

Date document : 12/05/2023
 Direction : Europe et Innovation (DEI)
 Pôle : Guichet Innovation et Orientation et essais précoces
 Personne en charge : Sylvie BENCHETRIT
 Numéro du document : 2023_mars_06_CR_CSP_Pédiatrie

Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du 06 mars 2023 - 14h à 17h30, audiovisioconférence

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
I	<ul style="list-style-type: none"> - Approbation CR CSP pédiatrie du 28 novembre 2022 - Conflits d'intérêts - Renouvellement des membres du CSP du 6 mars au 9 avril 2023 	Pour information	Non
II	<p>Tension d'approvisionnement pour l'amoxicilline et l'acide clavulanique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Question : Prévion des infections respiratoires (virales et ou bactériennes) à venir au printemps 2023 et pour la saison hivernale 2023-2024 - Ceci afin de permettre une meilleure anticipation des besoins nationaux globaux dont les formes pédiatriques : <ul style="list-style-type: none"> o en paracétamol o en amoxicilline/acide clavulanique et autres antibiotiques 	Pour information / discussion	Non

III	Mésusage du médicament en pédiatrie Présentation de signalements de mésusage de trois classes médicamenteuses en pédiatrie (IPP, psychotropes et corticoïdes par voie nasale) <ul style="list-style-type: none"> - Question 1 : quelles sont selon vous les remontées de terrain sur ces mésusages ? - Question 2 : quelles sont les autres classes médicamenteuses potentiellement concernées par un mésusage pédiatrique ? Quelles classes considérez-vous prioritaires pour la mise en place d'actions de prévention du mésusage ? - Discussion : pistes de réflexion pour l'élaboration d'une cartographie de risque de mésusage en pédiatrie (facteurs de risque) ? 	Pour information / discussion	Non
IV	Révision de la guideline EMEA « investigation of medicinal products in the term and preterm neonate » <ul style="list-style-type: none"> - Rappels du contexte : présentation de la guideline initiale et du concept paper publiés par l'EMA/PDCO - Présentation du mode opératoire et appel à participation - Question : suggestions sur la révision de cette guideline ? 	Pour information	Non
V	Point PIPs – PDCO <ul style="list-style-type: none"> - EMEA-003396-PIP01-23 : néphropathie à IgA - Guideline EMEA épilepsie / EMEA-002563-PIP02-19-M02 : crise d'épilepsie focale et crises tonico-cloniques généralisées primaires 	Pour information / discussion	Non
VI	Conclusion – Tour de table	Pour information	Non

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
Membres du CSP			
CHOUCHANA Laurent	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERTHAUD Romain	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERU-GAILLARD Hélène	Membre représentant associations patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre représentant associations patients	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Par audio-visioconférence	Absent /excusé
PORTEFAIX Aurélie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert auditionné			
Bonnot Olivier	Pédo-psychiatre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expert ponctuel			
LEBLANC Claire	Pédiatre Infectiologue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUNG Camille	Pédiatre Gastroentérologue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Réfèrent pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHU Céline	Evaluatrice clinique pédiatrie Direction Europe et Innovation	<input checked="" 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"/>
POROKHOV Béatrice	Conseillère Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SACCAL-DIAB Dahlia	Référente usage non conforme Direction de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEGUINES Catherine	Cheffe de Pôle Régulation des flux psychotropes et stupéfiants Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUEBER Stéphanie	Evaluatrice pharmacovigilance Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRIN Marion	Evaluatrice pharmacovigilance Direction Médicale Médicaments 2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II – Tension d’approvisionnement pour l’amoxicilline et l’acide clavulanique

Directions concernées	DMM2, DEI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

- Les données de Santé Public France datées du 01 mars 2023 sont présentées. Il est observé :
 - une stabilisation des indicateurs est observée pour la Covid-19 et la bronchiolite (néanmoins Mayotte et La Réunion sont toujours en phase épidémique pour la bronchiolite)

- une stabilité de la majorité des indicateurs de la grippe tous âges confondus en ville et à l'hôpital (virus de type B/Victoria majoritaire en ville, mais persistance des virus de type A, 11 régions sur 13 toujours en phase épidémique, en Outre-mer: Antilles et Guyane toujours en épidémie)

Parmi les 4 années pré-covid-19, les données de vente en Europe indiquent essentiellement une augmentation des ventes en officines de Novembre à Février d'amoxicilline et acide clavulanique qui se prolonge en mars 2017-2018. Concernant la période 2022-2023, un pic de vente a été observé dès octobre 2022. Il est toutefois précisé que ces données de vente concernent les populations adulte et pédiatrique. Il est proposé que les laboratoires doivent prévoir les stocks de la saison hivernale 2023-2024 en fonction des ventes de l'année 2017-2018 (proxy pre-Covid-19) et 2022-2023 (post-Covid-19). Enfin, il est une nouvelle fois souligné que les laboratoires doivent respecter le respect du stock minimal de deux mois pour ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Avis du CSP

Concernant les antibiotiques, les membres du CSP :

- rappellent que l'amoxicilline et l'association amoxicilline/acide clavulanique sont les médicaments de première ligne dans 70 à 80% des infections bactériennes en pédiatrie (incluant les infections respiratoires, rénales et cutanées), l'accès à ces médicaments est donc essentiel,
- recommandent que les mécanismes de surveillance des stocks doivent être mis en place pour l'ensemble des antibiotiques pour éviter un effet domino (et compte tenu de la saisonnalité des infections concernées),
- n'observent pas d'indicateurs (indirects ou directs) suggérant une recrudescence printanière des cas d'infections printanières,
- constatent un « changement épidémiologique » en cours post-Covid-19 : une saison des bronchiolites et de la grippe a été observée précocement en 2022. Aussi, des formes cliniques d'intensité sévère telles que des infections à Streptocoque A sévères et des otites bactériennes ultrarésistantes ont été observées dans la pratique et pouvant expliquer une demande forte en antibiotiques très tôt à l'automne 2022,
- rappellent, d'une part, les situations de mésusage pouvant entraîner une surconsommation des antibiotiques, et, d'autre part, remarquent les efforts des cliniciens dans la réduction des prescriptions ces dernières années,
- recommandent de rappeler aux patients que les antibiotiques ne sont pas indiqués dans les infections virales et de promouvoir auprès des médecins et des pharmaciens, l'intérêt de l'utilisation du test d'orientation rapide (TROD) de l'angine à streptocoques A,
- suggèrent de lier les chiffres de vente officines avec des données cliniques des prescripteurs (pédiatres, médecins généralistes et ORLs),
- rappellent l'importance d'une prescription de posologie adéquate en tenant compte des différentes formulations pédiatriques et des durées de traitement,
- soulignent le risque d'infections sévères décapitées (ex. méningites) en cas de rupture de traitement et de survenue d'antibio-résistance,
- rappellent les risques liés aux associations amoxicilline et corticoïdes et liés à l'automédication (une délivrance des antibiotiques à l'unité pourrait faire réduire ce risque),
- recommandent d'étudier les consommations des antibiotiques des autres pays, pour mieux cerner les particularités de la France et en prenant en compte les différents prescripteurs (pédiatres, médecins généralistes et ORLs).

Concernant le paracétamol, les membres du CSP rappellent que le paracétamol est une molécule antalgique majeure pour les enfants et les adultes. Au vu des chiffres de ventes officinales, ils soulignent également que la formulation à 500 mg doit être privilégiée par rapport à la forme 1g surtout pour les enfants de 10 à 15 ans mais aussi pour les adultes.

III – Mésusage du médicament en pédiatrie

Directions concernées	DEI, SURV, DMM2
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

Pour rappel, le mésusage est l'usage intentionnel d'un médicament à but thérapeutique et inapproprié au regard des connaissances scientifiques. Les signalements de mésusage issus de la littérature et de la base nationale de pharmacovigilance ont été présentés pour trois classes médicamenteuses en pédiatrie : les inhibiteurs de pompes à protons, les corticoïdes par voie nasale et les psychotropes. Il est toutefois noté que ces signalements de mésusage et les effets indésirables susceptibles d'être liés à ces mésusages peuvent être sous notifiés car basés sur une notification spontanée.

Avis du CSP

Les membres du CSP confirment la difficulté d'identifier les effets indésirables liés à une situation de mésusage et notamment dans les trois classes médicamenteuses soulevées.

Mésusage des IPP

Dr. Camille Jung, expert ponctuel, confirme une augmentation de l'utilisation volontaire inappropriée et hors AMM des IPP en France chez l'enfant ces 20 dernières années à l'hôpitalⁱ et en ambulatoireⁱⁱ. Elle ajoute, qu'en pratique clinique, il est fréquent (de façon empirique, non chiffrée) de recevoir en consultation des nourrissons < 12 mois avec un RGO ou des troubles fonctionnels digestifs à type de colique du nourrisson ; pour lesquels, des IPP, essentiellement de l'ésooméprazole, ont été prescrits, pour des périodes en général de quelques semaines. Les IPP commercialisés n'ayant pas d'AMM avant 12 mois et le RGO non compliqué (remontée du contenu gastrique dans l'œsophage) n'étant pas une indication au traitement par IPP chez le nourrisson, il s'agit de mésusage. S'ajoutent des situations moins simples pour le clinicien lorsque le nourrisson ne finit pas ses biberons, boit lentement avec des interruptions, avec des doutes sur la croissance, etc. Ces signes font partie des signes d'alerte (« red flags ») d'un reflux compliquéⁱⁱⁱ mais sont des signes cliniques très généraux, peu spécifiques et parfois mal analysés. Par ailleurs, les reflux compliqués (GERD-GastroEsophageal Reflux Disease) du nourrisson sont peu fréquents au regard de la fréquence du RGO simple (jusqu'à 60% des nourrissons). Certains autres usages chez le nourrisson de moins de 12 mois (ex : atrésie de l'œsophage, malaise sur reflux notamment chez les prématurés, oesophagite prouvée, etc.) restent bien entendu des indications qui sortent de la situation de mésusage et sont à discuter au cas par cas. En conclusion, elle rappelle que le traitement du RGO non sévère n'est pas thérapeutique ; que le changement de lait est à privilégier et que les effets indésirables à long terme sont mal connus chez le nourrisson (notamment liés à la modification du microbiote). Enfin, elle souligne le risque d'une médiatisation d'effets secondaires liés aux IPP qui sont de fait plus nombreux de par l'augmentation de leur utilisation, ce qui risque de conduire des familles à refuser le traitement lorsque leur enfant rentre dans des indications formelles.

Les membres du CSP,

- considèrent leur utilisation trop importante en première ligne dans le reflux-gastro œsophagien chez l'enfant
- rappellent l'importance d'un diagnostic d'un RGO sévère basé sur la sémiologie et la courbe de poids
- rappellent les effets indésirables connus des IPP, et, aussi, les atteintes graves (ex. DRESS)
- relèvent dans leur pratique des indications non justifiées (infections ORL à répétition, en association avec la corticothérapie).

Note post-réunion : Nexocet (oméprazole) en suspension buvable a une AMM chez les enfants de plus d'1 mois dans le traitement des RGO avec un avis favorable au remboursement de la commission de transparence aux traitements des RGO pathologiquesⁱⁱⁱⁱ chez les enfants de plus de 1 mois. Il n'est actuellement pas commercialisé. Des recommandations de l'HAS dans le traitement symptomatique du RGO de l'enfant de moins d'1 an et de plus d'1 an ont été publiéesⁱⁱⁱⁱ.

Mésusage des corticoïdes par voie nasale

Les membres de CSP soulignent l'utilisation peu documentée de ces substances dans le traitement des infections ORL à répétition en association avec les IPP. Toutefois, l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes seuls en vue d'une désinflammation des muqueuses en alternative de l'intervention chirurgicale est reconnu.

Mésusage des psychotropes

Pr. Olivier Bonnot de la Société Française de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent et Disciplines Associées (SFPEADA) confirme une proportion importante de hors-AMM justifié. A ce jour, il existe en effet très peu de développement de médicaments pédiatriques par les industriels, et, très peu de recommandations en France sur l'usage des psychotropes et chez l'enfant en particulier. Ainsi, la SFPEADA a développé un site d'aide à la prescription pour l'ensemble des praticiens rappelant notamment les règles de prescription pour un médicament ainsi que les modalités de surveillance, les effets indésirables et les informations à donner aux parents.

En pratique, les traitements médicamenteux utilisés en psychiatrie concernent majoritairement les antipsychotiques (dans le traitement schizophrénie, les troubles bipolaires et le syndrome de Gilles de la Tourette). Pr. Olivier Bonnot relève une prescription importante en hors-AMM des anti-psychotiques de 1^{ère} génération tels que la rispéridone et la cyamémazine qui possèdent des indications pédiatriques. Un développement d'anti-psychotiques de nouvelle génération est très attendu pour répondre à ce besoin médical.

Enfin, le Pr. Olivier Bonnot souligne la nécessité cruciale de la mise en place d'une surveillance métabolique (glycémie, bilan lipidique) chez l'enfant du fait du risque du de syndrome métabolique lié à une utilisation des antipsychotiques. Certains anti-psychotiques induisent également une hyperprolactinémie chez l'enfant pouvant conduire à une diminution de la formation osseuse et nécessitant de supplémenter en vitamine D.

Les membres du CSP reconnaissent qu'il existe un besoin médical dans le traitement des maladies psychiatriques chez l'enfant compte-tenu du peu de médicaments pédiatriques disponibles sur le marché.

Autre classe médicamenteuse concernée par un mésusage

Il est rappelé la consommation importante d'antibiotiques en France, dont la pertinence pose parfois question en pratique courante. L'intérêt de mesures plus contraignantes 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 en cas de rupture d'approvisionnement.

Critères pour l'élaboration d'une cartographie de risque de mésusage en pédiatrie

Les membres du CSP considèrent que les critères suivants sont à prendre en compte dans l'élaboration d'une cartographie de risque de mésusage en pédiatrie : l'âge, le poids (bien que corrélé à l'âge, le poids est un motif de mésusage lorsque la formulation n'est pas adaptée), la liste des médicaments les plus prescrits en pédiatrie, la capacité de déglutition, l'usage de dispositifs telles que les sondes nasogastriques (problèmes de biodisponibilité et d'interactions médicamenteuses).

IV – Révision de la guideline EMEA « investigation of medicinal products in the term and preterm neonate »

Directions concernées	DEI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

Présentation

- Rappels du contexte : présentation de la guideline initiale de recommandations de développement thérapeutique chez le nouveau-né, puis du « concept paper » ensuite indiquant la nécessité de sa réactualisation, suite à l'expérience acquise par le PDCO, les deux documents sont publiés par l'EMA.
- Présentation de la proposition du plan de la réactualisation ainsi que du mode opératoire.
- Appel à participation avec un sous-groupe du CSP dédié, plus particulièrement concernant les aspects de surveillance et de dose initiale, qui seront de nouveaux items rajoutés.

Avis du CSP

Non applicable

V – Point PIPs – PDCO

Directions concernées	DEI
Traitement des DPI	Non applicable (dossier thématique)

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

- EMEA-003396-PIP01-23 : néphropathie à IgA
- Guideline EMEA épilepsie / EMEA-002563-PIP02-19-M02 : crise d'épilepsie focale et crises tonico-cloniques généralisées primaires.

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

ⁱ Arnoux A, Bailhache M, Tetard C, Rebouissoux L, Clouzeau H, Lamireau T, Enaud R. Proton pump inhibitors are still overprescribed for hospitalized children. Arch Pediatr. 2022 May;29(4):258-262

ⁱⁱ Taine M, Offredo L, Dray-Spira R, Weill A, Chalumeau M, Zureik M. Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study: Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019. Lancet Reg Health Eur. 2021 Jun 7;7

ⁱⁱⁱ Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Mar;66(3):516-554

ⁱⁱⁱⁱ Avis CT Nexocet https://www.has-sante.fr/jcms/p_3344840/fr/nexocet-omeprazole-ulcere-et-reflux-gastro-oesophagien