



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie



RABAT

Année : 2022

N° : MS126

Année 2022 N° : MS1262022 Mémoire de fin d'études
Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité en :
« Pharmacie Industrielle »

Intitulé

**Facteurs Influençant l'acceptabilité des
comprimés en pédiatrie**

Présenté par : **Dr. Omar EL HAMDAOUI**

Sous la direction du : **Pr. Yahya BENSOUDA**

DEDICACES

To my dear parents

For me, no words can express all the love and gratitude I have for you. You have always supported me and believed in me, and in good times and bad, you have always been there.

I am proud to be your son and to try to keep your legacy alive and to carry your names as high as possible. I place in your hands the fruit of the work of long years of study, months of distance from your love and tenderness.

...I love you very much...

To My Super Wife MERYAM

No dedication could express my love and attachment to you.

Since I met you, you have never stopped supporting me and helping me.

You always wanted the best for me.

Your love has given me nothing but confidence and stability.

**You shared with me the best moments of my life, at the most difficult
moments of my**

the most difficult moments of my life, you were always by my side,

I thank you for never letting me down.

**No words could express my gratitude, my love and my
respect.**

I thank the good Lord who crossed our paths.

May the good Lord give us health and long life.

Remerciement

I would like to express my gratitude to our specialty diploma director **Pr RAHALI Younes, and to all the professors who taught us and supervised us closely, for their multiple advices and for all the hours spent directing our work and bringing relevant remarks and suggestions to our training, to offer us a complete specialty and a quality worthy of a pharmacist specialist in pharmaceutical industry**

I would like to particularly thank my supervisor **Professor Yahya BENSOUDA for his guidance, his advice and the availability that he has shown.**

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Acceptabilité des comprimés en pédiatrie en fonction de l'âge.

Figure 2. Dimensions des mini-comprimés non enrobés (à gauche) et des mini-comprimés enrobés (à droite) par rapport à une pièce de monnaie (au centre).

Figure 3. Acceptabilité des formes liquides en pédiatrie en fonction de l'âge.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des produits inclus dans l'étude

Tableau 2 : facteurs influençant l'acceptabilité des comprimés

Tableau 3 : types des modifications apportées aux comprimés

Tableau 4 : principaux critères influençant l'acceptabilité des comprimés

Tableau 5 : Suggestions d'alternatives aux formes orales solides (FOS) conventionnelles pour les médicaments formulés sous forme de comprimés et modifiés avant leur administration dans l'étude.

Liste des abréviations

ACM : Analyse des Correspondances Multiples

ACP : Analyse en Composantes Principales

EMA : L'agence européenne du médicament

PA : principe actif

SODF : solid oral dosage forms

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX	7
INTRODUCTION	10
MATERIELS ET METHODES	11
Schéma de l'étude	11
Population de l'étude.....	11
Collecte des données	11
Analyse des données	12
Calcul de la taille de l'échantillon.....	13
RESULTATS.....	13
Patients et médicaments	13
Facteurs influençant l'acceptabilité des comprimés.....	14
DISCUSSION	19
Formes orales sèches.....	19
Formes galéniques orales sèches : alternatives.....	22
Solutions buvables.....	24
CONCLUSION	26
RESUME	27
REFERENCES	31
ANNEXE	34

INTRODUCTION

Prescrire des formulations adaptées à l'âge et bien acceptées est de la plus haute importance pour la population pédiatrique. L'acceptabilité, c'est-à-dire la capacité et la volonté générales du patient d'utiliser le médicament et du soignant de l'administrer comme prévu, est apparue comme un facteur clé de l'efficacité du traitement ^{1,2}.

Les problèmes d'acceptabilité peuvent avoir un impact négatif sur l'adhésion du patient. Les enfants qui ne veulent pas prendre un médicament par voie orale en raison de son mauvais goût courent le risque de ne pas suivre le traitement recommandé. Et si la palatabilité est cruciale en pédiatrie, l'acceptabilité peut avoir des causes multivariées et complexes déterminés à la fois par les caractéristiques des patients et des produits. Par exemple, si les problèmes organoleptiques sont limités pour les formes pharmaceutiques orales solides (SODF), les comprimés et les capsules peuvent être difficiles à avaler pour les jeunes enfants. Tandis que les produits pharmaceutiques liquides oraux peuvent être liés à des problèmes de palatabilité qui varient selon les cultures.

Chez les enfants, les modifications de la forme posologique peuvent inclure la division de comprimés conçus pour les adultes, afin de réduire les doses, et/ou l'écrasement des médicaments pour les administrer aux jeunes enfants incapables d'avaler sans danger les SODF. Ces pratiques sont très répandues dans les soins pédiatriques, où les formes posologiques appropriées font souvent défaut, et peuvent entraîner des problèmes critiques concernant la posologie ou la biodisponibilité.

Au-delà de l'effet négatif important pour les patients, les problèmes d'acceptabilité font perdre du temps aux infirmières et représentent donc une charge considérable pour l'hôpital.

Dans les populations vulnérables, l'acceptabilité des médicaments joue un rôle significatif sur l'observance. L'agence européenne du médicament (EMA) recommande donc aux différents acteurs de santé de considérer ce paramètre en pédiatrie et chez les personnes âgées ³. L'acceptabilité est définie par cette autorité comme la capacité globale et la bonne volonté du patient à utiliser, et de son donneur de soins à administrer, le médicament tel que prévu. Plusieurs méthodes d'évaluation sont référencées dans la littérature mais une seule considère simultanément les différentes dimensions de ce concept qui est déterminé à la fois par les caractéristiques des utilisateurs (e.g. âge, culture, état de santé) et par celles des produits (e.g.

palatabilité, utilisabilité...) ⁴.

Cette méthode est basée sur de nombreuses évaluations de prise de médicaments divers en condition réelle, combinant plusieurs mesures objectives de comportements observables (e.g. résultat de la prise, réaction du patient, temps de préparation et d'administration, utilisation d'une boisson/aliment pour masquer le goût, altération de l'usage prévu). Ces larges jeux de données multivariées ont permis de créer un référentiel d'acceptabilité validé en pédiatrie ⁵ et un autre similaire pour les personnes âgées. Toute spécialité pharmaceutique peut être positionnée sur une cartographie de l'acceptabilité, et être associée à un profil d'acceptabilité : "positivement accepté" ou "négativement accepté". De la même manière, l'acceptabilité de tout groupe de patients (e.g. les enfants de moins de 2 ans) et/ou de produits (e.g. les sirops) peut être étudiée ^{6,7}.

L'objectif de notre étude est d'améliorer les connaissances sur les facteurs qui influencent l'acceptabilité des comprimés en pédiatrie.

MATERIELS ET METHODES

Schéma de l'étude

Étude observationnelle, multicentrique et transversale.

Population de l'étude

Les critères d'inclusion exigeaient que les patients soient âgés de moins de 18 ans, hospitalisés, recevant n'importe quels médicaments par voie orale. Tous les patients répondant à ces critères ont été inclus sans aucune randomisation. Le consentement verbal du parent/tuteur légal, et du patient lorsque cela était possible ont été obtenus.

Les évaluations des prises de comprimés ont été réparties en quatre groupes d'âge : moins de 3 ans (nourrissons et jeunes enfants), de 3 à 5 ans (enfants d'âge préscolaire), de 6 à 11 ans (enfants d'âge scolaire), 12 ans et plus (adolescents). Chaque groupe d'âge a été positionné sur la carte, au barycentre de ses évaluations.

Collecte des données

La collecte des données a été réalisée sur la base d'un questionnaire renfermant plusieurs rubriques (annexe 1)

On a renseigné dans le questionnaire des informations qui permettront d'expliquer l'acceptabilité : des caractéristiques du traitement (nom du médicament évalué, dose requise, fréquence et durée de prise et maladie traitée), des caractéristiques du patient (caractéristiques

sociodémographiques, et histoire vis-à-vis du traitement), et des informations sur le contexte d'utilisation (personne en charge de la préparation et de l'administration, lieu et horaire de la prise évaluée).

- Résultat de la prise
- Réaction du patient
- Temps de préparation et d'administration
- Utilisation d'une boisson ou d'un aliment pour masquer le goût ou avaler plus facilement
- Fractionnement de la prise de la dose prescrite
- Promesse de récompense
- Contrainte du patient
- Altération de l'usage du médicament (modification de la formulation avant administration, utilisation d'un dispositif autre non fourni, ou administration par une autre voie que celle prévue.

Analyse des données

L'analyse des correspondances multiples (ACM) est une extension de l'analyse des correspondances (AC) qui permet d'analyser le modèle de relations de plusieurs variables dépendantes catégorielles. En tant que telle, elle peut également être considérée comme une généralisation de l'analyse en composantes principales lorsque les variables à analyser sont catégoriques et non quantitatives. L'ACM ayant été (re)découverte à de nombreuses reprises, les méthodes équivalentes sont connues sous plusieurs noms différents, tels que la mise à l'échelle optimale, la notation optimale ou appropriée, la mise à l'échelle double, l'analyse de l'homogénéité, l'analyse des scalogrammes et la méthode de quantification.

L'utilisation d'une même spécialité pharmaceutique sera évaluée chez plusieurs patients. Les différentes évaluations seront positionnées sur la cartographie de l'acceptabilité en 3 dimensions. Le barycentre de ces évaluations, entouré d'ellipses de confiance à 90%, définit la position du médicament sur la cartographie. Le score d'acceptabilité est défini par le profil d'acceptabilité associé au barycentre et la proportion des ellipses de confiance associée à ce même profil. Trente évaluations sont nécessaires pour obtenir un score robuste d'acceptabilité. Un score d'acceptabilité peut être calculé pour tout facteur d'intérêt (ex: un médicament, un

médicament dans une sous population de patients, un groupe de médicament avec une caractéristique commune) ¹⁰.

Les analyses statistiques seront réalisées sous R.

Calcul de la taille de l'échantillon

Trente évaluations sont nécessaires pour obtenir un score robuste d'acceptabilité.

Au regard de la diversité des patients en pédiatrie et du grand nombre de médicaments disponibles à l'hôpital, un large jeu de données sera nécessaire pour appréhender l'acceptabilité des médicaments dans ce contexte.

RESULTATS

Patients et médicaments

Dans cette étude, 570 évaluations de la consommation de médicaments ont été recueillies à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients et des produits, organisée selon l'âge des patients.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des produits inclus dans l'étude

<u>[birth:2y.]</u> <u>(n=191)</u>	<u>[3y.:5y.]</u> <u>(n=169)</u>	<u>[6y.:11y.]</u> <u>(n=165)</u>	<u>[12y.:16y.]</u> <u>(n=45)</u>	<u>Statistical</u> <u>test</u>
--------------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------------

Sex of patients					χ^2 : P=.18 (ns)
Boy	87 (46) ^a	95 (56)	89 (54)	26 (58)	
Girl	102 (54)	74 (44)	75 (46)	19 (42)	
<i>missing data</i>	2		1		
Formulations of medicines					χ^2 : P<.001 (***)
Oral liquid preparations	152 (80)	129 (76)	106 (64)	21 (47)	
Solid oral dosage form	39 (20)	40 (24)	59 (36)	24 (53)	
Therapeutic areas of medicines					F c: P<.001 (***)
Antibacterials	42 (22)	49 (29)	42 (25)	8 (18)	
Corticosteroids	46 (24)	41 (24)	27 (16)	5 (11)	
Antiepileptics	46 (24)	29 (17)	24 (15)	7 (16)	
Antithrombotic agents	2 (1)	10 (6)	18 (11)	4 (9)	
Antianemic preparations	17 (9)	3 (2)	3 (2)	1 (2)	
Antivirals	10 (5)	4 (2)	2 (1)	7 (16)	
Psycholeptics	5 (3)	7 (4)	8 (5)	0 (0)	
Analgesics	1 (1)	6 (4)	11 (7)	0 (0)	
Ophthalmologicals	0 (0)	1 (1)	12 (7)	1 (2)	
Muscle relaxants	1 (1)	3 (2)	4 (2)	5 (11)	
Antimycobacterials	2 (1)	4 (2)	2 (1)	2 (4)	
Mineral supplements	4 (2)	1 (1)	2 (1)	2 (4)	
Urologicals	0 (0)	0 (0)	1 (1)	2 (4)	
Others (<5%)	15 (8)	11 (7)	9 (5)	1 (2)	

^a n(%): number and percentages

^b χ^2 : Pearson's Chi-squared Test P-value

^c F: Fisher's Exact Test P-value

Facteurs influençant l'acceptabilité des comprimés

Les comprimés semblent être "acceptés positivement" chez les enfants de 6 ans et plus, mais pas chez les enfants de moins de 6 ans (figure 1). En effet, les barycentres des évaluations de la prise de comprimés chez les enfants de 6 à 11 ans ainsi que chez les 12 ans et plus, ainsi que les ellipses de confiance qui les entourent, étaient entièrement situés dans la zone verte de la carte d'acceptabilité. Cela ne semblait pas être le cas pour les enfants de 3 à 5 ans, ou ceux de moins de 3 ans, qui étaient entièrement situés dans la partie rouge de la carte d'acceptabilité.

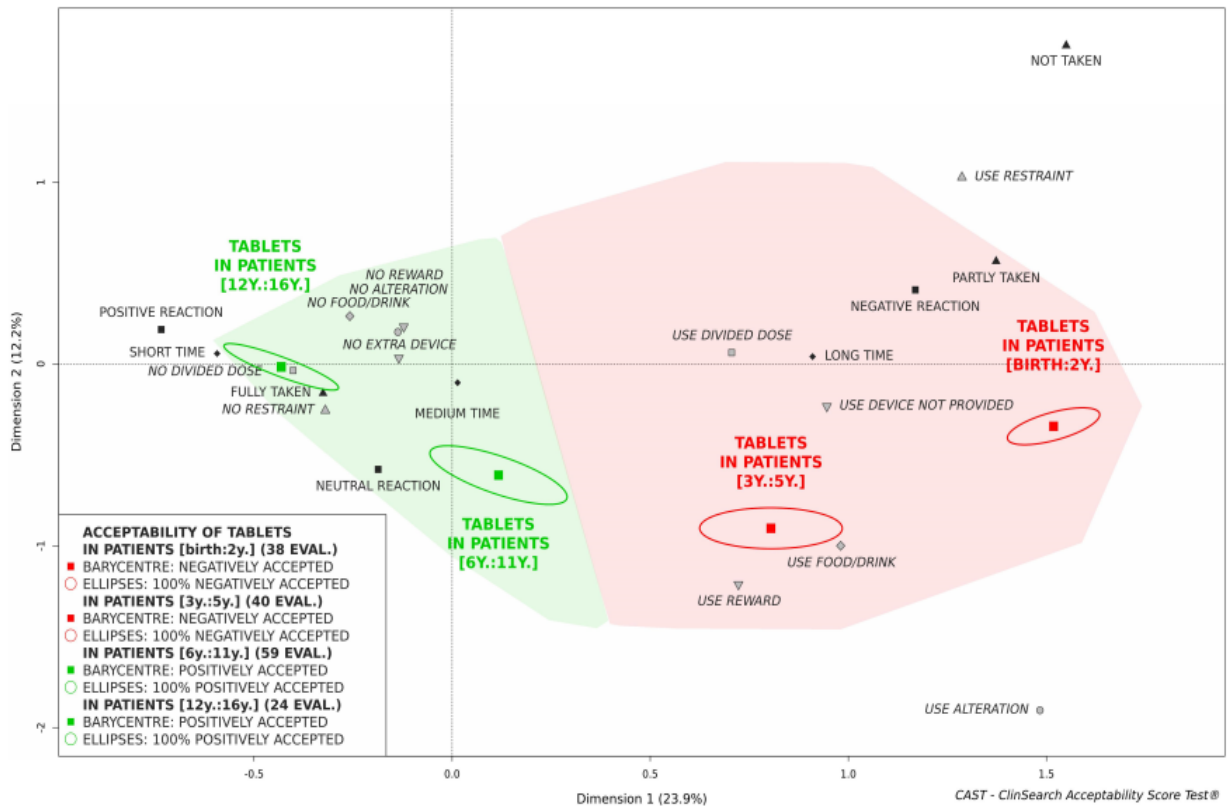


Figure 1. Acceptabilité des comprimés en pédiatrie en fonction de l'âge.

Les différences dans les scores d'acceptabilité reflètent les différences significatives observées pour l'ensemble des variables constitutives (tableau 2).

Toutes les mesures observées à caractères négative ont été rapportées plus fréquemment chez les jeunes enfants, à l'exception de la promesse d'une récompense. Cette méthode a été la plus utilisée chez les élèves des écoles maternelles et primaires, car leur volonté de prendre le médicament pouvait être plus facilement influencée.

La dose requise de médicaments a été entièrement prise pour 100% des enfants âgés de 12 ans et plus, 90 % des enfants de 6 à 11 ans, 52 % des enfants de 3 à 5 ans et seulement 16 % des plus jeunes.

Tableau 2 : facteurs influençant l'acceptabilité des comprimés

	[birth:2y.] (n=38)	[3y.:5y.] (n=40)	[6y.:11y.] (n=59)	[12y.:16y.] (n=24)	Statistical test
Result intake					F ^b : P<.001 (***)
fully taken	6 (16) ^a	21 (52)	53 (90)	24 (100)	
partly taken	32 (84)	19 (48)	6 (10)	0 (0)	
not taken	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Patient's reaction					χ ² ^c : P<.001 (***)
Positive	0 (0)	1 (2)	15 (25)	15 (62)	
Neutral	2 (5)	14 (35)	29 (49)	5 (21)	
Negative	36 (95)	25 (62)	15 (25)	4 (17)	
Manip.-admin. time					χ ² : P<.001 (***)
short time	1 (3)	8 (20)	29 (50)	19 (79)	
medium time	5 (13)	21 (52)	24 (41)	5 (22)	
long time	32 (84)	11 (28)	5 (9)	0 (0)	
<i>missing data</i>			1		
Divided dose					χ ² : P<.001 (***)
no divided dose	4 (11)	12 (30)	43 (73)	23 (96)	
use divided dose	34 (89)	28 (70)	16 (27)	1 (4)	
Alteration					χ ² : P<.001 (***)
no alteration	0 (0)	4 (10)	28 (47)	23 (96)	
use alteration	38 (100)	36 (90)	31 (53)	1 (4)	
Device not provided					χ ² : P<.001 (***)
no extra device	12 (32)	37 (92)	55 (93)	24 (100)	
use device not provided	26 (68)	3 (8)	4 (7)	0 (0)	
Food drink					χ ² : P<.001 (***)
no food/drink	2 (5)	8 (20)	35 (59)	23 (96)	
use food/drink	36 (95)	32 (80)	24 (41)	1 (4)	
Reward					χ ² : P<.001 (***)
no reward	33 (87)	8 (20)	25 (42)	20 (83)	
use reward	5 (13)	32 (80)	34 (58)	4 (17)	
Restraint					χ ² : P<.001 (***)
no restraint	5 (13)	36 (90)	56 (95)	24 (100)	

use restraint	33 (87)	4 (10)	3 (5)	0 (0)
---------------	---------	--------	-------	-------

^a n(%): number and percentages

^b F: Fisher's Exact Test P-value

^c χ^2 : Pearson's Chi-squared Test P-value

Les doses prescrites qui n'ont pas été entièrement prises étaient dues à des modifications portées aux comprimés (tableau 3). En effet, la dose prescrite du médicament a été modifiée avant l'administration (dose prescrite du comprimé écrasé en poudre, dissous dans un liquide ou divisé en plusieurs morceaux plus petits à avaler successivement) pour 100% chez les enfants de moins de 3 ans, 90 % des enfants de 3 à 5 ans, 53 % des enfants de 6 à 11 ans et une seule fois pour les patients adolescents.

Ces modifications se traduisaient principalement par l'utilisation d'aliments ou de boissons pour masquer un mauvais goût ou faciliter la déglutition, la division de la prise d'une dose qui ne peut pas être prise en entier, et l'utilisation d'un dispositif tel que la seringue orale pour effectuer l'administration.

Tableau 3 : types des modifications apportées aux comprimés

	Broyé en poudre	Dissous en liquide	Divisé en plus petits morceaux	Non altération
[0 - 2] (n=37)	28 (78)	7 (19)	1 (3)	0 (0)
[3 - 5] (n=40)	17 (47)	11 (31)	4 (11)	4 (11)
[6 - 11] (n=59)	12 (22)	5 (9)	9 (17)	28 (52)
[12 - 16] (n=23)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	23 (96)

L'acceptabilité des comprimés est influencée par d'autres facteurs liés au comprimé, comme la taille, épaisseur, pelliculage..., pour évaluer l'impacte de ces facteurs on a calculé l'angle de glissement et le coefficient de frottement.

On appelle angle de frottement ou glissement (φ), la valeur limite de l'angle d'inclinaison de la force de contact au-delà de laquelle l'équilibre sera rompu.

Le coefficient de frottement f se définit par la relation $f = \tan \varphi$, dépend :

- des matériaux en contact (comprimé) ;
- de l'état des surfaces en contact (rugosité) ;
- de la présence ou non de pelliculage.

Tableau 4 : principaux critères influençant l'acceptabilité des comprimés

Médicament	Diamètre (mm)	Épaisseur	Forme	Shape/couleur	Mass e (g)	Pellicula ge	Angle de glissement	Coefficient de frottement
Pelliculage glide	11	4	Bombé	Rond, rouge	0,4929	Oui	16,27	0,29
Pelliculage standard	11	4	Bombé	Rond, rouge	0,4836	Oui	18,79	0,34
Gardenal 10mg. Tablet	7	1,5	Plat	Rond, blanc	0,087	Non	38,47	0,79
Gardenal 50mg. Tablet	7	1,5	Plat	Rond, blanc	0,0861	Non	38,52	0,79
Lioresal 10mg. Tablet	7	2,5	Plat	Rond, blanc	0,1447	Non	36,11	0,73
Urbanyl 10mg. Tablet	7	2	Bombé	Rond, blanc	0,1227	Non	35,52	0,71
Diamox 250mg. Tablet	11	2	Plat	Rond, blanc	0,5496	Non	34,28	0,68
Sintrom 4mg. Tablet	13	3	Plat	Rond, blanc	0,5639	Non	24,95	0,46
Lamivudine/zidovudine	18	4	Convexe	Ovale, blanc	0,6241	Oui	20,08	0,36
Efavirenz 600mg.	20	4,5	Convexe	Oblong, blanc	0,3642	Oui	22,03	0,4
Erip-k4. Tablet	18	5	Convexe	Ovale /oblong, rouge	0,81	Oui	21,98	0,4
Sepcen 250mg	13	3,5	Bombé	Rond, blanc	0,76	Oui	20,13	0,36
Isonne	7	2,5	Plat	Rond, blue	0,20	Non	38,14	0,78
Cortancyl	9	3	Plat	Rond, blanc	0,102	Non	36,26	0,73
Efavir 600 mg	11	3	Convexe	Rond, beige	0,26	Oui	24,54	0,45
Codoliprane	13	3	Plat	Rond, blanc	0,49	Non	25,96	0,49

DISCUSSION

Formes orales sèches

Les comprimés peuvent être considérés comme acceptés chez les enfants de 6 ans et plus, cela ne semblait pas être le cas chez les enfants plus jeunes, comme prévu. Les comprimés sont largement fabriqués et sont prescrits en raison de leurs nombreux avantages tels que la précision du dosage, la stabilité et la facilité de stockage.

Cependant, le principal inconvénient en pédiatrie est la difficulté, voire l'incapacité, rencontrée par les jeunes enfants qui tentent d'avaler ces formes de dosage. Bien qu'il y ait des différences significatives entre patients, à l'âge de 6 ans la plupart des enfants sont capables d'avaler les comprimés en toute sécurité. Le risque d'aspiration, de bâillonnement et d'étouffement demeure toutefois jusqu'à ce que la maturation complète des fonctions de déglutition soit établie, généralement vers l'âge de 6 ans.

A cet égard, on a rapporté un comprimé intact avalé pour seulement 5% des évaluations chez les patients de moins de 6 ans. Les difficultés de déglutition ont conduit à la manipulation des médicaments tels que l'écrasement, la dispersion ou la division des comprimés. Par ailleurs, une manipulation préalable à l'administration pour 95 % des prises de comprimés évaluées chez les jeunes enfants.

Le personnel infirmier a trop souvent recours à des pratiques non évaluées, sources d'imprécisions ou d'erreurs iatrogéniques :

- Ouverture des gélules ;
- Broyage des comprimés ;
- Mélange de poudres incompatibles;
- Problème de stabilité et risque de confusion des poudres
- Mise en solution et/ou suspension dans un liquide variable ;
- Dilution;

Ce problème, qui peut affecter de façon significative des facteurs critiques tels que la précision de la posologie ou la biodisponibilité du médicament, a été observé chez les patients de plus de 6 ans ; les comprimés ont été altérés pour 53 % des enfants d'âge scolaire.

Bien que les comprimés présentent des problèmes organoleptiques limités (par exemple, l'enrobage d'un comprimé constitue une barrière physique entre le médicament et les papilles gustatives du patient), l'écrasement, la dispersion ou le fractionnement imposent une exposition directe à l'ingrédient pharmaceutique qui peut générer des problèmes de palatabilité.

Cette étude, qui explore l'acceptabilité des médicaments utilisés dans les populations pédiatriques de deux hôpitaux marocains, a mis en évidence certains problèmes concernant l'adéquation des formulations orales avec l'âge chez les enfants de moins de 6 ans, en particulier pour les nourrissons et les enfants en bas âge.

Alors que les comprimés pouvaient être considérés comme acceptés chez les enfants de 6 ans et plus, cela ne semblait pas être le cas chez les enfants plus jeunes. Les comprimés sont largement fabriqués et prescrits en raison de nombreux avantages tels que la précision du dosage, la stabilité et le stockage. Cependant, le principal inconvénient en pédiatrie est la difficulté, voire l'incapacité, rencontrée par les jeunes enfants qui tentent d'avaler ces formes de dosage [4]. Bien qu'il existe des différences significatives entre les patients, à l'âge de 6 ans, la plupart des enfants sont capables d'avaler le SODF en toute sécurité.

La formation des patients de moins de 6 ans peut avoir un impact positif sur leur capacité à avaler. Cependant, le risque d'aspiration, de bâillonnement et d'étouffement demeure jusqu'à ce que la maturation complète des fonctions de déglutition soit établie, généralement à l'âge de 6 ans (Foy TM, et al 2008). Ici, on a rapporté un comprimé intact avalé pour seulement 5% des évaluations chez les patients de moins de 6 ans. Les difficultés de déglutition ont conduit à la manipulation des médicaments tels que l'écrasement, la dispersion ou la division des comprimés. En effet, les observateurs ont rapporté une manipulation avant l'administration pour 95% des prises de comprimés évaluées chez les plus jeunes enfants. Ce problème, qui peut affecter de manière significative des facteurs critiques tels que la précision de la posologie ou la biodisponibilité du médicament, a continué à être observé chez les patients de plus de 6 ans, les comprimés ont été altérés pour 53% des enfants d'âge scolaire. Selon les sous-groupes thérapeutiques, tels que définis par le système de classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC), les comprimés manipulés avant l'administration étaient des médicaments du groupe des antiépileptiques pour 29% des évaluations, du groupe des agents antithrombotiques pour 20%, et du groupe des psycholeptiques pour 13%.

Bien que les comprimés présentent des problèmes organoleptiques limités (par exemple, l'enrobage du comprimé constitue une barrière physique entre le médicament et les papilles gustatives du patient), l'écrasement, la dispersion ou le fractionnement imposent une exposition directe à l'ingrédient pharmaceutique qui peut générer des problèmes de palatabilité. En effet, de nombreux médicaments ont un goût amer et souvent aversif. Ainsi, les comprimés écrasés étaient principalement administrés avec de la nourriture ou des boissons pour améliorer l'appétence et faciliter la déglutition. Au-delà de la manipulation de la forme galénique, le

mélange avec des aliments ou des boissons peut avoir un effet sur les caractéristiques biopharmaceutiques et, par conséquent, sur la performance globale du produit. Comme divers aliments et boissons peuvent avoir des effets différents sur les propriétés de la préparation (par exemple, l'acceptabilité, la compatibilité, la stabilité), l'utilisation de véhicules spécifiques doit être discutée et justifiée par le demandeur au cours du développement du médicament ; l'harmonisation des stratégies de co-administration recommandées serait d'un grand intérêt. En raison de leurs caractéristiques particulières, les effets alimentaires chez les enfants ne peuvent être prédits sur la base d'études menées chez les adultes. En outre, la dispersion de comprimés écrasés dans un liquide peut également entraîner une perte de substance active qui peut être adsorbée par la surface des récipients de service ou sortir de la suspension et rester après l'administration^{12,13}.

La nécessité de manipuler un médicament qui n'est pas disponible dans une formulation appropriée autorisée est susceptible d'avoir un impact négatif significatif sur les ressources en personnel infirmier dans un établissement hospitalier. Les risques et la charge liés à ces pratiques peuvent être évités en utilisant des alternatives aux comprimés adaptées aux enfants. Le recours aux produits pharmaceutiques liquides oraux a été le choix traditionnel pour les patients pédiatriques. En effet, facilitant l'adaptation de la posologie et la facilité d'ingestion, ces produits pourraient aider les prescripteurs à éviter les problèmes d'acceptabilité des SODF chez les jeunes enfants. Cependant, il est bien connu que les mauvaises propriétés organoleptiques ont un impact négatif sur l'acceptabilité des préparations liquides orales. Ainsi, le masquage du goût, qui se traduit par un goût "sucré" et commun, reste un facteur clé pour garantir l'observance en pédiatrie. Dans cette étude, 88 % des produits pharmaceutiques liquides oraux évalués étaient formulés avec un arôme, et 93 % avec un arôme et/ou un édulcorant (données manquantes pour un produit pharmaceutique). Bien que ces résultats montrent que le concepteur est conscient des problèmes d'appétence, d'autres développements centrés sur la pédiatrie restent à accomplir¹¹.

En l'absence de formulations adaptées à l'âge pour un ingrédient pharmaceutique actif, une équivalence thérapeutique ou chimique pourrait être envisagée (famille pharmacothérapeutique ou sous-groupe chimique du système de classification ATC). Néanmoins, les médecins et les pharmaciens cliniques doivent toujours discuter de la pertinence de ces alternatives potentielles en tenant compte des caractéristiques du patient (par exemple, l'âge, les handicaps, les comorbidités) et des produits (par exemple, les indications thérapeutiques, la concentration, les excipients). Une vigilance constante est nécessaire pour découvrir les besoins non satisfaits en pédiatrie et les alternatives potentielles doivent être recherchées et discutées

par des groupes de travail. L'inclusion de tous les acteurs de l'hôpital (c'est-à-dire les médecins, les pharmaciens, les infirmières, l'administration et les représentants des patients) permettrait d'optimiser au mieux les médicaments référencés sur les listes de prescription des hôpitaux. Ces discussions devraient prendre en compte à la fois les indications thérapeutiques et les questions pharmaco-économiques. ^{14,15}.

En effet, les différences de coût entre les SODF incriminés et les alternatives adaptées aux enfants, le volume limité de prescriptions pour les jeunes enfants, et certains problèmes de continuité d'approvisionnement peuvent imposer certaines limites à la variété des formes galéniques stockées dans différents contextes locaux, et des modifications de comprimés peuvent être nécessaires en dernier recours pour administrer la dose requise de médicaments aux jeunes enfants. Ces modifications inévitables doivent être clairement identifiées par le personnel hospitalier afin de définir un protocole validé garantissant l'efficacité du traitement et la sécurité du patient ¹⁶.

Formes galéniques orales sèches : alternatives

Tableau 5 : Suggestions d'alternatives aux formes orales solides (SODF) conventionnelles pour les médicaments formulés sous forme de comprimés et modifiés avant leur administration dans l'étude.

Drugs formulated as tablets and altered prior administration in the study	Alternative	
	Equivalence	Dosage form
<i>Paracetamol, Codeine</i>	INN ^a Pharmaco-Therapeutic ^{b1} : analgesic, antipyretic (<i>Paracetamol</i>)	Effervescent tablet Oral solution
<i>Prednisone</i>	Pharmaco-Therapeutic: steroidal anti-inflammatory drugs (<i>Ketotifen</i>) ATC ^{b2} : H02AB (<i>Dexamethasone ; Prednisolone</i>)	Syrup ; Oral solution Syrup ; Oral solution
<i>Acetazolamide</i>	INN ATC: S01EC (<i>Dorzolamide ; Brinzolamide ; Brimonidine</i>)	Powder and solvent for injection solution ^{c,d} Ophthalmic solutions
<i>Sildenafil</i>	INN	Oral suspension ^c
<i>Phenobarbital</i>	INN	Powder and solvent for injection solution ^e
<i>Hydrocortisone</i>	INN Pharmaco-Therapeutic: steroidal anti-inflammatory drugs (<i>Ketotifen</i>) ATC: H02AB (<i>Dexamethasone ; Prednisolone ; methylprednisolone</i>)	Lyophilisat and solution for parenteral use ^e Syrup ; Oral solution Syrup ; Oral solution ; Powder for injection solution
<i>Levetiracetam</i>	INN ATC: N03AX (<i>Lamotrigine</i>)	Oral solution ; Solution for perfusion ; Coated Granules ^c Dispersible tablet
<i>Baclofen</i>	INN ATC: M03BX (<i>thiocolchicoside</i>)	Oral solution ^c ; Solution for perfusion ^c Solution for injection
<i>Acenocoumarol</i>	INN ATC: B01AA (<i>Warfarine</i>)	Mini-Tablet ^c Oral suspension ^c
<i>Clobazam</i>	INN ATC: N05BA (<i>Prazepam</i>)	Oral suspension Drops Oral solution

^a INN: pharmaceuticals alternative: other dosage form for the same International Nonproprietary Name

^b Therapeutic alternative:

¹ other dosage form for the same pharmaco-therapeutic family

² other dosage form for the same chemical subgroup of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system

^c not available in Morocco

^d cost issue

^e issue related to the continuity of supply

L'industrie pharmaceutique a développé de nouvelles formes galéniques afin d'améliorer la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie :

1718 .

- Mini-comprimés ;

- Comprimés orodispersibles ;
- Comprimés-dispersibles.



Figure 2. Dimensions des mini-comprimés non enrobés (à gauche) et des mini-comprimés enrobés (à droite) par rapport à une pièce de monnaie (au centre).

Cette adaptation des formes solides à l'enfant permettrait une sécurisation médicamenteuse en termes de précision de dosage, de facilité de la prise sans risque de force route et de limiter la prise de médicament hors AMM. Les mini-comprimés ont également un enjeu économiques considérables. Cette forme est l'avenir dans la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie.

Solutions buvables

Bien que les produits pharmaceutiques liquides oraux semblent être mieux acceptés que les comprimés chez les enfants de 3 à 5 ans, cela ne semble pas être le cas pour ceux de moins de 3 ans. Les produits pharmaceutiques liquides oraux englobent les liquides oraux prêts à l'emploi (c.-à-d. sirop, solutions ou suspensions orales) ainsi que les liquides oraux reconstitués (c.-à-d. poudres ou comprimés effervescents qui doivent être dissous ou dispersés dans un liquide avant l'administration). Les sirops ont eu tendance à être mieux acceptés que les autres préparations liquides orales chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Cependant, cette formulation peut être liée à d'autres problèmes chez les jeunes enfants. De nombreux excipients fréquemment utilisés (par exemple, les conservateurs, les édulcorants, les colorants) peuvent être associés à des risques toxicologiques et à des problèmes de sécurité, et des dispositifs de mesure appropriés sont essentiels pour éviter les erreurs de dosage, en particulier à la maison. Par conséquent, il est toujours nécessaire de trouver de nouvelles

formulations adaptées aux jeunes patients. Les formes orodispersibles (par exemple, les comprimés ou les films) ont l'avantage d'être administrées sans être avalées, et peuvent s'avérer intéressantes. Une étude a démontré que les films minces oraux sont une alternative appropriée aux formulations pédiatriques liquides chez les nouveau-nés. Les mini-comprimés pourraient également être une alternative pour un développement futur. En effet, plusieurs études ont démontré que les enfants d'âge préscolaire, les tout-petits et même les nourrissons de plus de 6 mois pouvaient avaler au moins un seul mini-comprimé. De plus, l'acceptabilité des mini-comprimés semblait être significativement supérieure à celle du sirop. Même chez les jeunes enfants, le passage des formes liquides aux formes solides reste pertinent en ce qui concerne la stabilité, le coût et la disponibilité globale des médicaments

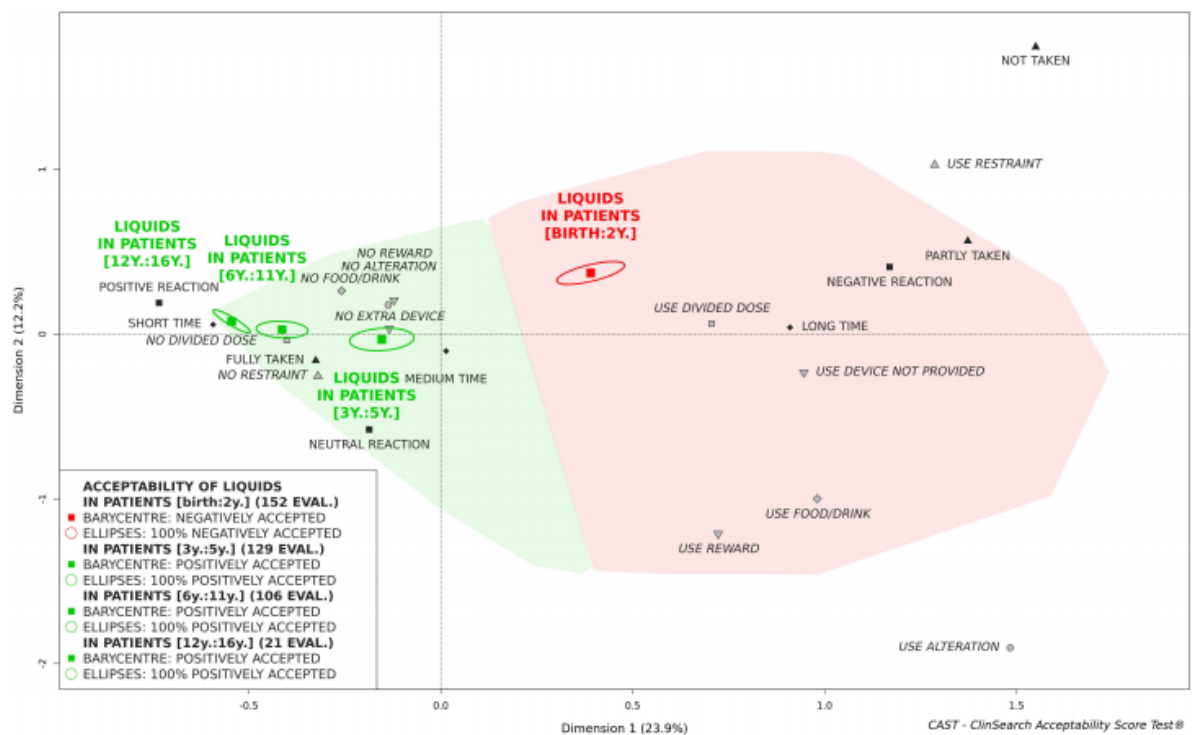


Figure 3. Acceptabilité des formes liquides en pédiatrie en fonction de l'âge.

Les problèmes d'acceptabilité chez les enfants de moins de 6 ans pourraient être dus à des prescriptions qui n'ont pas pris en compte de manière adéquate les besoins particuliers du patient ciblé, mais ils semblent souvent dus à l'absence de formulations adaptées aux enfants dans le contexte local. En se basant sur une approche de pharmacie clinique, le tableau 4 suggère des alternatives aux SODF conventionnels - comprimés et capsules - pour les médicaments formulés sous forme de comprimés et qui ont été modifiés avant leur administration dans

l'étude. Aucune formulation alternative n'a pu être identifiée pour 5 médicaments : Propanolol, Cotrimoxazole, Efavirenz, EKIP-4-K et Lamivudine.^{19,20}.

CONCLUSION

Cette étude a été l'occasion de quantifier et de visualiser un problème récurrent en pédiatrie : la mauvaise acceptabilité des comprimés chez les jeunes enfants. L'utilisation de ces formulations chez ces enfants est due à la rareté actuelle des formes galéniques adaptées dans les hôpitaux. Lorsqu'elles sont disponibles, le recours aux préparations liquides orales est une alternative courante à la SODF, dans le but de faciliter l'administration des médicaments. Cependant, des recherches et des développements supplémentaires sont nécessaires pour fournir aux jeunes enfants des formulations adaptées à leur âge. En attendant la mise en œuvre de directives internationales visant à résoudre ce problème au niveau industriel, les équipes médicales peuvent désormais rechercher, avec l'aide des pharmaciens cliniques locaux, des alternatives galéniques ou thérapeutiques déjà sur le marché. En dernier recours, des protocoles validés doivent être établis pour toute modification inévitable de la forme galénique afin de garantir la sécurité et l'efficacité du traitement.

La non-observance médicamenteuse est l'une des plus grandes causes d'échec thérapeutique. La relation entre l'appétence et l'acceptabilité des médicaments est aussi importante que l'efficacité et l'innocuité des thérapeutiques.

Cette étude a été l'occasion de quantifier et de visualiser un problème récurrent en pédiatrie : la mauvaise acceptabilité des comprimés chez les jeunes enfants. Lorsqu'elles sont disponibles, le recours aux préparations orales liquides est une alternative courante aux comprimés, dans le but de faciliter l'administration des médicaments.

Les problèmes d'acceptabilité semblent être principalement dus à la rareté des formulations adaptées aux enfants. En attendant la mise en œuvre de directives internationales visant à traiter ce problème au niveau industriel, on a essayé à travers cette étude de sensibiliser aux problèmes potentiels liés aux modifications de comprimés, afin, de rechercher des alternatives galéniques ou thérapeutiques, voire soutenir le développement de formulations pédiatriques extemporanées pour les médicaments clés sans alternative aux comprimés.

RESUME

Résumé

Titre : Facteurs Influçant l'acceptabilité des comprimés en pédiatrie

Auteur : Omar ELHAMDAOUI

Afin d'étudier les facteurs influçant l'acceptabilité des médicaments utilisés en pédiatrie, une étude observationnelle a été menée à l'hôpital d'enfant CHU de Rabat.

En utilisant une approche multivariée intégrant les nombreux aspects de l'acceptabilité, les données ont été recueillies pour 570 prises de médicaments chez des patients jusqu'à l'âge de 16 ans, puis analysés par une méthode d'analyse multivariée (Analyse des Correspondances Multiples).

Les comprimés semblaient bien acceptés chez les enfants de plus de 6 ans, mais étaient écrasés/dissous pour 90 % pour les enfants âgés de 3 à 5 ans, et 100 % pour les enfants de moins de 3 ans. De plus, la dose prescrite n'a été entièrement prise que pour 52% et 16% de ces jeunes enfants, respectivement.

Malgré cela, les comprimés ont représenté 24% des évaluations chez les enfants de 3 à 5 ans et 20% chez les nourrissons et les jeunes enfants. Les préparations liquides orales semblaient mieux acceptées que les comprimés chez les enfants d'âge préscolaire, mais pas chez ceux de moins de 3 ans. Dans l'ensemble, ces résultats soulignent le manque d'alternatives adaptées aux plus jeunes enfants.

Mots clés : Enfant – acceptabilité – comprimés

Abstract

Title: Factors Influencing the Acceptability of Tablets in Pediatrics

Author : Omar ELHAMDAOUI

To investigate the factors influencing the acceptability of drugs used in pediatrics, an observational study was conducted at the CHU children's hospital in Rabat.

Using a multivariate approach incorporating many aspects of acceptability, data were collected for 570 drug intakes in patients up to the age of 16 years and then analyzed by a multivariate analysis method (Multiple Correspondence Analysis).

The tablets appeared to be well accepted in children over 6 years of age, but were crushed/dissolved for 90% of children aged 3 to 5 years, and 100% for children under 3 years of age. In addition, the prescribed dose was taken completely for only 52% and 16% of these young children, respectively.

Nevertheless, tablets accounted for 24% of evaluations in children aged 3 to 5 years and 20% in infants and young children. Oral liquid formulas appeared to be better accepted than tablets in preschoolers, but not in children under 3 years of age. Overall, these results highlight the lack of suitable alternatives for younger children.

Keywords : Child - acceptability – tablets

ملخص

العنوان : العوامل المؤثرة في قبول الأقراص في طب الأطفال

المؤلف: عمر الحمدوي

من أجل دراسة العوامل التي تؤثر على قبول الأدوية المستخدمة في طب الأطفال ، أجريت دراسة قائمة على الملاحظة في مستشفى الأطفال بالرباط.

باستخدام نهج متعدد المتغيرات يدمج العديد من جوانب المقبولية ، تم جمع البيانات لـ 570 تناولاً للأدوية في المرضى حتى سن 16 عامًا ، ثم تم تحليلها باستخدام طريقة تحليل متعددة المتغيرات (تحليل المراسلات المتعددة)

بدأت الأقراص مقبولة بشكل جيد لدى الأطفال فوق سن 6 سنوات ، ولكن تم سحقها / حلها بنسبة 90٪ للأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3-5 سنوات ، و 100٪ للأطفال دون سن 3 سنوات . علاوة على ذلك ، تم تناول الجرعة الموصوفة بالكامل فقط لـ 52٪ و 16٪ من هؤلاء الأطفال الصغار على التوالي

على الرغم من ذلك ، استحوذت الأقراص على 24٪ من التصنيفات لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 3-5 سنوات و 20٪ عند الرضع والأطفال الصغار . يبدو أن المستحضرات السائلة التي يتم تناولها عن طريق الفم مقبولة بشكل أفضل من الأقراص لدى أطفال ما قبل المدرسة ، ولكن ليس لدى الأطفال دون سن 3 سنوات . بشكل عام ، تسلط هذه النتائج الضوء على عدم وجود بدائل مناسبة للأطفال الأصغر سنًا

الكلمات المفتاحية: طفل - قبول - أقراص

REFERENCES

- (1) Sam, T.; Ernest, T. B.; Walsh, J.; Williams, J. L.; Initiative, E. P. F. A Benefit/Risk Approach towards Selecting Appropriate Pharmaceutical Dosage Forms—An Application for Paediatric Dosage Form Selection. *Int. J. Pharm.* **2012**, *435* (2), 115–123.
- (2) Robinson, C. A.; Siu, A.; Meyers, R.; Lee, B. H.; Cash, J. Standard Dose Development for Medications Commonly Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* **2014**, *19* (2), 118–126.
- (3) Use, C. for M. P. for H. *European Medicines Agency. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use: EMA; CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.*
- (4) van Riet-Nales, D. A.; Sundberg, K.; de Boer, A.; Hirschlerova, B. Developing Patient-centric Medicines for Older People: Reflections from the Draft EMA Paper on the Pharmaceutical Development of Medicines for Use in the Older Population. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *86* (10), 2008–2013.
- (5) Ranmal, S. R.; O’Brien, F.; Lopez, F.; Ruiz, F.; Orlu, M.; Tuleu, C.; Walsh, J.; Liu, F. Methodologies for Assessing the Acceptability of Oral Formulations among Children and Older Adults: A Systematic Review. *Drug Discov. Today* **2018**, *23* (4), 830–847.
- (6) Vallet, T.; Ruiz, F.; Lavarde, M.; Pensé-Lhéritier, A.-M.; Aoussat, A. Standardised Evaluation of Medicine Acceptability in Paediatric Population: Reliability of a Model. *J. Pharm. Pharmacol.* **2018**, *70* (1), 42–50.
- (7) Ruiz, F.; Vallet, T.; Pensé-Lhéritier, A.-M.; Aoussat, A. Standardized Method to Assess Medicines’ Acceptability: Focus on Paediatric Population. *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, *69* (4), 406–416.
- (8) Peng, D.; Yi, Z.; Cheng Lv, J.; Xiang, Y. A Stable MCA Learning Algorithm. *Comput. Math. with Appl.* **2008**, *56* (4), 847–860.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.camwa.2008.01.016>.
- (9) Abdi, H.; Valentin, D. Multiple Correspondence Analysis. *Encycl. Meas. Stat.* **2007**, *2* (4), 651–657.
- (10) Vallet, T.; Elhamdaoui, O.; Berraho, A.; Cherkaoui, L. O.; Kriouile, Y.; Mahraoui, C.;

- Mouane, N.; Pense-Lheritier, A.-M.; Ruiz, F.; Bensouda, Y. Medicines Acceptability in Hospitalized Children: An Ongoing Need for Age-Appropriate Formulations. *Pharmaceutics* **2020**, *12* (8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080766>.
- (11) Milani, G.; Ragazzi, M.; Simonetti, G. D.; Ramelli, G. P.; Rizzi, M.; Bianchetti, M. G.; Fossali, E. F. Superior Palatability of Crushed Lercanidipine Compared with Amlodipine among Children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2010**, *69* (2), 204–206.
- (12) Thomson, S. A.; Tuleu, C.; Wong, I. C. K.; Keady, S.; Pitt, K. G.; Sutcliffe, A. G. Minitablets: New Modality to Deliver Medicines to Preschool-Aged Children. *Pediatrics* **2009**, *123* (2), e235–e238.
- (13) Fabiano, V.; Mameli, C.; Zuccotti, G. V. Paediatric Pharmacology: Remember the Excipients. *Pharmacol. Res.* **2011**, *63* (5), 362–365.
- (14) Pelco, L. E.; Kissel, R. C.; Parrish, J. M.; Miltenberger, R. G. Behavioral Management of Oral Medication Administration Difficulties among Children: A Review of Literature with Case Illustrations. *J. Dev. Behav. Pediatr.* **1987**.
- (15) Lajoinie, A.; Henin, E.; Kassai, B. Oral Formulation of Choice for Children. *Arch. Pediatr. organe Off. la Soc. Fr. Pediatr.* **2015**, *22* (8), 877–885.
- (16) Breikreutz, J. European Perspectives on Pediatric Formulations. *Clin. Ther.* **2008**, *30* (11), 2146–2154.
- (17) Lottmann, H. Comparison of Two Sublingual Types of Desmopressin in 6-Year-Old and More Children with Primary Nocturnal Enuresis. About an International Randomized Cross-over Study. *Prog. en Urol. J. L'association Fr. D'urologie la Soc. Fr. D'urologie* **2009**, *19* (2), 132–138.
- (18) Ivanovska, V.; Rademaker, C.; van Dijk, L.; Mantel-Teeuwisse, A. K. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics* **2014**, *134* (2), 361–372.
- (19) Iwai, N. Drug Compliance of Children and Infants with Oral Antibiotics for Pediatric Use. *Pediatr. Int.* **1997**, *39* (1), 132–142.
- (20) Organization, W. H. Fabrication de Comprimés et de Solutions Orales À Base de Zinc: Directives À l'intention Des Responsables de Programmes et de l'industrie Pharmaceutique. **2008**.
- (21) Ricci, B. M. Bridging Studies in Support of Oral Pediatric Formulation Development.

Int. J. Pharm. **2013**, 457 (1), 323–326.

- (22) Isik, B.; BAYGIN, Ö.; Bodur, H. Effect of Drinks That Are Added as Flavoring in Oral Midazolam Premedication on Sedation Success. *Pediatr. Anesth.* **2008**, 18 (6), 494–500.

ANNEXE

Questionnaire : Acceptabilité des médicaments dans la population pédiatrique

1. Le patient ?
2. Garçon Fille
3. Age ?..... Poids ?.....kg

4. Le patient est il traité avec ce mdt pour la 1^{ère} fois ?
5. Oui
6. Non : le patient prend ce mdt :
7. Occasionnellement
8. Depuis moins de 1 mois
9. Depuis 1 mois ou plus
10. Depuis 3 mois ou plus
11. Depuis 1 an ou plus

12. Le médicament
13. 1.....
14. 2.....
15. 3.....

16. Unité : Kg ml mg
cuillère
17. Ce Mdt doit être pris au cours d'un repas ?
18. 1. Oui Non
19. 2. Oui Non

20. Quel est la durée du traitement ?
21. Moins de 2 semaines (nbre/j ...)
22. Entre 2 semaine et 1 mois
23. Plus d'un mois
24. Plus de 3 mois

25. Pour quelle indication thérapeutique ce mdt est prescrit ?.....

26. Qui s'est occupé de la préparation de mdt ?
27. Le patient
28. Un aidant (parent, personne de l'entourage...)
29. Un professionnel de santé

30. Qui s'est occupé de l'administration du mdt ?
31. Le patient
32. Un aidant (parent, personne de l'entourage...)
33. Un professionnel de santé

34. A quelle moment de la journée la prise du mdt a-t-elle lieu ? :
35. petit dej matinée dej après midi
dîner soirée au coucher nuit



- 36.
37. Quel a été le résultat de la prise de mdt ?
38. Toute la dose prescrite a été prise
39. Une partie de la dose prescrite a été prise
40. La dose prescrite n'a pas été prise

41. Quel a été le temps préparation de la dose Minutes Secondes
42. Quel a été le temps d'administration de la dose Minutes Secondes
43. Quelles méthodes ont été utilisées pour permettre la prise du mdt(cocher aucune, une ou plz cases) ?
44. La dose prescrite a dû être ...
45. Prise en plz parties
46. Modifiée avant l'administration
47. Mélangée dans un boisson ou un aliment
48. Administrée en utilisant un dispositif non fourni avec le mdt
49. Administrée par une voie autre que celle prévue par la notice

50. Le patient a du...
51. Prendre une boisson ou un aliment pour masquer le gout ou avaler plus facilement
52. Se voir promettre une récompense
53. Etre obliger voire forcer
54. Autre

55. Se prepare facilement
56. Pas du tout d'accord
57. Plutôt pas d'accord
58. Plutôt d'accord
59. Tout à fait d'accord

60. S'adminstre facilement
61. Pas du tout d'accord
62. Plutôt pas d'accord
63. Plutôt d'accord
64. Tout à fait d'accord

65. Avez-vous des remarques complémentaires sur la préparation et l'administration de ce mdt ?.....