et de goût peu prononcé, farineux ^[33,64,65,PhEur]
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau ^[33,64,65,PhEur] , sa solubilité peut être augmentée en présence de CO ₂ ou de sels d'ammonium; pratiquement insoluble dans l'alcool; soluble dans l'acide acétique en provoquant une effervescence, dans l'acide chlorhydrique et dans l'acide nitrique ^[64,65] . La présence de hydroxydes réduit la solubilité ^[64] .
Acidité/Alcalinité	pH= 9.0 (dispersion aqueuse 10% m/V) ^[64]
Densité de la poudre aérée	$\rho_a = 0.8 \text{ g/cm}^3$ ^[64]
Densité de la poudre tassée	$\rho_t = 1.2 \text{ g/cm}^3$ ^[64]
Point de fusion	se décompose à 825°C (en CaO et CO ₂ principalement) ^[33,64]
Toxicité	<p>Le CaCO₃ est largement utilisé dans les préparations pharmaceutiques orales et il est considéré comme étant un composé non-toxique ^[64]. De toute manière, la consommation de CaCO₃ peut causer une constipation et de la flatulence. ^[64,65] et la consommation excessive (6-40 g/jour) peut même causer une hypercalcémie et d'une alcalose ^[33,64,65].</p> <p>La dose thérapeutique orale pour un effet antiacide correspond à 1 g/jour ^[64]. Lors d'une utilisation chronique en tant que antiacide, le risque d'un effet rebond est présent ^[65].</p> <p>Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption d'autres médicaments administrés en concomitance et présents dans le tractus GI ^[64].</p> <p>LD₅₀(rat, oral) = 6.45 g/kg ^[64]</p> <p>Précautions lors des manipulations: Le carbonate de calcium peut irriter les yeux et les voies respiratoires. Il est recommandé de porter les gants, les lunettes de protection, une masque et de travailler dans un environnement bien ventilé. ^[33,64]</p>
Incompatibilités	Le carbonate de calcium est incompatible avec les sels d'ammonium et les acides ^[64,65] . Comme tous les sels de calcium, le CaCO ₃ est incompatible avec plusieurs médicaments, formant des complexes non-absorbables ainsi qu'en modifiant le pH gastrique ^[65] . L'administration du CaCO ₃ loin des repas minimise le risque d'interactions ^[65] .
Stabilité	Le carbonate de calcium est stable et peut être conservé facilement ^[64] .
Conservation	Conserver dans un récipient bien fermé, dans un endroit frais et sec ^[Hänsler,64] .
Utilisation	Complément alimentaire, antiacide, ligand du phosphate ^[33,64,65] .
Application dans les formulations pharmaceutiques	Le carbonate de calcium est utilisé en tant qu'agent thérapeutique en tant qu'antiacide et en tant que complément alimentaire ^[33,64,65] . Le carbonate de calcium est utilisé en tant que antiacide, en tant que ligand du phosphate, dans une posologie de 1-1.5 g/jour par voie orale, en tant que complément alimentaire ^[65] . Le carbonate de calcium est utilisé aussi pour le traitement de hyperphosphatémie chez des patients avec une insuffisance rénale chronique (dosage: 2.5 g/jour oralement) ^[65] . Il est très aussi utilisé dans la préparation des formes solides en tant qu'agent diluant, en tant qu'agent tampon, capable de stabiliser le pH d'une préparation, en tant qu'agent de consistance et en tant qu'agent opacifiant dans l'enrobage des comprimés ^[65] .

Vitamine D₃ (ou cholecalciferol)	
Formule chimique	C ₂₇ H ₄₄ O ^[33]
Formule développée	 [32,33]
Masse moléculaire	384.64 g/mol ^[33]
Propriétés physico-chimiques:	
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques, peu soluble dans les huiles végétales ^[33] .
Point de fusion	84- 85°C ^[33]
Stabilité	La vitamine D ₃ est inactivé en quelques jours d'exposition à l'air par oxydation ^[33] . La détérioration des cristaux de vitamine D ₃ après 1 an, conservés dans un récipient fermé et à des températures pas élevées est négligeable ^[33] .
Conservation	Conserver dans emballage originale, bien fermé à l'abri de la lumière et à au réfrigérateur ^[Hänsler,33] .
Utilisation	Complément alimentaire ^[33, SSN, CNSPP] et en tant qu'agent anti-rachitique ^[33] .
Application dans les formulations pharmaceutiques	L'utilisation de la vitamine D ₃ dans les formulations pédiatriques principalement en tant qu'agent anti-rachitique est justifié par le rôle déterminant de la vitamine D ₃ dans l'absorption du calcium intestinal, dans le métabolisme calcique osseux et probablement dans l'activité musculaire ^[33] .

Annexe 2: Calculs concernant la préparation des sirops pédiatriques

Le tableau 1 résume les quantités finales de calcium et de vitamine D rajoutés dans la formulation du sirop pédiatrique.

Tableau 1: Quantités des principes actifs contenues dans le sirop pédiatrique.

	Quantité contenue dans 100 ml de sirop	Quantité contenue dans 12.5 ml de sirop	QRJ moyenne	% de QRJ apporté par le sirop
Calcium	4000 mg	500 mg	800 mg	62.5%
Vitamine D	0.1 mg (4000 UI)	0.0125 mg (500 UI)	10-15 µg (400-600 UI)	~ 100%

Choix du sel de calcium à utiliser:

Pour 10 g de carbonate de calcium l'apport en calcium est d'environ 0.1 moles, ce qui correspond à 4000 mg, l'apport de calcium recommandé par la SNN.

- Carbonate de calcium:

Masse molaire (CaCO_3) = 100.086 g/mol^[65]



$$\Rightarrow 10 \text{ (g)} : 100.086 \text{ (g/mol)} = \underline{0.1 \text{ mol}}$$

Masse molaire du calcium = 40.08 g/mol

$$\Rightarrow 0.1 \text{ (mol)} * 40.08 \text{ (g/mol)} = \underline{4000 \text{ mg (de calcium)}}$$

Afin obtenir le même apport en calcium en utilisant un autre sel de calcium, par exemple les CaCl_2 ou le gluconate de calcium, les quantités de sels à utiliser sont supérieures à celle à utiliser pour le CaCO_3 .

Cet aspect n'est pas si évident pour le chlorure de calcium, mais dans le cas du gluconate de calcium, il aurait été nécessaire utiliser une quantité trop importante de calcium pour satisfaire les recommandations de la SNN en produisant des possibles problèmes de solubilisation du sel.

- Chlorure de calcium:

Masse molaire (CaCl_2 anhydre) = 110,0 g/mol^[33,65]



$$\Rightarrow 0.1 \text{ (mol)} * 110.0 = \underline{11 \text{ g de CaCl}_2 \text{ anhydre}}$$

- Gluconate de calcium:

Masse molaire ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{CaO}_{14} \cdot \text{H}_2\text{O}$, gluconate de calcium monohydraté) = 448,4 g/mol^[65]

$$\Rightarrow 0.1 \text{ (mol)} * 448,4 \text{ (g/mol)} = \underline{44,84 \text{ g de gluconate de calcium monohydraté}}$$

Calculs de la quantité de Vitamine D₃ à rajouter au sirop pédiatrique:

Les gouttes commerciales Vidé3® contiennent 4500 UI¹ (0.1125 mg) dans 1 ml (= 45 gouttes). Le sirop à préparer doit contenir 4000 UI pour 100 ml, ce qui correspond à 0.1 mg de vitamine D, comme indiqué par le simple calcul suivant:

$$1 \text{ UI} \rightarrow 0.025 \text{ µg}$$

$$4000 \text{ UI} \rightarrow x = ?$$

$$\Rightarrow x = 100 \text{ µg} = \underline{0.1 \text{ mg}}$$

¹ L'activité vitaminique a longtemps été exprimée en unité internationales (UI) et aujourd'hui souvent les recommandations scientifiques sont exprimées en mg.

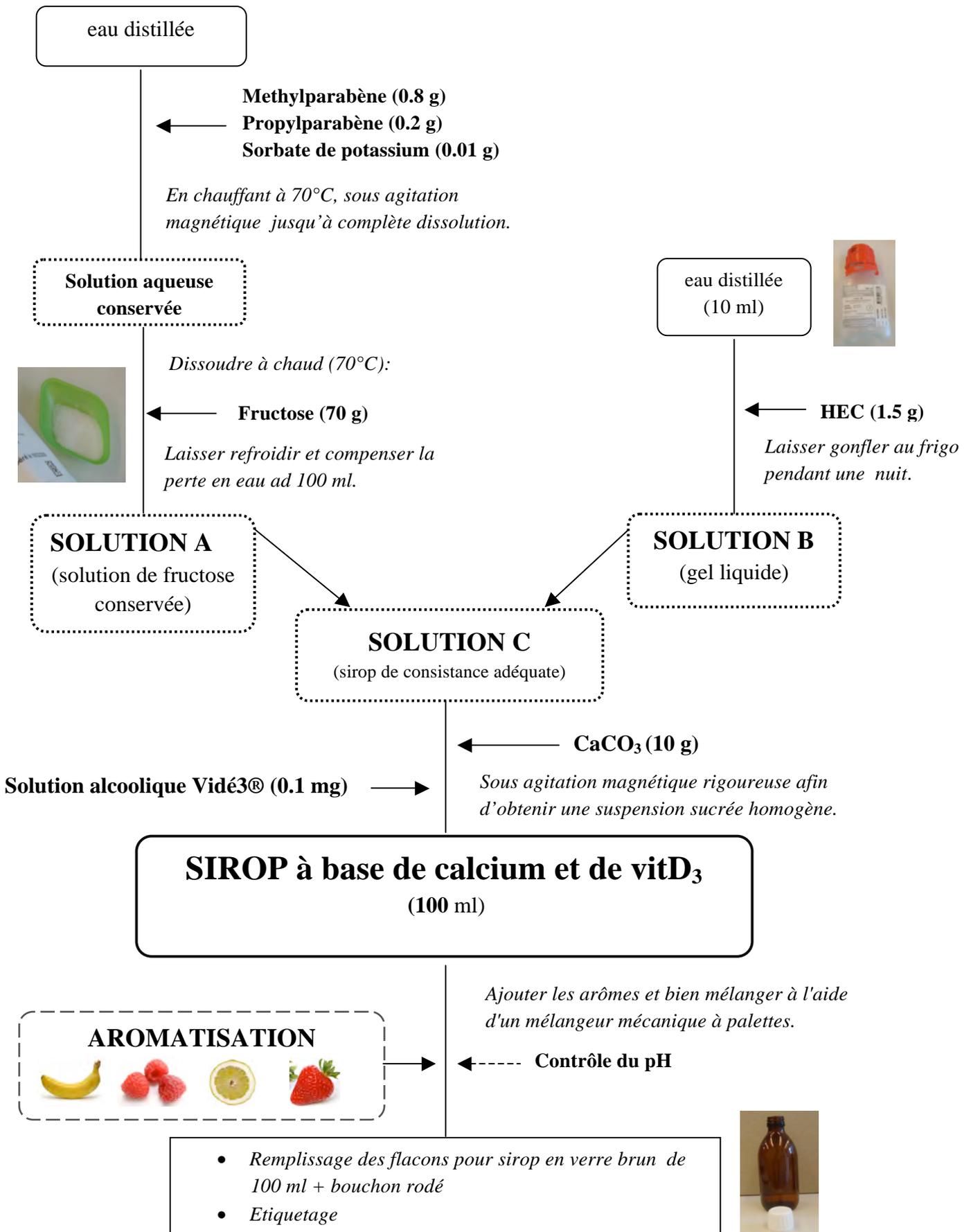
La relation qui lie ces deux unités de mesure est la suivante:

1 UI = 0.025 µg de Vitamine D ^[62] autrement dit 1 µg = 40 UI

Il est plus facile de calculer le volume en gouttes ensuite traduites en ml, étant donné le faible volume à rajouter au sirop de la solution alcoolique Vidé3®. Un volume de 40 gouttes (880 µl) de la préparation Vidé3® est à rajouter à la composition de base du sirop afin d'assurer un apport de 200 UI par cuillère (5ml) et donc assurer un contenu de 4000 UI de Vitamine D dans les 100 ml du sirop. Le calcul suivant indique le raisonnement suivi.

- ⇒ 45 gouttes → 4500 UI (préparation commerciale Vidé3®)
 - ⇒ 1 goutte → 100 UI
 - y = ? → 1000 UI = 0.1 mg
 - ⇒ y = 40 gouttes de la préparation commerciale Vidé3®
- ⇒ 45 gouttes → 1 ml
- 40 gouttes → z = ?
- ⇒ z = 0.888 ml = 880 µl de la préparation commerciale Vidé3®.

Annexe 3: Schéma de fabrication



**Annexe 4: Fiche de fabrication**

PHARMACIE: PRODUCTION Imprimé le: 13/03/2009

FICHE DE FABRICATION FF-764693

(Lot N° PDS/9-52689) Approuvée par bmat le 13/03/2009

Nom: Calcium-D3, Sirop pédiatrique, 100 mL Essai clinique (version 1) Code analysable: 9000893 Calcium-D3, Sirop pédiatrique, 100 mL Essai clinique Charge à produire: 3.0 Unité de charge: Bouteille = 1.0 pce Date de fabrication prévue: 13/03/2009 Fabrication approuvée: Oui

Fabrication finalisée: Oui 13/05/2009

Date de péremption: 13/03/2009

Date de début de la production: Pour essai clinique

Commentaires:

#	Nom	Besoin	Q théorique et lots choisis	Q utilisée et lots choisis	Q perdue et lots choisis
0	CALCIUM CARBONATE sachets 1g (1x500) (9051)	30.0 Sachet		30.0 Sachet Lot N° MP/9-52690 (Galénique,R07.489)	
1	Vi-De 3 (991)	2.64 mL	2.64 mL -Lot N° MP/9-52688 (AD Stock,033)	2.64 mL Lot N° MP/9-52688 (AD Stock,033)	
2	FRUCTOSE	210.0 g	210.0 g -Lot N° MP/9-50748 (Prod.Chim,2008.10.0549)	210.0 g Lot N° MP/9-50748 (Prod.Chim,2008.10.0549)	
3	Méthylparahydroxyben(Nipagine)	zoate 0.24 g	0.24 g -Lot N° MP/8-36392 (AA 69,2008.01.2398)	0.24 g Lot N° MP/8-36392 (AA 69,2008.01.2398)	
4	Propylparahydroxyben(Nipasol)	zoate 0.06 g	0.06 g -Lot N° MP/9-50707 (AA 34,2009.02.0360)	0.06 g Lot N° MP/9-50707 (AA 34,2009.02.0360)	
5	POTASSIUM SORBATE	0.3 g	0.3 g -Lot N° MP/8-36894 (BB 32,2008.01.2370)	0.3 g Lot N° MP/8-36894 (BB 32,2008.01.2370)	
6	Hydroxyéthylcellulose	1.5 g	1.5 g -Lot N° MP/8-36896 (FF 19,2008.04.2073)	1.5 g Lot N° MP/8-36896 (FF 19,2008.04.2073)	
7	AROME FRAMBOISE	0.3 g	0.3 g -Lot N° MP/8-44758 (Frigo Galénique,8008019641)	0.3 g Lot N° MP/8-44758 (Frigo Galénique,8008019641)	
8	AROME CITRON	0.3 g	0.3 g -Lot N° MP/9-51298 (Frigo Gal,8008058347)	0.3 g Lot N° MP/9-51298 (Frigo Gal,8008058347)	
9	Eau distillée pour irrigation sol. 500ml (pce) (96090)	ad 300.0 mL	300.0 mL -Lot N° MP/9-48108 (Distr,1421008)	300.0 mL Lot N° MP/9-48108 (Distr,1421008)	

FORMULE DE FABRICATION, CONDITIONNEMENT

#	Nom	Besoin	Q théorique et lots choisis	Q utilisée et lots choisis	Q perdue et lots choisis
0	Flacon sirop alpha 100ml (106748)	3.0	3.0 Lot N° COND/6-2082 (R-335,19.09.2005)	3.0 Lot N° COND/6-2082 (R-335,19.09.2005)	
1	Bouchon Vistop (32701)	3.0	3.0 Lot N° COND/8-44883 (R-335,80826547)	3.0 Lot N° COND/8-44883 (R-335,80826547)	



FF-764693 (Lot N° PDS/9-52689) Approuvée par bmat le 13/03/2009

Libération fabrication: Pas de libération.

Historique: Essai clinique Alessandra Bianchetti (Travail de recherche de Master Pharmacie)

Echantillonnage: Non

n Stockage: Non

Quarantaine: Non

Géré comme un sous lot: Non

Péremption: + 2 mois après ouverture au frigo.

Alternatives:

MODE OPERATOIRE, ETAPES DE FABRICATION

#	Libellé	Etat	Visa
0	Dissoudre le sorbate de potassium, les nipagines dans 10 mL d'eau et chauffer à 70°C sous agitation magnétique.	Oui	
1	Ajouter le fructose par petites portions dans le reste de l'eau ad 100 mL	Oui	
2	Chauffer à 70°C	Oui	
3	Laisser refroidir et compenser la perte d'eau (Solution A)	Oui	
4	Ajouter l'hydroxyethylcellulose (HEC) à 10 mL d'eau et laisser gonfler pendant 1 nuit au frigo (Solution B)	Oui	
5	Ajouter le gel liquide (Solution B) à la Solution A (Solution C)	Oui	
6	Ajouter le carbonate de calcium à la Solution C sous agitation magnétique pour faire la suspension.	Oui	
7	Ajouter le Vi-D3 à la suspension.	Oui	
8	Ajouter les arômes et bien mélanger à l'aide d'un mélangeur mécanique à palettes.	Oui	
9	Remplir et fermer les flacons et étiqueter.	Oui	

FABRICATION, FINALISATION

#	Question [Spécification]	Réponse	Visa
0	Double Contrôle [OUI]	O	
1	Mesure du pH [7.5 -8.7]	8.52	

HISTORIQUE DES MANIPULATIONS SUR CETTE FICHE DE FABRICATION

création 13/03/2009 09:35 fdsa approbation 13/03/2009 09:42 bmat
production 13/03/2009 10:42 fdsa production 13/03/2009 10:46 mlhm
production 13/03/2009 10:48 mlhm finalisation 13/03/2009 10:48 mlhm
liberation 13/03/2009 10:49 mlhm

Annexe 5: Contrôle du pH

```
Canal Droit
BFL: On
Date: 13-03-09
Heure: 09:39
ID Instr.:
SN Instr.: 1225237117
SN U.d'Ext.: 252088
ID sonde: 413
SN sonde:
ID échant.:
Resultat:
mU: -82.6mU
Température: 16.7°C
ATC/NTC: ATC
Utilisateur: LCO-HUG
Méthode:
Signature: LCO
```

Figure 1: Contrôle du pH de la formulation du sirop pédiatrique selon les directives indiqués dans la monographie des suspensions à base de calcium donnés par l'USP, et sa validation par le responsable du laboratoire d'analyse de la Pharmacie des HUG.

Annexe 6: Précautions à respecter avant et durant la dégustation

J'ai besoin de votre opinion à propos du goût des échantillons présentés. S'il vous plaît, suivez les instructions indiquées ici avant et durant la dégustation. Merci beaucoup.

Règles lors de la dégustation:

- ⇒ Ne pas fumer avant la session de dégustation (s'abstenir de préférence au moins 30 minutes avant la session d'évaluation).
- ⇒ Ne pas manger ni consommer de chewing-gum avant la session de dégustation (à éviter de préférence au moins 1 heure avant l'évaluation).
- ⇒ Ne pas boire de thé ni de café avant la session de dégustation (à éviter de préférence au moins 1 heure avant l'évaluation).
- ⇒ Introduire dans la bouche un échantillon à la fois et attendre au moins 30 secondes afin de pouvoir évaluer le goût de l'échantillon, laisser qu'un éventuel retro-goût se manifeste, évaluer l'arôme utilisé (artificialité, intensité, ...).
- ⇒ Se rincer la bouche entre un échantillon et l'autre afin d'éliminer tout le goût résiduel de la préparation précédemment goûtée. Eventuellement cracher l'eau dans le verre en plastique mis à disposition.

- ⇒ Limiter la communication entre les participants durant la dégustation.
- ⇒ Répondre à toutes les questions du questionnaire distribué.

Annexe 7: Indications des arômes utilisés et les différentes aromatisations

Tableau 2: Tableau récapitulatif indiquant le fabricant ainsi que les principales caractéristiques des arômes utilisés dans l'aromatisation du sirop pédiatrique

Arôme	Fabricant	N° lot	Caractéristiques
Arôme de banane	Givaudan Suisse AG, Duebendorf, Suisse	8008011460	Transparent, goût et odeur très fort de banane
Arôme de caramel	Givaudan Suisse AG, Duebendorf, Suisse	8107048670	Couleur de caramel, odeur très fort
Arôme de fraîse	Givaudan Suisse AG, Duebendorf, Suisse	8008063074	Couleur rosée, odeur très fort
Arôme de framboise	Givaudan Suisse AG, Duebendorf, Suisse	8008019641	Couleur rosée, odeur agréable de fruits de bois
Arôme de citron	Givaudan Suisse AG, Duebendorf, Suisse	8008022582	Transparent, odeur très fraîche et effet rafraichissant important.

Différentes formulations du sirop pédiatrique

Toutes les quantités indiquées dans les formulations suivantes se réfèrent à 100 ml de sirop.

Formulation du sirop 0:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
Eau distillée	ad 100 m

Formulation du sirop 1:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
arôme de framboise	0.2 g
arôme de citron	0.2 g
Eau distillée	ad 100 ml

Formulation du sirop 2:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
arôme de banane	0.4 g
arôme de citron	0.2 g
Eau distillée	ad 100 ml

Formulation du sirop 3:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
arôme de framboise	0.2 g
arôme de citron	0.2 g
Eau distillée	ad 100 ml

Formulation du sirop 4:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
arôme de fraise	0.4 g
Eau distillée	ad 100 ml

Formulation du sirop 5:

carbonate de calcium	10 g
Vitamine D ₃ (gouttes Vidé3®)	880 µl
Fructose	70 g
sorbate de potassium	0.1 g
methylparabène	0.8 g
propylparabène	0.2 g
hydroxyéthylcellulose	1.5 g
arôme de caramel	0.2 g
Eau distillée	ad 100 ml

Annexe 8: Questionnaire de palatabilité de l'étude pilote avec des volontaires adultes

QUESTIONNAIRE de COMPARAISON - Test pilote d'acceptabilité et d'évaluation du goût chez des volontaires adultes sains pour des compléments alimentaires pédiatriques de calcium et Vitamine D₃

Date :

N :

1. Sexe:

masculin

féminin

2. Age:

3. Evaluation – palatabilité: smile face scale

Instructions pour l'évaluation du goût et l'acceptabilité des complément alimentaires :

Devant vous, il y a 5 sirops contenant du carbonate de calcium et de la vitamine D qui diffèrent par l'arôme choisi. S'il vous plaît, lisez les instructions suivantes avant de commencer l'évaluation du goût et de l'acceptabilité des 5 produits.

- Introduisez l'échantillon numéro 1 dans la bouche, attendez 1 minute afin d'évaluer le goût, vérifier si une sensation d'amertume se manifeste, évaluer l'arôme utilisée (artificialité, intensité).
- Rincez la bouche avec de l'eau mise à disposition et recrachez-la dans le verre en plastique.
- Complétez le tableau ci-dessous avec une croix selon le niveau d'acceptabilité dans l'échelle de 1 à 5 selon votre préférence en considérant les paramètres ci-dessus pour chaque sirop testé.
- Répétez l'essai avec tous les échantillons à disposition.

Si vous avez des éventuels commentaires et si vous souhaitez justifier votre choix, s'il vous plaît écrivez-les à l'endroit prévu à cet effet. Merci!

<u>Sirops</u>						Total
	(5) Très bon	(4) Bon	(3) ne sais pas	(2) mauvais	(1) Très mauvais	
Sirop 0						
Sirop 1						
Sirop 2						
Sirop 3						
Sirop 4						

Commentaires:

.....

4. En ayant dégustés tous les sirops disponibles pourriez vous indiquer quel échantillon vous préférez le plus et lequel vous avez aimé le moins.

N° de échantillon préféré:

N° de échantillon moins aimé:

5. Quel aspect de la formulation reste encore à améliorer d'après vous dans l'échantillon que vous avez le moins aimé ?

A) choix des arômes

B) choix des agents sucrants/édulcorants

C) choix des agents colorants

D) la consistance

E) rien

6. Puisque ces préparations sont destinées aux enfants pour des traitements pédiatriques journaliers, pensez-vous que le sirop que vous avez préféré pourrait augmenter la compliance des enfants à leurs traitements?

A) oui

B) je ne sais pas

C) non

Grazie

Je vous remercie beaucoup pour votre disponibilité et pour votre temps.

Annexe 9: Résultats du test pilote de palatabilité chez des volontaires adultes

Tableau 4: Données recueillies suivant le questionnaire standard

N°	Démographie		Evaluation					Préférence		Adapté pédiatrie	
	sexe	Âge [ans]	sirop 0	sirop 1	sirop 2	sirop 3	sirop 4	préféré	moins aimé	oui/non	amélioration
1	m	60	4	5	5	5	4	1	0	A	B
2	m	49	4	5	5	5	4	2	4	A	A
3	m	53	2	4	4	5	4	3	0	A	D
4	f	22	2	5	4	4	3	1	0	A	B
5	f	22	3	5	2	2	2	1	2	A	A
6	m	47	4	4	2	1	5	4	3	A	C
7	f	26	5	4	3	4	4	0	2	A	A
8	m	61	4	3	2	4	4	0	2	A	A
9	f	53	4	4	3	2	4	0	3	B	A
10	m	33	4	4	3	2	5	4	3	B	A
11	m	53	3	4	2	2	5	3	4	A	B
12	m	44	3	5	4	5	5	3	0	A	A
13	f	27	3	4	4	5	2	3	4	A	A
14	f	30	1	2	2	5	4	3	0	A	A
15	f	31	4	4	5	3	3	2	3	B	A
16	f	23	4	5	3	3	3	1	2	A	C
17	f	21	2	5	4	5	1	1	4	A	A
18	f	22	4	4	4	4	4	0	1	B	E
19	f	22	3	5	3	4	2	1	4	A	A
20	f	21	4	2	2	4	4	1	4	B	A
21	m	23	4	2	2	1	4	0	3	B	A
22	m	33	3	2	3	4	4	3	1	A	C
23	f	22	3	3	2	4	5	4	2	A	A

N°	sexe	Age [ans]	sirop 0	sirop 1	sirop 2	sirop 3	sirop 4	préfére	moins aimé	oui/non	amélioration
24	f	23	3	4	2	4	3	1	2	A	B
25	m	22	4	3	2	1	1	0	3	A	B
26	f	24	4	3	4	4	5	4	1	A	D
27	m	27	1	4	4	5	3	3	0	A	A
28	m	24	1	2	4	5	4	3	0	A	B
29	f	23	1	4	2	3	5	4	0	A	A
30	m	22	2	4	1	5	1	3	4	B	C
31	m	24	5	4	1	4	5	4	2	A	B
32	f	22	1	5	2	1	1	1	4	A	E
33	f	22	1	5	4	3	4	1	0	A	E
34	m	15	2	5	1	2	1	1	2	A	A
35	m	17	3	5	1	2	1	1	4	A	A
36	m	19	1	4	1	2	1	1	4	A	A
37	f	19	1	4	1	3	1	1	0	A	A
38	m	23	1	5	2	3	3	1	0	A	A
39	f	25	1	4	2	2	2	1	4	A	E
40	f	26	1	5	1	2	1	1	4	A	A
41	f	42	3	2	1	1	1	0	4	A	A
42	m	45	1	4	5	2	1	2	4	A	A
43	f	46	1	5	3	1	1	1	3	A	E
44	f	53	1	5	1	2	1	1	0	A	E
45	m	53	1	4	1	1	2	1	4	A	E
46	m	60	2	5	2	3	2	1	4	A	E
47	f	60	1	5	2	1	1	1	3	A	E

Annexe 10: Analyse statistique des résultats obtenus chez les volontaires adultes

Tableau 5: Analyse statistique (ANOVA) des résultats obtenus utilisant une échelle visuelle hédonique.

Repeated Measures ANOVA					
P value	P<0.0001				
P value summary	***				
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes				
Number of groups	5				
F	13.31				
R squared	0.2244				
Was the pairing significantly effective?					
R squared	0.3029				
F	2.241				
P value	P<0.0001				
P value summary	***				
Is there significant matching? (P < 0.05)	Yes				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	74.07	4	18.52		
Individual (between rows)	143.4	46	3.117		
Residual (random)	255.9	184	1.391		
Total	473.4	234			
Bonferroni's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	t	P value	95% CI of diff	
Sirop 0 vs Sirop 1	-1.553	6.384	P < 0.001	-2.244 to -0.8619	
Sirop 0 vs Sirop 2	-0.06383	0.2624	P > 0.05	-0.7551 to 0.6274	
Sirop 0 vs Sirop 3	-0.5319	2.186	P > 0.05	-1.223 to 0.1593	
Sirop 0 vs Sirop 4	-0.3404	1.399	P > 0.05	-1.032 to 0.3508	
Sirop 1 vs Sirop 2	1.489	6.122	P < 0.001	0.7981 to 2.181	
Sirop 1 vs Sirop 3	1.021	4.198	P < 0.001	0.3300 to 1.713	
Sirop 1 vs Sirop 4	1.213	4.985	P < 0.001	0.5215 to 1.904	
Sirop 2 vs Sirop 3	-0.4681	1.924	P > 0.05	-1.159 to 0.2232	
Sirop 2 vs Sirop 4	-0.2766	1.137	P > 0.05	-0.9678 to 0.4147	
Sirop 3 vs Sirop 4	0.1915	0.7871	P > 0.05	-0.4998 to 0.8827	

Tableau 6: Analyse statistique (test de χ^2 , goodness of fit) des résultats du produit préféré

	produit préféré	produit moins aimé
Fréquence attendue	9.4	9.4
P	0.0001	0.0383
	P < 0.01	P < 0.055
Conclusion	hautement significatif	significatif

Annexe 11: Liste de randomisation

Tableau 3: Séquence de dégustations des trois compléments alimentaires pédiatriques testés sur 30 volontaires
(A: poudre instantanée - Calcium-Sandoz D₃f; B: sirop - Colecalcium Humana; C: sirop HUG)

Volontaire	1er	2ème	3ème
1	B	A	C
2	C	B	A
3	A	B	C
4	C	A	B
5	A	C	B
6	B	C	A
7	C	B	A
8	A	B	C
9	B	A	C
10	B	C	A
11	C	A	B
12	A	C	B
13	B	A	C
14	C	B	A
15	A	C	B
16	A	B	C
17	C	A	B
18	B	C	A
19	C	A	B
20	C	B	A
21	A	B	C
22	B	A	C
23	B	C	A
24	A	C	B
25	A	C	B
26	C	B	A
27	B	C	A
28	C	A	B
29	B	A	C
30	A	B	C

Annexe 12: Information et consentement écrit de participation signé par tous les enfants et les parents ayant participé à l'étude d'acceptabilité des trois compléments alimentaires testés.

Accettabilità di tre integratori alimentari contenenti calcio e vitamina D in età pediatrica

Lo sviluppo osseo del bambino è possibile solo se la sua dieta contiene quantità importanti di calcio e vitamina D. Talvolta la dieta contiene quantità insufficienti di calcio e vitamina D. D'altra parte non raramente una malattia rende inefficace il calcio (e la vitamina D) contenute nel cibo. Infine alcuni farmaci hanno un effetto negativo sul contenuto di calcio delle ossa.

In queste situazioni l'utilizzo di integratori contenenti calcio e vitamina D è molto utile. Vi chiediamo dunque di partecipare volontariamente ad un semplice studio (randomizzato - aperto) che vuole verificare la preferenza di vostro figlio verso tre integratori di calcio e vitamina D (già largamente utilizzati in Europa) adatti alla sua età e preparati in modo da renderli gradevoli ai bambini. I tre integratori sono equivalenti e il loro uso non si associa a nessun rischio. La differenza fra i tre integratori risiede unicamente nel fatto che uno è una polvere da sciogliere in acqua e gli altri due sono degli sciroppi.

La realizzazione dello studio richiede a voi e a vostro figlio non più di 20 minuti di tempo. In pratica gli si chiederà di assaggiare i tre integratori e di indicarne la preferenza.

La partecipazione allo studio è volontaria. Avete sempre il diritto di rinunciare a parteciparvi senza dover giustificare la ragione. I dati dello studio saranno immediatamente resi anonimi e accessibili unicamente agli sperimentatori per uso scientifico.¹

¹Cfr. Direttive Comitato etico cantonale

Dichiarazione: Io, signor(a) dichiaro di essere stato(a) informato(a) oralmente e per iscritto dal medico responsabile dello studio e dalla sperimentatrice principale sulla natura dello studio intitolato "Studio comparativo dell'accettabilità di tre integratori alimentari contenenti calcio e vitamina D usati per la profilassi dell'osteopenia in età pediatrica: la polvere svizzera Calcium-Sandoz D3f, lo sciroppo italiano Colecalcium Humana e lo sciroppo pediatrico prodotto presso l'ospedale universitario HUG di Ginevra".

Luogo, data	Firma del genitore
Luogo, data	Firma del bambino/a
Luogo, data	Firma della sperimentatrice principale

Annexe 13: Questionnaire de l'étude d'acceptabilité utilisé avec les enfants en âge pédiatrique



N°.....

Data :

Nome del bambino/a :

Accompagnato da :

QUESTIONARIO - Test d'acceptabilità – bambini in età pediatrica

1. Sesso del bambino:

- maschile femminile

2. Età:

3. Motivazione inclusione allo studio:

- a) intolleranza presunta o reale al latte vaccino
- b) malattia intestinale
- c) deficit di lattasi
- d) farmacoterapia (cortisone, ciclosporina,..)

4. Stato/ Trattamento attuale:

- a) nessuno
- b) Calcium Sandoz D3f
- c) Colecalcium Humana, acquistato in Italia

5. Valutazione dell'acceptabilità/palatabilità: smile face scale dei due integratori alimentari

Istruzioni per la degustazione:

- Spiego lo svolgimento del test al bambino: assaggiare 3 preparazioni diverse, per ciascuna deve indicarmi la sua preferenza
- Spiego la smile face scale al bambino
- Assaggia (eventualmente con il dito) la prima preparazione, senti bene il gusto (30 sec. in bocca) e metti la pedina sulla faccia che meglio rappresenta la tua opinione.
- Ora puoi mangiare un cracker e risciacquare la bocca con un po' d'acqua per non sentire più il gusto della prima preparazione e poterne assaggiare un'altra, ripetendo la sequenza.
- Osservazione: se non ti piace, non devi avere paura a dirmelo ok? Se non lo sai, ci pensi un po' eventualmente chiediamo alla mamma/papà d'aiutarti. Per me è molto importante che mi dici se ti piace o non ti piace, senza paura. Se proprio non ti piace, puoi sempre sciacquarti la bocca e sputare nel bicchierino.

Sequenza test (Lista di randomizzazione):

... - ... - ...

						Totale
	5	4	3	2	1	
Soluzione Calcium Sandoz D3f						
Sciroppo Colecalcium Humana						
Sciroppo HUG						

6. Ora che hai degustato tutti gli integratori alimentari, quale preferisci?

- a) soluzione Calcium Sandoz D3f
- b) sciroppo Colecalcium Humana
- c) sciroppo HUG

7. Perché lo preferisci?

- a) mi ricorda il gusto di una caramella/aroma
- b) non ha un gustaccio/ il gusto del P.A è ben coperto
- c) è molto dolce /zucchero (sciroppo)
- d) altro:

8. Quale forma galenica preferiresti assumere tutti i giorni?

- a) uno sciroppo
- b) una bustina effervescente da sciogliere in acqua

9. Pensi che riusciresti davvero a prenderlo ogni giorno?

- a) sì
- b) no
- c) forse

10. Hai capito l'importanza d'un supplemento alimentare nel tuo caso?

- a) sì
- b) no

11. Chi te l'ha spiegato?

- a) il mio pediatra
- b) la mamma o il papà
- c) io in questo momento

12. Ti fa piacere che qualcuno sta sviluppando una nuova formulazione migliore dell'integratore che devi prendere tu, per i bambini come te?

- a) sì
- b) no

Domande per l'accompagnatore:

13. Vedendo come reagisce suo/a figlio/a pensa che la preparazione preferita da suo/a figlio/a testato piace davvero al bambino/a?
- a) si
 - b) no
 - c) forse
14. Pensa che sarebbe disposto a prenderlo con quale frequenza?
- a) mai
 - b) pochi giorni e poi smetterebbe subito
 - c) tutti i giorni
 - d) almeno ogni 5 giorni
15. Colecalcium Humana è attualmente disponibile unicamente in Italia, conosceva questo prodotto prima di questo test?
- a) si
 - b) no
16. Considerando il prezzo di ciascun complemento alimentare e la sua disponibilità quale preferisce ? (domanda posta all'accompagnatore)
- polvere Calcium Sandoz D3f (17.75 FRS 30 bustine, 45.85 FRS 90 bustine – in Svizzera)
 - sciroppo Colecalcium Humana (9.90 euro, in Italia)
 - sciroppo HUG, disponibile unicamente per casi isolati
17. **Se alla domanda 6** risposto in favore di Colecalcium Humana: suo figlio/a preferisce lo sciroppo, sarebbe disposto/a comandare e procurarsi regolarmente il medicamento italiano?
- a)si
 - b) no
 - c) forse
18. **Reputa importante che in Svizzera vengano sviluppati nuovi integratori di calcio dal gusto e dalla forma galenica propriamente pediatrica?**
- a) si
 - b) no
19. **Pensa che la preparazione preferita da suo/figlia faciliterebbe la vita di tutti i giorni e la somministrazione giornaliera dell'integratore in calcio?**
- a) si
 - b) no
 - c) forse

Annexe 14: Résultats du test d'acceptabilité chez des enfants en âge pédiatrique

Tableau 7: Données recueillies suivant le questionnaire standard

N°	Age [ans]	Sexe	Diagnostic	Sachet Calcium Sandoz D3f	Sirop Colecalcium Humana	Sirop HUG	Préféré	forme galénique	accompagnateur	Motivation du choix	frequence admin.	Disponibilité I:	Colecalcium déjà connu?
1	12	m	D	4	3	4	c	a	1	b	c	0	0
2	11	f	A	4	4	4	c	a	1	a/c	c	0	0
3	7	f	C	4	3	5	a	b	0	a	c	0	0
4	5	m	C	5	3	3	a	b	0	b	c	0	0
5	6	f	D	4	3	5	c	a	1	b	c	0	0
6	7	f	B	3	4	4	c	a	1	a/c	c	1	0
7	4	m	C	5	3	5	b	a	1	a/c	d	0	0
8	11	f	A	4	3	1	a	b	1	a	d	1	0
9	10	m	B	4	5	3	b	a	1	a	c	0	0
10	5	f	A	4	5	1	a	b	0	a/b/c	c	1	0
11	5	f	A	4	5	1	b	a	1	a/c	c	0	0
12	5	f	B	5	5	5	a	b	0	a	d	0	0
13	7	m	D	5	3	4	a	b	1	a	c	0	0
14	7	m	A	5	4	5	a	b	1	a	c	0	0
15	4	f	A	5	1	4	a	b	0	a	c	0	0
16	12	f	A	5	4	4	a	b	1	a	d	0	0
17	8	f	A	5	4	5	c	a	1	a	c	0	0
18	4	m	C	4	1	5	c	a	1	c	c	0	0
19	9	m	C	3	4	4	b	a	1	d	d	1	0
20	7	m	A	3	3	5	c	a	1	c	c	0	0
21	4	m	C	2	5	3	b	a	1	a/c	d	1	0
22	9	m	A	3	4	3	c	a	1	d	d	0	0
23	7	f	A	3	4	3	b	a	1	c	d	1	0
24	11	m	B	5	3	3	a	b	1	a	d	0	0

N°	Age [ans]	Sexe	Diagnostic	Sachet Calcium Sandoz D3f	Sirop Colecalcium Humana	Sirop HUG	Préfééré	forme galénique	accompagnateur	Motivation du choix	frequence admin.	Disponibilité I:	Colecalcium déjà connu?
25	9	m	A	5	3	4	a	b	1	a	c	0	0
26	6	m	A	5	3	2	a	b	1	d	c	0	0
27	8	f	A	5	4	3	a	b	1	c	c	0	0
28	7	f	B	3	2	4	b	a	1	c	c	0	0
29	11	f	D	4	3	4	a	b	1	a	c	0	0
30	5	m	D	4	4	5	c	a	1	b	c	0	0
31	4	m	A	5	1	2	a	b	0	d	c	0	0
32	12	m	A	5	4	3	a	b	1	a	c	0	0
33	10	f	B	5	4	3	a	b	1	d	c	0	0
34	8	m	A	4	1	3	a	b	1	a	c	0	0
35	6	f	A	3	5	5	a	b	1	a	c	0	0
36	4	f	A	4	5	5	b	a	1	c	c	1	0
37	4	f	A	4	4	3	b	a	1	a	d	1	0
38	4	m	A	5	1	4	c	a	1	a	d	0	0
39	5	m	A	5	2	3	c	a	1	c	c	0	0
40	4	f	A	4	5	1	b	a	1	b	c	1	0

Annexe 15: Analyse statistique des résultats obtenus chez les enfants de 7-12 ans (classe d'âge scolaire)

Tableau 8: Analyse statistique (ANOVA) des résultats obtenus utilisant une échelle visuelle hédonique.

Repeated Measures ANOVA					
P value	0.0376				
P value summary	*				
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes				
Number of groups	3				
F	3.551				
R squared	0.1446				
Was the pairing significantly effective?					
R squared	0.3225				
F	1.113				
P value	0.3727				
P value summary	ns				
Is there significant matching? (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	5.303	2	2.652		
Individual (between rows)	17.45	21	0.8312		
Residual (random)	31.36	42	0.7468		
Total	54.12	65			
Bonferroni's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	t	P value	95% CI of diff	
Sandoz vs Colecalcium	0.6818	2.617	P < 0.05	0.03209 to 1.332	
Sandoz vs HUG	0.4545	1.745	P > 0.05	-0.1952 to 1.104	
Colecalcium vs HUG	-0.2273	0.8723	P > 0.05	-0.8770 to 0.4225	

Tableau 9: Analyse statistique (test de χ^2 , goodness of fit) des résultats du produit préféré.

	Produit préféré
Sachets	12
Sirop italien	4
Sirop HUG	6
Fréquence attendue	7.333
P	0.0939
	P > 0.05
Conclusion	non -significatif

Annexe 16: Analyse statistique des résultats obtenus chez les enfants de 4-6 ans (classe d'âge préscolaire)

Tableau 10: Analyse statistique (ANOVA) des résultats obtenus utilisant une échelle visuelle hédonique.

Repeated Measures ANOVA			
P value	0.1576		
P value summary	ns		
Are means signif. different? (P < 0.05)	No		
Number of groups	3		
F	1.95		
R squared	0.103		
Was the pairing significantly effective?			
R squared	0.177		
F	0.478		
P value	0.9461		
P value summary	ns		
Is there significant matching? (P < 0.05)	No		
ANOVA Table			
	SS	df	MS
Treatment (between columns)	8.93	2	4.46
Individual (between rows)	18.6	17	1.09
Residual (random)	77.7	34	2.29
Total	105	53	

Tableau 11: Analyse statistique (test de χ^2 , goodness of fit) des résultats du produit préféré.

	Enfants seuls	Avis de l'accompagnateur
	Produit préféré	Produit préféré
Sachets	7	2
Sirop italien	6	16
Sirop HUG	5	
Fréquence attendue	6	9
P	0.8479	0.0022
	P > 0.05	P < 0.01
Conclusion	non -significatif	significatif