

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 17 septembre 2020
Par Mlle Caroline DELATTRE**

**La réglementation des médicaments
pédiatriques, de l'adoption du règlement
européen de 2006 à nos jours**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Eric SERGHERAERT, professeur en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse et assesseur : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Membre extérieur : Madame le Docteur Adeline FONTAINE, pharmacien d'officine remplaçante à Boulogne-sur-Mer.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Al- bert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale

M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Madame le Docteur Hélène LEHMANN pour sa disponibilité et ses nombreux conseils.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur Eric SERGHE-RAERT qui me fait l'honneur de présider mon jury de soutenance.

Je tiens à témoigner en outre ma gratitude à Madame Adeline FONTAINE qui avec enthousiasme a bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

Je dédie cette thèse :

A mes parents qui m'ont toujours soutenue et épaulée.

A mon frère Bertrand et à mes sœurs Marie et Sophie pour avoir toujours été là pour moi.

A Bastien pour sa présence et sa patience à mes côtés.

Aux amis de la faculté de pharmacie qui m'ont accompagnée durant ces années de pharmacie : Sophie, Marie, Charlotte, Maxime, Romain, Kevin.

A mes très chères amies de toujours : Claire, Mab, Marie.

A mes amis.

Table des matières

Remerciements	13
Table des illustrations	17
Table des abréviations	19
Introduction.....	21
I.Le besoin d'une réglementation spécifique pour les médicaments pédiatriques	23
A. L'évolution de la pharmacie.....	23
B. Les caractéristiques de la population pédiatrique.....	25
1. Chez le nourrisson.....	26
2. Chez l'enfant	27
C. La pharmacologie chez l'enfant.....	27
1. Pharmacocinétique.....	27
2. Pharmacodynamie.....	33
D. Rareté des médicaments pédiatriques	34
1. Conséquences de l'utilisation hors-AMM.....	34
2. Etude clinique et point de vue éthique d'une population vulnérable	35
E. Place des préparations magistrales en pédiatrie.....	40
II.L'application du Règlement n° 1901-2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.....	45
A. Elaboration du règlement pédiatrique.....	45
1. Objectifs de ce règlement.....	45
2. Champs d'application du règlement	46
B. Incitations et contreparties.....	47
1. Incitations	47
2. Contreparties.....	47
3. Médicaments couverts par un brevet ou un CCP	49
4. Médicaments orphelins destinés à un usage pédiatrique	50
C. Des accompagnements pour favoriser le développement et l'accessibilité des médicaments pédiatriques	50
D. Le Plan d'Investigation Pédiatrique : PIP.....	51
E. Le Comité Pédiatrique de l'agence européenne des médicaments : PDCO	55
F. Comparaison des règlements européen et américain	56
III.Etude d'un médicament bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché en vue d'un usage pédiatrique : Slenyto®.....	61
A. Le besoin médical identifié	61
1. Le syndrome de Smith-Magenis.....	61
2. Les troubles du spectre autistique.....	62

B.	La mélatonine comme traitement de l'insomnie chez les enfants âgés de 2 ans et plus, atteints de troubles du spectre autistique et/ou d'un syndrome de Smith-Magenis.....	65
1.	Action de la mélatonine	65
2.	La place de la mélatonine dans la stratégie thérapeutique.....	68
3.	La population cible.....	72
C.	La stratégie de développement du médicament Slenyto®	73
1.	La raison de la demande de procédure « PUMA ».....	73
2.	Le plan d'investigation pédiatrique	74
3.	Le développement clinique du médicament	77
4.	La forme pharmaceutique et la formulation pédiatrique.....	80
D.	L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique	81
1.	La procédure de demande de « PUMA »	81
2.	Une « PUMA » pour Slenyto®.....	84
3.	Le plan de gestion des risques	86
4.	Le bilan pour le laboratoire	88
	Conclusion.....	89
	Bibliographie.....	91

Table des illustrations

Figure 1 : schéma de l'estomac et de ses actions (11).....	28
Figure 2 : Effet de premier passage hépatique (12)	29
Figure 3 : Le remboursement des préparations magistrales (16)	43
Figure 4 : 3 cas de figures pour l'obtention de données d'utilisation en pédiatrie (24)	50
Figure 5 : Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique (27)	54
Figure 6 : Composition du Comité Pédiatrique (31).....	56
Figure 7 : Comparaison des points clés de la réglementation des Etats-Unis et de l'Union Européenne concernant le développement d'un médicament pédiatrique (34)	60
Figure 8 : Glande pinéale dans le cerveau (37).....	65
Figure 9 : Pharmacocinétique de la mélatonine (38)	66
Figure 10 : Structure de la mélatonine (41)	67
Figure 11 : Synthèse de la mélatonine (42).....	67
Figure 12 : Cycle du sommeil (46).....	70
Figure 13 : Spécialité Circadin® (47).....	72
Figure 14 : Spécialité Slenyto® (48).....	73
Figure 15 : Mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique de la mélatonine approuvées par l'EMA (56)	76
Figure 16 : (38).....	77
Figure 17: Procédure d'évaluation pour une procédure centralisée (66)	82

Table des abréviations

ADME	Absorption – Distribution – Métabolisme - Elimination
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médicale Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BPCA	<i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CCPPRB	Comités Consultatifs de Protections des Personnes en matière de Recherche Biomédicale
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CPP	Certificat Complémentaire de Protection
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Enpr-EMA	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</i>
FDAMA	<i>Food and Drug Administration Modernization Act</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IUPAS	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
PAH	Acide para amino hippurique
PDCO	<i>Paediatric Committee</i>
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PREA	<i>Pediatric Research Equity Act</i>
PUMA	<i>Paediatric-Use Marketing Authorization</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMR	Service Médical Rendu
TED	Troubles Envahissants du Développement
TSA	Trouble du spectre autistique

UE

Union Européenne

Introduction

Aujourd'hui, les enfants sont soignés par des médicaments pédiatriques spécifiques présentant des garanties de qualité, d'efficacité, et de sécurité suffisantes. Cependant cela n'a pas toujours été le cas, et date uniquement d'une quinzaine d'années.

Avant la mise en place du règlement pédiatrique, il n'y avait pas d'études spécifiques donc les enfants utilisaient des médicaments hors-AMM. Les médecins prescrivaient sur la base de l'expérience et non sur la base d'études cliniques. Les médicaments n'étaient donc pas spécialement adaptés aux enfants.

La majorité des médicaments étaient destinés aux adultes, car les études pré-cliniques et cliniques étaient effectuées pour cette catégorie de personnes. A une époque, on qualifiait « *les enfants comme étant des adultes miniatures* », c'est-à-dire que sur la base de l'adulte, on adaptait la posologie du médicament en fonction du poids et de l'âge de l'enfant. Or les caractéristiques physiologiques et le métabolisme varient avec l'âge. De graves conséquences sont apparues suite à cette absence d'études cliniques. Si le médicament était administré en surdosage, cela pouvait entraîner des effets indésirables graves et à l'inverse, s'il était sous dosé, il pouvait ne pas être suffisamment efficace.

Pourquoi une absence de médicaments pédiatriques ?

C'était d'abord une question d'éthique : on pensait qu'on devait protéger les enfants contre les études cliniques. Depuis, il y a eu une évolution, les enfants sont soignés avec des médicaments spécifiques.

Pour des questions économiques, les laboratoires pharmaceutiques n'avaient pas d'intérêt à investir dans la recherche des médicaments pédiatriques. En effet, la population pédiatrique est très hétéroclite, cette population comprend les nourrissons mais également les adolescents, or le métabolisme et la physiologie diffèrent d'un nourrisson à un adolescent.

Cette absence de recherche spécifique à la pédiatrie a fait réagir le pouvoir public qui a considéré cela en tant que problème de santé publique majeur. Pour donner suite à cela, un règlement pédiatrique européen a été adopté pour palier à ces problèmes. L'Europe a pris exemple sur les Etats-Unis qui ont adopté leur règlement pédiatrique dès 1997.

La problématique de cette thèse sera de comprendre l'impact du règlement pédiatrique européen sur les médicaments destinés à la population pédiatrique et sur les laboratoires pharmaceutiques.

Dans une première partie, nous traiterons du besoin d'une réglementation spécifique pour les médicaments pédiatriques, puis dans une seconde partie nous verrons les dispositions prévues par le règlement pédiatrique. Et pour finir, nous développerons une étude de cas, en prenant l'exemple d'un médicament nommé Slenyto® spécifiquement mis sur le marché pour les enfants.

I. Le besoin d'une réglementation spécifique pour les médicaments pédiatriques

L'enfant n'est pas un adulte en miniature, nous allons voir dans une première sous-partie l'industrialisation de la pharmacie qui permet d'expliquer comment la croissance de l'industrie pharmaceutique a permis une évolution des textes de lois plus stricte, et dans une deuxième sous-partie nous verrons comment s'intègrent la physiologie de l'enfant et son développement dans les études cliniques ainsi que la place de la préparation magistrale dans l'officine et dans les pharmacies à usage intérieur hospitalières (PUI) de nos jours. (1)

A. L'évolution de la pharmacie

La période artisanale :

Le 11 avril 1803 encore appelé la loi du 21 germinal an XI, est une date importante qui marque un tournant dans la réglementation pharmaceutique et l'accès à la profession. La loi germinale est l'un des fondements majeurs de la réglementation pharmaceutique. Elle permet de rétablir le monopole pharmaceutique, renforce la sécurité sanitaire et instaure des contrôles au niveau de l'accès à la profession pharmaceutique ainsi qu'au niveau des officines et des médicaments.

Cette loi définit également :

- Les conditions d'exercice de la pharmacie.
- L'interdiction des remèdes secrets.
- L'interdiction de se livrer dans l'officine à un commerce autre que celui des drogues et préparations médicinales et prohibe la vente des substances vénéneuses.
- L'instauration d'une police de pharmacie qui inspecte les pharmacies d'officine afin de veiller à une bonne qualité des drogues et médicaments et permet également de faire la chasse aux remèdes secrets et aux charlatans.

Au 19^e siècle commence l'essor des médicaments chimiques de synthèse. Les premières spécialités industrielles sont créées en 1860. En effet, des préparations de formules conditionnées sont prêtes à être vendues aux patients. Les pharmaciens d'officine proposent également leurs propres spécialités. Entre 1880 et 1914, on observe une accélération de cette évolution grâce à des progrès de la chimie organique et aux découvertes scientifiques.

Entre la première et la seconde guerre mondiale, les entreprises pharmaceutiques tendent à améliorer leurs techniques de fabrication pour avoir une utilisation plus sûre se basant sur des méthodes scientifiques : « *science based medicine* ».

Entre 1880 et 1920, on remarque une industrialisation de la pharmacie. Les remèdes connus en ce temps sont des traitements symptomatiques. La maladie est très redoutée dans les milieux populaires car elle aggrave la précarité des conditions de travail. Des pharmaciens et des médecins continuent de chercher des innovations thérapeutiques pour traiter les maladies, et des spécialités voient le jour. Ce sont des médicaments préparés à l'avance, et qui sont déjà conditionnés pour la vente. La

première définition légale de la spécialité pharmaceutique figure dans le décret-loi du 11 septembre 1941 article 44 (2) : « *On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance et dosé au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier portant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant, et vendu dans plusieurs officines* ».

L'industrialisation pharmaceutique est stimulée par les découvertes scientifiques et de nouveaux domaines thérapeutiques et donc par conséquent font reculer les maladies.

Aux alentours des années 1950, les industries pharmaceutiques européennes se voient confronter aux entreprises américaines qui se sont répandues en Europe. Ces entreprises américaines veulent s'étendre et développer leur performance, et promouvoir leurs produits les plus efficaces tels que les antibiotiques et la cortisone. La solution prise par les entreprises européennes pour combattre l'extension des firmes américaines est la création d'un marché commun permettant la libre circulation des médicaments.

Des scandales sanitaires qui font apparaitre des lois et textes réglementaires plus stricts :

Le scandale du Stalinon : le Stalinon® est une spécialité à base de dérivé d'étain et d'acide linoléique sous forme de perles indiquée dans les staphylococcies de la peau contre la furonculose. Cette spécialité mise sur le marché en 1953 fut vendue à 2000 exemplaires entre le moment de la mise sur le marché et les accidents survenus en 1954. En effet en mai 1954, des malades se plaignent d'encéphalites sans fièvre. 100 personnes vont décéder et 117 personnes seront intoxiquées. Ces effets étaient dus à un défaut de stabilité du dérivé d'étain alors qu'aucun essai de stabilité n'était requis pour l'obtention du visa. C'est à la suite de ce scandale qu'on commença à étudier la stabilité dans le temps des médicaments. (3)

Le scandale de la Thalidomide en 1962. Ce sédatif prescrit en Allemagne à des femmes enceintes a entraîné des malformations congénitales qui pouvaient se caractériser par différentes anomalies :

- l'amélie (absence de membre chez les enfants) ;
- l'ectromélie (absence de l'extrémité du membre) ;
- la phocomélie (malformations des membres externes).

Cette affaire a permis aux gouvernements européens et américains de prendre conscience que les progrès thérapeutiques pouvaient aussi provoquer de grandes catastrophes. C'est à partir de ce scandale que le gouvernement a instauré des essais de tératogénèse pour dépister des effets sur les enfants nés d'une femme traitée, et de carcinogénèse pour évaluer des risques de cancers. La première directive européenne relative au médicament propose aux pays ayant signé le traité de Rome de s'unir dans leur réglementation pour aboutir à une procédure unique d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de permettre une surveillance post-commercialisation. (4,5)

Le scandale du sang contaminé : dans les années 1980, l'épidémie du sida commence à se répandre. Pour éviter toute contamination par transfusion sanguine,

une circulaire recommande en 1983 d'éviter les dons de sang des personnes qui pourraient être à risque comme les toxicomanes, les homosexuels. Ce texte n'est pas appliqué. En 1984, on découvre que lorsqu'on fait chauffer le sang, cela permet d'inactiver le virus du sida. Seulement ce n'est pas respecté ce qui a entraîné des contaminations de centaines de personnes dont une partie importante furent des hémophiles. (6)

Le scandale du Médiator® : le Médiator®, médicament composé de benfluorex, fabriqué par les laboratoires Servier en France en 1976, est un médicament hypoglycémiant, hypolipémiant. Il a ensuite été indiqué pour les patients en surpoids atteints de diabète de type 2. Ce médicament a été détourné de son utilisation et prescrit à des patients non diabétiques en guise de coupe faim pour les aider à maigrir. Ce médicament a donc été utilisé hors-AMM. C'est en conséquence de ces prescriptions hors-AMM que la loi Bertrand de 2011 a mis en place des mesures et un encadrement plus strict des prescriptions hors-AMM notamment en matière d'information du patient. Cependant le Médiator entraînera des effets secondaires graves de valvulopathies cardiaques et causera entre 500 et 2000 décès en France entre 1976 et novembre 2009.

Le scandale de l'héparine contaminée a eu lieu en janvier 2008: le centre de contrôle et de prévention des maladies du Missouri est alerté sur des cas de réactions allergiques sévères après administration d'héparine. Le centre alerte donc la *Food and Drug Administration (FDA)* et Baxter qui est le principal laboratoire fournisseur des héparines concernées aux Etats-Unis. Baxter retire neuf lots d'héparines contaminées responsables d'effets secondaires et s'approvisionne pour la mise en forme définitive dans le New Jersey au *Scientific Protein Laboratoires* lui-même s'approvisionnant en Chine pour les matières premières à Changzhou. La FDA reconnaît que ce producteur de matières premières n'a jamais été inspecté. Il y a eu pendant ce temps 19 décès dus à des effets indésirables de type allergique. Une étude sur 28 lots testés en Chine a révélé que 20 lots étaient contaminés par du sulfate de chondroïtine, un glycosaminoglycane de structure proche de l'héparine. Ici il s'agit de contrefaçon volontaire de la part de la Chine due à un manque de sources de matières premières c'est-à-dire de porcs. En effet l'année précédente, un virus a infecté de nombreux porcs ; or une dose d'héparine nécessite un intestin complet de porcs. Cet exemple de scandale confirme que la chaîne et le monopole pharmaceutique doivent être défendus et qu'il doit y avoir un renforcement des contrôles des matières premières d'origine biologique. (7)

Ces différents scandales ont tout au long des années façonné les lois et les règlements pour avoir davantage de vigilances, d'inspections et de surveillance envers les industries pharmaceutiques et leurs médicaments.

B. Les caractéristiques de la population pédiatrique

La notion de population pédiatrique est très large. Cette population est très hétérogène à différents niveaux : physiologique, anatomique, biochimique, et immunitaire.

On utilise le terme « pédiatrie » quand on s'adresse à des personnes de moins de 18 ans.

Le concept d'âge est très important, on ne soigne pas un nourrisson de la même manière que l'on soigne un enfant.

Selon la ligne directrice *International Council for Harmonisation* : ICH E 11, il existe différentes désignations de sous-population pédiatrique :

- Les prématurés et les nouveau-nés de 0 à 27 jours
- Les nourrissons entre 1 et 23 mois
- Les enfants entre 2 et 11 ans
- Et les adolescents entre 12 et 18 ans

Cette classification est utile pour faire des essais cliniques et développer des formulations galéniques adaptées aux différents âges. (8)

1. Chez le nourrisson / nouveau-né

Il existe deux phases de croissance physique du nouveau-né à l'adulte.

- La première phase correspond à la période qui s'étend de la naissance jusqu'à deux ans, c'est une phase de croissance rapide.
- La seconde phase couvre la période à partir de deux ans jusqu'à la puberté et correspond à une croissance plus stable et régulière.

Plusieurs caractéristiques permettent de distinguer un nourrisson d'un enfant par exemple.

- **La taille** : pour les nourrissons, la taille est mesurée lorsqu'ils sont couchés. Généralement les nourrissons augmentent leur taille de 30% à 5 mois et de plus de 50% à douze mois.
- **Le poids** : dans les jours suivant l'accouchement, un nouveau-né perd environ 5 à 8% de son poids de naissance mais reprendra dans les deux semaines suivantes, 14 à 28 g par jour jusqu'à trois mois. Pesant environ 4000 g entre trois et douze mois, le nouveau-né aura doublé son poids de naissance à 5 mois puis triplé son poids de naissance à 12 mois.
- **Le périmètre crânien** : le périmètre crânien correspond à la taille du cerveau. Jusqu'à 36 mois, ce périmètre crânien est mesuré. A la naissance le cerveau a atteint 25% de sa taille adulte et le périmètre crânien mesure aux alentours de 35 cm. Il s'agrandit de 1 cm par mois jusqu'à un an environ. On considère que cette croissance est plus rapide dans les premiers mois jusqu'au huitième mois. Vers un an le cerveau a terminé la moitié de sa croissance postnatale et correspond à 75% de sa taille adulte.
- **La composition corporelle** : la composition corporelle correspond au pourcentage de graisse et d'eau. De la naissance à 12 mois, le pourcentage de graisse augmente vite et passe de 13% à la naissance à 25% à 12 mois. Ceci explique l'aspect potelé des nourrissons.

A la naissance, le nouveau-né doit s'adapter à la vie extra-utérine. Il y a différentes fonctions vitales qui doivent s'adapter comme par exemple les fonctions respiratoire, circulatoire et hématologique. Le développement chez l'enfant est divisé en différentes catégories : les développements moteur, du langage, cognitif, comportemental et

affectif. Différents facteurs influencent le développement comme par exemple, l'environnement, la nutrition, les facteurs génétiques. (9)

2. Chez l'enfant

- **La taille** : les enfants grandissent d'environ 20 à 25 centimètres au cours de leur première année, et on estime qu'à l'âge de 5 ans la taille de l'enfant est le double de la taille à la naissance.
- **Le poids** : entre deux ans et la puberté l'enfant prendra en moyenne 2 kg par an.
- **Le périmètre crânien** : ce périmètre augmente chez l'enfant de 3,5 cm jusque l'âge de trois ans, à trois ans le cerveau aura 80% de sa taille adulte et à 7 ans il aura 90% de la taille adulte.
- **La composition corporelle** : pour la suite de la croissance, la proportion de graisse corporelle revient à peu près à 13% donc diminue par rapport aux premières années de la vie. (10)

C. La pharmacologie chez l'enfant

Pour une bonne compréhension pour la suite de la thèse, le terme enfant sera utilisé pour généraliser la population pédiatrique.

Lors de l'ingestion d'un médicament dans l'organisme, celui-ci va faire son possible pour éliminer ce corps étranger. C'est pourquoi, il est important d'étudier le devenir de cette molécule et ses effets sur l'organisme. C'est ce qu'on appelle la pharmacologie du médicament qui comprend entre autres la pharmacocinétique (la manière dont l'organisme absorbe, distribue, transforme et élimine le médicament) et la pharmacodynamie (ce que fait le médicament sur l'organisme).

1. Pharmacocinétique

Dans la population pédiatrique, il existe une grande variabilité due au fait de l'immaturation des organes cibles. En fonction de l'âge de l'enfant, les organes seront plus ou moins bien développés et il y aura une immaturité des organes mais également des tissus, des enzymes, du métabolisme. L'immaturation est un paramètre important qui va générer des variabilités pharmacocinétiques importantes. Le rein et le foie sont les organes les plus touchés par cette immaturité.

Le système ADME (Absorption-Distribution-Métabolisme-Elimination) va varier en fonction des paramètres pharmacocinétiques, il faudra donc adapter les posologies.

L'absorption :

Un traitement peut être pris de différentes manières : par voie entérale (voie orale, voie rectale) ; par voie parentérale (sous-cutanée, intramusculaire...) ; par voie topique (cutanée, ophtalmique) ...

Nous allons voir ci-dessous les différentes voies d'administration possibles ainsi que les effets produits par ces voies.

- Par voie entérale :

o Par voie orale :

Il y a des modifications physiologiques qui influencent l'absorption par voie orale comme le pH gastrique, le temps de vidange gastrique, la fonction biliaire, la motilité intestinale, la présence des enzymes au niveau de la flore intestinale.

➤ Le pH gastrique :

Les cellules pariétales gastriques sont immatures au niveau de la muqueuse gastrique donc on a une sécrétion moins importante d'ions H^+ . De la naissance jusqu'à environ un an, l'enfant va avoir une alimentation lactée (lait maternel ou lait artificiel), ce qui peut modifier l'absorption des médicaments coadministrés. Toutes ces modifications peuvent engendrer une hypochlorhydrie gastrique. En effet, à la naissance le pH gastrique est relativement élevé puis il va diminuer pour atteindre environ un pH de 2 à l'âge de 18-24 mois qui resteront les valeurs à l'âge adulte.

➤ Le temps de vidange gastrique :

Le temps de vidange gastrique influence également l'absorption du médicament. Il varie en fonction de l'âge et de l'alimentation. Le reflux gastro-œsophagien est très fréquent dans la population pédiatrique, il est lié à l'immaturité du sphincter inférieur de l'œsophage. Le sphincter fait la liaison entre l'estomac et l'œsophage.

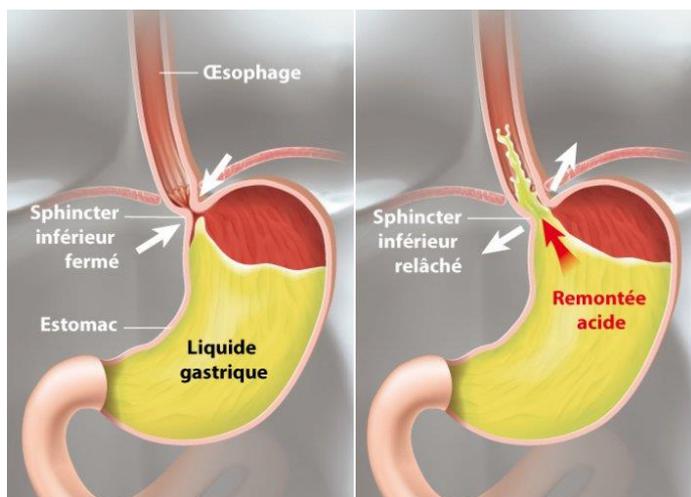


Figure 1 : schéma de l'estomac et de ses actions (11)

➤ La fonction biliaire :

La production d'acide biliaire chez l'enfant est également plus faible que chez l'adulte et influe sur la modification de l'absorption des médicaments.

➤ La motilité intestinale :

Les épisodes de constipation et les épisodes diarrhéiques sont très variables d'un enfant à l'autre mais influent beaucoup sur l'absorption et altèrent la résorption digestive.

➤ Le microbiote :

Le microbiote a aussi un impact sur l'absorption des médicaments. Certaines souches de bactéries seraient capables de dégrader les principes actifs et donc de nuire à l'absorption digestive.

○ Voie rectale :

La voie rectale peut être une bonne alternative à la voie orale chez les enfants. Elle permet d'alterner les formes galéniques lorsque la voie orale est impossible ou refusée par l'enfant. L'absorption du principe actif se fait par diffusion passive.

Dans la voie rectale, il existe différentes voies d'absorption : si l'absorption se fait au niveau de la veine hémorroïdale inférieure, le principe actif passera dans la veine cave inférieure puis dans la circulation générale en évitant l'effet de premier passage hépatique.

Ou bien le principe actif passera dans la veine hémorroïdale supérieure qui passera par la veine porte et il y aura effet de premier passage hépatique.

Effet de 1er passage

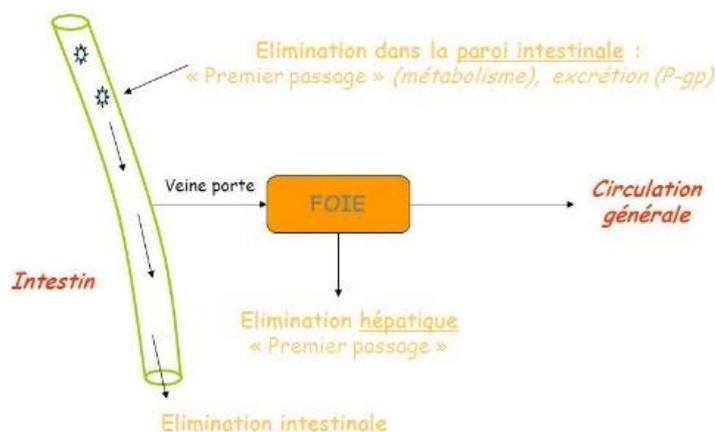


Figure 2 : Effet de premier passage hépatique (12)

L'avantage de ce mode d'absorption montre une cinétique d'absorption plus rapide.

- **Par voie parentérale :**

○ Par voie intramusculaire :

Cette voie est très douloureuse et la zone d'absorption est faible car il y a moins de muscles. Elle est donc à éviter.

○ Par voie sous-cutanée :

La voie sous-cutanée est également à éviter car les tissus sous-cutanés sont faibles chez l'enfant donc peut être douloureuse.

- **Par voie topique :**

○ Par voie cutanée :

Une autre voie d'administration qui est très fréquente chez les enfants est la voie cutanée.

La barrière cutanée chez les enfants est plus fine et donc plus fragile donc l'absorption cutanée chez les enfants est plus importante que chez l'adulte. Il y a une forte hydratation des tissus, une faible épaisseur de la peau et une immaturité des défenses enzymatiques ce qui peut engendrer des effets systémiques.

○ Par voie ophtalmique :

La voie oculaire est également possible mais le passage systémique est possible également.

○ Par voie nasale :

Un risque de toxicité systémique est également possible.

La Distribution :

Les variations de distribution des médicaments chez l'enfant sont dépendantes de la répartition compartiment hydrique versus compartiment adipeux, la liaison aux protéines plasmatiques et la qualité de la barrière hémato encéphalique est immature. Cette distribution va influencer la diffusion des médicaments dans les tissus et donc la valeur du volume apparent de distribution.

Chez le nouveau-né, le rapport eau/graisse est de 80% d'eau du poids corporel. Chez un adulte c'est 55% à 60%.

La graisse passe de 15% à 25% à un an puis à 18% à 10 ans. La diminution est due à l'activité physique, l'enfant dépense des calories et consomme de la graisse.

Pour les médicaments hydrophiles, il faut des doses plus importantes chez le jeune enfant car le pourcentage de son poids corporel est plus élevé en eau.

Lorsque l'enfant grandit, il y a une diminution du pourcentage d'eau dans la masse corporelle et donc des doses plus faibles seront nécessaires afin d'éviter une intoxication.

Les protéines plasmatiques sont produites en quantité plus faible que chez l'adulte.

Au niveau de la quantité : les médicaments qui se fixent fortement à l'albumine saturent plus rapidement les sites de fixation de l'albumine ; cela est dû au fait que la quantité d'albumine est plus faible dans le sang, il y a donc une saturation des sites de fixation plus rapide.

Il faudra garder une certaine vigilance pour les médicaments fortement liés à l'albumine qui ont une plus faible marge thérapeutique donc un risque de surdosage possible. Le phénomène se normalisera vers 1 à 3 ans. Au niveau de la barrière hémato-encéphalique, la perméabilité augmente chez l'enfant et le nouveau-né en raison de la diminution de l'expression de certaines protéines protectrices transmembranaires comme la glycoprotéine P : « *permeability glycoprotein* » : Pgp. Le flux sanguin et la densité des pores sont plus importants et facilitent donc le passage des médicaments, sensibilisent le système nerveux central aux effets centraux et l'activité toxique est augmentée.

Le Métabolisme :

Il existe des facteurs de variabilités qui modifient les capacités métaboliques chez l'enfant.

- Le **flux sanguin hépatique** est un des facteurs qui modifie les capacités métaboliques chez l'enfant. En effet, il dépend du débit cardiaque qui est instable chez les prématurés et les nouveaux-nés. Le tonus vagal est plus sensible et aura tendance à aller vers la bradycardie.
- La **concentration plasmatique du médicament** est un autre facteur qui va modifier la capacité métabolique chez l'enfant. La fraction libre qui va être métabolisée dépend du pourcentage de fixation sur les protéines plasmatiques et cette capacité enzymatique est globalement réduite chez le nouveau-né par rapport à l'adulte. Il existe une variabilité dans l'expression des différentes isoenzymes, comme le cytochrome P 450 qui intervient dans le métabolisme des médicaments. La capacité enzymatique est réduite chez le nouveau-né par rapport à l'adulte à cause de différents facteurs :
 - l'immaturation des enzymes ;
 - la diminution de la clairance hépatique et donc de la clairance plasmatique totale ;
 - l'allongement du temps de demi-vie ce qui nécessite de diminuer les doses du médicament. Au contraire certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance, comme celles utilisées pour le paracétamol qui a de faibles liaisons de glucuro-conjugaison mais la sulfoconjugaison est mature et préférentielle ce qui permet l'utilisation du paracétamol chez l'enfant en bas âge. La maturation des enzymes se fait progressivement entre 1 et 10 ans.

Cette activité enzymatique augmente avec l'âge, il y a tout d'abord une immaturité qui va se normaliser progressivement au niveau des réactions enzymatiques de phase 1 et 2.

Chez le nouveau-né, l'activité des enzymes de phase I est réduite à 50 % par rapport à l'adulte. Les réactions d'oxydation sont les plus touchées mais ce phénomène touche également la désalkylation, l'activité estérasique et l'hydroxylation.

L'activité du cytochrome p450 (CYP450) variera avec l'âge.

- Chez le nouveau-né l'activité du CYP450 est réduite par rapport à l'adulte. La clairance hépatique va diminuer, donc le temps de demi-vie va augmenter. Il faudra alors penser à réduire les doses pour éviter les intoxications par accumulation de médicaments.
- Chez l'enfant, l'activité du CYP450 est supérieure à celle de l'adulte. On va donc parler d'hypermétabolisme, l'enfant est capable de métaboliser 2 à 6 fois plus rapidement que l'adulte. Dans ce cas, la clairance hépatique va augmenter et le temps de demi-vie va diminuer et là on devra augmenter les doses, donc il y a des risques de sous dosage. C'est le cas des antiépileptiques par exemple.

Pour résumé, le nouveau-né est hypométaboliseur, l'enfant est hypermétaboliseur, et l'adulte est normo métaboliseur.

Il existe aussi des réactions de phase II. Cela concerne les réactions de glucuroconjugaison. On y trouve un déficit de l'activité des glucuronyltransférases. Il va donc falloir adapter les doses et veiller à ne pas dépasser les posologies maximum : 15 mg/kg/6h pour le paracétamol chez l'enfant. L'acétylation est fréquente mais sera souvent réduite comme pour la caféine, et l'isoniazide. On aura une normalisation de ces activités vers l'âge de 2 à 4 ans. Mais cela diffère en fonction des variabilités interindividuelles.

Il faut avoir une vigilance toute particulière dans les situations à risque d'interactions médicamenteuses et notamment chez les enfants qui présentent des co-prescriptions où l'on peut retrouver des inducteurs et des inhibiteurs enzymatiques. Les réactions de phase I et II vont être d'autant plus sensibles chez le nouveau-né car les enzymes sont moins exprimées et vont être plus sensibles à ces effets inducteurs et inhibiteurs. Il faudra également être attentif aux jeunes enfants qui sont sous polythérapie avec des inducteurs et inhibiteurs.

L'Élimination :

La majorité des médicaments en pédiatrie est éliminée par le rein. Le problème réside dans le fait que la fonction rénale n'est pleinement opérationnelle qu'à partir d'un an. Il faudra donc faire attention aux conséquences cliniques pour les médicaments à forte élimination rénale et à marge thérapeutique étroite.

La filtration glomérulaire est réduite de 30 % par rapport à celle des adultes. A cause du débit cardiaque réduit, le débit sanguin rénal sera donc faible. La sensibilité aux récepteurs aux catécholamines augmente avec l'âge donc il y aura régulation de la pression artérielle et du rythme cardiaque donc du débit cardiaque. Les prostaglandines participent à la maturation vasculaire qui agit sur les résistances périphériques. On aura le développement du système rénine / angiotensine / aldostérone. Les néphrons vont augmenter en surface et en perméabilité. Les glomérules rénaux vont augmenter en quantité et devenir fonctionnels. Ces différents

phénomènes expliquent que la fonction rénale va se normaliser et la filtration glomérulaire sera optimale à partir d'un an.

La sécrétion tubulaire sera évaluée par un test en faisant une mesure de la clairance de l'acide para amino hippurique (PAH). Cette substance retrouvée au niveau du sang et de l'urine est sécrétée au niveau du tubule. Cette sécrétion est réduite chez le nouveau-né et se normalise vers un an. Cela s'explique par l'immaturation des transporteurs trans-membranaires ; le flux sanguin est réduit et on a une faible maturation tubulaire. On observera donc par conséquent un ralentissement de l'élimination des médicaments pour lequel la sécrétion tubulaire est significative.

La réabsorption tubulaire dépend des propriétés physico-chimiques du médicament notamment du pKa et de pH du milieu. Chez le nouveau-né, le pH urinaire est inférieur à celui de l'adulte, ce qui est responsable d'une modification de la réabsorption tubulaire ayant peu de conséquences sur le plan clinique. La filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire vont donc varier et on aura un équilibre entre ces trois phénomènes. Il est donc difficile de prévoir les conséquences de ces modifications au niveau de la réabsorption tubulaire. C'est seulement si la filtration glomérulaire est concernée par l'élimination du médicament qu'il faudra être plus attentif.

Avant un an, pour les médicaments qui ont une élimination rénale importante, on aura une baisse de la filtration ou de la sécrétion donc une clairance rénale diminuée et un temps de demi-vie qui augmente donc la toxicité va augmenter. C'est le cas pour les médicaments comme les aminosides, les pénicillines, les céphalosporines, la digoxine. Il faut bien faire attention aux médicaments co-prescrits à risque pour le rein. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent une altération de la fonction rénale voire une insuffisance rénale en plus de l'immaturation, il faudra être prudent avec l'utilisation abusive et la banalisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'ibuprofène qui est surutilisé en pédiatrie. Les corticoïdes quant à eux réduisent la maturation des reins, et altèrent leurs développements.

(2)

2. Pharmacodynamie

L'efficacité et la tolérance de certains médicaments chez les enfants sont également différentes de chez l'adulte.

Certains effets indésirables sont retrouvés seulement chez l'enfant car ils sont liés à différents facteurs tels que : l'insuffisance d'évaluation, l'utilisation exclusivement pédiatrique, et le phénomène de croissance et de maturation rendant les enfants plus sensibles à certaines pathologies.

Il faut également prendre en compte la possibilité du passage fœtal d'un médicament. Par exemple, les médicaments de la famille des benzodiazépines administrés à la femme enceinte peuvent entraîner des problèmes de succion, d'apnées ou d'hypotonie néonatale chez le fœtus. Les médicaments bêtabloquants peuvent quant à eux provoquer une hypoglycémie ou une bradycardie. Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale ou une oligurie néonatale.

La pharmacodynamie est donc intéressante pour considérer la relation dose / efficacité et dose / effet indésirable du médicament sur l'organisme. Le principe actif du médicament doit avoir un rapport bénéfice/risque favorable, celui-ci peut être bénéfique pour soigner une maladie mais aussi être toxique pour l'organisme.

(1)

D. Rareté des médicaments pédiatriques

1. Conséquences de l'utilisation hors-AMM

Il existe un problème qui perdure depuis des années sur le manque de médicaments spécifiques pour traiter les enfants. Plus de 50% des médicaments prescrits chez les enfants n'ont pas été étudiés, ni évalués, ni autorisés. On estime également que plus de 50 à 75% des produits médicamenteux ne sont pas conçus ni développés pour une utilisation pédiatrique. Les conséquences de l'utilisation hors-AMM peuvent entraîner des risques de sur dosage ou de sous dosage pouvant aboutir à des formulations inadaptées.

a) Risques de surdosage ou de sous-dosage

Une autorisation de mise sur le marché est accordée pour une ou plusieurs indications thérapeutiques données avec une posologie et une fréquence d'utilisation et une catégorie de patients précise. Une prescription qui ne respecte pas les critères ci-dessus devient « hors-AMM ».

L'utilisation hors-AMM correspond donc à son usage en dehors des indications validées et énoncées dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP). L'enfant n'étant pas un adulte en miniature, il existe de grandes différences entre ces deux types de populations et le fait d'administrer un médicament initialement prévu pour un adulte à un enfant peut s'avérer néfaste et même parfois dramatique pour ce dernier. Des antibiotiques comme le sulfanilamide, les tétracyclines, le chloramphénicol, ont parfois provoqué des effets secondaires sévères voire mortels chez les enfants. Aussi bien le fœtus, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant ont des systèmes et des organes en développement et donc une physiologie différente de celle des adultes.

De plus, l'utilisation de médicaments indiqués chez l'adulte mais utilisés chez l'enfant peut provoquer des risques de développer des effets indésirables. C'est pourquoi il est important de mener des études sur les enfants pour permettre d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des médicaments mais aussi la qualité de vie des enfants recevant ces traitements. Le rapport bénéfice/risque du médicament utilisé chez l'enfant n'est pas toujours connu avec précision. Du fait des différences physiologiques entre l'organisme enfant et adulte, en cas d'ingestion de médicaments, il se peut qu'il y ait des effets indésirables si ce médicament a été administré en surdosage. Mais il est également possible que ce médicament soit administré en sous dosage et dans ce cas on aura une absence d'efficacité du médicament.

b) Formulation ou voie d'administration inadaptées

Il est parfois difficile d'administrer une dose exacte et précise de médicaments en l'absence de présentations adaptées obligeant les parents à « préparer » à partir du médicament adulte pour l'enfant et par exemple à extraire d'une grosse gélule spécifique pour l'adulte, une partie de celle-ci pour l'administrer à l'enfant. Il n'est pas étonnant que l'utilisation hors-AMM soit une source d'erreurs de prescription et

d'administration et d'une grande fréquence d'effets indésirables pour l'enfant. Lorsqu'il n'y a pas de médicaments spécifiquement formulés pour un enfant, le médecin se voit contraint de faire un bricolage technique pour permettre aux médicaments adultes d'être administrés à un enfant, il adapte ainsi le médicament à la morphologie de l'enfant ; par exemple il se peut que le parent doive écraser le comprimé lorsque c'est impossible à faire avaler à un enfant. (13)

c) Accès retardé aux médicaments innovants

L'utilisation de nombreux médicaments sans évaluation scientifique suffisante comme exigé chez l'adulte et l'utilisation « *off label* » peut représenter une perte de chance pour l'enfant, ce qui est inacceptable du point de vue éthique et scientifique. S'il n'y a pas d'études cliniques effectuées chez l'enfant, celui-ci peut se voir priver de prescription de médicaments innovants. Les enfants sont donc exposés à des médicaments non adaptés à leur morphologie et perdent une chance d'être soignés correctement.

d) Absence d'information sur la posologie adaptée

Pour de nombreux médicaments, il n'y a aucune information sur les résumés des caractéristiques du produit concernant la posologie pédiatrique. Les médicaments utilisés chez l'adulte n'ont pas été étudiés chez l'enfant, par conséquent on ne connaît pas les effets que celui-ci peut avoir sur l'enfant. De plus, lorsque le médecin prescrit un médicament hors-AMM à un enfant, il ne connaît pas les effets dus à la posologie, ou au dosage ou à la forme pharmaceutique pouvant réagir sur les différentes tranches d'âge.

2. Etude clinique et point de vue éthique d'une population vulnérable

Les maladies adultes sont très différentes des maladies pédiatriques, et la physiologie de l'organisme de l'enfant joue un rôle très important. Certaines maladies pédiatriques concernent un faible nombre d'enfants ce qui provoque une difficulté en plus pour le recrutement et le suivi de malades. Par la mise en place du règlement de 2006, qui permet aux laboratoires de stimuler la production des médicaments à visée pédiatrique, l'Union Européenne a pour objectif d'améliorer la santé et la qualité de vie des enfants en garantissant des médicaments adaptés aux besoins spécifiques. L'objectif de ce règlement est de permettre d'offrir toutes les garanties éthiques sans soumettre les enfants à des études cliniques inutiles.

Cadres réglementaires des médicaments pédiatriques : nous allons entreprendre de décrire ici brièvement les grandes étapes de l'évolution des grands textes réglementaires de l'éthique de la recherche clinique.

Après la deuxième guerre mondiale, certaines pratiques et expériences scientifiques inhumaines ont été révélées ; des critères de qualité scientifique et des

règles éthiques ont été progressivement définies. On peut citer les principales étapes ci-dessous :

- Le « **code de Nuremberg** » a été adopté en 1947 à la suite du procès des médecins nazis qui, durant la seconde guerre mondiale, ont commis de graves crimes. Il y a eu la création par le Tribunal militaire international de dix règles, la première règle de ce code étant : « *le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit avoir la capacité légale totale pour consentir* ». Lors de la création de cette règle, les rédacteurs ne prenaient en compte que la recherche médicale pour les adultes et n'ont pas pensé à la recherche pour les enfants. Cette règle est présente pour montrer le respect des Droits de l'homme, on doit respecter la volonté et l'intégrité des malades.

Conflit éthique par rapport à cette loi : on peut comprendre en lisant cette règle que s'il n'y a pas de consentement de la part du patient, il n'y a donc pas de recherche.

Nous allons donc voir au fil des textes réglementaires sur la recherche clinique qu'il existe des nuances associées à ces lois et que tous les paramètres n'ont pas toujours été pris en compte.

Le code de Nuremberg est donc le principe fondamental d'éthique de la recherche biomédicale.

- La **déclaration d'Helsinki**, élaborée par l'Association Médicale Mondiale en 1964, est le premier texte à visée internationale à prendre en compte la recherche médicale auprès des enfants. « *En cas d'incapacité légale de donner un consentement, celui-ci devra être obtenu auprès de la personne responsable* ». Ce règlement implique le consentement substitué en cas de non-consentement des enfants dû à leur âge faible. Lorsque les enfants ne peuvent pas consentir pour une opération, ou l'administration d'un traitement, les parents le font à leur place c'est ce qu'on appelle le consentement substitué.

Remarque : cette solution peut être considérée comme avantageuse dans un premier temps dans la seule condition où les soins médicaux ont un intérêt pour l'enfant ; ce qui n'est pas forcément la même chose pour la recherche médicale, qui peut ne procurer aucun bénéfice propre.

La déclaration d'Helsinki permet d'introduire le comité d'éthique et la différenciation entre la recherche thérapeutique et la recherche non thérapeutique.

- En 1975 il y a eu une révision de la déclaration d'Helsinki, nommée la **révision de Tokyo**. Cette révision a permis d'ajouter l'obligation de soumettre les projets de recherche à des comités indépendants pour l'évaluation des risques et des bénéfices.

Remarque : par ce texte, on reconnaît que le consentement des parents pour les enfants ainsi que l'engagement des médecins pour la recherche ne sont pas suffisants pour protéger les droits et les intérêts des sujets mineurs. Une information importante est également rajoutée dans cette révision, « *les sujets doivent être volontaires* ». On peut donc comprendre par cette phrase que les enfants peuvent participer à l'étude si cela constitue un soin pour l'enfant en même temps. Cependant puisqu'un enfant n'est jamais libre volontairement, on ne peut donc pas le faire participer à une recherche non

thérapeutique. Ce que la révision veut faire comprendre est qu'une recherche thérapeutique est éthiquement plus acceptable pour le patient qui participe à la recherche donc on concilie l'intérêt du patient sujet et celui de la collectivité. Alors qu'au contraire, une recherche non thérapeutique n'a d'intérêt que pour la collectivité ; c'est dans ce cas que la disposition de l'enfant dans de telles recherches n'est pas considérée comme justifiable.

Cependant après de multiples réflexions, il s'est avéré que la « déclaration d'Helsinki » considérée jusqu'alors comme une solution, engendrait des conséquences paradoxales. Des recherches thérapeutiques pouvaient engendrer des tests complémentaires, des hospitalisations et des visites chez le médecin. Des études non thérapeutiques qui n'impliquent pas de risques pour les enfants peuvent devenir une source d'informations importantes pour la médecine des enfants. En d'autres termes, la définition de thérapeutique et non thérapeutique n'est pas exactement équivalente aux rapports risques et bénéfiques. C'est ce que fit ressortir la *National Commission* américaine en 1977, il faut considérer le consentement mais également le rapport bénéfice/risque.

Pour conclure sur cette évolution, les normes internationales et les législations des pays occidentaux ont tendance à converger vers des solutions similaires à recommandées par la National Commission américaine.

En France, les réglementations nationales comme la **loi Huriet-Serusclat** de 1988, mais également les *guidelines* et les recommandations des institutions médicales de grands pays développés comme les Etats-Unis ou le Canada sont tous d'avis que la recherche impliquant des enfants doit être autorisée à condition de :

- recueillir l'autorisation des parents ou tuteurs légaux ;
- que le rapport bénéfice/risque soit acceptable ;
- que ces recherches soient contrôlées par des comités indépendants.

Au-delà de l'évolution des législations, on peut reconnaître qu'il existe un conflit éthique sur la recherche clinique des enfants.

- Concernant la réglementation spécifique en France, la **loi Huriet-Serusclat** a été établie en 1988, puis modifiée en 2006. Cette législation définit le cadre pour la participation à la recherche biomédicale ainsi que la protection des personnes qui pourraient participer à cette étude, et également les modalités de participation pour un enfant à une étude. L'éthique ne se limite pas au consentement et il doit y avoir une information écrite et orale. Il faut expliquer les enjeux aux parents et aux enfants de façon compréhensible. Il faut leur expliquer la raison de la recherche clinique, les risques pouvant être rencontrés pour l'enfant, les résultats attendus. Dès que l'enfant sera à un âge de comprendre, un document d'information adapté sera également mis à sa disposition. Les comités de protection des personnes appelés CPP évaluent l'adéquation entre le protocole, les documents remis aux familles et la loi. La loi Huriet-Serusclat met en évidence l'obligation de soumettre des protocoles de recherche clinique à un comité consultatif de personnes. Les patients qui se prêtent à la recherche clinique doivent avoir un consentement libre et éclairé. S'introduit ici la notion de promoteur qui est une personne physique ou morale et qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale. Il y a mise en place d'une

sanction pénale en cas de non-respect. La loi Huriet-Serusclet a également créé les Comités consultatifs de protections des personnes en matière de recherche biomédicale CCPPRB maintenant appelé Comités de Protection des Personnes (CPP). Ces comités donnent un avis consultatif sur la recherche biomédicale et rend un avis favorable ou défavorable. Chaque comité est composé de 12 membres titulaires compétents dans le domaine médical, juridique et éthique.

- En 2001 fut adoptée au niveau européen la **Directive Européenne « Recherche clinique » 2001/20/CE**, qui permet d'harmoniser les règles en matière de sécurité et de vigilance des essais thérapeutiques entre les différents états membres, et de créer une base de données européennes des effets indésirables graves « eudravigilance ».
- **La transposition de la directive précitée dans la loi française a eu lieu en 2004**, dans le cadre de la loi de santé publique. La notion de comité de protection des personnes devient obligatoire, et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : ANSM (anciennement appelée Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé / Afssaps) a un rôle renforcé dans l'autorisation des essais. La loi de santé publique correspond à la traduction en droit français de la directive européenne 2001/20/CE relative aux essais cliniques. Cette loi définit la « *recherche biomédicale* » comme « *les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques et médicales* » (article L.1121-1). La loi s'applique à toutes les recherches dites « interventionnelles » alors que les recherches « non interventionnelles » ne rentrent pas dans le cadre de la loi. Cette loi permet de substituer le CCPPRB à un nouveau terme : le Comité de protection des personnes. (14) Les missions du CPP sont de veiller à la protection des personnes qui se prêtent à une recherche médicale, et de veiller au respect de la législation dans le cadre de la recherche médicale.
- **En 2016 a été adoptée la loi Jardé**, et son décret d'application est paru le 17 novembre 2016. La loi Jardé permet de distinguer trois types de recherche : recherche interventionnelle, recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales et recherche non interventionnelle ainsi que de renforcer le rôle des CPP. (15)

C'est sur ces différentes déclarations et lois réglementaires que les premières Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) ont été élaborées en 1987. Ces BPC unifiées en 1997 ont donné lieu à des directives qui ont permis aux états de fonder leur lois propres et respectives. Depuis 1995, les ICH (*International Conference on Harmonization*) se tiennent tous les deux ans pour permettre aux Etats-Unis, au Japon et à l'Europe d'harmoniser leurs pratiques.

La recherche clinique :

Définition de la recherche clinique : « *Essai clinique de médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* » Article R.1121-1 du Code de la Santé.

Il existe des associations de patients vis-à-vis des essais cliniques qui ont une double position : elles représentent les malades pour lesquels les études cliniques sont développées et font remonter auprès des scientifiques et des autorités de santé les attentes des malades. Elles représentent les malades qui participent à ces études. Elles doivent s'assurer que l'éthique et la protection de la personne sont bien respectées. (13)

Les difficultés pour effectuer des recherches cliniques sur les enfants sont souvent dues à :

- Un échantillon trop faible d'enfants.
- Le fait que la recherche clinique doit tenir compte des particularités physiologiques de l'enfant, les maladies rares chez eux et la croissance de l'enfant.
- La tentation de transposer des données issues de la recherche clinique de l'adulte à l'enfant sachant que ceci doit être effectué avec prudence.

Il existe également des *guidelines* de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) qui permettent de garantir le respect de la personne, la pertinence et la qualité des recherches.

Procédure de déroulement d'une étude clinique :

Les prérequis indispensables avant le démarrage d'une étude sont :

- La rédaction du protocole
- La qualification des investigateurs
- L'autorisation de lieu
- Le laboratoire certifié
- L'organigramme qui permet de définir les fonctions de chacun

La première étape est la **rédaction du protocole**, qui consiste à définir l'objectif, les hypothèses, les critères d'inclusion, la méthodologie utilisée, la durée de l'essai, les risques et les inconvénients, les alternatives médicales possibles, la possibilité de retirer son consentement.

La deuxième étape est d'obtenir un **financement**, pour cela on passe par un appel d'offre institutionnel comme les programmes hospitaliers de recherche clinique.

L'étape qui suit la promotion et le financement est **l'étape réglementaire d'autorisation** par l'ANSM et le CPP.

La réalisation d'une recherche clinique se fera au mieux dans une structure dédiée sans interaction avec l'urgence du soin, mais peut aussi se faire dans un service d'hospitalisation.

L'analyse et la rédaction du rapport d'étude précèdent la publication qui seule fera exister l'étude au regard de la communauté.

Différents acteurs sont présents lors de l'essai clinique :

- Le **promoteur** qui est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Il peut être un laboratoire pharmaceutique, un prestataire de service, un établissement de soin, ou bien une personne physique.
- **L'investigateur** qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique. C'est souvent un médecin justifiant d'une expérience appropriée.

Particularités éthiques :

Du point de vue éthique, il faudra le consentement des deux parents car les enfants sont mineurs et ne sont pas en droit de pouvoir décider.

Les trois principaux principes éthiques considérés dans la recherche clinique sont :

- **Autonomie** : les individus ont le droit de choisir et leur choix doit être respecté. Il doit y avoir un consentement éclairé des patients qui participent aux essais cliniques. Pour donner leur décision de participer à l'essai, ils doivent avoir toutes les informations et données sur la recherche sous une forme compréhensible. On parle donc de consentement libre et éclairé.
- **Bienveillance et non malveillance** : le principe est d'agir avant tout dans l'intérêt des participants à l'étude. Le but est de ne pas nuire si cela implique des contraintes au niveau expérimental.
- **Justice** : les résultats de la recherche doivent bénéficier aux participants et aux autres malades de la même population.

(16–18)

E. [Place des préparations magistrales en pédiatrie](#)

Ancienne définition de la préparation magistrale selon le Code de la Santé Publique article L.5121-1: « *On entend par préparation magistrale, tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'Etat dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales* ».

Actuelle définition nationale de la préparation magistrale selon le Code de la Santé Publique article L. 5121-1 modifié par la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009- article 3 :

« Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125 – 1 ou à l'article L. 5126-2 (sous-traitance de l'exécution de la préparation par une officine à une autre ou à un établissement industriel et par une pharmacie à usage intérieur (PUI) à un établissement industriel respectivement ».

Définition européenne de la préparation magistrale selon la directive 89/341/CEE du Conseil du 3 mai 1989 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques : « *formule magistrale : tout médicament préparé en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé* ».

La différence majeure entre la définition de la préparation magistrale française et européenne réside dans le fait qu'il existe dans la définition française la possibilité de sous-traitance d'une préparation magistrale alors que ce n'est pas possible pour la définition européenne.

Remboursement des préparations magistrales :

Les préparations magistrales peuvent être remboursables notamment si elles concernent des préparations destinées à la pédiatrie ou à la gériatrie. Certaines de ces préparations magistrales sont nécessaires pour l'adaptation des posologies dans le cadre des traitements destinés à la pédiatrie. C'est par exemple le cas lorsqu'il n'y a pas de dosage adapté sous forme de spécialité en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles. Les préparations magistrales sont donc remboursables à 65% si le médecin a bien inscrit sur l'ordonnance la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » mais si un ou plusieurs ingrédients ne sont pas remboursables alors la préparation magistrale n'est pas remboursée.

S'il s'agit d'une préparation magistrale faite par déconditionnement d'une spécialité, le taux de remboursement Initial de la spécialité d'origine est respecté : 0%, 15%, 30%, 65%, 100%.

Les modalités de prescription :

Lorsque le médecin prescrit une préparation magistrale, il voit maintenant sa responsabilité engagée. S'il trouve que la préparation respecte les règles de prise en charge, il a pour obligation d'inscrire sur l'ordonnance la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». C'est grâce à cette mention sur l'ordonnance que l'Assurance Maladie prend en charge la préparation magistrale.

Le Code de la sécurité sociale entreprend pour les préparations magistrales un décret en Conseil d'Etat qui précise les principales règles pour des médicaments pouvant être exclus du remboursement par arrêté interministériel. Le décret n° 2006 – 1489 du 29 novembre 2006 précise que soit pris en charge les préparations à but thérapeutique, sauf si elles ne constituent qu'une alternative à l'utilisation d'une spécialité pharmaceutique, allopathique ou homéopathique disponible à l'usage thérapeutique requis. Certaines préparations sont exclues de remboursement si

celles-ci contiennent des matières premières qui ne répondent pas aux spécifications de la pharmacopée, ainsi que les préparations qui entraîneraient des dépenses injustifiées pour l'Assurance Maladie. C'est l'arrêté du 20 avril 2007 qui fixe la liste des préparations exclues au remboursement. Cet arrêté exclut du remboursement les préparations qui se substituent à une spécialité à service médical insuffisant ou non remboursable par l'Assurance Maladie, et celles à base de plantes et d'oligo-éléments. (19)

Liste de produits remboursables et d'autres non remboursables :

Pour résumer, une préparation magistrale est remboursable si elle répond à ces 5 conditions :

- La prescription destinée au pharmacien est rédigée par un médecin ou par un autre prescripteur habilité dans la limite de ses droits de prescriptions spécifiques comme le dentiste ou la sage-femme.
- Le pharmacien réalise et délivre la préparation magistrale.
- Les produits utilisés dans la préparation magistrale se trouvent dans la liste des produits remboursables : des matières premières, des produits phyto thérapeutiques, des préparations magistrales remboursables après attestation du médecin, des excipients et adjuvants et des dispositifs médicaux. (20)
- Les conditions de remboursement par l'assurance soins de santé sont respectées.

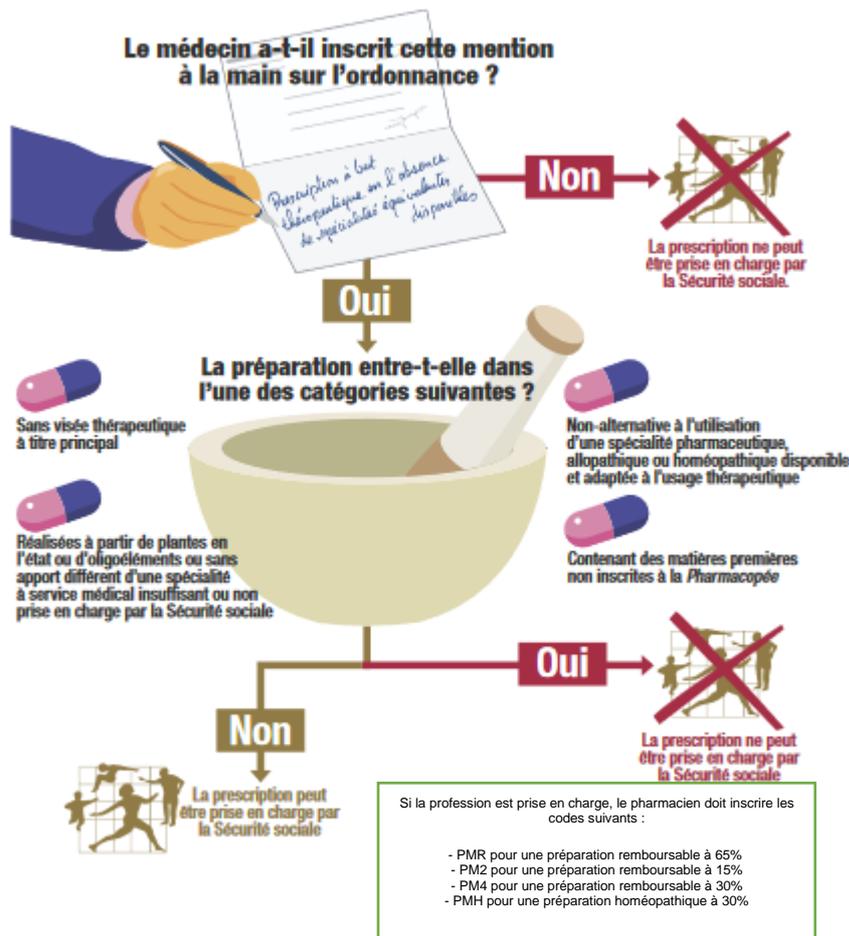


Figure 3 : Le remboursement des préparations magistrales (16)

II. L'application du Règlement n° 1901-2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique

A. Elaboration du règlement pédiatrique

Le règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique de 2006 a pris naissance suite à l'adoption du règlement américain de 1997. Le règlement européen a été adopté le 12 décembre 2006 et est entré en vigueur le 27 janvier 2007.

1. Objectifs de ce règlement

Avant l'entrée en vigueur du règlement pédiatrique en 2007, beaucoup de médicaments ont été autorisés en Europe et n'ont pas été suffisamment étudiés chez l'enfant ce qui a créé des difficultés pour les prescripteurs et les pharmaciens traitant des enfants ainsi que pour les patients et les aidants tels que les parents ou le reste de la famille.

Le règlement introduit des changements radicaux dans l'environnement réglementaire des médicaments pédiatriques, destinés à mieux protéger la santé des enfants dans l'Union européenne.

Le principal changement concerne la création et le fonctionnement du comité pédiatrique au sein de l'EMA chargé de fournir des avis scientifiques, des objectifs sur les plans d'investigation pédiatrique et les plans de développement de médicaments destinés à être utilisés chez les enfants.

(21)

a) Faciliter le développement et l'accessibilité aux médicaments

L'objectif du règlement est de faciliter le développement et la disponibilité de médicaments pour les enfants de moins de 18 ans tout en veillant à ce que les médicaments destinés aux enfants soient de haute qualité, sécurité et efficacité. Ces médicaments ont fait l'objet de recherche éthique et ont été autorisés de manière appropriée. Ce règlement améliore la disponibilité des informations sur l'utilisation des médicaments pour enfants sans soumettre des essais inutiles et sans retarder l'obtention de l'AMM et donc l'utilisation des médicaments.

(22)

b) Transparence

Ce nouveau règlement veut également mettre en évidence une meilleure transparence des essais cliniques sur les enfants. Il permet de montrer que des tests sont réalisés sur les enfants, pour que ces médicaments aient une posologie et une

forme galénique adaptées à l'usage pédiatrique. Cela permet donc d'avoir une AMM des médicaments à usage pédiatrique.

En France, la commission de transparence de la HAS permet d'aiguiller le médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques. Les avis de la commission de la transparence sont publics, on retrouve dans cet avis l'amélioration du service médical rendu ASMR classée en 5 niveaux.

Permettre une transparence des médicaments va donc inciter les personnes, les industries, les patients à comprendre les possibles contre-indications des médicaments, ou l'absence d'indication pédiatrique conduisant à une contre-indication relative. Avoir une meilleure transparence va également permettre pour les prescripteurs d'opter pour la posologie admise par la communauté scientifique pédiatrique et exige une surveillance particulière de la tolérance en cas d'absence de posologie pédiatrique. Une meilleure transparence comprend également une meilleure information sur le dosage des médicaments à usage pédiatrique pour les professionnels de santé, les patients, les parents, les associations de patients... mais cela permettra aussi une meilleure identification du produit, les essais cliniques seront rendus publics, ils seront inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ou dans le conditionnement du médicament. Il y aura une banque de données accessibles au public permettant de suivre les études cliniques réalisées sur les médicaments sur les enfants.

Les objectifs de ce règlement étaient donc triples :

- Faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments pédiatriques,
- Favoriser la recherche clinique de qualité chez les enfants,
- Améliorer l'accès à l'information.

2. Champs d'application du règlement

Le champ d'application du règlement prend en compte :

- Les médicaments en développement,
- Les médicaments déjà autorisés et couverts par des droits de brevet,
- Les médicaments déjà autorisés et non couverts par des droits de brevet.

Le champ d'application du règlement couvre les médicaments à usage humain au sens de la directive 2001/83/CE - en cours de développement et non encore autorisés - les médicaments déjà autorisés et couverts par des brevets, ainsi que les produits autorisés qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle. Pour une meilleure efficacité, le règlement assortit des incitations financières à une obligation nouvelle pour essayer de couvrir les besoins thérapeutiques en pédiatrie, en outre un dispositif de pharmacovigilance.

Basé sur l'article 43 du règlement pédiatrique de l'Union européenne, le Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments identifie et référence les

besoins dans les différents domaines thérapeutiques dans lesquels des médicaments pour enfants doivent être recherchés et développés.

B. Incitations et contreparties

1. Incitations

Les incitations ont pour but de favoriser la recherche, le développement et la disponibilité des médicaments pédiatriques.

Il existe différentes incitations :

- Autorisation de conseil scientifique pour les essais cliniques pour les médicaments pédiatriques
- Evaluation du plan d'investigation pédiatrique, le cas échéant des dérogations, reports ou conformités des plans d'investigation pédiatrique ; obligation de proposer des études pédiatriques
- Le montant des redevances est réduit, exemption partielle du paiement des redevances.

Incitations selon le règlement 1901/2006 :

Depuis la signature en 2006 il existe deux incitations en faveur des industriels qui développent des médicaments pédiatriques.

D'une part, ces types de médicaments ne sont pas sujets au système de régulation financière annuelle. En effet, en France le CEPS fixe un taux d'évolution de vente de l'ensemble du marché des médicaments remboursables divisés en agrégats. Si cette évolution est supérieure au taux fixé par le comité, les industriels appartenant à cet agrégat devront verser une remise.

D'autre part, les médicaments pédiatriques appartenant à la liste des besoins pédiatriques établie par l'ANSM ne bénéficient pas d'une exonération de remise.

(20)

2. Contreparties

a) L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique : PUMA

La procédure « PUMA » *Paediatric Use Marketing Autorisation* est un nouveau type d'AMM qui a été créée pour les médicaments qui ne sont plus protégés par des droits de propriété intellectuelle et qui sont spécialement développés pour être utilisés en pédiatrie.

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament pédiatrique est une autorisation pour des médicaments dont les indications et les formulations sont

appropriées à la population pédiatrique. Ce sont des médicaments que l'on développe spécifiquement pour un usage pédiatrique, on a donc créé un nouveau type d'autorisation de mise sur le marché sur la base de l'article 31 du règlement précité.

Le développement d'un PUMA doit suivre un plan d'investigation pédiatrique et doit être approuvé par le comité pédiatrique PDCO.

(24)

Ce type de procédure « PUMA » est accordé pour les médicaments qui ne sont plus protégés ni par un brevet, ni par un CCP et couvre exclusivement les indications thérapeutiques qui ont une importance pour l'utilisation dans la population pédiatrique.

(25)

Si une PUMA est accordée, il y aura huit ans plus deux ans de protection des données et du marché, soit dix ans de protection du marché à titre d'incitation. Pendant cette durée de dix ans, les informations recueillies pour élaborer le dossier de demande PUMA ne pourront pas être utilisées en vue d'une autre AMM. Cette application permet d'inciter le développement de médicaments pédiatriques et aussi de stimuler la recherche sur les médicaments pédiatriques dont les principes actifs ne sont plus protégés par des brevets pour les laboratoires qui fabriquent des *princeps* ou des génériques.

Ce règlement peut paraître contraignant pour les laboratoires de recherche de par le caractère obligatoire et les investissements nécessaires à la réalisation. De même que pour que le médicament soit mis sur le marché, les études doivent être réalisées dans les 5 classes d'âge si le médicament est indiqué pour toutes ces classes d'âges, c'est pourquoi le coût de développement est ainsi alourdi.

Pour les médicaments de procédure PUMA, ils peuvent utiliser les médicaments du même titulaire et du même principe actif pour bénéficier de la renommée.

Ils auront automatiquement à suivre une procédure centralisée.

Processus à suivre pour demander une PUMA :

Pour pouvoir demander et suivre la procédure d'évaluation PUMA, il faut que le laboratoire candidat demande une confirmation d'éligibilité en soumettant un formulaire de demande de pré-soumission en version pdf. En fonction de la base légale de l'application, on pourra utiliser des références bibliographiques ou la littérature croisée avec ces documents si la protection des données correspondantes du médicament de référence a expiré.

Les applications PUMA doivent contenir :

- Les résultats de toutes les études réalisées
- Les détails de toutes les informations recueillies conformément à un PIP,
- L'avis du PDCO
- La décision correspondante de l'EMA sur la conformité ou le rapport de conformité du demandeur,
- Un plan de gestion des risques qui décrit en détail les mesures à prendre pour assurer le suivi de l'efficacité et des éventuels effets indésirables de l'utilisation du médicament en pédiatrie.

Vérification de la conformité des plans d'investigations pédiatriques :

Les laboratoires pharmaceutiques qui veulent demander une PUMA, peuvent demander un contrôle de conformité de PIP avant de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché. Un contrôle de conformité sera effectué dans le cadre de la validation de la candidature. Ce check de conformité PIP vérifie que toutes les mesures mentionnées dans la décision PIP, y compris les délais pour la réalisation des études ou la collecte des données, soient réalisés conformément aux éléments clés spécifiés dans la décision PIP. (26)

3. Médicaments couverts par un brevet ou un CCP

Lorsqu'un médicament est sur le marché, il obtient une protection de 20 ans. Pour donner suite à ce brevet, un certificat complémentaire de protection (CCP) peut protéger ensuite le médicament pendant une durée additionnelle de 5 ans. Si le médicament est sur le marché et sous brevet ou CCP, il pourra obtenir un allongement supplémentaire de six mois avec le développement d'un PIP pour une indication pédiatrique.

De plus, ce type de catégorie de médicaments qui sont déjà autorisés dans l'Union européenne devront présenter des études pédiatriques s'ils ont une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration pour les médicaments pédiatriques.

Les médicaments autorisés dans l'ensemble de l'Union Européenne avec les résultats des études issues d'un plan d'investigation pédiatrique inclus dans les informations sur le produit sont éligibles pour une extension de leur certificat de protection supplémentaire de six mois. C'est le même cas si les résultats sont négatifs. En cas de résultats négatifs du plan d'investigation pédiatrique, et donc en cas d'absence d'indication pédiatrique pour le médicament, le laboratoire pourra quand même bénéficier de la prolongation supplémentaire des six mois si les résultats des études apparaissent dans le RCP et/ou dans la notice du médicament.

Trois conditions doivent être complétées pour appliquer la prolongation de six mois de la durée du CCP.

- Le médicament doit être autorisé dans tous les Etats membres.
- Toutes les mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique approuvé doivent avoir été réalisées.
- Les informations pertinentes provenant des études doivent être incluses dans les informations relatives au produit.

Pour la prolongation de six mois, ce n'est pas l'indication pédiatrique qui est récompensée mais la recherche effectuée par les laboratoires pharmaceutiques pour obtenir les données scientifiques sur les médicaments de la population pédiatrique.

4. Médicaments orphelins destinés à un usage pédiatrique

Pour ce type de médicament, le futur titulaire de l'AMM bénéficiera de l'exclusivité commerciale de dix ans lors de l'AMM pour l'indication orpheline. Un médicament orphelin selon l'article 3 du règlement n°141/2000 du 16 décembre, « est qualifié de médicament orphelin un médicament destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la communauté européenne et pour laquelle il n'existe pas d'alternative thérapeutique ». En cas de médicament orphelin pédiatrique l'exclusivité commerciale sera de douze ans.

Tableau I

Développement des médicaments dans l'Union Européenne et règlement n° 1901/2006 : 3 cas de figures permettant l'obtention de données d'utilisation en pédiatrie.

Nouveau médicament	Médicament avec AMM protégé par un brevet ou un CCP : nouvelle indication/forme pharmaceutique/voie d'administration	Médicament avec AMM mais non protégé par un brevet ou un CCP : demande d'autorisation pour usage pédiatrique
Depuis le 26/07/2008	Depuis le 26/01/2009	Depuis le 26/07/2007
PIP obligatoire et/ou demande de report et/ou demande de dérogation	PIP obligatoire et/ou demande de report et/ou demande de dérogation	PIP volontaire, uniquement pour une demande en vue d'un usage pédiatrique
Résultats obtenus en conformité avec un PIP approuvé nécessaires pour l'obtention de l'AMM	Résultats obtenus en conformité avec un PIP approuvé nécessaires pour l'obtention de l'AMM	Résultats obtenus en conformité avec un PIP approuvé nécessaires pour l'obtention de l'AMM pédiatrique : PUMA
Obtention d'une indication pédiatrique facultative	Obtention d'une indication pédiatrique facultative	Obtention d'une indication pédiatrique obligatoire
6 mois de monopole de commercialisation supplémentaires	6 mois de monopole de commercialisation ^a	Monopole de commercialisation de 10 ans pour l'indication pédiatrique évaluée

^a Cas particulier des médicaments orphelins : 12 ans de monopole de commercialisation au lieu de 10 ans initialement. AMM : autorisation de mise sur le marché ; CCP : certificat complémentaire de protection ; PIP : plan d'investigation pédiatrique ; PUMA : autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

Figure 4 : 3 cas de figures pour l'obtention de données d'utilisation en pédiatrie (24)

C. Des accompagnements pour favoriser le développement et l'accessibilité des médicaments pédiatriques

L'Agence Européenne du médicament (EMA) a lancé un réseau européen de réseaux et de centres de recherche pédiatrique nationaux et européens existants afin de soutenir la recherche sur les enfants. Il y a une amélioration de la communication et de la transparence des informations pédiatriques. Les études pédiatriques sur les médicaments autorisés parrainés par les titulaires d'une AMM doivent être soumises de manière continue dans les six mois suivant leur achèvement. Les résultats des essais cliniques pédiatriques réalisés aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'UE sont publiés parmi les essais cliniques de l'UE. La base de données est accessible au public sur le site internet du registre des essais cliniques de l'UE.

Une collaboration mondiale entre l'EMA et la FDA se fait pour faciliter les échanges de communications et d'informations sur les questions pédiatriques afin de favoriser le développement mondial des médicaments pour les enfants.

Pour les entreprises :

Divers recueils tels que les référentiels de qualité, préclinique, clinique ont été créés pour inciter les industriels à l'élaboration des médicaments pédiatriques ; des

guidelines sont également accessibles permettant d'indiquer les actions à entreprendre sur les médicaments pédiatriques. De plus, les industriels pharmaceutiques bénéficient d'avis scientifiques gratuits auprès des autorités de santé nationales ou auprès de l'EMA. Ces avis scientifiques prennent en compte le design et la conduite de l'essai clinique à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité, et l'efficacité des produits.

D'autre part, un réseau européen d'investigation clinique dans le domaine pédiatrique a été mis en place par l'article 44 du règlement pédiatrique. Le réseau créé s'appelle "*European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency*": Enpr-EMA. Ce réseau comporte des chercheurs issus des centres ayant une expertise reconnue pour la réalisation d'études cliniques chez l'enfant. Cela favorise la qualité, la recherche sur l'éthique et la coordination des études sur les médicaments pédiatriques pour éviter les essais inutiles chez les enfants.

Il existe deux bases de données disponibles permettant l'accès aux informations sur les thérapeutiques en pédiatrie :

- La base européenne des essais cliniques en pédiatrie EudraCT.
- La base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm).

On rappelle que depuis 2011 les essais pédiatriques qui incluent un plan d'investigation pédiatrique sont rendus accessibles au public via le site clinicalregister.eu.

D. Le Plan d'Investigation Pédiatrique : PIP

Le plan d'investigation pédiatrique est un document qui sert de base au développement du médicament pédiatrique et à l'AMM.

Ce document est obligatoire pour :

- Toute nouvelle demande d'AMM : nouveau produit, nouvelle indication, nouvelle forme, nouvelle voie d'administration.
- Toute demande de modification d'AMM par exemple pour un médicament qui est déjà sur le marché et pour lequel le laboratoire veut ajouter une nouvelle indication.
- Toute demande de PUMA c'est-à-dire un médicament qui sera spécifiquement développé pour un enfant.

La *guideline* du plan d'investigation pédiatrique contient les études prévues pour démontrer la qualité, la sécurité, l'efficacité chez l'enfant.

Le plan d'investigation pédiatrique contient :

- Les tranches d'âge concernées.
- Les mesures prises pour adapter la formulation pédiatrique.

- Un calendrier détaillé des mesures prises chez les enfants par rapport aux adultes pour améliorer la forme galénique tout en respectant la sécurité, l'efficacité et la qualité.

Dans la partie 3 je détaille en profondeur et à travers une étude de cas le contenu d'un plan d'investigation pédiatrique.

Informations que l'on doit retrouver dans la demande de PIP :

Dans la partie A : les candidats doivent mentionner dans le formulaire, la date d'achèvement de la dernière étude de pharmacocinétique de base chez l'adulte. En cas d'absence de date de fin d'étude PK, celle-ci doit être justifiée.

Pour les produits qui sont déjà autorisés : la demande de PIP doit couvrir toutes les indications existantes et nouvelles, les formes pharmaceutiques et les voies d'administration existantes ou nouvelles.

Les parties B à F contiennent tous les documents scientifiques qui doivent être courts et concis, explicites et lisibles. La demande doit être spécifiée dans la partie D.

Procédure de soumission d'un PIP :

Le laboratoire doit informer les autorités de son intention de soumettre une demande de plan d'investigation pédiatrique. Il informe l'Agence de l'intention de soumettre une demande de PIP ou dans des cas précis dépose une demande de dérogation ou de report en utilisant le formulaire pdf de lettre d'intention. Celle-ci est attendue au moins deux mois avant le début de la procédure. Après l'envoi de la lettre d'intention, le laboratoire recevra un numéro de produit pédiatrique. Ce numéro servira pour les prochaines communications.

Les demandes de PIP ou de dérogations doivent être soumises selon l'article 16 du règlement pédiatrique « *au plus tard à la fin des études de pharmacocinétique humaine* ». En effet, le moment de la soumission ne doit pas être postérieur à la fin des études de pharmacocinétique ce qui correspond aux études de tolérance initiale ou au début de la phase II.

Les candidats peuvent demander un avis scientifique à l'Agence en vue de la préparation d'un PIP, qui est gratuit pour les questions relatives au développement de médicament pédiatrique.

A partir de la réception de la demande de PIP, l'EMA dispose de 30 jours pour vérifier la validité de la demande et la transmettre au PDCO.

Le respect d'un PIP est vérifié lors du dépôt d'une demande d'AMM, d'indication nouvelle, de nouvelle forme pharmaceutique, ou de nouvelle voie d'administration. Le complément du PIP est nécessaire pour obtenir les récompenses prévues par le règlement pédiatrique.

Les entreprises pharmaceutiques soumettent leurs propositions de PIP au comité pédiatrique (PDCO) de l'Agence européenne des médicaments. Ce comité est

responsable de l'acceptation ou du refus du plan. Le règlement pédiatrique exige que les plans d'investigation pédiatrique soient soumis à l'Agence à l'avance.

Les PIPs sont rendus publics.

Les candidats doivent suivre exactement le Plan d'investigation pédiatrique convenu. Une fois le plan achevé, l'Agence européenne des médicaments ou les autorités compétentes en matière de médicaments des états membres vérifient que les entreprises pharmaceutiques respectent les mesures convenues énumérées dans chaque PIP.

Le plan de développement d'un médicament peut être modifié ultérieurement à mesure que les connaissances augmentent. Des modifications peuvent également être apportées si le demandeur rencontre des difficultés lors de la mise en œuvre d'un PIP. Les candidats doivent faire une demande auprès du PDCO pour ces modifications.

L'Agence élabore aussi des plans d'investigation standard pour aider les demandeurs à obtenir l'accord de PIP pour des types ou des classes de médicaments spécifiques. L'adhésion aux principes et aux éléments de liaison clés contenus dans un PIP standard facilitera le processus d'approbation du PIP.

Lorsque le PDCO aura reçu la demande de PIP par l'EMA, il nommera un rapporteur qui sera chargé d'évaluer le PIP et aura 60 jours pour rendre un avis sur cette demande :

- Il se peut que l'avis soit favorable et dans ce cas il sera adopté par l'EMA.
- Il se peut aussi que le PDCO demande des modifications « *Request for Modification* ». Ce cas précis donnera lieu à un « arrêt de l'horloge » (« *clock-stop* ») et quand les informations supplémentaires seront fournies une nouvelle procédure de 60 jours sera commencée. Si le PDCO demande des modifications du PIP, la procédure sera suspendue au jour 60 jusqu'à ce que l'agence reçoive le document de réponse du laboratoire qui demande un PIP.

Lors de la fin de la planification des activités, les candidats doivent informer par e-mail l'agence de la date de soumission prévue, c'est-à-dire au moins un mois avant la soumission.

La demande de PIP modifiée sera soumise dans les trois mois suivant la demande de modification du PDCO.

Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique

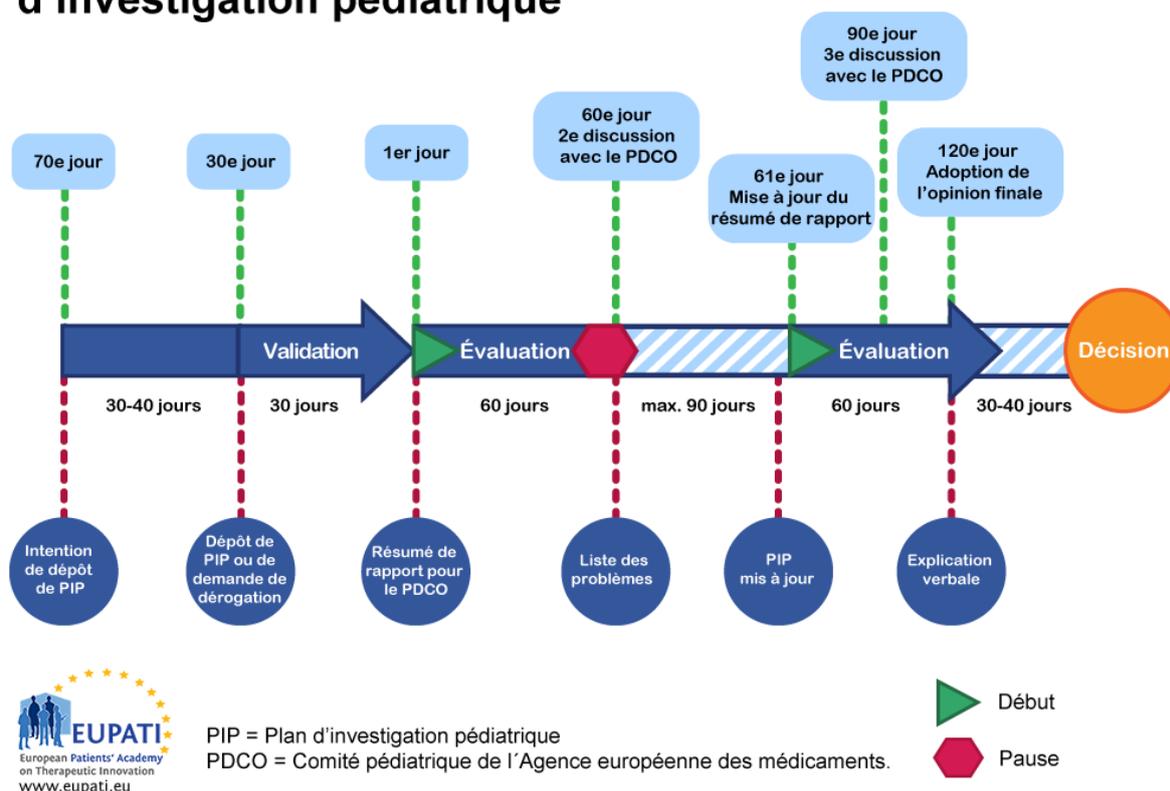


Figure 5 : Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique (27)

Suite à ce deuxième examen, le PDCO pourra soit émettre un avis favorable, soit émettre un avis défavorable et l'EMA transmettra cet avis au demandeur dans les 10 jours.

Lors de la réception de l'avis défavorable, le demandeur aura 30 jours pour contester cet avis et demander un nouvel examen du PIP. Si le délai est dépassé, l'avis sera définitif.

L'EMA prendra la décision finale dans les 10 jours suivant l'avis définitif. Cette décision finale sera communiquée par écrit au demandeur accompagnée de l'avis définitif du PDCO.

Après avoir évalué une demande de PIP, de report ou de dérogation/modification, le comité pédiatrique (PDCO) formule un avis qui est notifié au demandeur. Le demandeur peut alors demander un réexamen de l'avis s'il le souhaite. Une fois que le comité a rendu son avis final, après réexamen, le cas échéant, l'Agence adopte une décision. L'Agence rend public (après la suppression d'informations en nature commercialement confidentielles) tous les avis et décisions concernant les PIP, les reports, dérogations, modifications.

(28,29)

E. Le Comité Pédiatrique de l'agence européenne des médicaments : PDCO

Le comité pédiatrique également appelé « *Paediatric Committee* », est le comité scientifique de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA : *European Medicines Agency*). Ce comité pédiatrique est chargé des activités liées aux médicaments pour les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Ils fournissent une expertise scientifique et définissent les besoins pour les enfants.

Ce comité pédiatrique a été fondé en lien avec le Règlement pédiatrique en vigueur de 2007, afin d'améliorer la santé des enfants en Europe. Il permet de faciliter le développement et la disponibilité des médicaments pour les enfants âgés de 0 à 17 ans.

Les rôles du PDCO :

- Evaluer le contenu des plans d'investigation pédiatrique qui permet de déterminer les études nécessaires, celles-ci étant développées pour les médicaments (formulations adaptées, études précliniques et cliniques). Il évalue aussi les demandes de dérogations et de reports.
- Adopter un avis sur la qualité, sécurité et efficacité d'un médicament qui serait destiné à la population pédiatrique pour donner suite à la demande du comité des médicaments à usage humain (le CHMP) ou d'une autorité de contrôle des médicaments dans un état membre.
- Evaluer les informations prises d'un plan d'investigation pédiatrique convenu.
- Conseiller l'agence et la commission européenne sur la manière de communiquer les informations disponibles pour mener les recherches appropriées sur les médicaments pédiatriques.
- Conseiller les états membres sur le contenu et le format des informations collectées au moyen d'enquêtes sur l'utilisation des médicaments chez les enfants.
- Conseiller et soutenir le développement du réseau de recherche pédiatrique au sein de l'EMA.
- Fournir des conseils sur les questions relatives aux médicaments pédiatriques.
- Etablir et mettre à jour un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques.

C'est le CHMP qui est responsable de l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments pédiatriques.

Le PDCO interagit avec d'autres comités de l'Agence, en particulier le CHMP, le Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC et le Comité des médicaments orphelins : COMP sur toutes les questions liées au développement de médicaments à usage pédiatrique. (30)

Composition du comité pédiatrique :

- Cinq membres du CHMP et de leurs suppléants du CHMP.
- Un expert et un suppléant désignés par chaque Etat membre.

- Trois représentants des professionnels de santé et trois suppléants.
- Trois représentants d'associations de malades et trois suppléants.

Ce comité est nommé pour une période de trois ans renouvelable.

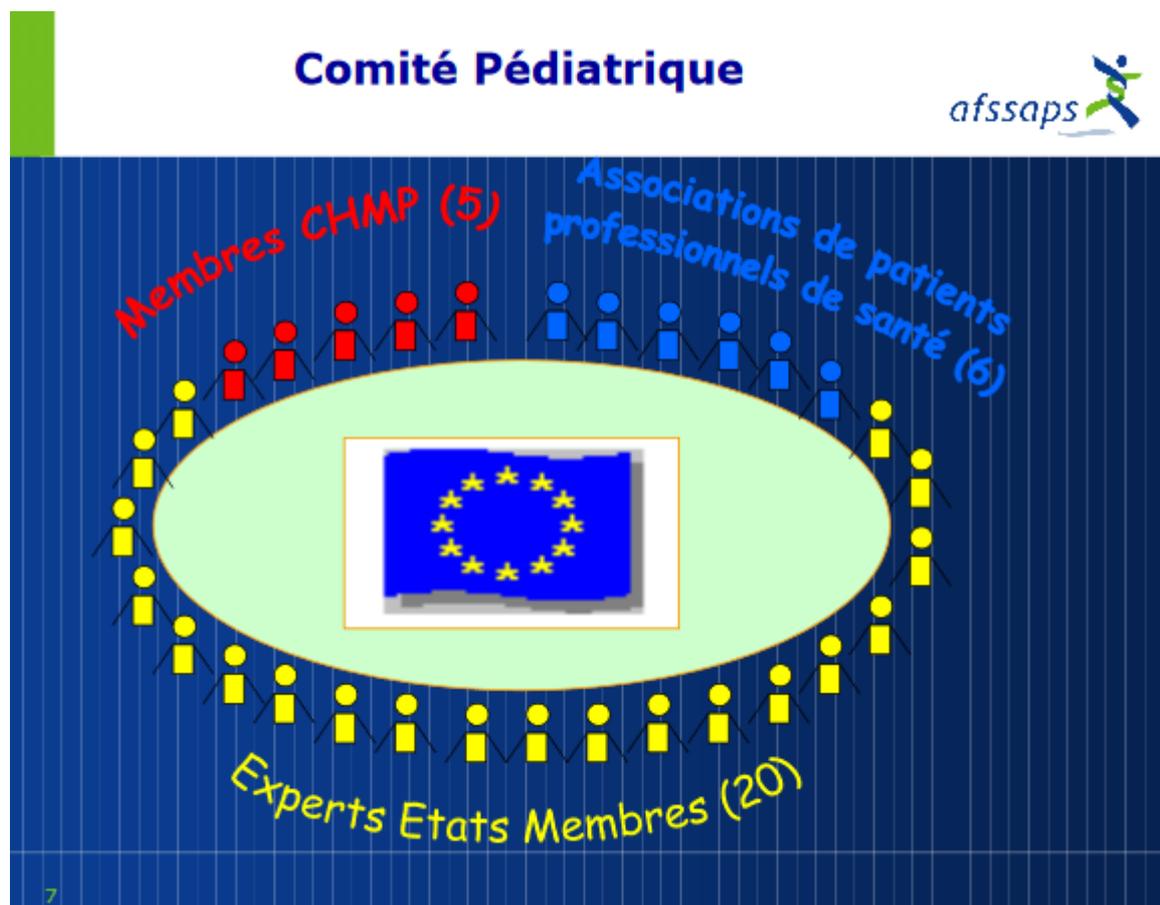


Figure 6 : Composition du Comité Pédiatrique (31)

F. Comparaison des règlements européen et américain

Dans cette sous-partie, nous allons voir les réglementations qui régissent le développement des médicaments à usage pédiatrique au plan international.

En 1990, il y a eu la création de l'ICH (*International Conference on Harmonisation of Technical for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*).

La principale mission de l'ICH est d'harmoniser les réglementations dans les trois régions qu'elle regroupe : les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon.

Ici nous allons développer la réglementation des Etats-Unis et de l'Union Européenne. Après publication de l'ICH, les régions l'ont sous-transposée au niveau national et régional. ICH E11 est la ligne directrice qui est spécifique à harmoniser la recherche clinique en pédiatrie.

On retrouve dans ICH E11, les éléments phares du développement d'un médicament pédiatrique :

- Les tranches d'âges à étudier.

- Le respect éthique en pédiatrie.
- Les questions à prendre en compte pour l'évaluation du développement d'un médicament.
- La conception, la réalisation et la méthodologie des études cliniques c'est-à-dire la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité.
- Le calendrier des études pédiatriques dans le plan de développement d'un médicament.
- La création de formes galéniques pédiatriques.

Le cas de la réglementation pédiatrique aux Etats-Unis :

Une nouvelle loi qui encadre le développement des médicaments pédiatriques a été adoptée en 1997, nommée « *FDA Modernization Act* » (FDAMA). Cette loi va inciter, grâce à des encouragements financiers, les industries pharmaceutiques à développer des médicaments spécifiques aux enfants. Par la suite, deux amendements furent adoptés, un premier amendement a été voté en 2002 appelé la loi « *Best Pharmaceuticals for Children Act* » BPCA puis un deuxième nommé « *Paediatric Research Equity Act* » en 2003.

La première réglementation est le ***Pediatric Research Equity Act (PREA)*** de 2003, il oblige d'élaborer des plans pédiatriques dans la plupart des cas ainsi qu'un accord sur l'évaluation pédiatrique. Elle couvre toutes les tranches d'âge, les médicaments biologiques et les maladies orphelines. (32)

Le PREA impose qu'une évaluation pédiatrique soit conduite sur le traitement de la même maladie ou indication que chez les adultes. Elle impose que pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché, que ce soit pour un nouveau médicament, une nouvelle indication, un nouveau dosage ou une nouvelle forme pharmaceutique que celle-ci contienne une évaluation pédiatrique pour toutes les indications y compris pour les médicaments à usage adulte. Des dérogations et reports peuvent être demandés mais ils doivent être accordés avant la soumission de la demande d'AMM à la FDA. Le « *paediatric study plan* » doit être soumis au plus tard à la fin de la phase II du développement clinique, à l'exception des produits destinés au traitement d'une maladie mortelle ou invalidante, pour lequel le plan de développement pédiatrique doit être soumis à la fin des études de phase I. Les données de ces études doivent permettre de définir une efficacité, qualité, et sécurité nécessaires au médicament mis sur le marché.

L'évaluation des médicaments pédiatriques sera revue par la *Review Division* de la FDA.

Dans certains cas, où la pathologie et les effets du médicament ont un fonctionnement proche pour l'adulte et l'enfant, la FDA peut décider d'extrapoler les données des études chez l'adulte à l'enfant. Dans ce cas les informations à fournir seront des données de pharmacocinétiques pour les différentes sous-populations pédiatriques. Cette loi PREA oblige les industries pharmaceutiques à prendre des décisions très précocement sur l'évaluation pédiatrique et le plan de développement.

La deuxième réglementation est la ***Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*** et est considérée comme facultative. Cette loi renouvelle la mesure incitative de la loi

FDAMA de 1997 et permet de bénéficier d'une incitation pour les industries pharmaceutiques ayant soumis à la FDA des données pédiatriques pour leurs médicaments, qui est une prolongation de six mois d'exclusivité pédiatrique volontaire « *paediatric exclusivity* ». Cette période correspond au fait qu'aucun générique de médicament ne peut être mis sur le marché. Ces médicaments peuvent être nouveaux ou déjà commercialisés mais doivent toujours être protégés par un brevet ou le monopole de commercialisation. Cette réglementation prévoit des incitations pour les entreprises qui réalisent des études pédiatriques conformément à la demande écrite. Les médicaments biologiques en sont exclus. L'entreprise reçoit une demande écrite de la FDA qui doit être acceptée avant le début du développement pédiatrique. Lorsqu'il a donné son accord, il devient contraignant. Cette récompense peut être accordée pour le médicament en développement pédiatrique mais également à d'autres médicaments commercialisés par le même laboratoire et qui contient le même principe actif. Cependant l'exclusivité pédiatrique ne concerne pas les médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et dans le domaine public.

Excepté le règlement pédiatrique de l'Union Européenne, des Etats-Unis et du Japon, il n'existe aucune autre législation pédiatrique.

Le Comité pédiatrique des Etats-Unis est le ***Pediatric Review Committee (PeRC)*** mis en place en 2007, il est composé d'employés de la FDA qui font partie du centre d'évaluation des médicaments et de recherche, soit du bureau du commissaire. La principale mission de ce comité est de revoir toutes les demandes écrites de plan pédiatrique, les demandes de reports et de dérogations. Il donne son avis sur l'attribution ou non de l'exclusivité pédiatrique à la *Review Division* de la FDA qui prendra la décision finale.

La réglementation pédiatrique de l'Union Européenne :

L'Union Européenne a publié en 2006 le Règlement européen n°1901/2006 relatif au médicament pédiatrique. Ces dispositions doivent être appliquées à chaque état membre de l'Union Européenne.

La principale mission de ce règlement est de renforcer la recherche clinique en pédiatrie. Pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché, les autorités compétentes doivent vérifier la conformité des données des informations relatives à l'utilisation de médicaments en pédiatrie. Ils vérifient ces informations grâce à l'application du plan d'investigation pédiatrique (PIP).

Le plan d'investigation pédiatrique est un programme de recherche et de développement qui permet de vérifier la conformité des données pédiatriques.

Pour soutenir les recherches pédiatriques, il y a eu la création en 2008 de réseaux de recherche en pédiatrie notamment l'**European Network Paediatric Research at the EMA (Enpr-EMA)**. Ce réseau permet les échanges et la collaboration entre différents réseaux de recherche pédiatrique, il permet également aux parents d'enfants et aux enfants d'informer ceux-ci sur les études cliniques, permet également de prévenir les doublons en matière d'étude clinique, de sensibiliser les professionnels de santé à la nécessité de développer des études en pédiatrie, et d'aider les comités éthiques sur d'éventuelles questions. Pour donner suite à cela, il y a eu la création d'EudraCT (33) qui est une base de données consultable gratuitement et permet d'améliorer la

transparence concernant l'utilisation des médicaments en pédiatrie : les études et les résultats de recherche en pédiatrie.

Le comité pédiatrique est le PDCO créé en juillet 2007 au sein de l'EMA. Il est composé de membre du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), de professionnels de santé et de patients. Il anime l'Enpr-EMA, évalue les PIP, et donne son avis sur la qualité, efficacité et sécurité des médicaments pédiatriques.

Pour résumer il existe trois cas de figures permettant l'obtention de données d'utilisation en pédiatrie :

- Dans le cas d'un nouveau médicament : depuis le 26 juillet 2008 les plans d'investigation pédiatrique sont à fournir obligatoirement. Les résultats obtenus seront nécessaires pour approuver la conformité avec un PIP pour l'obtention d'une AMM. Six mois de monopole de commercialisation supplémentaires seront accordés.
- Dans le cas d'un médicament ayant son autorisation de mise sur le marché et protégé par un brevet ou un certificat complémentaire de protection (CCP), que ce soit pour une nouvelle indication, une nouvelle forme pharmaceutique ou une nouvelle voie d'administration : depuis le 26 janvier 2009 ; le plan d'investigation pédiatrique est obligatoire. Les résultats obtenus qui seront en conformité avec le PIP seront nécessaires pour l'obtention d'une AMM et six mois de monopole de commercialisation seront accordés.
- Dans le cas d'un médicament ayant une AMM mais qui n'est plus protégé par un brevet ou un CCP, la demande d'autorisation pour usage pédiatrique est depuis le 26 juillet 2007, un plan d'investigation pédiatrique volontaire, uniquement pour une demande en vue d'usage pédiatrique. Les résultats obtenus en conformité avec un PIP approuvé permettront l'obtention de l'AMM pédiatrique appelée autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique **PUMA**. Et dans ce cas précis, le monopole de commercialisation sera de 10 ans pour l'indication pédiatrique évaluée.

	États-Unis		UE
Lois/règlement régissant le développement des médicaments pédiatriques (MP) Les médicaments concernés	BPCA	PREA	Règlement n° 1901/2006 (Amendé par le n° 1902/2006)
	Médicaments déjà commercialisés toujours protégés par un brevet ou monopole de commercialisation	Nouveaux médicaments Médicaments déjà commercialisés toujours protégés par un brevet ou monopole de commercialisation faisant l'objet d'une modification d'AMM Médicaments tombés dans le domaine public	Nouveaux médicaments Médicaments déjà commercialisés toujours protégés par un brevet ou CCP Médicaments tombés dans le domaine public
Document supportant le développement d'un MP	Demande écrite	Évaluation pédiatrique	Plan d'investigation Pédiatrique (PIP)
Obligation de fournir des données d'utilisation du médicament en pédiatrie	Non	Oui	Oui
Obtention possible d'une dérogation ou d'un report de fourniture des données d'utilisation du médicament en pédiatrie	Non	Oui	Oui
À quel moment le plan de développement d'un MP doit commencer à être discuté avec les autorités concernées ?	À la fin de la phase 2 de développement du médicament	À la fin de la phase 2 de développement du médicament	À la fin de la phase 1 de développement du médicament
À quel moment le plan de développement d'un MP doit-il être approuvé ?	Variable (avant ou après l'obtention de l'AMM)	Avant ou au moment de la soumission du dossier de demande d'AMM	Avant la soumission du dossier de demande d'AMM. Possibilité d'amendement au cours du développement du médicament
Qui approuve le plan de développement d'un MP ?	La FDA (Review Division) Le PeRC revoit les demandes écrites avant leurs émissions	La FDA (Review Division) Le PeRC revoit les demandes de report/dérogation	Le comité pédiatrique de l'EMA : PDCCO
Est-ce qu'il est possible d'obtenir des conseils scientifiques de la part des autorités approuvant le plan de développement d'un médicament ?	Oui, gratuits	Oui, gratuits	Oui, gratuits
Récompense pour l'industrie pharmaceutique : cas des médicaments sous la protection d'un brevet ou d'un monopole de commercialisation	Exclusivité pédiatrique (6 mois de monopole de commercialisation)	Pas de récompense	6 mois de monopole de commercialisation supplémentaires (2 ans de monopole de commercialisation additionnels pour les MP orphelins)
Récompense pour l'industrie pharmaceutique : cas des médicaments tombés dans le domaine public	Pas de récompense	Pas de récompense	PUMA (AMM spécifique) Monopole de commercialisation de 10 ans pour l'indication pédiatrique concernée par cette demande

Figure 7 : Comparaison des points clés de la réglementation des Etats-Unis et de l'Union Européenne concernant le développement d'un médicament pédiatrique (34)

III. Etude d'un médicament bénéficiant d'une Autorisation de Mise sur le Marché en vue d'un usage pédiatrique : Slenyto®

A. Le besoin médical identifié

Pour tout médicament mis sur le marché, il convient de préciser l'indication pour laquelle le médicament sera utilisé, ainsi que le profil pharmacologique du principe actif. C'est pourquoi dans une première partie, nous verrons les pathologies identifiées ; dans une deuxième partie l'action de la mélatonine ; dans une troisième partie, nous verrons la stratégie de développement du médicament et nous décrirons l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

1. Le syndrome de Smith-Magenis

a) Définition

Le syndrome de Smith-Magenis est une maladie génétique complexe qui se caractérise par un retard intellectuel, des troubles du comportement, des troubles du sommeil, des malformations crânio-faciales et squelettiques, un retard moteur et un retard de langage. (35,36) Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 1982 par deux généticiennes, les Dr. Ann Smith et Hélène Magenis. (37)

b) Etiologie

Le syndrome de Smith-Magenis est une maladie génétique qui est due dans 90% des cas à l'absence ou à l'altération d'une petite partie du chromosome 17 appelé 17p.11.2 ; et dans 10% des cas à une mutation de gène nommé RAI1 qui est également situé dans la région 17p11.2.

c) Description clinique

Il existe différentes manifestations cliniques qui peuvent être présentes chez les patients. Cependant certaines sont caractéristiques chez la plupart des patients : un retard intellectuel ; des troubles du comportement comme par exemple : crises de colère, quête d'attention, agressivité, désobéissance, distraction et manifestations d'auto-agressivité ; des troubles du sommeil sont également très fréquents ; une dysmorphie crânio-faciale (brachycéphalie, hypertélorisme, synophris). Mais il existe d'autres symptômes moins caractéristiques : signes ophtalmologiques (myopie, anomalies iriennes) ; anomalies squelettiques (scolioses, anomalies vertébrales), anomalies cardiologiques et urinaires. (35)

d) *L'évolution*

L'espérance de vie est généralement normale. Cependant l'enfant pourra avoir quelques problèmes à l'école, notamment des troubles de l'apprentissage et du comportement. Son rythme d'apprentissage sera plus lent mais il acquerra les compétences nécessaires comme l'écriture et le calcul simple. Le comportement s'améliorera progressivement avec l'âge, la personne restera fragile à l'âge adulte. L'autonomie varie en fonction de la sévérité de la maladie. La personne sera maladroite ce qui pourra poser des problèmes dans sa vie quotidienne ou professionnelle.

e) *Les complications*

L'ensemble de ces caractéristiques diminue le rythme de l'apprentissage et a une incidence sur la communication, la socialisation et l'autonomie. Les enfants pourront rencontrer des difficultés scolaires (capacités de raisonnement défaillantes, difficultés à s'exprimer).

f) *Le diagnostic*

Pour diagnostiquer le syndrome de Smith-Magenis, le médecin se basera sur les caractéristiques cliniques et confirmera le diagnostic par une analyse génétique.

Si les caractéristiques cliniques sont très présentes le diagnostic est facile à établir ; dans le cas contraire, ce sera au moment de l'entrée à l'école que l'enfant sera adressé à un médecin spécialisé dans les troubles du comportement.

Les analyses génétiques vont permettre de confirmer le diagnostic. Cette analyse génétique s'effectuera dans un laboratoire spécialisé où on effectuera une prise de sang. On utilisera une technique d'hybridation : CGH (*Comparative Genomic Hybridization*®) ou FISH (*Fluorescent in situ Hybridization*®) qui permettra de mettre en évidence la délétion éventuelle de la région 17p11.2. du chromosome 17. Si la délétion n'est pas détectée, il existe une autre analyse génétique appropriée : le séquençage du gène RAI1 qui permet de rechercher une mutation de ce gène RAI1.

2. *Les troubles du spectre autistique*

a) *Définition*

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) résultent d'anomalies du neurodéveloppement caractérisées par des perturbations sociales, des troubles de la communication, des comportements répétitifs et stéréotypés. Ces troubles débutent souvent avant l'âge de trois ans et se manifestent avec un langage retardé ou absent. Le sujet peut aussi présenter des retards intellectuels et peut faire des crises d'épilepsie. Le terme « spectre » est utilisé car il existe beaucoup de formes différentes d'autisme.

Trois principaux éléments dans le spectre autistique sont mis en évidence :

- Des troubles des interactions sociales,
- Des troubles de la communication verbale et non verbale,
- La présence de comportements stéréotypés et répétitifs.

Les troubles du spectre de l'autisme sont également appelés « troubles envahissants du développement » TED. (38)

b) L'étiologie

L'origine des troubles du spectre autistique est liée à des anomalies génétiques du neurodéveloppement, d'origine anténatale. Il s'agit d'une origine multifactorielle avec une forte composante génétique.

c) Description clinique

Il existe divers signes cliniques qui peuvent être très variés d'une personne à une autre. Les caractéristiques cliniques sont des troubles du comportement social avec une absence de réaction aux émotions et une absence d'adaptation comportementale. Il existe aussi des troubles de la communication avec un trouble du langage verbal. La personne peut aussi présenter des hyper ou des hyposensibilités sensorielles c'est-à-dire des troubles de la perception du son, de la lumière, des couleurs ou du toucher. Chez l'enfant de moins de trois ans, on remarque au niveau de son comportement un isolement et un repli sur lui-même ; son regard est fuyant et peut présenter des difficultés à communiquer avec son entourage.

d) Les facteurs de risque

L'autisme est plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Les antécédents familiaux sont un autre facteur de risque de l'autisme. L'âge des parents lors de la conception a une influence modérée. Un autre facteur de risque important et reconnu est la naissance prématurée. Il existe également divers facteurs environnementaux : infections par des virus, neuro-inflammation, cependant leur nature exacte n'est pas connue. (39)

e) L'évolution de l'autisme

L'évolution de l'autisme dépend de différents facteurs comme la forme de l'autisme et sa sévérité, la date d'apparition des symptômes, leur intensité, la présence d'autres troubles associés, et la prise en charge de l'enfant.

Au cours de la vie de la personne atteinte d'autisme, la communication et le langage auront tendance à s'améliorer, on remarque une amélioration significative de la

communication non verbale entre le passage de la phase d'adolescence à la phase adulte.

La difficulté d'interaction sociales est le symptôme qui persiste le plus souvent au cours de la vie.

Lors du passage de la phase d'adolescence à l'âge adulte, on remarque une réduction des comportements stéréotypés et répétitifs chez une personne sur deux atteints du spectre de l'autisme.

f) Le diagnostic

Pour diagnostiquer les troubles du spectre autistique, on se base sur l'observation clinique de l'enfant. Il y a trois étapes dans ce diagnostic.

- **Le repérage des troubles du spectre autistique** : il peut être réalisé par tous les professionnels de santé : médecins, pédiatres... Les professionnels disposent d'outils simples de repérage des TED mais ces outils ne suffisent pas à établir un diagnostic. Les caractéristiques qui montrent un risque de troubles autistiques sont : un déclin dans le développement de la communication sociale et du langage, le regard fuyant de l'enfant, des confusions dans le langage et des comportements répétitifs.
 - **La confirmation du diagnostic de TSA** : il se base sur un entretien avec les parents et l'observation clinique de l'enfant. Il est réalisé dans des centres de ressources autisme (CRA) présents dans chaque région.
 - **L'évaluation de la capacité de l'enfant** : des tests plus spécifiques sont réalisés pour préciser les capacités de l'enfant et pour adapter un projet personnalisé en fonction de ces maux. Des examens tels que examens psychomoteurs, examens orthophoniques et examens neuropsychologiques seront réalisés pour permettre une meilleure prise en charge de l'enfant.
 - **Le suivi médical au cours des TED** : l'enfant sera suivi régulièrement pour avoir une vue d'ensemble de son état et permettre d'évaluer s'il y a eu des progressions ou inversement une diminution des compétences de l'enfant, cela permettra également de réadapter le suivi et le projet personnalisé d'intervention et de scolarisation pour une meilleure qualité de vie du patient.
- (38)

B. La mélatonine comme traitement de l'insomnie chez les enfants âgés de 2 ans et plus, atteints de troubles du spectre autistique et/ou d'un syndrome de Smith-Magenis

1. Action de la mélatonine

Physiologie :

La mélatonine est une hormone qui est naturellement produite dans le cerveau par une glande appelée glande pinéale. Cette hormone est formée dans l'épiphyse à partir de la sérotonine. La mélatonine intervient dans la coordination du cycle du sommeil et aide donc à s'endormir. En effet c'est l'hormone la plus puissante qui assure le système circadien, c'est-à-dire l'alternance entre la période de la journée pendant laquelle on est éveillé et la période pendant laquelle on dort. La sécrétion de la mélatonine est contrôlée par le noyau suprachiasmatique. La modulation de celui-ci est fonction de la lumière ce qui signifie que la durée de sécrétion quotidienne de mélatonine dépend de la durée d'exposition à la lumière. Lorsque l'obscurité s'installe, l'hormone est sécrétée, elle atteint son pic au milieu de la nuit puis diminue progressivement pendant la deuxième partie de la nuit. Il existe de nombreux facteurs qui viennent interférer avec les effets de cette hormone comme par exemple les benzodiazépines, l'alcool, le café, la maladie du sommeil ou trypanosome humaine africaine qui induit une inversion des rythmes de veille et de sommeil puis devient permanent.(40) C'est pourquoi il existe de grandes différences entre individus concernant la sécrétion de cette hormone. (41)

La spécialité pharmaceutique Slenyto® : Slenyto® augmente le niveau de mélatonine dans le sang et permet l'endormissement. Slenyto® libère lentement la mélatonine en quelques heures, et imite la production naturelle de la mélatonine. (42)

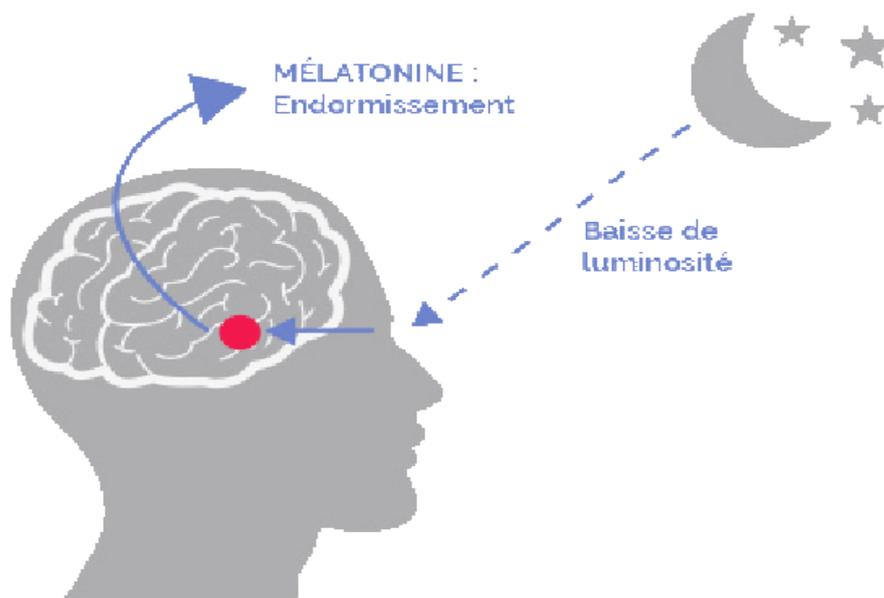


Figure 8 : Glande pinéale dans le cerveau (37)

D'après le site *Slenyto.com*, la pharmacocinétique de Slenyto® montre que : la mélatonine a une demi-vie courte d'environ 40 minutes. Pour pallier ce problème, Slenyto® a été formulé pour permettre sa libération prolongée et imite la sécrétion de la mélatonine endogène en maintenant des niveaux élevés de mélatonine toute la nuit. Dans la population pédiatrique étudiée, 16 enfants sont atteints de troubles du spectre autistique et d'insomnie, après administration de Slenyto® à 2 mg et suite à un petit déjeuner standard, les concentrations de mélatonine ont atteint leur maximum dans les deux heures suivant l'administration et restent élevées pendant 6 heures ce qui produit le même effet venant de l'organisme, on parle donc « d'effet endogène ». Alors qu'au contraire, la mélatonine à libération immédiate atteint son maximum après 2 heures mais nécessite des doses répétées.

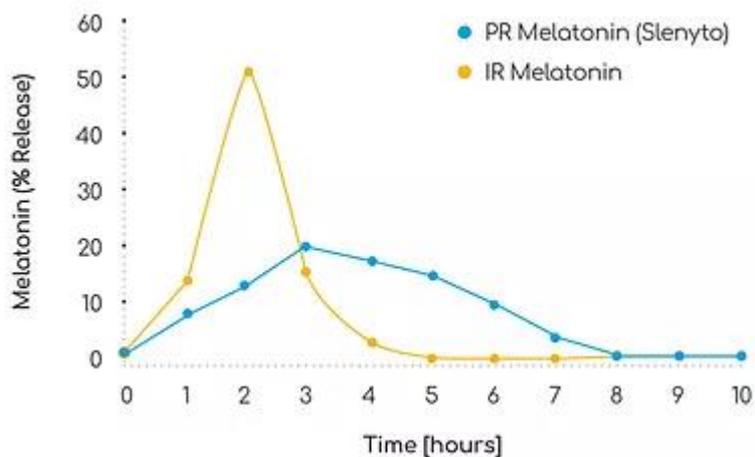


Figure 9 : Pharmacocinétique de la mélatonine (38)

PR Melatonin : Prolonged-Release Melatonin

IR Melatonin : Immediate – Release Melatonin

Structure :

La structure de la mélatonine a une forme voisine de celle de la sérotonine ou 5-hydroxy-tryptamine. La mélatonine participe au contrôle des rythmes circadiens et à la régulation du rythme nyctéméral. Elle est aussi associée à un effet hypnotique et à une propension accrue au sommeil. La structure de la mélatonine a pour dénomination scientifique : la N-acétyl-5-méthoxysérotine. Et a donc pour dénomination commune internationale : la mélatonine. Le nom IUPAC (Union internationale de chimie pure et appliquée) est N-[2-(5-méthoxy-1H-indol-3-yl)éthyl]acétamide. (43) La formule chimique est donc le $C_{13}H_{16}N_2O_2$. La mélatonine n'a pas de monographie dans la pharmacopée européenne. (44)

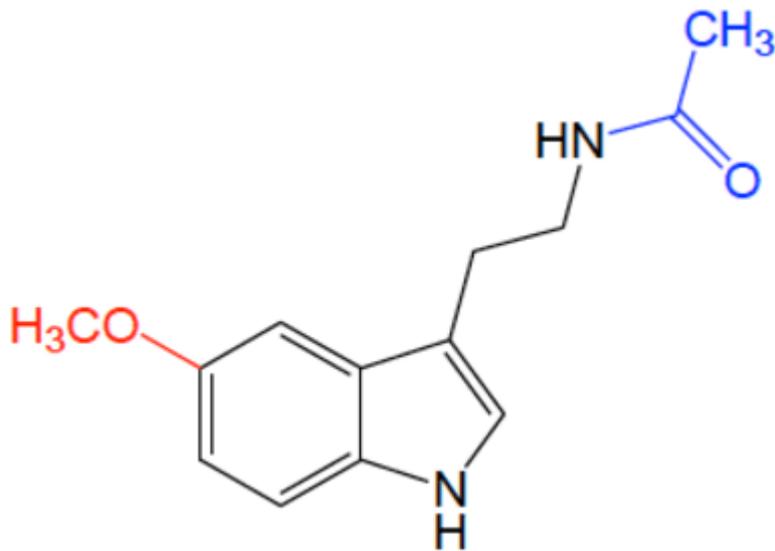


Figure 10 : Structure de la mélatonine (41)

Synthèse de la mélatonine :

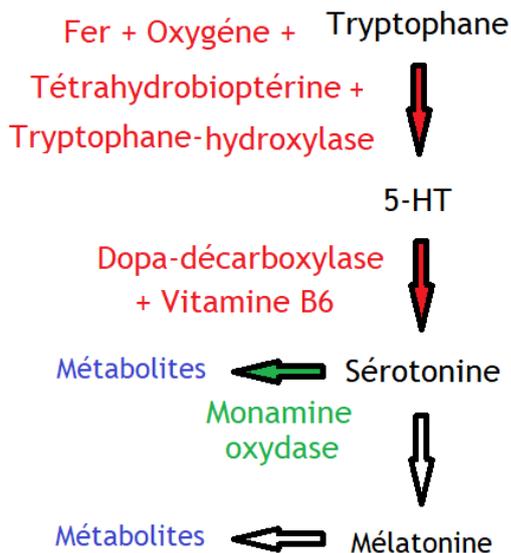


Figure 11 : Synthèse de la mélatonine (42)

La mélatonine est une hormone qui est principalement synthétisée par la glande pinéale et en très faible quantité par la rétine. C'est au niveau des pinéalocytes qu'on peut observer la synthèse de la mélatonine à partir d'un acide aminé, le tryptophane, qui est capté par les cellules du parenchyme épiphysaire. Le 5-hydroxytryptophane sera transformé en sértonine ou 5-hydroxytryptamine par décarboxylation. La sértonine subit une N-acétylation, suivie d'une méthylation du groupement 5-hydroxy. La méthylation directe de la sértonine et du 5-hydroxy-indole-acétate, métabolite de la sértonine, est possible.

Mécanisme d'action :

La mélatonine agit spécifiquement par l'intermédiaire du noyau supra chiasmatique sur le système circadien et améliore ainsi indirectement le sommeil nocturne. La mélatonine a un effet légèrement hypnotique ce qui explique l'effet positif

lors des troubles du sommeil. La mélatonine agit sur les récepteurs MT1, et MT2 et contribue ainsi à la facilitation de l'endormissement car les récepteurs MT1 et MT2 sont impliqués dans la régulation circadienne et dans le sommeil. Ces deux récepteurs sont couplés à une protéine G. Les récepteurs MT1 sont sensibles au début de la nuit, et réduisent l'activité de neurones du noyau supra chiasmatisque. Ils sont très concentrés dans l'hypothalamus où ils ont un rôle de rétrocontrôle de la stimulation de l'épiphyse. Les récepteurs MT2 sont réceptifs à l'aube et au crépuscule. (45) (46)

Fonctions :

La mélatonine exerce différentes fonctions dans le corps humain. On distingue quatre fonctions différentes. L'hormone contribue à la régulation de l'horloge interne, elle exerce une action d'induction du sommeil et est antioxydante. La mélatonine semble également protéger le corps humain contre les maladies neurodégénératives et la cancérogénèse.

2. La place de la mélatonine dans la stratégie thérapeutique

a) Le sommeil

Définition citée dans le livre du Doyen strasbourgeois J-P GIES, Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique 3^e édition : Le sommeil est un état naturel récurrent de perte de conscience sans perte sensitive et sans perte des réflexes accompagné d'une diminution progressive du tonus musculaire. Le sommeil se caractérise par une baisse de la conscience, de la sensibilité à l'environnement, et du mouvement. (47)

Dans les différentes populations, la durée du sommeil nocturne est variable en fonction de l'individu. Et il existe de grandes variations en fonction des âges de la vie.

- La personne âgée dort en moyenne 7 heures par nuit mais ce sommeil est souvent entrecoupé de périodes d'éveils.
- Chez l'homme adulte, le sommeil se présente sous la forme d'une période consolidée d'environ 8 heures chaque nuit et représente ainsi environ un tiers de la vie humaine.
- L'adolescent a tendance à moins dormir et donc aura tendance à présenter des troubles du sommeil et de l'inattention la journée.
- Un enfant a besoin de dormir plus longtemps environ 10 à 12 heures par nuit.
- Le bébé a besoin de 19 heures de sommeil.

Bienfaits du sommeil :

Avoir un bon rythme de sommeil permet d'avoir un bon fonctionnement des divers organes vitaux et de processus métaboliques comme : une diminution de risque de maladies cardiovasculaires, une meilleure régulation de la teneur en graisses dans le foie pouvant éviter ainsi des problèmes graves comme le diabète et l'obésité, la

sécrétion d'hormones, un bon fonctionnement du système immunitaire et des fonctions cognitives, de l'apprentissage, de la mémoire, de la prise de décision et du comportement. Le sommeil est donc très important chez l'être humain.

Cycle circadien veille-sommeil :

Le sommeil est constitué de plusieurs séquences successives de 80 à 90 minutes. Il se définit en trois phases :

Phase 1) phase de sommeil calme qui se caractérise par 4 stades vus à l'encéphalogramme par des ondes lentes :

- Stade I : endormissement ;
- Stade II : sommeil léger ;
- Stade III : sommeil établi ;
- Stade IV : sommeil lent et profond.

Phase 2) phase de sommeil paradoxal : qui dure environ de 15 à 20 minutes et se caractérise par une activité cérébrale intense et accompagnée de mouvements oculaires et d'une relaxation musculaire importante. C'est dans cette phase que se situe la majorité des rêves.

Phase 3) phase brève de sommeil intermédiaire : des micro-réveils peuvent être possibles pendant cette phase, cette phase sera suivie soit par un nouveau cycle, soit par le réveil final.

Le système circadien correspond à l'horloge biologique. Etymologiquement le mot « circadien » vient du latin, « circa » qui signifie environ et « dies » signifie le jour. La période est considérée comme le temps nécessaire au déroulement d'un cycle complet. On parle de rythme circadien quand la période est d'un jour. Le cycle du sommeil de l'homme se base sur le rythme circadien. La mélatonine joue un rôle sur ce système circadien mais également d'autres facteurs exercent une influence comme par exemple les cellules ganglionnaires à mélanopsine, les gènes horloge. La mélatonine est une hormone du sommeil qui est produite en situation d'obscurité en début de nuit par la glande pinéale qui est à l'arrière de l'hypothalamus. Lorsqu'elle est libérée en début de nuit, elle permet le déclenchement du sommeil.

L'horloge biologique est basée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, situé au-dessus du chiasma optique. Pour son bon fonctionnement, cette horloge doit être informée de la diminution de l'intensité lumineuse à la fin du jour qui est mesurée par des crypto récepteurs localisés dans les cellules de la couche nucléaire externe de la rétine et contient un pigment bleu : la mélanopsine. C'est la voie rétino hypothalamique qui permet de transmettre l'information aux cellules du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui gère toutes les fonctions synchronisées avec le cycle veille sommeil comme la température du corps, les sécrétions hormonales hypophysaires, les variations de pression artérielle, et l'excrétion urinaire. L'activation des neurones du noyau suprachiasmatique entraîne une stimulation des neurones de la glande pinéale, ce sont ces cellules de cette glande pinéale qui sont capables de synthétiser à partir du tryptophane la mélatonine qui permet de faciliter le sommeil.

La mélatonine est un marqueur biochimique de l'activité de l'horloge circadienne suprachiasmatique et a pour rôle de synchroniser les processus de veille sommeil avec l'alternance obscurité lumière.

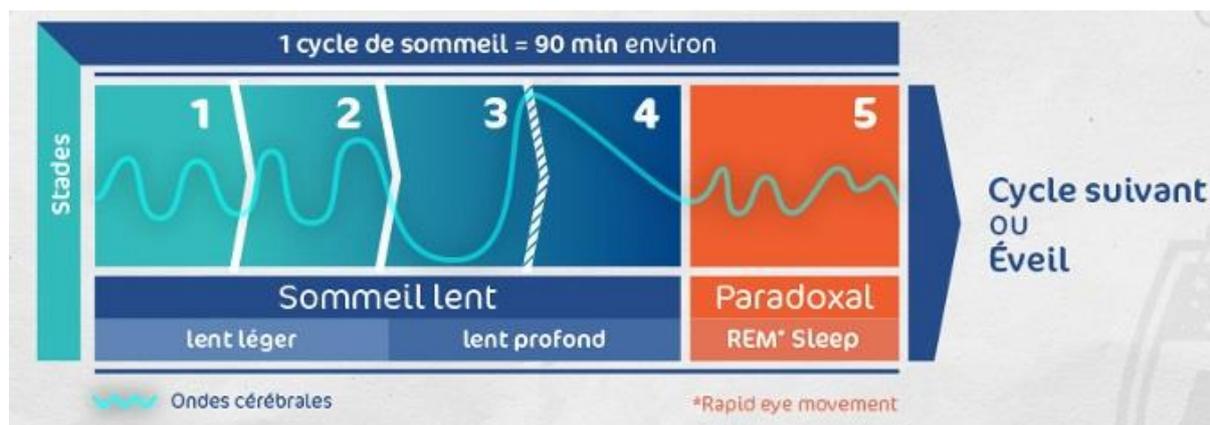


Figure 12 : Cycle du sommeil (46)

Les médiateurs favorisant le sommeil sont l'acide gamma aminobutyrique (GABA), l'adénosine et la mélatonine.

Les médiateurs favorisant l'éveil sont la noradrénaline, la sérotonine, l'histamine et l'orexine.

b) L'insomnie

Définition :

L'insomnie est une incapacité à trouver le sommeil. Elle peut avoir de nombreuses causes. Les troubles du sommeil sont le plus fréquemment représentés par l'insomnie. Il existe différents types d'insomnie : le premier type est l'insomnie transitoire qui peut être liée au stress ou au décalage horaire, ou à la consommation d'excitants comme la caféine par exemple. On peut y pallier en adoptant des règles d'hygiène correspondantes ou en prenant des somnifères.

Le deuxième type d'insomnie est l'insomnie chronique qui est qualifiée comme telle lorsqu'elle est présente plus de trois fois par semaine et pendant plus de trois mois. Il existe plusieurs manifestations comme le début du sommeil qui est retardé, ou un réveil tôt le matin. L'insomnie a une conséquence sur la journée suivante ; en effet les personnes se sentent fatiguées et sont au ralenti durant la journée. Cela peut également provoquer des troubles dans les interactions sociales ou professionnelles.

L'insomnie concerne plus de 15% des adultes de 15 à 85 ans et elle peut être accompagnée de troubles psychiatriques comme la dépression et/ ou l'anxiété.

Chez les enfants en général, le refus d'aller dormir ou le réveil durant la nuit concerne 1 à 6% d'entre eux tandis que chez les enfants présentant des comorbidités neurodéveloppementales ou psychiatriques, cela représente 50 à 80 %. Chez les enfants atteints de troubles du sommeil, on remarque qu'ils sont plus impulsifs, hyperactifs ou irritables que d'ordinaire. Les parents de ces enfants vont également souffrir de ce problème de sommeil, ils seront par conséquent plus stressés, auront des sautes d'humeur et une instabilité relationnelle.

c) *Les traitements disponibles pour les troubles du sommeil*

Les règles essentielles de bonne hygiène du sommeil :

- Maintenir des horaires réguliers de coucher et de réveil
- Eviter les boissons caféinées, alcoolisées moins de 4 à 6 heures avant le coucher
- Eviter les repas trop abondants et copieux
- Pratiquer une activité physique en fin d'après-midi
- Eviter de regarder la télévision au lit
- Limiter le bruit, la lumière et la température excessive

Il existe différents traitements pour l'insomnie : les traitements non médicamenteux (règles d'hygiène du sommeil) ; et les traitements médicamenteux. C'est une approche difficile à mettre en place chez les enfants qui ont des troubles du sommeil.

Il existe plusieurs catégories :

- Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines largement utilisés pour les troubles du sommeil (zolpidem et zopiclone, midazolam, lormétazépam, l'estazolam, le nitrazépam).
- Certains antihistaminiques H1 non sélectifs présentent également des propriétés hypnotiques : c'est le cas de l'alimémazine et le niaprazine qui sont des phénothiazines et de la doxylamine qui est une éthanolamine.

On retrouve la mélatonine en préparation magistrale et hospitalière chez l'enfant de moins de 6 ans.

Il existe également des compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

Des traitements hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés qui ont des effets indésirables peuvent être proposés dans le traitement des insomnies pour une durée limitée, cependant ce n'est pas indiqué pour de l'insomnie chronique.

Les antidépresseurs, les agonistes de la mélatonine et les antihistaminiques peuvent apporter un bénéfice en fonction des troubles. À la suite des présentes et fortes alternatives de traitement, on retrouve le besoin de traitement adapté aux enfants pour limiter ces troubles.

Il existe déjà une spécialité à base de mélatonine appelée Circadin® utilisée en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les adultes de plus de 55 ans. Ce produit est également utilisé en recommandation temporaire d'utilisation pour les enfants et adolescents de 2 à 18 ans pour le traitement des troubles du rythme veille-sommeil lors de pathologies d'origine neurogénétique.

Pour les enfants de moins de 2 ans on utilisera les préparations magistrales.



Figure 13 : Spécialité Circadin® (47)

3. La population cible

Slenyto® est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans qui présentent un trouble du spectre autistique et/ou un syndrome de Smith-Magenis, et qui ont des troubles du sommeil associés, après échec des règles d'hygiène du sommeil.

Selon les données INSEE au 1^{er} janvier 2019, les troubles du spectre autistique et/ou le syndrome de Smtih-Magenis touchent environ 81 000 enfants âgés de 2 à 18 ans.

D'après la revue de la littérature de Deliens et al, publiée en 2015, les études réalisées sur de grands échantillons de patients retrouvent une prévalence de troubles du sommeil entre 32% et 72% d'enfants et adolescents avec des troubles du spectre autistique. Ils considèrent qu'au maximum 58 000 enfants et adolescents ont un trouble du spectre autistique avec des troubles du sommeil associés.

Il existe peu de données épidémiologiques pour estimer le pourcentage de patients en échec des règles d'hygiène du sommeil et qui peuvent prendre de la mélatonine.

Selon une étude clinique italienne dont le but était de voir l'efficacité de la mélatonine et des thérapies cognitivo-comportementales chez 160 enfants de 4 à 10 ans ayant des troubles du sommeil associés à un trouble du spectre autistique, il a été estimé que 52 000 enfants et adolescents atteints de TSA seraient en échec des mesures d'hygiène du sommeil.

Au total la population cible est estimée à un maximum de 52 000 patients.



Figure 14 : Spécialité Slenyto® (48)

C. La stratégie de développement du médicament Slenyto®

1. La raison de la demande de procédure « PUMA »

Le nombre de traitements disponibles et adaptés reste nul pour un nombre important d'enfants souffrant de troubles du spectre autistique ou de troubles de Smith-Magenis associés à une insomnie. (48)

Outre Slenyto®, il n'existe pas de médicament adapté pour les enfants et adolescents ; le seul produit disponible est Circadin® qui est utilisé en recommandation temporaire d'utilisation pour les enfants de plus de 6 ans. Voilà pourquoi le laboratoire Neurim Pharmaceuticals a décidé de développer un médicament adapté à l'enfant. (49)

Pour utiliser la procédure PUMA (*paediatric use marketing autorisation*) il faut remplir trois conditions :

- PUMA est lié au règlement pédiatrique et est utilisé pour les médicaments qui sont déjà sur le marché,
- La spécialité ne doit plus être couverte par le certificat complémentaire de protection ou par un brevet,
- La spécialité est exclusivement développée pour l'utilisation pédiatrique.

Le développement PUMA doit suivre un plan d'investigation pédiatrique qui doit être accordé par le comité pédiatrique de l'Agence européenne du médicament. De plus, dans notre cas, il n'existe aucun traitement sur le marché adapté aux enfants.

D'autre part, Circadin® est utilisé en recommandation temporaire d'utilisation chez les enfants et adolescents, à la suite d'une recrudescence de ce produit en RTU ; le laboratoire Neurim justifie sa demande de procédure PUMA pour avoir un médicament pédiatrique adapté.

Par ailleurs, faire une demande PUMA permet d'avoir des avantages pour le laboratoire. En effet, développer un médicament pédiatrique permet aux laboratoires d'avoir des incitations prévues par le règlement n°1901/2006 à l'article 38 comme par exemple avoir huit ans de protection des données du dossier d'AMM et deux ans de plus d'exclusivité commerciale.

2. Le plan d'investigation pédiatrique

Le plan d'investigation pédiatrique est un plan nécessaire au développement de médicament pédiatrique et il permet de montrer que les informations recueillies sont suffisantes pour développer un médicament. (50–55)

Le laboratoire va développer le médicament pédiatrique et va soumettre le plan d'investigation pédiatrique au comité pédiatrique de l'EMA (PDCO).

Contenu du plan d'investigation pédiatrique :

- Calendrier des étapes pour développer le médicament pédiatrique
- Description des études supplémentaires à effectuer pour avoir des informations supplémentaires sur la qualité, sécurité, efficacité
- Formulation pédiatrique adaptée

Il existe une structure à utiliser pour élaborer le plan d'investigation pédiatrique que l'on peut retrouver dans la « Guideline européenne n°2014/C 338/01 » (Commission européenne, 2014).

Il convient donc de suivre cette note explicative pour toute demande d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et demande de dérogation et de report, qui comporte les six sections suivantes :

Partie A : Renseignements administratifs et informations sur le médicament

Partie B : Développement général du médicament

Partie C : Demande de dérogation spécifique à un produit

Partie D : Plan d'investigation pédiatrique proposé

Partie E : Demande de report

Partie F : Annexes

La partie A : Renseignements administratifs et informations sur le médicament :

Le nom et l'adresse du demandeur doivent être fournis, ainsi que le numéro de téléphone et l'adresse électronique. La dénomination commune internationale du médicament doit être mentionnée. De plus, le type de médicament doit être spécifié, le mécanisme d'action et la cible pharmacologique également. Pour tout médicament utilisé chez l'enfant il est impératif de préciser la formulation et la forme pharmaceutique ainsi que le dosage et les voies d'administrations. Toute information pouvant renseigner sur le statut de l'autorisation de mise sur le marché devra être mentionnée. Il faut également communiquer tous les avis et les décisions des autorités compétentes, ou agences ayant pris part au développement dans la population pédiatrique. Il faut également préciser la date prévue pour l'autorisation de mise sur le marché ou de modification de l'AMM liée à l'article 8 du règlement pédiatrique. Les demandes de plan d'investigation pédiatrique doivent être accompagnées d'un résumé de la demande.

La partie B : Développement général du médicament :

On doit retrouver dans cette partie B toutes les informations concernant le médicament pédiatrique pour l'indication précise ainsi que le sous-ensemble de la population pédiatrique auquel il s'applique. Les demandeurs doivent fournir une justification générale de la demande présentée, la méthodologie choisie pour identifier les affections potentielles pédiatriques, la description de l'affection présente chez la population pédiatrique, les détails relatifs à l'action du médicament c'est-à-dire si le médicament a un but de prévention, de traitement, et / ou de diagnostic. Les traitements disponibles pour cette affection doivent être mentionnés dans cette partie. *Le comité pédiatrique examine si le médicament spécifique permet d'escompter un bénéfice thérapeutique important pour les enfants et/ou de répondre à un besoin thérapeutique chez les enfants. La demande doit inclure une comparaison entre le médicament concerné et les méthodes actuelles de diagnostic, de prévention ou de traitement des affections faisant l'objet de l'indication visée dans le PIP.*

Partie C : Demandes de dérogations spécifiques à un produit :

En cas de dérogation, il faut préciser l'indication spécifique et le sous-ensemble de population pris en compte. Il faut indiquer les justifications de manques de qualité, efficacité ou sécurité le cas échéant.

Partie D : Plan d'investigation pédiatrique proposé :

Dans cette partie, il faut indiquer clairement le type d'indication spécifique ; et l'objectif du traitement : si le médicament permet la prévention, le diagnostic ou le traitement des affections concernées. C'est dans cette partie qu'il faut indiquer pour quelle tranche d'âge le médicament est indiqué. Les informations résumées sur les études cliniques, les données pharmacologiques et les données non cliniques seront nécessaires. On retrouvera également dans cette partie toutes les données et la stratégie générale pour le développement pédiatrique.

Partie E : Demande de report :

Une demande de report est possible si une étude ou une autre mesure du PIP commence ou s'achève avant l'introduction de la demande d'AMM correspondante chez les adultes. Ces demandes doivent être motivées par des raisons scientifiques ou techniques ou par des raisons de santé publique.

Partie F : Annexes :

On peut trouver dans les annexes différents documents comme par exemple : les publications, la brochure d'investigation ou protocole des études mentionnées ; le dernier résumé caractéristique du médicament, le numéro de référence ou une copie de tout avis scientifique pertinent pour le développement pédiatrique, la copie de toute demande écrite de l'*United States Food and Drug Administration*, la copie de toute décision de la Commission sur la désignation des médicaments orphelins.

La population pédiatrique comprend plusieurs sous-ensembles définis dans les lignes directrices internationales :

- Prématurés et nouveau-nés de 0 à 27 jours,
- Nourrissons de 1 à 23 mois,
- Enfants de 2 à 11 ans,
- Adolescents de 12 à 18 ans

Les conditions d'élaboration du plan d'investigation pédiatrique concernaient le traitement de l'insomnie. L'indication était le traitement de l'insomnie avec des troubles du spectre autistique ou de Smith-Magenis. La population cible est celle des enfants de 2 ans à 18 ans.

Le tableau qui suit présente les mesures modifiées durant le dernier amendement de plan d'investigation pédiatrique.

Area	Number of measures	Description
Quality-related studies	1	Study 1 Development of an age-appropriate oral solid dosage form.
Non-clinical studies	2	Study 2 Repeated dose (14 day) toxicity study by oral gavage with melatonin in juvenile rats. (Study N) Study 3 Repeated dose toxicity and toxicokinetic study in juvenile rats with melatonin from weaning to sexual maturity. (Study G)

Clinical studies	2	Study 4 Open-label, pharmacokinetic cross over study of 2 mg and 10 mg prolonged release melatonin age-appropriate oral solid dosage form in children with neurodevelopmental disorders with sleep disturbances from 2 years to less than 18 years. (Study NEU child-PK) Study 5 Randomized, double-blind, placebo controlled, study to investigate the efficacy and safety of melatonin to alleviate sleep disturbances in children with neurodevelopmental disabilities. (Study NEU-child) Study 6 Deleted as result of EMEA-000440-PIP02-11-M02.
------------------	---	---

Figure 15 : Mesures prévues dans le plan d'investigation pédiatrique de la mélatonine approuvées par l'EMA (56)

3. Le développement clinique du médicament

L'efficacité de Slenyto® a été démontrée dans un essai de phase III, essai randomisé, multi centrique et contrôlé dans 4 pays incluant 125 patients atteints de trouble du spectre autistique ou et de syndrome de Smith Magenis chez les enfants. Les patients ont entre 2 à 18 ans et ont reçu Slenyto® chez 60 patients d'entre eux et les 65 autres patients ont reçu le placebo pendant 13 semaines. Ils ont ensuite été suivis pendant 91 semaines soit 2 ans avec une période d'arrêt supplémentaire de 2 semaines. (58,59)

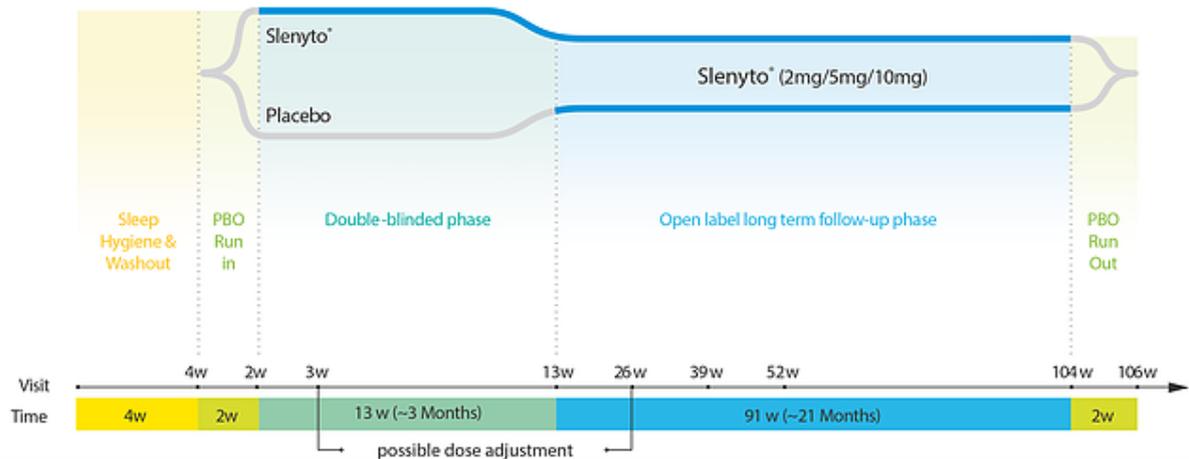


Figure 16 : (38)

Antécédents des patients : 28,8% des participants avaient un trouble d'hyperactivité avec un trouble de l'attention et 12,8% des patients avaient une épilepsie comorbide. Un traitement antérieur du trouble de l'hyperactivité avec un trouble de l'attention a été rapporté par 10,4% des participants, la prise d'un antidépresseur par 8%, la prise d'antiépileptiques par 6,4%, la prise de clonidine par 5,6% et la prise de bêta bloquants par 0,8% d'entre eux.

Le laboratoire a fourni différentes informations comme données supplémentaires. L'étude pivot de phase III nommée NEU-CH-7911 a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mélatonine aux doses de 2 mg et de 5 mg par rapport à un placebo pendant 13 semaines sur les patients ayant des troubles du sommeil associés à des troubles du spectre autistique ou des syndromes de Smith Magenis.

Selon la HAS : « L'objectif principal de l'étude de phase III était de comparer l'efficacité de la mélatonine par rapport à un placebo sur le temps de sommeil total mesuré à l'aide d'un agenda de sieste et de sommeil à 13 semaines de traitement en double aveugle. »

Le début du recrutement date du 06/01/2014 ; la date de l'extraction des données pour l'analyse date du 28/02/2018. Cette étude a été conduite dans 24 centres dont 14 aux Etats-Unis et 10 en Europe.

Les principaux critères d'inclusion pour cette étude sont : l'âge des patients entre 2 et 17 ans ; un diagnostic confirmé de syndrome de Smith Magenis ou de trouble du spectre autistique ; des troubles du sommeil très caractéristiques : supérieur ou égale à 3 mois de sommeil non réparateurs définis par inférieur ou égale à 6 heures de

sommeil continu et ou supérieur à 0,5 heures de latence d'endormissement après extinction de la lumière 3 nuits sur 5. Ces troubles du sommeil ne sont pas associés à un traitement pris en parallèle. Les troubles du sommeil restent persistants après 4 semaines de mesure pour améliorer l'hygiène du sommeil et 2 semaines de traitement par placebo.

Schéma de l'étude :

L'étude a duré 108 semaines et comprenait 5 phases.

1 : phase de pré-inclusion de 4 semaines

2 : phase en simple aveugle avec un placebo pendant 2 semaines

3 : randomisation en deux groupes (mélatonine et placebo) puis phase de traitement en double aveugle pendant 13 semaines

4 : phase de traitement en ouvert, tous les patients reçoivent de la mélatonine pendant 91 semaines

5 : phase de sevrage en simple insu sous placebo pendant 2 semaines

Critère de jugement principal : le critère de jugement principal est la variation du temps de sommeil total (TST) après 13 semaines de traitement. Le TST est défini comme suit « *l'heure à laquelle l'enfant se réveille le matin – l'heure à laquelle il va au lit – le temps d'endormissement – la durée totale des réveils nocturnes* »

Critères de jugement secondaires :

Il existe différents critères de jugements secondaires comme par exemple : variation de la durée moyenne d'endormissement mesurée à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement ; variation de la durée moyenne de réveil mesurée à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement ; variation du nombre de réveils nocturnes mesurés à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement ; variation de la durée maximale de sommeil interrompu mesuré à l'aide de l'ASS après 13 semaines de traitement ; variation des paramètres du sommeil évaluées par les actigraphies après 13 semaines de traitement. L'actigraphie est l'utilisation d'actimètres, des ordinateurs qui ressemblent à des montres et permettent de surveiller et d'enregistrer les données relatives à l'activité à l'aide d'un appareil appelé « accéléromètre ». Les actigraphies permettent d'enregistrer l'activité durant le sommeil de façon fiable pendant une période prolongée.

La taille de l'échantillon est de 90 avec une variation de 0,72h (+ ou – 0,69) dans le groupe de la mélatonine et de 0,27h (+ou-0,45) dans le groupe placebo avec une puissance de 95% et un risque alpha de 5%. (57) (50)

Résultats : (60)

Cités par la HAS, « Effectifs : Au total, 125 patients ont été randomisés dans l'étude : 60 patients dans le groupe mélatonine, et 65 dans le groupe placebo (voir Figure 1). Au cours de la période de 13 semaines de traitement en double aveugle, 30 patients ont arrêté le traitement, dont 21 patients sur les 65 du groupe placebo (32 %) et 9 patients sur les 60 du groupe mélatonine (15 %). Le principal motif d'arrêt pendant cette phase a été le retrait du consentement des parents (12 patients dans le groupe

placebo et 2 dans le groupe mélatonine). Soixante-treize patients ont terminé cette l'étude. »

La posologie initiale est de 2 mg/jour pendant 3 semaines puis maintien à 2 mg/ jour ou augmentation possible à 5 mg/jour.

Tous les patients ont au moins reçu de la mélatonine pendant les 91 semaines.

Au total, 125 patients ont été randomisés dans l'étude (60 dans le groupe mélatonine et 65 dans le groupe placebo).

30 patients sont sortis de l'étude durant les 13 semaines de traitement en double aveugle. 21 patients étaient dans le groupe placebo soit 32% et 9 patients du groupe de la mélatonine soit 15%.

Le motif d'arrêt de l'étude est le non-consentement des parents à la poursuite de l'étude (12 patients dans le groupe placebo et 2 dans le groupe mélatonine).

Les trois-quarts des patients sont du sexe masculin.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 8,7 ans ($\pm 4,2$), correspondant à des enfants d'âge relativement avancé.

La majorité des patients avaient un diagnostic de trouble du spectre autistique (TSA, 97 %) et 3 % avaient un syndrome de Smith-Magenis.

Un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) a été diagnostiqué chez 29 % des patients avant le début de l'étude et 77 % avaient un score d'hyperactivité/inattention SDQ (≥ 7) à l'inclusion.

Tous les patients avaient des troubles du sommeil à l'inclusion et des mesures d'hygiène préalables avaient été testées chez 83 % des patients.

L'étude a démontré l'efficacité de Slenyto® dans l'amélioration des variables de sommeil (début du sommeil, maintien, et durée totale du sommeil), le comportement des parents s'est amélioré en même temps que celui de l'enfant, démontrant la capacité de Slenyto® à fournir de meilleures nuits et jours pour les patients.

On peut donc conclure en disant que Slenyto® a différents bienfaits dont :

- L'amélioration du sommeil profond, le maintien et le temps de sommeil ;
- L'amélioration des comportements d'extériorisation de l'enfant (hyperactivité/ inattention et comportement) ;
- L'amélioration de la qualité de vie des parents ;
- La dose réglable de 2 mg, 5 mg ou 10 mg ;
- Plus de 75% des patients ont répondu une fois la dose ajustée.

4. La forme pharmaceutique et la formulation pédiatrique

Le développement d'une formulation adéquate pour la population pédiatrique est nécessaire pour s'assurer que les enfants de tous âges ont accès à des médicaments de qualité présentant une sécurité suffisante et un dosage adéquat. En référence à l'article 15 du Règlement n°1901/2006, le plan d'investigation pédiatrique décrit les différentes mesures qui seraient prises pour adapter la formulation pédiatrique susceptible d'être concernée pour une utilisation en toute sécurité et avec une efficacité facilitée pour les différents sous-groupes de la population pédiatrique. La « *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use* » permet de connaître les recommandations sur les qualités du produit permettant son utilisation pédiatrique. Et le « *Reflection paper on the formulations of choice of children* » fournit également des informations pédiatriques. (61–63)

Les constituants des excipients doivent être choisis et appropriés pour éviter toute toxicité pour les enfants. The “potential risk of carcinogens, mutagens and substances are used to reproduction when these substances are used as excipients of medicinal product to human use” permet de choisir les excipients en prenant en compte les risques carcinogènes, mutagènes, toxiques.

Il existe déjà une spécialité nommée Circadin® qui est sur le marché et indiquée chez l'adulte de plus de 55 ans. Le médicament est utilisé chez l'enfant et l'adolescent de plus de 6 ans dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation, en effet, la dose et la forme pharmaceutique ne sont pas adaptées pour la population pédiatrique. Le développement et la formulation d'une spécialité pédiatrique est donc nécessaire. Circadin® a eu une recommandation temporaire d'utilisation pour indication l'enfant de 6 à 18 ans pour les troubles du rythme veille sommeil associé à des troubles du développement aux maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou les troubles du spectre autistique. La dose recommandée est de 4 à 6 mg par jour. (64)

On recommande de prendre le comprimé entier pour éviter la dégradation de la qualité du comprimé à libération prolongée. Il est également possible de diviser le comprimé en deux pour les enfants ayant beaucoup de difficulté à avaler. Cependant cette spécialité Circadin® n'est pas formulée spécifiquement pour la population pédiatrique.

Le laboratoire s'est basé sur des documents de réflexion du CHMP de 2006 « *formulations of choice for the paediatric population* ».

C'est un comprimé à libération prolongée, de couleur rose pour le comprimé de 1 mg, pelliculé, rond biconvexe, sans gravure. Pour le comprimé de 5 mg c'est un comprimé jaune, pelliculé, rond, biconvexe, sans gravure également.

Slenyto® est disponible en mini comprimés à libération prolongée de 3 mm de diamètre permettant une administration plus simple chez les enfants. Il existe deux dosages, un de 1 mg et un de 5 mg. Ce comprimé est à prendre 30 minutes à une heure avant d'aller dormir en une prise. Ce médicament est obtenu sous réserve d'une prescription médicale. La dose initiale est de 2 mg donc il faut prendre deux comprimés de 1 mg.

Ce comprimé est facile à avaler et peut-être pris avec un verre d'eau ou bien avec un yaourt, ou du jus d'orange.

Il est fait pour être avaler pour les patients de 2 ans à 18 ans.

Il est recommandé de commencer avec la dose la plus faible c'est-à-dire 2 mg. La dose peut après être augmentée à 5 ou 10 mg.

Le médecin doit suivre le patient et si au bout de trois mois, aucun effet clinique bénéfique n'est présent celui-ci pourra envisager l'arrêt de traitement.

Concernant la composition qualitative et quantitative du comprimé : pour Slenyto® 1 mg et 5 mg, l'excipient à effet notoire est le lactose monohydraté équivalent à 8,32 mg de lactose.

D. L'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique

1. La procédure de demande de « PUMA »

Avant toute demande de procédure PUMA, il faut évaluer le fait que le produit soit éligible ou non à la procédure centralisée. Il y a un certain nombre de médicaments qui sont obligatoirement soumis à cette procédure centralisée comme par exemple les médicaments contenant une nouvelle substance active pour les indications suivantes : cancer, maladie neurodégénérative, diabète, maladie auto-immune et maladie virale ; les produit orphelins... selon l'annexe du Règlement 726/2004 qui définit certains produits comme devant suivre la procédure centralisée.

Au moins 6 mois avant la demande de soumission d'AMM, l'applicant doit notifier à l'EMA l'intention de soumettre le dossier. Il faudra remplir le formulaire de pré-soumission à l'EMA pour confirmer l'éligibilité. C'est une demande à effectuer 18 mois avant la date prévisionnelle de soumission ou au plus tard 7 mois avant. La demande et les documents seront à soumettre 15 jours avant la réunion du CHMP.

En accord avec l'article 30 du Règlement 1901/2006, le laboratoire Neurim Pharmaceutical a soumis le 3 janvier 2017, la demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'usage pédiatrique à l'EMA pour Slenyto® par la procédure centralisée.

Le 1^{er} avril 2016 l'EMA et le CHMP ont approuvé l'éligibilité à la procédure centralisée.

La base légale utilisée par le laboratoire est l'article 8.3 de la directive 2001/83/EC. Le dossier est donc composé d'informations administratives, de données complètes de qualité, de données non cliniques et cliniques sur l'application de tests et d'études ainsi que de littératures bibliographiques supportées par des tests et des études supplémentaires. (65)

Process d'évaluation pour la procédure centralisée :

L'évaluation de la mise sur le marché d'un nouveau médicament peut prendre jusqu'à 210 jours. Ce temps peut être interrompu par au moins 1 arrêt « clock stop » au cours duquel le laboratoire qui veut mettre sur le marché son médicament prépare et répond aux questions posées par le CHMP. L'arrêt de l'horloge « clock stop » survient après le jour 120 et peut également se produire après le jour 180. Cette évaluation donne lieu à un avis du CHMP au jour du 210^e jour. À la suite de l'avis du CHMP, la commission européenne prend généralement sa décision après 67 jours. Avec accord ces délais peuvent être accélérés.

La procédure centralisée Le déroulement

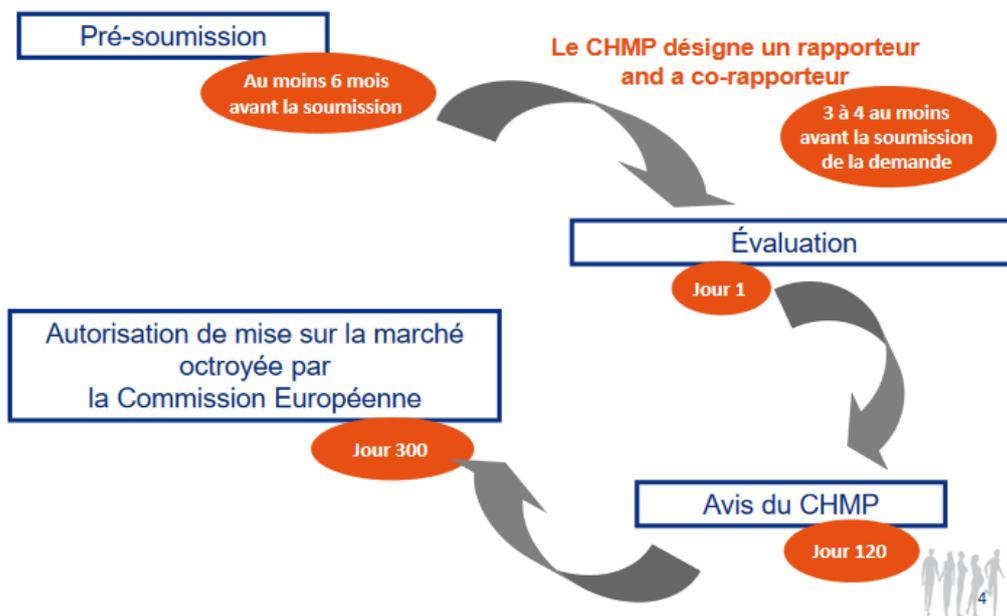


Figure 17: Procédure d'évaluation pour une procédure centralisée (66)

La procédure centralisée Calendrier standard pour l'évaluation d'une demande (1)

DAY	ACTION
1	Start of the procedure
70	Receipt of the Assessment Reports from Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and EMEA. EMEA sends Rapporteur and Co-Rapporteur Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CPMP.
100	Rapporteur, Co-Rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from Members of the CPMP.
115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from Rapporteur and Co-Rapporteur by CHMP members and EMEA.
120	CHMP adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMEA. Clock stop. At the latest by Day 120, adoption by CPMP of request for GMP / GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).
121	Submission of the responses, including revised SPC, labelling and package leaflet texts in 13 languages, and restart of the clock. Submission of mock-ups in colour for each strength/form in the smallest pack-size covering all EU official languages, Norwegian and Icelandic and language combinations.

La procédure centralisée

Calendrier standard pour l'évaluation d'une demande (2)

DAY	ACTION
150	Joint response Assessment Report from Rapporteur and Co-Rapporteur received by CHMP members and the EMEA. EMEA sends joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of the CHMP. Where applicable, Inspection to be carried out
170	Deadline for comments from CHMP Members to be sent to Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CHMP Members.
180	CHMP discussion and decision on the need for an oral explanation by the applicant. If oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation. Submission of final inspection report to EMEA, Rapporteur and Co-Rapporteur by the inspections team (at the latest by Day 180).
181	Restart the clock and oral explanation (if needed).
181 to 210	Final draft of English SPC, labelling and package leaflet sent by applicant to the Rapporteur and Co-Rapporteur, EMEA and other CPMP members.
By 210	Adoption of CHMP Opinion + CHMP Assessment Report (and timetable for the provision of revised translations)



La procédure centralisée

Calendrier standard pour l'évaluation d'une demande (3)

DAY	ACTION
215 at the latest	Applicant provides the CHMP members with SPC, package leaflet and labelling in the 13 languages. A copy of the cover letter is to be sent to the EMEA for information.
225	Preparation by the applicant of final revised translations of SPC, labelling and package leaflets taking account comments received from EMEA and CHMP.
230 at the latest	Applicant provides EMEA with final translations of SPC, package leaflets and labelling in the 13 languages. Revised full colour mock-ups covering all countries should also be submitted.
By 240	CPMP Assessment Report to be transmitted to the applicant. Transmission of Opinion in all EU languages to applicant, Commission, Member States and Norway and Iceland.
By 300	Finalisation of EPAR in consultation with Rapporteur, Co-Rapporteur, CPMP and applicant (the latter for confidentiality aspects).

Procédure d'évaluation :

- 1] Demande d'éligibilité à la procédure centralisée
- 2] Désignation des rapporteurs et des co-rapporteurs ainsi que la réunion de pré-soumission
- 3] Soumission du dossier jour 1

4] Evaluation primaire entre le jour 1 à 120 : au jour 80 on a le report d'évaluation du rapporteur et co-rapporteur au CHMP, puis au jour 100 on a les commentaires du CHMP puis au jour 120 on a l'overview du CHMP, les recommandations provisoires et la liste des questions consolidées.

5] « Clock stop » jour 120 : les réponses du demandeur de mise sur le marché sont attendues dans un délai de 3 mois (peuvent être prolongées pour 6 mois dans certaines conditions)

6] Jour 121 : seconde évaluation de jour 121 au 210^e jour :

7] Jour 210 : opinion et décision ; on peut avoir différents types d'opinions : positive, négative, sous circonstances exceptionnelles, conditionnelles.

8] Jour 277 post-Authorisation

Dans notre cas, le laboratoire a soumis son dossier le 3 janvier 2017.

La procédure a commencé le 18 mai 2017.

Le premier report d'évaluation du rapporteur pour tous les membres du CHMP a eu lieu le 7 août 2017.

Le premier report du PRAC pour tous les membres a eu lieu le 18 août 2017.

Le CHMP s'est mis d'accord sur un nombre de questions à consolider le 1 septembre 2017.

Le laboratoire a soumis ses réponses à ses questions le 28 mars 2018.

Et finalement le 26 juillet 2018, le CHMP a adopté un avis favorable dans lequel il recommande l'autorisation de mise sur le marché du médicament pédiatrique Slenyto®. (24,48,66,67)

2. Une « PUMA » pour Slenyto®

La proportion d'enfants atteints de problèmes neurologiques comme l'autisme ou le syndrome de Smith Magenis et qui ont également des problèmes de sommeil sont très nombreux, et le nombre de traitements adaptés à leur cas est très faible.

Slenyto® améliore le temps de sommeil de 51 minutes par nuit pour ces patients contre 19 minutes pour les patients utilisant le placebo. L'Agence Européenne du Médicament a décidé que le rapport bénéfice risque était favorable et a autorisé l'utilisation dans l'Union Européenne. (46)

Le CHMP a émis un avis favorable en vue d'une autorisation de mise sur le marché de Slenyto® le 26 juillet 2018. Slenyto® a reçu l'AMM le 20 septembre 2018.

Slenyto® disponible dans tous les pays de l'Union européenne prochainement.

L'indication exacte est citée sur le site de la HAS « Slenyto® est indiqué pour le traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de Smith-Magenis, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. »

Le Service Médical Rendu (SMR):

Le Service Médical Rendu est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée

- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- Intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis:

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant (SMRI ou Service médical rendu insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité (Consultez le document d'information sur le SMRI)

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent. (68)

En prenant en compte la gravité de la maladie avec les conséquences sur la qualité de vie du patient mais aussi de l'entourage, de sa prévalence, du besoin médical partiellement couvert chez l'enfant de 6 à 18 ans et non couvert chez le jeune enfant de 2 à 6 ans, de la réponse partielle au besoin médical partiellement couvert, les données suggérant un impact sur la qualité de vie avec Slenyto® et l'absence de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins : Slenyto® n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Les effets indésirables rencontrés sont: somnolence, fatigue, sautes d'humeur, céphalée, irritabilité, agressivité et obnubilation survenant chez 1/100 ou 1/10 enfants.

D'après tous ces paramètres, le SMR par Slenyto® est important dans les indications de l'AMM. D'après la HAS : « La commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM ». Le taux de remboursement proposé est de 65%.

L'Amélioration du Service Médical Rendu :

L'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament.

En fonction de l'appréciation, plusieurs niveaux d'ASMR ont été définis :

ASMR I, majeure,
ASMR II, importante,
ASMR III, modérée,
ASMR IV, mineure,
ASMR V, inexistante, signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix d'un médicament remboursable via une négociation entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'industriel.

Pour Slenyto® la commission estime que l'amélioration du service médical rendu est mineure ce qui correspond à un ASMR IV.

Slenyto® est un traitement à visée symptomatique. Il est utilisé après échec des règles d'hygiène du sommeil. La spécialité Circadin® est l'alternative mise sur le marché et utilisée en recommandation temporaire d'utilisation chez les enfants de 6 à 18 ans atteints de troubles autistiques ou syndrome de Smith-Magenis ayant des troubles du sommeil associés. Chez les enfants de 2 à 5 ans, ce sont les préparations magistrales hospitalières à base de mélatonine qui sont utilisées.

Slenyto® est un traitement de deuxième intention de l'insomnie chez les enfants et adolescents de 2 à 18 ans présentant un trouble du spectre de l'autisme et/ou un syndrome de Smith-Magenis, après échec des mesures d'hygiène du sommeil seules.

La Commission montre tout de même l'intérêt de la mise à disposition dans cette indication avec les deux nouveaux dosages à adapter en fonction du besoin. (1 et 5 mg). Cependant elle déplore les limites de la forme d'administration par voie orale qui peut causer des fausses routes chez les enfants ayant des difficultés de déglutition ainsi que l'absence de dosage à 2 mg qui correspond à la posologie initiale de mise sous traitement.

3. Le plan de gestion des risques

La spécialité Slenyto® fait l'objet de plan de gestion de risques.

Qu'est-ce qu'un plan de gestion de risque ?

Un plan de gestion des risques participe à la surveillance du médicament et fait partie intégrante du dossier d'autorisation de mise sur le marché. Ce plan de gestion de risque est obligatoire pour toute nouvelle substance active. Il permet de mieux caractériser les risques au moment de la mise sur le marché mais également après sa mise sur le marché. (69–71)

Un plan de gestion de risque définit les risques qui sont associés à l'utilisation de la mélatonine.

Il existe des risques identifiés :

- Importants,
- Potentiellement importants
- Informations manquantes.

Ici pour Slenyto® il n'y a pas de risques identifiés importants.

Concernant les risques potentiels importants, on parle de retard de développement et de maturation sexuelle.

Cependant nous n'avons aucune information sur l'utilisation d'une durée supérieure à 2 ans.

Le résumé du plan de gestion de risque récapitule en détails :

- Comment les risques trouvés peuvent être minimisés,
- Comment on peut obtenir des informations supplémentaires,
- Les informations manquantes sur Slenyto®.

En cas de nouvelles informations ou des modifications apportés, celles-ci incluses dans les mises à jour du RMP de Slenyto®.

Les mesures de minimisation des risques identifiés pour les médicaments peuvent être : des informations spécifiques, telles que des avertissements, des précautions d'emploi et des conseils sur une utilisation correcte, dans l'information produit et le résumé des caractéristiques du produit (RCP), destinées aux patients et aux professionnels de la santé ; on peut retrouver sur l'emballage, le statut juridique du médicament.

La manière dont le médicament est fourni au patient peut aider à minimiser les risques. Les informations sur les effets indésirables sont collectées en continu et régulièrement analysées y compris l'évaluation du rapport de sécurité périodique.

Toutes ces mesures sont considérées comme de la pharmacovigilance de routine.

- Les risques importants peuvent être de deux sortes : risques importants potentiels ou risques importants identifiés.
- Les risques identifiés sont des problèmes pour lesquels il existe suffisamment de preuves d'une imputabilité à la prise de cette spécialité.
- Les risques potentiels sont des problèmes d'une association avec l'utilisation de Slenyto®. Les risques potentiels sont des problèmes que peuvent engendrer l'interaction du Slenyto avec une autre spécialité. Cette association doit être évaluée pour évaluer les potentiels interactions médicamenteuses. (70)

Table 1 List of Important Identified/Potential Risks/Missing Information

List of Important Risks and Missing Information	
Important Identified Risks	None
Important Potential Risks	Delay of sexual maturation and development
Missing Information	Use in pregnancy and lactation Long-term safety in children (> 2 years)

4. Le bilan pour le laboratoire

Neurim Pharmaceuticals est une société de neurosciences spécialisée dans la découverte et le développement des médicaments. Il crée des médicaments pour la restauration et le renforcement du cerveau, ciblant le système nerveux central. Le premier médicament approuvé est Circadin® à libération prolongée contre l'insomnie. Il est disponible en pharmacie en Europe, en Asie-Pacifique, en Amérique latine, en Afrique et au Moyen-Orient. Cette société se concentre sur les maladies du vieillissement, l'insomnie dans le but d'améliorer la qualité de vie.

La spécialité Slenyto® a été développée par le laboratoire Neurim Pharmaceuticals, qui a reçu une opinion positive du CHMP le 26 Juillet 2018.

Le 26 juillet 2018, le CHMP a donné une opinion positive pour l'autorisation de mise sur le marché Slenyto®.

Les spécialités Slenyto® ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans l'ensemble des pays de l'Union européenne.

Conclusion

Depuis la mise en place du règlement pédiatrique en 2006, les répercussions ont été très importantes à différents niveaux, les bénéficiaires en sont les enfants qui disposent d'un meilleur arsenal thérapeutique. Maintenant le développement des médicaments pédiatriques fait partie intégrante du cycle de vie des médicaments.

Plus de dix ans après l'adoption du règlement pédiatrique précité, on peut observer le début de ces bienfaits. En effet, il y a eu un véritable progrès dans le domaine des médicaments pédiatriques avec la législation entrée en vigueur en 2007. Grâce à ce règlement, il y a eu une forte augmentation des nouveaux traitements pour les enfants dans divers domaines tels que la rhumatologie où les traitements étaient très peu nombreux avant 2007. Les domaines où il y a eu un grand nombre de plans d'investigations pédiatriques achevés sont les domaines comme l'immunologie et la rhumatologie, les maladies infectieuses, les maladies cardiovasculaires et les vaccins. Le nombre de plans d'investigations pédiatriques a dépassé un millier en 2017 dont 131 étaient achevés fin 2016. Le nombre de plans d'investigations pédiatriques achevés est donc en nette augmentation avec plus de 60% finalisés sur les années 2015, 2016 et 2017. Ces chiffres montrent que l'adoption du règlement pédiatrique a eu des répercussions très importantes sur le développement des médicaments pédiatriques. Ceci montre bien les changements réglementaires apparus ces dernières années ainsi que leurs impacts concrets. Finalement, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique entre 2007 et 2016 ont été autorisés en lien avec les exigences du règlement précité.

Cependant de nombreux domaines ne sont pas encore pris en compte tels que l'oncologie infantile. Le rapport montre que le règlement a une meilleure efficacité dans les domaines où les besoins des enfants sont les mêmes que les besoins des adultes.

Grâce à cette législation, il y a également eu un renforcement dans les essais cliniques pour les médicaments pédiatriques, la proportion d'essais cliniques qui intégrait les enfants a dépassé 50% entre 2007 et 2016. La comparaison de la situation avant et après le règlement montre significativement un effet positif en termes de nouveaux médicaments autorisés.

Grâce à ce règlement, le développement des médicaments pédiatriques devient partie intégrante du développement global des médicaments ce qui n'aurait jamais pu avoir lieu sans l'application de ce dernier. Le développement de médicaments pédiatriques est donc une voie d'avenir pour les laboratoires de recherches, les professionnels de santé et la santé des enfants.

Davantage d'efforts seront à mettre en place pour combiner les effets du règlement pédiatrique avec ceux du règlement orphelin pour pallier les manques de traitements dans le domaine des maladies rares chez les enfants comme les cancers infantiles.

Le règlement européen relatif au médicament pédiatrique fixe un encadrement réglementaire très strict et contraignant, mais cela va permettre une véritable amélioration de la santé pour ceux qui sont l'avenir de l'Europe : les enfants.

Bibliographie

1. Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf
2. Notes personnelles du cours de « Pharmacocinétique chez l'enfant ». 2018; Université de Pharmacie, Lille.
3. Bonah C. L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, 1954-1959. 15 sept 2007;57.
4. Chauveau S. Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960. Hist Économie Société. 1998;17(1):49-81.
5. Deroy X. Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. Rev Française Gest. 2008;n° 188-189(8):175-83.
6. Bernard-Requin M. SIDA et transfusion sanguine ou l'affaire du sang contaminé. Les difficiles qualifications pénales. Médecine Mal Infect. 1 janv 1998;28(1):15-23.
7. Monneret C. Les héparines contaminées. Ann Pharm Fr. 1 août 2008;66(4):212-5.
8. E11_R1_Addendum.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/E11_R1_Addendum.pdf
9. Développement de l'enfant - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/croissance-et-d%C3%A9veloppement/d%C3%A9veloppement-de-l-enfant>
10. Croissance physique des nourrissons et des enfants - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/croissance-et-d%C3%A9veloppement/croissance-physique-des-nourrissons-et-des-enfants>
11. Reflux gastro-oesophagien RGO | Ramsay Santé [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://ramsaygds.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
12. Elimination+intestinale.jpg (Image JPEG, 960 × 720 pixels) [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3820797/12/images/23/Elimination+intestinale.jpg>
13. Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf
14. Recherche biomédicale : les Comités de protection des personnes - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TM%2016>

15. Aspects législatifs des essais cliniques [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/26-aspects-legislatifs-des-essais-cliniques>
16. Amann J-P. La recherche médicale en pédiatrie : aspects éthiques. Therapies. 1 juill 2004;59(4):413-20.
17. Hankard R. Spécificité de la recherche clinique en pédiatrie. Arch Pédiatrie. juin 2009;16(6):655-7.
18. Maruani A, Carriot M, Jonville-Béra A-P, Lorette G, Gissot V. La recherche clinique en pédiatrie. Ann Dermatol Vénérologie. 1 juin 2015;142(6):446-9.
19. Préparations magistrales et officinales | ameli.fr | Pharmacien [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/cote-d-opale/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/delivrance-preparations-magistrales-officinales/delivrance-preparations-magistrales-officinales>
20. Le remboursement des préparations magistrales - INAMI [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/magistrales/Pages/default.aspx>
21. Anonymous. Paediatric medicines: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines-overview>
22. Better medicines for children. :6.
23. Aulois-Griot M. La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique. Médecine Droit. 1 juill 2008;2008(91):114-20.
24. Anonymous. Paediatric-use marketing authorisations [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations>
25. Anonymous. Rewards and incentives for paediatric medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/rewards-incentives-paediatric-medicines>
26. Anonymous. Paediatric requirements for marketing-authorisation applications [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-requirements-marketing-authorisation-applications>
27. Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique [Internet]. EUPATI. 2016 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/>

28. Anonymous. Paediatric investigation plans [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans>
29. Anonymous. Paediatric investigation plans: Templates, forms and submission dates [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-templates-forms-submission-dates>
30. pdco-rules-procedure_en.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/pdco-rules-procedure_en.pdf
31. Bêlorgey C. . Le règlement pédiatrique européen . Guideline européenne « éthique et essais cliniques en pédiatrie » . :38.
32. Médicament pédiatrique : réglementations et autres influences qui s'exercent [Internet]. EUPATI. 2015 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-reglementations-et-autres-influences-qui-sexercent/>
33. EudraCT [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/results-web/>
34. Pflieger M, Bertram D. ICH E11 : développement d'un médicament pédiatrique : comparaison entre les États-Unis, l'Union Européenne et le Japon. Arch Pédiatrie. 1 oct 2014;21(10):1129-38.
35. RESERVES IU--TD. Orphanet: Syndrome de Smith Magenis [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=819
36. Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf>
37. Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Smith-Magenis-FRfrPub387.pdf>
38. Autisme et TED - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/autisme-troubles-envahissants-developpement.html>
39. Autisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme>
40. Bisser S, Courtioux B. La maladie du sommeil, fin d'une épidémie ? Rev Neurol (Paris). 1 mars 2012;168(3):230-8.
41. Hunkeler - 2013 - Mélatonine et troubles du sommeil de l'enfant.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/17-19.pdf>

42. Doc'CISMeF - outil de recherche en santé - melatonin [Internet]. [cité 14 oct 2019]. Disponible sur: <https://doccismef.chu-rouen.fr/dc/?env=bp&q=&restartApplication#q=melatonin&p=3>
43. PubChem. Melatonin [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896>
44. circadin_trvs_enfant_art56_avis_has.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/circadin_trvs_enfant_art56_avis_has.pdf
45. VIDAL - Mélatonine [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/20629/melatonine/>
46. DUNOD YL, Gies JPi. Pharmacologie Des cibles à la thérapeutiques. 3e édition.
47. CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf
48. slenyo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyo-epar-public-assessment-report_en.pdf
49. slenyo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenyo-epar-public-assessment-report_en.pdf
50. 2017-ema-decision-6-april-2017-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0089/2017-ema-decision-6-april-2017-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf
51. Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf
52. Neurim Pharmaceuticals Receives Positive CHMP Opinion for Slenyto (Pediatric Prolonged-Release Melatonin) for the Treatment of Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD) [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/neurim-pharmaceuticals-receives-positive-chmp-opinion-for-slenyto-pediatric-prolonged-release-melatonin-for-the-treatment-of-insomnia-in-children-with-autism-spectrum-disorder-asd-300688436.html>
53. Anonymous. Paediatric investigation plans: questions and answers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-investigation-plans-questions-answers>
54. PDF.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2014:338:FULL&from=DA>

55. Search Results slenlyto | Neurim Pharmaceuticals [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.neurim.com/?s=slenlyto>
56. Neurim Pharmaceuticals Receives Positive CHMP Opinion for Slenlyto (Pediatric Prolonged-Release Melatonin) for the Treatment of Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder (ASD) [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/news-releases/neurim-pharmaceuticals-receives-positive-chmp-opinion-for-slenlyto-pediatric-prolonged-release-melatonin-for-the-treatment-of-insomnia-in-children-with-autism-spectrum-disorder-asd-300688436.html>
57. slenlyto-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/slenlyto-epar-public-assessment-report_en.pdf
58. CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf
59. Slenlyto | Slenlyto Clinical Evidence [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.slenlyto.com/slenlyto-clinical-evidence>
60. CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf
61. reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-formulations-choice-paediatric-population_en.pdf
62. Anonymous. Paediatric formulations [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans/paediatric-formulations>
63. Slenlyto | Dosing & Administration [Internet]. Slenlyto. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.slenlyto.com/dosing-and-administration>
64. 9398311590dbf2248417ab20ae835cc6.pdf [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/9398311590dbf2248417ab20ae835cc6.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/9398311590dbf2248417ab20ae835cc6.pdf)
65. presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf [Internet]. [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-centralised-procedure-european-medicines-agency_en.pdf
66. chmp-summary-positive-opinion-slenlyto_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-slenlyto_en.pdf

67. Pre-authorisation guidance | European Medicines Agency [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pre-authorisation-guidance>
68. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
69. CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17549_SLENYTO_PIC_INS_Avis2_CT17549.pdf
70. slenyo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/slenyo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
71. SLENYTO | Neurim Pharmaceuticals [Internet]. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <http://www.neurim.com/products/pedprm/>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : Delattre
Prénom : Caroline

Titre de la thèse : La réglementation des médicaments pédiatriques, de l'adoption du règlement européen de 2006 à nos jours.

Mots-clés :

Règlement n°1901-2006 du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique ; Comité pédiatrique ; Plan d'Investigation Pédiatrique ; *Paediatric Use Marketing Authorisation* ; Enfants ; Ethique ; Etudes Cliniques ; Slenyto® ; mélatonine.

Résumé :

Ce n'est que depuis quelques années que la réglementation des médicaments pédiatriques a été adoptée. En effet, avant ce règlement les enfants étaient soignés avec des médicaments pour adultes, les médecins modifiaient la posologie des médicaments sur la base de leurs expériences et c'est ainsi que sont apparus des problèmes de sous-dosage et de surdosage. Les médicaments prescrits ne présentaient pas les garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre leur administration chez les enfants. Les médecins les prescrivaient hors-AMM.

Grâce à la mise en place de ce règlement pédiatrique, les enfants ont pu enfin avoir des médicaments en concordance avec leur métabolisme et leur physiologie. Le règlement pédiatrique européen de 2006 a mis en place des incitations et des contreparties pour aider les industries pharmaceutiques à se concentrer sur le développement de médicaments pédiatriques. La procédure PUMA « *Paediatric Use Marketing Autorisation* » a été mise en vigueur pour la mise sur le marché des médicaments pédiatriques. Un plan d'investigation pédiatrique a également été mis en place pour permettre de garantir que les informations recueillies sur les enfants sont sans danger. Dans cette thèse, il sera également question de la comparaison entre les règlements européen et américain. En effet, le règlement européen s'est largement inspiré du règlement américain.

Enfin, pour expliciter les propos sur le règlement pédiatrique, nous verrons une étude de cas d'un médicament appelé Slenyto® (mélatonine) qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Eric SERGHERAERT, professeur en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse et assesseur : Madame le Docteur Hélène LEHMANN, maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille.

Membre extérieur : Madame le Docteur Adeline FONTAINE, pharmacien d'officine remplaçante à Boulogne-sur-Mer.