

Date document : 30/09/2021  
 Direction : Europe et Innovation (DEI)  
 Pôle : Guichet Innovation et Orientation et essais précoces  
 Personne en charge : Sylvie BENCHETRIT  
 Numéro du document : 2021\_08\_04\_CR\_CSP\_Pédiatrie

### Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du 8 avril 2021 de 14h00 à 18h30, par audiovisioconférence (contexte de pandémie du COVID-19)

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
	<b>CSP Pédiatrie _ 9</b>		
<b>I a</b>	<b>Approbation CR CSP pédiatrie 30 Novembre 2020 – OJ 8 avril 2021 et conflits d'intérêts – Prochaines dates CSP pédiatrie 2021</b>	Pour information	Non
<b>I b</b>	<b>Informations publiées :</b> - Vitamine D - Volumes sanguins	Pour information	Non
<b>II</b>	<b>Violet de Gentiane</b> : projet du point d'information dans le cadre de l'allaitement maternel - Rappel contexte - Projet de communication	Pour information / avis	Non
<b>III</b>	<b>Exposition médicamenteuse de la population pédiatrique française</b> - Présentation de l'étude Epiphare - Questions	Pour information / discussion	Non

<b>IV</b>	<b>Révision règlement pédiatrique :</b> - Retour réunions EU, date du projet attendu	Pour information	Non
<b>V</b>	<b>Point sur le covid-19 :</b> - Epidémiologie chez l'enfant de la Covid-19 ; long covid-19 ; variants - Retour PDCO et PIPs en prévention et en thérapie: vaccins, immunoglobulines, antiviraux - Discussion PIP daclatasvir (RO7496998, AT-527)	Pour information / discussion	Non
<b>VI</b>	<b>PIPs autres, avril questions cliniques PDCO (Fr rapporteurship):</b> - Zibotentan - Dapagliflozin propanediol : dérogation et besoin médical (Chronic Kidney Disease - Astra Zeneca) - Pamrevlumab (Duchenne - FibroGen) - Vatiquinone (Friedrich - PTC) - Ravulizumab (Aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder - Alexion)	Pour discussion	Non
	<b>Conclusion – Tour de table</b> Sujets du prochain CSP (faisabilité – réseaux pédiatriques ; revue Duchenne)	Pour information	Non

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
<b>Membres du CSP</b>			
BENSMAN Albert	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CORNU Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAOUD Patrick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DURRMEYER Xavier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KAGUELIDOU Florentia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN THE TICH Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEAU-VINCENT Fabienne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLOIN Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROT-LABARTHE Sonia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
RUBIO-GRIFFET Amandine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> (avis en amont)
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VERGELY Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Membres ANSM</b>			
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Référent pédiatrie Direction DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Chef de pôle Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconférence	Absent /excusé
	Pôle 3		
LE An	Déléguée scientifique Direction des Métiers Scientifiques		
FAIDI Souad	Chef de projet Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL-KHOURY Joëlle	Référent clinique, bénéfice / risque Direction des Autorisations	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GAILLOT Alix	Stagiaire Direction DEI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAINÉ Marion	EPIPHARE	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Ce CSP pédiatrie s'est tenu dans des conditions particulières, par audiovisioconférence (via zoom), suite à la pandémie du COVID-19.**

## **Ib - informations publiées :**

### **- Vitamine D**

#### **Références documentaires**

Point d'information, lien « <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Vitamine-D-chez-l-enfant-recourir-aux-medicaments-et-non-aux-complements-alimentaires-pour-prevenir-le-risque-de-surdosage> »

#### **Introduction**

Un point sur les retombées Presse de la communication effectuée par l'ANSM est présenté. Malgré une large diffusion du Point d'information, des cas de surdosage à la vitamine D chez des enfants ayant reçus des compléments alimentaires sont encore observés.

## **Retour du CSP**

---

Le CSP souhaite que le Point d'information soit relayé vers les PMI et les CRPV

### **- Volumes sanguins**

#### **Références documentaires**

- Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique
- Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

#### **Présentation**

- "Point d'information: volumes sanguins"

## Retour du CSP

---

Point d'information faisant suite à la publication au JORF des arrêtés du 17/02/2021 modifiant l'annexe 2 relative au volume maximal de prélèvement sanguin pouvant être réalisé pour les besoins d'une RIPH2 et RIPH3. Les volumes maximaux mentionnés s'accordent désormais avec les recommandations européennes.

Pour rappel, la problématique avait fait l'objet d'une discussion en CSP en date du 25 novembre 2019.

La présentation a appelé les points suivants :

- Les volumes indiqués sont applicables à des sujets ayant une volémie normale et sont peut-être trop importants dans le cas contraire ; il est rappelé que ce critère est généralement pris en compte dans l'éligibilité des participants,
- Les prélèvements liés au soin doivent rester prioritaires par rapport à ceux effectués dans le cadre de la recherche ; si les volumes indiqués pour la recherche ne permettent pas d'effectuer l'ensemble des analyses prévues, une hiérarchisation est à prévoir,
- L'automatisation des analyses nécessite la prise en compte d'un volume de prélèvement minimal sans lequel l'analyse ne pourra être conduite ; une sensibilisation des laboratoires serait utile sur le sujet afin que les bons de demandes d'analyse indiquent le volume minimal nécessaire,
- L'importance de considérer dans une recherche, en sus des volumes, le nombre de prélèvements réalisés et les conditions dans lesquelles ils sont effectués (voies d'abord,...).

## II – Violet de Gentiane : projet du point d'information dans le cadre de l'allaitement maternel

### - Rappel contexte

### - Projet de communication

Direction concernée	DMS
Traitement des DPI	Non applicable (préparation)

### Présentation

- « Préparations à base de Violet de Gentiane et candidoses mammaires  
Rappel du contexte »

### Présentation de la problématique

- Des préparations à base de violet de gentiane (ou chlorure de methylrosanilinium) en solution éthanolique à 1% sont réalisées sans prescription dans le traitement des candidoses mammaires.
- Après évaluation des pratiques et du risque potentiellement cancérigène de la substance, il apparaît que les préparations aqueuses à des concentrations inférieures à 0,00165 pour cent *m/m* et pour un traitement de courte durée peuvent être utilisées en deuxième intention (voir PJ - rapport du CRPV de LYON de juin 2018 - CR des groupes de travail grossesse et allaitement du 21 juin 2018 et Pédiatrie du 8 octobre 2018 et du 11 mars 2019).

- Un projet de recommandation est proposé. Il précise :
  1. usage en deuxième intention après les spécialités disponibles et adaptées
  2. obligation de prescription médicale pour une durée de traitement de moins de 7 jours non renouvelable
  3. solvant aqueux dans un flacon de 60ml maximum, sans éthanol
  4. concentration de violet de gentiane ne dépassant pas 1,65 **mg** pour cent grammes de solvant (0,00165 pour cent *m/m*)
  5. administration déconseillée chez la femme enceinte.

## Avis du CSP

---

Les membres donnent leur accord de principe sur le projet de recommandation et proposent de consulter en plus de la SFN, les réseaux de périnatalité PMI et le collège national des sages-femmes avant la diffusion.

### III – Exposition médicamenteuse de la population pédiatrique française

#### - Présentation de l'étude Epiphare

#### - Questions

Direction concernée	EPIPHARE/ CRESS ( EPOPé, umr 1153 Inserm)
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

#### Présentation

- « Exposition médicamenteuse de la population pédiatrique française »

#### Présentation de la problématique

- Les équipes EPIPHARE et EPOPé ont réalisé une étude descriptive nationale des **prescriptions pédiatriques ambulatoires (PPA)** récentes (2018-2019) en France et les ont comparées avec celles de 2010-2011.
- Parmi les 14 510 023 enfants et adolescents résidant en France en 2018-2019, la prévalence moyenne annuelle des PPA était de 857‰ enfants et adolescents. La plupart des classes thérapeutiques prescrites étaient des analgésiques (643‰), des antibiotiques (405‰), des corticoïdes nasaux (328‰), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (244‰), des anti-histaminiques (246‰) et des corticoïdes systémiques (210‰). Les PPA diminuaient plus l'âge augmentait, de 976‰ pour les nourrissons à 782‰ pour les adolescents. Les enfants de moins de 6 ans étaient nettement plus exposés que les plus âgés aux corticoïdes inhalés (RP=3,06), aux céphalosporines (RP=3,05) et aux corticoïdes systémiques (RP=2,11). La prévalence des PPA était légèrement plus élevée en 2018-2019 qu'en 2010-2011 (RP=1,04), avec des augmentations marquées pour les antiémétiques (RP=1,84), la vitamine D (RP=1,49), les inhibiteurs de la pompe à protons (RP=1,42), les contraceptifs systémiques (RP=1,24) et les corticoïdes nasaux (RP=1,21), et des baisses pour les agents propulsifs/prokinétiques (RP=0,09), les AINS (RP=0,73) et les antibiotiques systémiques (RP=0,88).

- Les PPA sont restés à un niveau très élevé en France et comparativement aux autres pays européens, au cours de la décennie 2010-2019, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans, avec de rares améliorations pour certaines classes thérapeutiques.

### Questions posées

- 30% des enfants de moins de 6 ans reçoivent au moins une prescription de corticoïdes systémiques en France dans l'année (et 20% des enfants de moins de 18 ans) en médecine ambulatoire. Hormis l'asthme et certaines maladies spécifiques nécessitant un recours aux corticoïdes systémiques, quelles sont les causes d'une prévalence de prescription si élevée en France ? Cette prévalence étant 10 fois supérieure à celle de plusieurs voisins européens.
- Quelles sont les raisons d'une faible prescription de psychotropes en France par rapport aux autres pays à économie avancée (notamment par rapport aux autres pays européens)

### Avis du CSP

---

Les membres constatent la sur-prescription des médicaments en France, en particulier des plus jeunes enfants pour les prescriptions en ambulatoire. Il est remarqué la gratuité des médicaments prescrits en France, contrairement à d'autres pays en Europe et dans le monde.

Différentes mesures réglementaires pourraient être envisagées. Cependant, il est souligné que certaines recommandations pour une meilleure prise en charge thérapeutique des enfants ont été déjà discutées dans des précédents Groupes de Travail Pédiatrie de l'agence, mais perçues comme moins efficaces voire moins accessibles ou plus contraignantes. Ainsi, les solutions physiologiques en dosettes - non remboursées - pour nettoyer le nez sont à d'avantage privilégiées vs l'utilisation fréquente et rapide de corticostéroïdes nasaux. Les antibiotiques sont encore trop fréquemment prescrits pour des infections virales en France (cf articles de N Trinh, J Cohen), bien qu'ils n'aient aucune efficacité sur ce pathogène. Cependant, il faut prendre en compte les reports de prescription potentiels, comme celle constatée entre certains anti-émétiques. Les Inhibiteurs de la Pompe à Proton semblent être prescrits en France chez les très jeunes enfants comme anti-reflux, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires. Les corticostéroïdes systémiques semblent très utilisés en France pour les otites séromuqueuses. De plus, certaines spécialités sont moins représentées en France comparativement à d'autres pays, ce qui pourrait expliquer en partie par exemple que les psychotropes soient moins prescrits.

Des actions de communications permettraient de promouvoir les bonnes pratiques thérapeutiques, alertant sur le mésusage des médicaments. Ces actions d'information pourraient concerner le grand public et les différentes sociétés savantes en pédiatrie, ainsi qu'en médecine générale ou dans certaines spécialités, compte-tenu des différents types de prescripteurs possibles en France, qui amène à une hétérogénéité de la prise en charge en pédiatrie. Il est noté l'importance de l'automédication, parfois supérieure dans d'autres pays (par exemple en Allemagne). Il faudrait cibler ces communications également en fonction des effets indésirables graves potentiels répertoriés des utilisations hors-AMM (cf. travaux de l'équipe des CHUs de Lyon et de Debré). A noter l'habitude des parents dont 90% attendraient un médicament à la fin d'une consultation médicale.

### IV – Révision règlement pédiatrique :

#### - Retour réunions EU (PDCO, STAMP), date du projet attendu

<b>Direction concernée</b>	<b>DPAI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

### Présentation

- « Revision of the Paediatric Regulation & Orphan »

## Avis du CSP

---

Point d'information faisant suite aux discussions au PDCO de novembre et décembre de 2020, où les commentaires du CSP ont été transmis, ainsi qu'aux discussions sur la définition des maladies orphelines, avec la proposition des membres français du SAWP/PDCO/COMP au STAMP Q1 2021, d'élargir la définition uniquement basée sur de l'épidémiologique (incidence, prévalence) pour intégrer la sévérité de la maladie et les alternatives thérapeutiques.

Il est discuté la situation actuelle de médicaments de maladies orphelines avec une AMM récemment octroyée mais avec des aspects à renforcer. Ceux-ci sont onéreux, mais parfois peu efficaces pour le patient (et les parents), compte tenu de la sévérité de la maladie. Les échelles cliniques doivent permettre de mesurer un bénéfice clinique pour le patient et sa famille. De plus, l'AMM conditionnelle octroyée dans un délai court impose une sécurité à long terme à bien étudier. Enfin, dans des maladies rares complexes avec un phénotype qui évolue, il n'est pas certain que le bénéfice clinique soit le même à tous les différents stades de la maladie, à mieux caractériser, afin que le médecin puisse prendre une décision éclairée objective, qui puisse être argumentée pour chacun de ses patients et leurs parents et compte tenu d'autres éléments tels le diagnostique ou l'appareillage. Paradoxalement, la difficulté de rendre accessible des formulations pédiatriques adaptées à un prix raisonnable, pour des médicaments qui sont déjà utilisés hors-AMM, avec risque de mésusage ou une difficulté d'administration pour les l'enfant dans des maladies chroniques, est soulignée.

### V - Point sur le covid-19 :

#### - Epidémiologie chez l'enfant de la Covid-19

<b>Direction concernée</b>	<b>DPAI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

#### Présentations

- Résultats préliminaires Dominique Ploin
- « Notes PIP 2963 RO7496998 (AT-527) Antiviral covid-19\_D30 » Sylvie Benchetrit

#### Présentation de la problématique générale


Contexte de pandémie de la COVID-19, informations actualisées liées au PDCO.

**Information de l'étude en cours au SARS-Cov-2** « *Dynamique de contamination au SARS-Cov-2 chez des enfants et adultes* » de Dominique Ploin, Anne Ploin et Victorine Hutin, patients de l'hôpital Femme Mère Enfant (HFME) Hospices Civils de Lyon

Face aux conséquences psychologiques, sociales (violences) et scolaires au premier plan chez l'enfant, le rôle de contamineur de l'enfant est investigué, car il pourrait ne pas être le principal réservoir humain (≠ VRS et grippe).

Etude réalisée à partir d'une série consécutive de 24 cas pédiatriques avec 48 témoins adultes appariés en 2020.

Les résultats principaux sont qu'une large majorité des enfants (87%, 23 des 24 enfants) sont contaminés par des adultes, et que les adultes sont à 95% contaminés par des adultes.



Le déficit d'apprentissage dans la phase de développement cognitif chez l'enfant est souligné, tout comme l'importance des interactions avec d'autres enfants, ainsi que la maltraitance. La fermeture des établissements scolaires comme mesure limitative de transmission du virus, entre autres, est donc à étudier avec précaution.

La prochaine étape est celle des patients infectés avec les variants émergents en France en 2021 du SARS-Cov-2.

#### **IV – PIPs avril PDCO (Fr rapporteurship) questions cliniques :**

Les dossiers PIP 1<sup>e</sup> tour (questions cliniques) ont été discutés :

- 1) Zibotentan - Dapagliflozin propanediol : dérogation et besoin médical (Chronic Kidney Disease - Astra Zeneca)
- 2) Pamrevlumab (Duchenne - FibroGen)
- 3) Vatiquinone (Friedrich - PTC)
- 4) Ravulizumab (Aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder - Alexion)

Ces dossiers sont discutés au niveau européen, avec le résultat final du débat rendu public par l'Agence Européenne du Médicament