

Date document : 03/12/2019  
 Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation (DPAI)  
 Pôle Politiques publiques et Process Innovation  
 Modérateur : Sylvie BENCHETRIT  
 Numéro du document : 2019\_11\_25\_CR\_CSP\_Pédiatrie

### Comité scientifique permanent « Pédiatrie »

Séance du mardi 25 novembre 2019 de 14h00 à 18h00

Points	Sujets abordés	Action	Liens DPI
1.	<b>CSP Pédiatrie</b>		
1.1	<b>Présentation des nouvelles instances</b>	Pour information	Non
1.2	<b>Point sur le règlement intérieur et les déclarations publiques d'intérêt</b>	Pour information	Non
1.3	<b>Approbation du compte-rendu de la séance du GT du 17 juin 2019</b>	Pour avis	Non
1.4	<b>Problématique des prélèvements sanguins en recherche</b>	Pour avis	Non
1.5	<b>Utilisation des AINS et infections en pratique clinique</b>	Pour avis	Non
1.6	<b>Présentation du règlement pédiatrique européen, du Comité Pédiatrique (PDCO) et des Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs)</b>	Pour information	Non

Nom des participants	Statut	Présent	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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DE CARLI Emilie	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/> <b>TC</b>	<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"/>
RUBIO-GRIFFET Amandine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SPITZ Marie-Aude	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TARRAL Eliane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET-SALVETAT Isabelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERGELY Catherine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JONVILLE Bera	Expert CRPV	<input checked="" type="checkbox"/> <b>TC</b> (sujet AINS)	<input type="checkbox"/>
MICALLEF Joëlle	Expert CRPV	<input checked="" type="checkbox"/> <b>TC</b> (sujet AINS)	<input type="checkbox"/>
<b>Membres ANSM</b>			
SCHURTZ Camille	Cheffe de Pôle Politiques publiques et Process Innovation Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENCHETRIT Sylvie	Modérateur – secrétaire Réfèrent pédiatrie Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EL KHOURY Joëlle	Réfèrent évaluation clinique Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU-TAAM Malak	Evaluatrice PV Direction SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUEHO Sylvain	Chef de pôle Direction NEURHO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GREGORIOU Anna	Interne Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JUMEAU Céline	Evaluatrice Direction DPAI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DAVESNE Lucie	Evaluatrice Direction DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FLUKIGER Laurence	Evaluatrice Direction DAJR	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VILAIN Caroline	Evaluatrice Direction GENER	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Problématiques des prélèvements sanguins en recherche

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

### Références documentaires

- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population (Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use) - 2008
- Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors (Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use) - 18.09.2017
- Blood sample volumes in child health research: review of safe limits. Stephen RC Howie. Bull World Health Organ 2011;89:46–53
- Arrêtés du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° et au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique
- Arrêté du 05 avril 2016 fixant les critères de sélection des donneurs de sang

### Présentation de la problématique

Discussion autour des différents textes réglementaires et recommandations en vigueur relatifs aux prélèvements de volume sanguins, leurs différences, et les implications afférentes dans le cadre des recherches cliniques.

### Questions posées

- Faut-il préciser les volumes sanguins de soin en plus de ceux pour les besoins de la recherche dans les arrêtés du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° et au 3° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique ?
- Pour les recherches de catégorie 1, quelles justifications seraient acceptables en cas de déviation des recommandations européennes (1% du volume sanguin total par prélèvement et 3% toutes les 4 semaines) ?

### Avis du CSP

---

#### Question 1

L'option retenue par le comité est de ne faire figurer au niveau des arrêtés du 12 avril 2018 que les volumes de prélèvement liés à la recherche :

- en se basant sur les recommandations européennes (1% du volume sanguin total par prélèvement et 3% du volume sanguin total sur une période de 4 semaines)
- en ne précisant pas le taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement
- en indiquant une valeur seuil à ne pas dépasser pour les poids > 70 kg équivalente à celle prévue dans les recommandations européennes pour un poids de 70 kg (i.e. 56ml par prélèvement et 168ml sur une période de 4 semaines)

Il est par ailleurs indiqué l'importance des mesures d'évitement de la douleur, des micro-méthodes et techniques d'optimisation des soins. Il est rappelé la nécessité de justifier les prélèvements à réaliser et de minimiser le nombre de tentatives pour poser les voies d'abord.

## Question 2

Les justifications devraient prendre en compte le type de population concerné par la recherche et le type de pathologie (maladie rare, état sévère,...). Il est indiqué que les techniques de modélisation PK sont par ailleurs de plus en plus adaptées aujourd'hui, permettant ainsi de limiter le nombre de prélèvements sanguins nécessaires. Il est également possible de prioriser les prélèvements.

## Utilisation des AINS et infections en pratique clinique

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

### Références documentaires

- « *List of Questions to PDCO with background* » : liste des questions posées par le PRAC au PDCO fin octobre, avec l'historique - contexte synthèse qui pose la problématique-
- Présentation du Rapporteur au PRAC au PDCO fin octobre, en support : « *List of questions regarding signal ibuprofen/ketoprofen and exacerbation of serious infections* »
- Signal envoyé par la France au PRAC « *19415\_PV signal AINS FR April2019* »
- Rapport d'expertise présenté en comité technique de pharmacovigilance le 26/3/2019 « *V11 rapport ains 2018 28 février(1)\_2* »

### Présentation de la problématique

Présentation de l'enquête nationale « AINS et infections bactériennes graves » par le Dr AP Jonville-Bera (Centre Régional de Pharmacovigilance de Tours), avec le Pr J Micaleff (Centre Régional de Pharmacovigilance de Marseille) en téléconférence, qui a abouti au lancement par la France d'un signal européen validé par le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA). Ce signal européen a un périmètre plus restreint que l'enquête nationale puisque focalisée sur ibuprofène et kétoprofène.

A la suite de l'évaluation de ce signal par le Rapporteur Européen (Danemark), le PRAC a sollicité fin octobre 2019 l'avis du Comité pédiatrique (PDCO) de l'EMA sur des questions concernant particulièrement la pratique clinique et le niveau d'information des professionnels sur les AINS en pédiatrie ainsi que des questions concernant un AINS utilisé en néonatalogie (NB : les documents et questions sont donc rédigés en anglais, excepté le rapport initial de l'enquête nationale présentée en comité technique de pharmacovigilance le 26/3/2019, en français).

### Questions posées par le PRAC

- **clinical NSAIDs**

1. *What is the common clinical knowledge regarding worsening of infections during NSAID treatment?*
2. *How are children with infections, and treated with NSAIDs, managed and monitored in clinical practice?*
3. *Which advice should be given to the caregivers before or while taking NSAIDs, in order to minimise the risks, especially considering that some of NSAIDs are available without prescription? (e.g. when the patients should seek medical advice or need to stop treatment)*

4. Could further recommendations to minimise the risk of worsening infections (to be labelled in the NSAIDs product information) support the adequate use of NSAIDs in children?

- **Specific questions related to Pedea**

1. What is your opinion of the potential for Pedea, as an NSAID, to exacerbate infections?
2. Given the existing recommendation in the Pedea SmPC, what implications in practice does the presence of infection in a preterm neonate, who requires treatment for haemodynamically significant PDA, have for the use of Pedea currently (for example, with regard to treatment initiation and/or intensified monitoring)?
3. What is your view of the value of informing physicians caring for preterm newborn infants with haemodynamically significant PDA that Pedea potentially could exacerbate infections, including complications of varicella?
4. In your view, would the information that Pedea potentially could exacerbate infections warrant further recommendations in relation to use in preterm neonates (beyond the current recommendation to use with caution in the presence of infection and the existing contraindication in life-threatening infection)?
5. How would this impact care of preterm newborn infants with haemodynamically significant PDA?

## Avis du CSP

---


Le contexte français a été discuté, avec un état des lieux présenté par les CRPV (présentation « AINS et infections bactériennes graves »), puis la procédure européenne en cours est exposée, avec mentions des pratiques cliniques différentes selon les pays, parfois faibles utilisateurs des AINS, et des libellés de médicaments différents à travers l'Europe, en particulier sur les mentions entre infections bactériennes et utilisation d'AINS.

Les membres du CSP pédiatrie constatent que le niveau de connaissance des AINS concernant le traitement des infections en France est variable (hôpital/ ambulatoire, professionnels de santé/ patients ou parents), aboutissant à une hétérogénéité des pratiques. Par ailleurs, la contre-indication à la varicelle est souvent connue.

Il est ainsi discuté de la banalisation des AINS en France qui conduit à une surconsommation de ces produits, principalement dans un contexte d'automédication, et de leurs conséquences. Afin de limiter les risques liés à l'utilisation de ces produits, les membres du CSP sont informés que l'ANSM a mis en place plusieurs mesures d'information des patients et de limitation de la consommation, notamment par la décision de retrait du libre accès de ces produits, effective à partir de début 2020 ; ces médicaments sont par ailleurs toujours soumis à prescription médicale facultative, et donc peuvent être disponibles sans ordonnance auprès du pharmacien.

Cependant, reprenant les conclusions avancées lors de la discussion par le CRPV (mais non reprises dans le signal européen), certains membres du CSP évoquent la possibilité d'aller plus loin pour l'ANSM et de restaurer la prescription médicale obligatoire pour ces produits. Il est mentionné par l'ANSM que, bien que les CPD soient de compétence nationale, une telle décision ne pourrait se faire en dehors de tout contexte européen.

En ce qui concerne l'indication de ces produits, il est rappelé que les AINS ne sont pas les médicaments de première intention pour le traitement de la douleur et de la fièvre, qui reste le paracétamol. La problématique provient de l'automédication et de prescription ne respectant pas les recommandations actuelles. Dans les situations cliniques pouvant nécessiter d'utiliser un co-traitement (paracétamol + AINS), comme les convulsions fébriles ou les fièvres fortes de l'enfant, les AINS peuvent avoir leur place, ponctuellement. Il est important de respecter une durée d'utilisation la plus courte possible



(parfois en prise unique, ou durant les 24 premières heures en monothérapie, voire jusqu'à 2-3 jours discuté en cas de fièvre), à la dose inférieure, en respectant les intervalles de prise. Par ailleurs, d'autres mesures élémentaires d'hygiène utiles méritent d'être rappelées, comme l'hydratation. Cependant, même dans ce contexte, l'origine de l'infection doit être prise en compte, une surveillance clinique par le praticien doit être réalisée dès que la fièvre se prolonge, afin de permettre une prise en charge adéquate, et éviter les complications qui peuvent être graves. Par ailleurs, la question de disposer d'alternatives thérapeutiques aux AINS se pose, avec un profil bénéfique : risque adéquat, avec un niveau d'information suffisant. Il est de plus remarqué que les AINS peuvent être utiles pour traiter des douleurs chroniques, qui représentent une situation clinique distincte, où le traitement est connu, et le niveau de risque différent.

Au final, en réponse aux questions posées au PDCO, une approche pragmatique qui dépend du contexte clinique de chaque patient est discutée par le comité. C'est cette approche qui sera relayée comme position française auprès du PDCO. De même il sera fait mention du relais par le pharmacien des informations de bon usage à communiquer aux patients et aux parents par le médecin et le pharmacien (doses, intervalle entre les prises, durée du traitement, mesures hygiéno-diététiques) comme mesure devant permettre une utilisation adéquate des AINS.

Concernant l'utilisation du Pedea chez les nouveau-nés prématurés, il est noté que l'indication est spécifique, avec une prise en charge dans un centre clinique dédié, par des spécialistes en néonatalogie, au fait des recommandations européennes / nationales en vigueur. Il ne semble donc pas nécessaire d'informer d'avantage les praticiens ou de rajouter des recommandations. Position française du CSP également à partager au PDCO.