

## Compte-rendu

Date document : 29/11/2022  
 Direction : Europe et Innovation (DEI)  
 Pôle : Guichet Innovation et Orientation et essais précoces  
 Personne en charge : Sylvie BENCHETRIT  
 Numéro du document : 2022\_novembre \_28\_CR\_CSP\_Pédiatrie

### Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du 28 novembre 2022 - 14h à 17h30, en présentiel ou  
audiovisioconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
	1		
I	<b>Approbation CR CSP pédiatrie du 30 mai 2022</b> - Conflits d'intérêts - Prochaine date CSP 1 Q 2023 - Introduction de la directrice DEI Valérie Denux	Pour information	Non
II	<b>Tension d'approvisionnement pour l'amoxicilline et l'acide clavulanique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etat des lieux, actions actuelles : bon usage, bonnes pratiques</li> <li>- Question des alternatives : autres molécules et/ou utilisation en pédiatrie de formules adultes</li> <li>- Question : comment faciliter le diagnostic étiologique des infections respiratoires en ambulatoire ? (ex. du modèle du TROD pour les angines)</li> </ul>	Pour information / discussion	Non

III	<b>Préparation magistrale : Avis Julep gommeux</b>	Pour information / discussion	Non
IV	<b>Retour de la table ronde de « Giens » pédiatrie</b>	Pour information	Non
V	<b>Kit pédiatrie</b> - Fiche développement et maturation chez l'enfant	Pour information / discussion	Non
VI	<b>Point PIPs – PDCO</b> - BI 764198: Traitement du syndrome néphrotique cortico-résistant - Trimodulin (human Igs) : Traitement du COVID-19 sévère - BLU-5937 : Traitement de la toux chronique réfractaire	Pour information/ discussion	Non
VII	<b>Conclusion – Tour de table</b>	Pour information	Non

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconfé- rence	Présent à l'ANSM	Absent /excusé
<b>Membres du CSP</b>				
BENSMAN Albert	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOUCHANA Laurent	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAOUD Patrick	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DURRMEYER Xavier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KAGUELIDOU Florentia	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN THE TICH Sylvie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PINEAU-VINCENT Fabienne	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PORTEFAIX Aurélie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLOIN Dominique	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PROT-LABARTHE Sonia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERU-GAILLARD Hélène	Membre représentant des associations patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre représentant des associations patients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Expert auditionné</b>				
COHEN Robert	Président du GPIP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert ponctuel</b>				
BERTHAUD Romain	Néphrologue à l'hôpital Necker	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Membres ANSM</b>				
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio- visioconfé- rence	Présent à l'ANSM	Absent /excusé
	Référent pédiatrie Direction Europe et Innovation		<input checked="" type="checkbox"/>	
SCHURTZ Camille	Cheffe de pôle GIO Direction Europe et Innovation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DENUX Valérie	Directrice Direction Europe et Innovation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> introduction	<input type="checkbox"/>
CHU Céline	Evaluatrice clinique pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DHANANI Alban	Directeur adjoint Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BARIL Laurence	Cheffe de Pôle Maladies infectieuses et émergentes Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PELLANNE Isabelle	Evaluatrice clinique Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RAKOTONDRAINIPIANA Maheniasy	Evaluatrice clinique Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice pharmacovigilance Direction Médicale Médicaments 2			
FORNACCIARI Roxane	Evaluatrice clinique Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
YOUDARENE Rym	Référent métier Défaut qualité et rupture de stock Direction de l'Inspection	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALEC Laurence	Evaluatrice scientifique pharmacopée Direction des Métiers Scientifiques	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLUE Delphine	Evaluatrice Erreurs médicamenteuses Direction Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## II – Tension d'approvisionnement pour l'amoxicilline et l'acide clavulanique

<b>Directions concernées</b>	<b>DMM2, DI, DEI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

### Présentation

- Pr Robert Cohen, Président du GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) et du Conseil National Professionnel de Pédiatrie, présente des propositions élaborées par le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP), l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA) et la Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), pour le traitement de pathologies infectieuses courantes, face aux fortes tensions d'approvisionnement des formes orales des spécialités à base d'amoxicilline .
- Les recommandations de l'ANSM « Amoxicilline : des recommandations pour contribuer à garantir la couverture des besoins des patients », à destination des médecins, des pharmaciens ainsi que des patients et parents, mises en ligne sur son site le 18/11/2022 sont également présentées (<https://ansm.sante.fr/actualites/amoxicilline-des-recommandations-pour-contribuer-a-garantir-la-couverture-des-besoins-des-patients>).
- Un état des lieux sur les stocks des spécialités à base d'amoxicilline fait l'objet d'une présentation.

## Avis du CSP

---

Les membres du CSP constatent que :

- Sur la base de la présentation du Pr Robert Cohen, les prescriptions des formes pédiatriques concernent surtout l'amoxicilline et l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique : ces deux antibiotiques représentaient, avant la pénurie, 60 à 75 % des prescriptions en médecine de ville.

Les antibiotiques sont majoritairement prescrits chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Ceux-ci constituent la cible prioritaire pour l'utilisation des présentations orales sous forme liquide car étant les plus adaptées.

Les prescriptions « enfants » représenteraient environ un tiers de celles des « adultes ».

- La limitation de la durée de traitement à 5 jours dans la plupart des pathologies infectieuses courantes, telle que proposée par le GPIP, permet de délivrer un seul flacon quand la forme suspension buvable est disponible, ou en cas d'indisponibilité des formes pédiatriques une seule boîte de 6 comprimés dispersibles d'amoxicilline dosés à 1 gramme pour traiter par exemple une angine avec un [test rapide d'orientation diagnostique](#) (TROD) à streptocoque bêta-hémolytique du groupe A (SGA) positif chez un enfant entre 3 à 10 ans, une otite chez un enfant entre 6 mois et 2 ans. Cette mesure représenterait environ 10% de la consommation « adulte ».

En outre, la dispensation à l'unité chaque fois que possible serait à prioriser.

- Une prescription différée d'antibiotiques de 36-48h après consultation médicale lorsque le diagnostic est incertain, telle que proposée par le GPIP notamment pour les otites, est soutenue. Cette recommandation permet de réserver la prescription d'emblée aux formes compliquées et/ou très symptomatiques. Toutefois, les membres du CSP remontent les difficultés pour obtenir un rendez-vous chez un médecin. A noter, certains membres des sociétés savantes ont manifesté auprès la DGS leurs réserves par rapport à la réalisation des TROD SGA en pharmacie chez les enfants de moins de 10 ans sans visite préalable chez un médecin avec les arguments suivants : un enfant fébrile doit être examiné par un médecin ; on ne peut se contenter d'un TROD SGA afin de décider ou non d'une antibiothérapie ; si le médecin ne peut faire le TROD SGA lors de la visite médicale, le pharmacien peut le réaliser et ne délivrer l'antibiotique que si le résultat du TROD SGA réalisé à l'officine est positif.

- Il est rappelé la consommation importante d'antibiotiques en France. Afin de sécuriser au mieux la situation et garantir la couverture des besoins des patients, les règles de bon usage des antibiotiques ont été rappelées dans les recommandations ANSM publiées sur son site le 18.11.2022. Il est noté que des propositions des Sociétés Savantes identifiant des alternatives à l'amoxicilline en suspension buvable, ont été finalisées et sont disponibles sur le site de l'ANSM actualisé le 08/12/2022 (action après cette réunion du CSP pédiatrie).

L'intérêt de mesures plus coercitives que la diffusion de recommandations est souligné par des membres du CSP afin de préserver en particulier les formes adaptées (suspensions buvables) pour les plus jeunes enfants. A ce titre les Références Médicales Opposables sont citées, avec une interrogation sur la possibilité d'adapter au contexte actuel cette « ancienne » mesure.

Il est souligné que les médecins généralistes et les chirurgiens-dentistes en tant que principaux prescripteurs d'antibiotiques, sont à sensibiliser aux recommandations émises dans ce contexte. Il est rappelé que des formes orales autres que les suspensions buvables plutôt destinées à l'adulte (comprimés, gélules, etc..) font également l'objet de tension.

Les membres du CSP soulignent également :

-Les difficultés d'administration de l'amoxicilline après une préparation sous forme liquide réalisée à partir d'un comprimé dispersible dosé à 1 gramme. Pour que des doses appropriées puissent être administrées aux plus jeunes enfants, il est proposé la dispensation systématique par les pharmaciens d'une seringue orale graduée en mL afin de mesurer correctement de petits volumes ( $\leq 10$  ml) à partir de la solution préparée par les parents. Ceci a pour objectif de réduire le risque d'erreurs liées aux difficultés de préparation et d'administration par les parents d'une telle solution buvable.

- Leurs préoccupations sur des alternatives prescrites. Dans le cadre de la prise en charge d'infections urinaires, a été identifiée l'utilisation de fluoroquinolones en présentations buvables alors que l'antibiogramme n'identifie pas cette famille d'antibiotiques comme la seule option thérapeutique. Cette situation soulève une préoccupation majeure sur le respect du bon usage des fluoroquinolones au regard de la problématique de l'antibiorésistance, et du risque potentiel d'effets indésirables parfois graves et invalidants liés à l'utilisation de ces antibiotiques. A ce titre, il est rappelé que les fluoroquinolones, qui peuvent être indispensables dans le traitement de certaines infections, ne doivent être prescrites qu'après avoir soigneusement évalué leurs bénéfices au regard de leur profil de sécurité d'emploi. Voir le dossier thématique sur les fluoroquinolones mis en ligne sur le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques/fluoroquinolones>).

- Leurs préoccupations pour certaines maladies sévères/chroniques pour lesquelles il serait utile de disposer de façon prioritaire des présentations buvables (eg drépanocytose, splénectomie, aplasie prolongée).

- A partir d'une présentation pharmaceutique destinée à l'adulte, la possibilité pour les pharmaciens d'officine de réaliser une préparation sous forme liquide permettant une administration aux jeunes enfants est discutée.

- L'intérêt d'identifier des spécialités adaptées aux jeunes enfants qui seraient disponibles en Europe mais non en France.

- Une surveillance sur des iatrogénies liées aux ruptures de stock de spécialités est conduite par les centres régionaux de pharmacovigilance, avec l'étude CIRUPT afin d'identifier les signaux associés à ce contexte de pénurie.

### III – Préparation magistrale : Avis Julep gommeux

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI, DMS, DMM2</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

#### Présentation

Remontée d'un effet indésirable grave chez un nourrisson de 5 semaines suite à l'ingestion d'une préparation magistrale de « Julep gommeux à l'eau de chaux ». La formule a été réalisée avec de l'eau de chaux (hydroxyde de calcium) et non du carbonate de calcium, ce qui a conduit à l'EI.

Aucun autre EI a été signalé dans la base de pharmacovigilance.

Demande d'avis aux membres du CSP pédiatrie sur la nécessité d'inscrire cette préparation au Formulaire national de la Pharmacopée française. Pour cela, une confirmation du caractère indispensable de cette préparation est nécessaire.

## Avis du CSP

---

Les membres du CSP ne rapportent pas l'utilisation de cette préparation magistrale en milieu hospitalier et officinal, qui ne semble pas voir d'intérêt thérapeutique mais plutôt correspondre à d'anciennes pratiques. Compte-tenu de l'absence de données d'efficacité et de sécurité pertinentes du Julep gommeux au carbonate de calcium, le bénéfice de ce produit ne peut être déterminé. Son caractère indispensable ne peut donc pas être confirmé. Ils concluent sur l'absence de nécessité d'inscrire une monographie de julep gommeux au carbonate de calcium dans le Formulaire national Pharmacopée ni de communiquer afin de ne pas promouvoir l'usage de cette préparation.

### IV – Retour de la table ronde de « Giens » pédiatrie

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

#### Présentation par Florentia KAGUELIDOU

Les nouveaux ateliers de Giens annuels, à partir de 2022, représentent un espace de réflexion sur des sujets d'actualité en lien avec les produits de santé (tables rondes). Les participants proviennent, selon les possibilités, de l'ensemble des acteurs identifiés (académique, institutionnel et industriel ; sans financement privé) à niveau national.

La table ronde 5 « Développement des médicaments en pédiatrie : enjeux et leviers » a regroupé 21 membres, autour de 3 thématiques, discutées entre mars et juin 2022 :

- 1) Développement pédiatrique des nouveaux médicaments
- 2) Problématique des médicaments prescrits hors-AMM
- 3) Développement des formulations adaptées à la pédiatrie

Les conclusions sont la nécessité d'interactions synergiques et responsables des différents partenaires, une organisation à optimiser les structures/réseaux existants de recherche pédiatrique et la valorisation du développement des nouvelles formulations orales.

## Avis du CSP

---

Non applicable.

### V – Kit pédiatrie

<b>Directions concernées</b>	<b>DEI</b>
<b>Traitement des DPI</b>	Non applicable (dossier thématique)

#### Présentation

- Origines et objectifs du projet kit pédiatrie : kit de formation à destination des évaluateurs de l'ANSM (qualité, pré-clinique et clinique): informer sur les spécificités de la population pédiatrique, harmoniser les pratiques à l'ANSM, former en continu nos évaluateurs ainsi que de disposer d'un support permettant d'optimiser l'évaluation de données pédiatriques.

Une nouvelle fiche sur le développement physiologique et la maturité des organes chez l'enfant est présentée aux experts du CSP. Cette fiche présente l'impact de ces paramètres sur l'évaluation des données pédiatriques.

## **Avis du CSP**

---

Les membres du CSP reconnaissent l'intérêt du projet cependant ils soulèvent la difficulté de regrouper de manière simple un ensemble de caractéristiques de la population pédiatrique. Il est noté que les données chez l'enfant et l'adolescent sont réactualisées régulièrement, il est donc difficile de les valider régulièrement par les experts du CSP au vue de l'évolution parfois rapide de ces informations, outre l'importance de cette revue, provenant de sources diverses.

Les membres du CSP suggèrent :

- De simplifier les informations transmises afin de pouvoir les actualiser et valider
- L'ajout d'une section sur la maturation des systèmes hématologique et immunitaire chez l'enfant
- L'ajout d'une section sur le développement moteur de l'enfant et des critères d'évaluation clinique liés au développement neurocognitif de l'enfant (avec des échelles standardisées si pertinent)

L'élaboration d'une nouvelle fiche sur les échelles de qualité de vie est également recommandée. Par ailleurs, la possibilité d'une publication valorisant ce travail de synthèse utile est soulevée.

## **V – Points PIPs – PDCO**

*Des dossiers PIPs (questions cliniques) ont été discutés brièvement :*

- *Derivative of 6-(piperidine-1-carb...) : treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome*
- *Trimodulin (human Igs) : treatment of COVID-19*
- *BLU-5937 : treatment of Refractory Chronic Cough*

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