



HAL
open science

Disponibilité des traitements antirétroviraux en pédiatrie : quelles évolutions suite à la publication du règlement pédiatrique européen n°1901/2006 ?

Pauline Labé

► To cite this version:

Pauline Labé. Disponibilité des traitements antirétroviraux en pédiatrie : quelles évolutions suite à la publication du règlement pédiatrique européen n°1901/2006 ?. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04199430

HAL Id: dumas-04199430

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04199430>

Submitted on 7 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°
(complété par la scolarité)

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Pauline LABE

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2023

**DISPONIBILITÉ DES TRAITEMENTS ANTIRÉTROVIRAUX EN PÉDIATRIE :
QUELLES ÉVOLUTIONS SUITE À LA PUBLICATION DU RÈGLEMENT
PÉDIATRIQUE EUROPÉEN N°1901/2006 ?**

Présidente : Mme Delphine Carboneille, Professeur de Physiologie et Vice-Doyen Pédagogie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directeur : Mr Jean-Michel Robert, Professeur d'Université, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Membre du jury : Mme Célia Chikhi, Docteure en Pharmacie, Pharmacien Affaires Règlementaires, MSD France

REMERCIEMENTS

A Delphine Carbonnelle d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous remercie grandement pour votre disponibilité et votre bienveillance.

A Jean-Michel Robert, de m'avoir fait l'honneur d'être mon Directeur de Thèse. Je vous remercie pour les échanges et les conseils que vous m'avez prodigués.

A Célia Chikhi, que je remercie d'avoir accepté de faire partie du jury. Je te remercie également de m'avoir encadrée durant mon année d'alternance chez MSD France. C'était un réel plaisir d'évoluer auprès de toi.

A mes parents, Stéphanie et Thomas, pour tout. Depuis toujours, vous m'avez poussée à réaliser mes rêves et je pense qu'aujourd'hui c'est réussi. Merci aussi pour votre amour et votre confiance de tous les jours.

A mes petits frères, Victor et Léonard, d'avoir toujours été présents. Je vous souhaite à tous les deux de réaliser vos rêves et j'espère bien sûr être à vos côtés pour vivre ça.

A ma famille, qui me fait l'honneur de m'entourer en ce jour si spécial, comme elle l'a toujours fait au quotidien.

A Marion, Camille, Aurore, Camille, Mariana et Noémie d'avoir toujours été là. Vous avez été des piliers durant toutes ces années et je l'espère pour de longues années encore.

Au Gros Sale, d'avoir rendu nos études inoubliables. Merci pour toutes ces belles années passées ensemble et tous les souvenirs.

A l'équipe de MSD France, de m'avoir si bien accueillie. En un an et demi, j'ai énormément appris auprès de vous. Votre gentillesse et votre pédagogie ont marqué cette expérience alors merci à tous.

Table des matières

INTRODUCTION	9
I) ÉTAT DES LIEUX DE LA DISPONIBILITE ACTUELLE DES MEDICAMENTS EN PEDIATRIE (TOUTES CLASSES THERAPEUTIQUES CONFONDUES).....	11
A) POURQUOI LE BESOIN D'UNE REGLEMENTATION PEDIATRIQUE ?	12
B) LES PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES DE L'ENFANT	15
1) <i>Particularités pharmacocinétiques chez l'enfant</i>	16
a) Absorption.....	17
b) Distribution	18
c) Métabolisme	19
d) Élimination	20
2) <i>Particularités pharmacodynamiques chez l'enfant</i>	21
C) LA DIFFICULTE DE LA MISE EN PLACE DES ESSAIS PEDIATRIQUES	22
1) <i>Généralités sur les essais cliniques</i>	24
2) <i>L'éthique</i>	25
II) LA REGLEMENTATION EUROPEENNE N°1901/2006 RELATIVE AUX MEDICAMENTS A USAGE PEDIATRIQUE.....	28
A) ÉLABORATION DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE	28
B) OBJECTIFS DE LA REGLEMENTATION PEDIATRIQUE	30
C) UNE COOPERATION AVEC LES AGENCES NATIONALES	31
D) LE REGLEMENT PEDIATRIQUE	32
1) <i>Le Plan d'Investigation pédiatrique (PIP)</i>	32
2) <i>Le Pediatric Drug Committee (PDCO)</i>	35
3) <i>Le système « obligation – incitation – récompense »</i>	38
4) <i>La pharmacovigilance pédiatrique</i>	40
E) 10 ANS APRES : ANALYSE DES RESULTATS ET DES AJUSTEMENTS	43
F) ÉTATS DES LIEUX ANTIRETROVIRAUX PEDIATRIQUES	45
III) L'EXTENSION PEDIATRIQUE DE PIFELTRO® ET DELSTRIGO®.....	68
A) <i>PIFELTRO® & DELSTRIGO®</i>	68
B) LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (VIH)	70
1) <i>Classification et généralités</i>	70
2) <i>Cycle de réplication du VIH</i>	71
3) <i>Épidémiologie et transmission</i>	72
4) <i>Physiopathologie de l'infection VIH</i>	72
5) <i>Diagnostic virologique</i>	74
C) LE VIH CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS.....	76
D) APPLICATION DE L'ARTICLE 46 DU REGLEMENT PEDIATRIQUE EUROPEEN N°1901/2006 : L'EXTENSION PEDIATRIQUE	82
E) LE REMBOURSEMENT D'UNE SPECIALITE DESTINE A LA PEDIATRIE.....	83
1) <i>La HAS</i>	83
2) <i>SMR</i>	84
3) <i>ASMR</i>	85
4) <i>Le remboursement d'une extension pédiatrique en France</i>	86
a) Le besoin médical.....	86
b) L'intérêt de santé publique (ISP)	87
c) L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	87
d) Évaluation et analyse des avis de remboursement des antirétroviraux pédiatriques en France	88
CONCLUSION	104

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma de la procédure d'évaluation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (1) ...	35
Figure 2 : Évolution de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4 selon les quatre phases du VIH (2).....	74
Figure 3 : Algorithme de dépistage de l'infection VIH (2)	75
Figure 4 : Cinétique des antigènes, anticorps, ARN et lymphocytes TDC4 durant l'infection VIH (3)	76

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des antirétroviraux disponibles en pédiatrie avec le libellé de d'AMM et la date d'autorisation.....	48
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des antirétroviraux disponibles en pédiatrie avec leurs conditions de remboursement.....	92

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

EMA : European Medicines Agency

CE : Commission Européenne

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

EudraPharm : European Union Drug Regulating Authorities Pharmaceuticals Database

EudraCT : European Union Clinical Trials Register

EIM : Effet indésirable médicamenteux

PAH : Acide para-aminohuppurique

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

ICH : International Council for Harmonization

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

PREA : Pediatric Research Equity Act

BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act

EPHA : European Public Health Alliance

BEUC : Bureau Européen des Unions des Consommateurs

PDCO : Pediatric Drug Committee

CSP : Comité Scientifique permanent de pédiatrie

CVMP : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

COMP : Committee for Orphan Medicinal Products

HMPC : Committee on Herbal Medicinal Products

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SNC : Système nerveux central

PSUR : Periodic safety update report

PUMA : Paediatric-use marketing authorisations

STR : Single Tablet Regimen

ARN : Acide ribonucléique

ADN : Acide désoxyribonucléique

LTR : long terminal repeat

HSH : hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

TROD : test rapide d'orientation diagnostique

TMF : transmission materno-foetale

CT : Commission de la Transparence

SMR : Service médical rendu

ASMR : Amélioration du service médical rendu

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

UNCAM : Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

ISP : Intérêt de santé publique

INI : Inhibiteurs d'intégrase

IP : Inhibiteurs de protéase

INNTI : Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Introduction

Un médicament destiné à l'Homme doit obligatoirement faire l'objet d'études robustes avant sa mise sur le marché. En premier lieu, il est donc indispensable d'effectuer des essais précliniques sur l'animal puis des essais cliniques chez l'humain afin de garantir l'efficacité, la tolérance et la qualité du médicament. Les essais cliniques pour être complets doivent être réalisés sur toutes les populations qui seront potentiellement exposées au médicament concerné. Pourtant, il est encore difficile aujourd'hui de réaliser des essais cliniques sur la population pédiatrique. Pour des raisons éthiques et budgétaires, les enfants sont aujourd'hui traités avec des médicaments qui n'ont pas été testés spécifiquement sur eux. Ainsi, il est donc impossible pour les Autorités d'en garantir l'efficacité, la qualité et la tolérance du médicament dans cette population.

La population pédiatrique a pourtant les mêmes besoins thérapeutiques que la population adulte mais ne possède pas d'un arsenal thérapeutique égal pour combattre les pathologies. Pour pallier à ce manque, la Commission Européenne a demandé l'écriture d'un règlement européen pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à mettre sur le marché des spécialités adaptées. Le règlement européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, entré en vigueur depuis le 26 janvier 2007, a pour objectif de garantir la disponibilité de données fiables pour permettre aux prescripteurs de traiter la population pédiatrique sans risque. En effet, les prescriptions hors AMM sont effectivement à risque car le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique est différent entre les adultes et les enfants.

Le règlement européen a mis en place un système qui associe des obligations, des incitations et des récompenses. Ainsi, un laboratoire pharmaceutique pourra obtenir une exclusivité commerciale supplémentaire en mettant en place un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) composé de différentes études sur les enfants de tout âge.

La première partie sera consacrée à un état des lieux de la disponibilité des médicaments pour la population pédiatrique et des besoins exprimés par les prescripteurs et les Autorités. La deuxième partie retracera comment l'Europe a mis en place le Règlement Européen n°1901/2006 pour pallier à ce besoin. La troisième partie sera focalisée sur la pathologie du

Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), maladie chronique incurable, qui peut toucher les enfants suite à une transmission materno-fœtale, pour réaliser un nouvel état des lieux des antirétroviraux pédiatriques. La disponibilité des spécialités en pédiatrie est souvent le fruit d'une extension d'indication, dont nous aborderons la procédure avec les spécialités *PIFELTRO*[®] et *DELSTRIGO*[®], disponibles pour les enfants âgés de plus de 12 ans.

I) État des lieux de la disponibilité actuelle des médicaments en pédiatrie (toutes classes thérapeutiques confondues)

D'après le rapport de la Commission Européenne « De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité », il est indiqué qu'en 2010, 21% des Européens étaient des enfants représentant donc plus de 100 millions de personnes. Ce rapport a été rédigé à la consultation des États membres, de l'EMA et des parties intéressées. Le rapport montre qu'avant la mise en place de la réglementation des médicaments pédiatriques, plus de 50% des médicaments administrés aux enfants n'avaient jamais été testés dans le cadre d'une utilisation pédiatrique. Pourtant les enfants ne sont pas des « adultes miniatures », il y a de nombreuses différences au niveau physiologique, qui seront abordées ultérieurement, ainsi qu'une différence de la prise en charge psychologique (elle-même hétérogène au sein même de la population pédiatrique). Pour toutes ces raisons, il est donc primordial de réaliser des études sur cette population si particulière pour être en possession de données fiables afin de mettre à disposition des médicaments appropriés. (4)

Il existe un consensus médical montrant que l'extrapolation des données chez l'adulte n'est pas systématiquement possible. Certaines maladies sont uniquement infantiles, il n'existe donc aucun référentiel et dans d'autres cas, les différences physiologiques empêchent le calcul correct de la posologie requise chez l'enfant à partir de celle de l'adulte. Écraser, couper ou diluer des spécialités exposent également les enfants à des risques de sous-dosage et donc d'inefficacité et à des effets indésirables potentiellement graves. (5)

Ces différents constats ont conduit le Conseil de l'Union Européenne à demander à la Commission Européenne dans les années 2000, l'écriture de propositions de mesures pour améliorer la disponibilité de médicaments adaptés à la pédiatrie en s'inspirant des mesures mises en place aux États-Unis. Les discussions ont abouti au règlement n°1901/2006/CE en vigueur depuis le 26 janvier 2007. (6)

A) Pourquoi le besoin d'une réglementation pédiatrique ?

Comme évoqué précédemment la nécessité de la mise en place d'une réglementation pédiatrique a été envisagée par la Commission Européenne un peu avant les années 2000 après une prise de conscience de la vulnérabilité particulière des enfants aux effets des médicaments. Il aura pourtant fallu attendre des accidents gravissimes pour alerter les Autorités et les professionnels de santé sur la dangerosité d'utiliser sans connaissance précise des médicaments sur un enfant.

Le scandale du thalidomide dans les années 1960, a été l'un des plus dramatique. La prescription de cet anti-nauséeux à des femmes enceintes a entraîné de nombreuses malformations chez les enfants à naître (phocomélie, amélie et ectromélie). (7) Ce scandale a montré l'importance du suivi, après la commercialisation du médicament, des effets indésirables pour détecter le plus précocement possible un impact majeur sur des populations spécifiques. Le suivi de la pharmacovigilance en pédiatrie a permis de retirer du marché des médicaments prescrits aux enfants sans données tangibles et qui se sont finalement avérés délétères pour leurs santé :

- La codéine, catégorisée comme un opioïde faible, a longtemps été utilisée en pédiatrie comme antalgique. La codéine est métabolisée en morphine par le CYP2D, une enzyme hépatique avec une grande variabilité d'activité. Certains enfants sont des métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 entraînant une dépression respiratoire. En 2013, l'EMA a contre-indiqué son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans. (8)
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a retiré du marché en 2013 la spécialité *UVESTEROL D*[®] à base de vitamine D utilisée en prévention du rachitisme du nouveau-né. Ici le problème ne concerne pas le principe actif mais la forme galénique trop huileuse pour les enfants qui peut entraîner des fausses routes pouvant conduire dans le pire des cas à des décès. (8)
- En 2007, un accident gravissime a entraîné le décès d'un enfant de 1 mois et demi, suite à une erreur d'administration de la spécialité *KALETRA*[®] (lopinavir/ritonavir) suspension buvable, médicament antirétroviral utilisé pour la prise en charge du VIH. Ce nourrisson a été victime d'un surdosage mortel. Cet accident montre que l'administration hors AMM de ce médicament peut être gravissime car ce médicament était d'une part contre-indiqué chez les enfants de moins de deux ans et que ce

nourrisson aurait également reçu une dose trop importante au regard des doses indiqués chez les enfants de plus de 2 ans. Le laboratoire commercialisant *KALETRA*[®], Abbott, a envoyé un courrier aux prescripteurs pour rappeler les conditions d'utilisation de leur spécialité et l'Afssaps, ancienne Agence du médicament française, a également publié un communiqué relatant les faits de l'accident. (9)

Tous ces drames démontrent que la prescription hors AMM a ses limites et que le manque de médicaments appropriés dans certaines pathologies peut obliger les professionnels de santé à prescrire certaines spécialités sans données suffisamment tangibles. Le déficit en médicaments pédiatriques peut être expliqué par deux grands facteurs :

- La **réticence des laboratoires pharmaceutiques** à investir une somme importante dans la recherche et le développement pédiatrique quand la rentabilité n'est pas forcément assurée ;
- Des **difficultés d'ordre technique** pour la mise en place d'essais cliniques compliqués (formulations et appareils médicaux pas forcément adaptés à toutes les catégories de la population pédiatrique) et une réticence sociale à inclure les enfants dans des essais cliniques pour des raisons éthiques. (6)

Le rapport de la Commission Européenne met en exergue la difficulté pour les Autorités de santé à fournir des informations aux professionnels de santé sur l'utilisation d'un médicament à un enfant, faute d'informations disponibles dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il est impossible sans information de trancher entre l'interdiction d'utiliser le médicament pouvant causer une possible impasse thérapeutique ou prendre le risque d'utiliser la spécialité sans éléments scientifiquement prouvés chez l'enfant. Pour la Commission Européenne, cette situation est intenable. Ainsi, elle a décidé d'organiser une table ronde en collaboration avec l'EMA et des experts pour envisager des pistes de réflexion. Il en a résulté d'un consensus général des différents acteurs sur le manque d'informations, des recommandations insuffisantes sur les posologies et de formes galéniques inappropriées à l'enfant engendrant l'utilisation hors du cadre de l'AMM d'une majorité de médicaments prescrits en pédiatrie. Ces prescriptions hors AMM entraînent des risques tant en termes de défaut d'efficacité que de majoration des effets indésirables (en cas de prescription hors AMM, le risque de survenue d'un effet indésirable majeur est multiplié par quatre). (4)

On distingue deux types de prescriptions hors AMM en pédiatrie :

- La prescription d'une spécialité en dehors de son indication autorisée ;
- La prescription d'un médicament ne possédant pas d'AMM.

Lorsque la prescription est hors du cadre de l'AMM il s'agit d'un non-respect des conditions de l'AMM, c'est-à-dire au niveau de la posologie, de la voie d'administration, des indications ou de la tranche d'âge autorisée. Pour les médicaments ne possédant pas d'AMM, il s'agit de préparations magistrales réalisées sous la responsabilité d'un pharmacien afin de répondre à une inexistence d'alternatives thérapeutiques en pédiatrie.

Le constat est sans appel et la Commission Européenne a décidé de créer des mesures pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à conduire des études appropriées à l'utilisation pédiatrique en renforçant la réglementation en vigueur.

Parallèlement, en 2000, en France, Martine Aubry, alors ministre de l'Emploi et de la Solidarité, a demandé un état des lieux de la situation actuelle des médicaments pédiatriques. Ce dernier montre également que la majeure partie des médicaments utilisés en pédiatrie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation appropriée à cette utilisation. Or, sans celle-ci, on peut penser que les exigences de sécurité, qualité et efficacité ne sont pas requises. L'état des lieux réalisé en France est loin d'être isolé, tous les États membres se retrouvent confrontés à la même problématique. Il paraît donc plus judicieux d'agir au niveau européen, offrant de plus des avantages sur les plans santé publique et économique. (10)

Par la suite, la Commission Européenne a lancé, en mars 2004, la consultation de la première version du règlement. Après discussions et divers amendements, le règlement est publié au Journal Officiel de l'Union Européenne le 27 décembre 2006, pour une entrée en vigueur le 26 janvier 2007. Ce règlement combine donc des obligations assurant un développement éthique et qualitatif de molécules dans le domaine de la pédiatrie ainsi que des incitations financières pour motiver les sociétés pharmaceutiques à s'engager dans cette démarche. Deux bases de données ont été mises en place avec le règlement pour permettre un meilleur accès aux informations de référence :

- Base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (EudraPharm) (11)
- Base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EUDRACT). (12)

B) Les particularités physiologiques de l'enfant

Une des raisons principales de la nécessité de la conduite d'essais pédiatriques est que les connaissances actuelles en pharmacologie pédiatrique infirment qu'il n'est pas toujours possible d'extrapoler des résultats obtenus chez un adulte vers un enfant. Les organes n'étant pas tous à maturation, des différences sont donc observables au niveau pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et pharmacodynamique. Ces différences prouvent qu'une adaptation posologique n'est pas suffisante et qu'une réelle évaluation de l'usage pédiatrique est nécessaire. (13)

Il est également important de considérer que la population pédiatrique n'est pas homogène. On ne soigne pas un nourrisson comme on soigne un adolescent. En effet, la *Guideline ICH E11* précise donc cinq catégories d'âge dans la population pédiatrique :

- Nouveau-né prématuré : moins de 37 semaines de gestation ;
- Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours ;
- Nourrisson : de 28 jours à 23 mois ;
- Enfant : de 2 à 11 ans ;
- Adolescent : de 12 à 18 ans. (14)

Cette classification va également permettre d'organiser la mise en place d'essais cliniques en pédiatrie. Pour comprendre ces cinq catégories il est nécessaire de savoir qu'il existe deux phases de croissance physique entre l'état nouveau-né et l'état adulte :

- Une **phase de croissance rapide** entre la naissance et le 2^{ème} anniversaire ;
- Une **phase de croissance régulière** et stable de l'âge de 2 ans jusqu'à la puberté.

Quatre paramètres vont marquer la croissance d'un enfant et permettront de comprendre les différences majeures entre les différentes phases :

- **La taille** est d'abord mesurée couchée chez les nourrissons puis debout une fois que l'enfant se tient debout. Généralement, la taille d'un nourrisson augmente de 30% à 5 mois et à plus de 50% à 12 mois. Ensuite les enfants grandissent d'environ 25 cm au cours de leur première année de vie. La taille d'un enfant de 5 ans est environ le double

de sa taille de naissance et on estime qu'à 2 ans un garçon aura atteint la moitié de sa taille adulte, pour 19 mois pour une fille.

- **Le poids** suit une évolution similaire à la taille. Le nouveau-né perd généralement dans les premiers jours de sa vie entre 5% et 8% de son poids de naissance pour ensuite le regagner dans les deux semaines qui suivent sa naissance. Une évolution progressive va ensuite se mettre en place : 14 à 28 grammes par jour jusqu'à 3 mois puis 4000 g entre 3 et 12 mois. L'enfant double son poids de naissance à 5 mois puis le triple à 12 mois et quadruple à 2 ans. Entre 2 ans et la puberté il y aura une prise 2 kg par an en moyenne jusqu'à une stabilisation du poids.
- **Le périmètre crânien** est une donnée qui est régulièrement mesurée jusqu'à l'âge de 36 mois car elle reflète la taille du cerveau. A la naissance, on estime que le cerveau n'a atteint que 25% de sa taille adulte avec un périmètre crânien de 35 cm environ. Le périmètre crânien augmente de 1cm par mois jusqu'à 1 an pour atteindre 75% de sa taille adulte. L'augmentation du périmètre crânien est moins importante mais constante au fur et à mesure des années pour atteindre 90% de la taille adulte du cerveau à l'âge de 7 ans.
- **La composition corporelle** (pourcentage de graisse et d'eau dans le corps) va avoir une incidence sur le volume de distribution des médicaments. Le pourcentage de graisse augmente vite en passant de 13% à la naissance contre 25% à 12 mois. Puis une lente décroissance s'opère jusqu'à l'adolescence pour redescendre à 13% environ. A la puberté, le pourcentage reste stable chez les filles tandis que chez les garçons il peut légèrement diminuer. (15)

1) Particularités pharmacocinétiques chez l'enfant

La pharmacocinétique conditionne le devenir du médicament dans l'organisme et se compose de quatre étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Ces quatre étapes sont particulièrement sensibles à une grande variabilité de l'immaturation des organes. Quand un enfant grandit et grossit, ses organes vont se développer ainsi que ses tissus, ses

enzymes et son métabolisme. Le foie sera particulièrement immature avec un métabolisme déficient ou encore les reins avec des mécanismes de transports non intégralement opérationnels. Il faudra être particulièrement vigilant aux nouveaux-nés et nourrissons chez qui on observe la majorité des particularités pharmacocinétiques détaillées ci-dessous. (13)

a) Absorption

L'absorption ou la résorption est la première étape pharmacocinétique, elle regroupe l'ensemble des phénomènes intervenant dans le passage du médicament du site d'administration au sang. La résorption est une étape influencée par divers facteurs liés au médicament (forme pharmaceutique, solubilité, ...) et des facteurs liés au patient (notamment son âge). Cette première étape est mesurée par la biodisponibilité qui exprime le pourcentage de dose administrée ayant atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle le processus a eu lieu. La biodisponibilité est une donnée importante pour déterminer la toxicité et l'efficacité du produit.

L'absorption est différente en fonction de la voie d'administration du médicament. La première voie d'administration la plus utilisée en pédiatrie est la **voie orale** et ce, malgré la contre-indication des comprimés pour les enfants de moins de 6 ans (risque de fausse route). Il est donc important de noter que la résorption par voie orale est ralentie chez les jeunes enfants et que la vitesse de la vidange gastrique est également diminuée chez le nouveau-né. De nombreux autres facteurs influencent l'absorption par voie entérale :

- Le pH gastrique est élevé à la naissance et diminue jusqu'à l'âge de 2 ans pour atteindre sa valeur de l'âge adulte ;
- La fonction biliaire chez l'enfant est inférieure et influence l'absorption ;
- L'alternance d'épisodes de constipation et de diarrhées chez l'enfant modifie la mobilité intestinale qui influe énormément sur l'absorption ;
- Le microbiote intestinal peut impacter la dégradation de certains principes actifs.

Pour la **voie rectale**, sa résorption est très variable et n'est pas corrélée avec l'âge. Dans tous les cas cette voie d'administration n'est utilisée qu'en cas d'intolérance gastrique, d'incapacité de prise par voie orale ou pour certains médicaments pour lesquels cette voie

d'administration est largement acceptable. Il existe différentes voies d'absorption au niveau rectal :

- Si l'absorption a lieu au niveau de la veine hémorroïdale inférieure alors le principe actif va éviter l'effet de premier passage hépatique en passant par la veine cave inférieure puis en arrivant directement dans la circulation générale ;
- Si l'absorption a lieu au niveau de la veine hémorroïdale supérieure, le principe actif passera par la veine porte et subira un effet de premier passage hépatique.

Concernant la **voie cutanée**, le rapport surface corporelle/poids est deux fois plus élevé chez l'enfant. La résorption cutanée est donc plus importante car sa couche cornée est d'une épaisseur réduite. Il faut donc être particulièrement prudent au risque de surdosage par la voie cutanée en précisant la surface de peau à traiter.

Pour la **voie intra-musculaire**, sa vitesse de résorption est diminuée de façon considérable chez le nouveau-né et le nourrisson étant donné la faible masse musculaire à ces âges. Cette voie est généralement évitée sauf pour les vaccins car elle est très douloureuse chez l'enfant.

Pour la **voie intraveineuse**, elle est dans certains cas indispensable mais des difficultés techniques peuvent survenir en raison de la taille des veines chez l'enfant. De plus il faut le plus souvent administrer de très petits volumes, peu adaptés au calibre du matériel normalement utilisé (tubulure, seringue, etc.) avec un risque majeur d'erreur des dilutions.

Il est également important de noter que la fonction pancréatique est totalement immature chez les enfants de moins d'un an et que certaines des enzymes sécrétées par le pancréas sont indispensables à l'absorption du principe actif. (13)

b) Distribution

La distribution est l'étape où le médicament va se répartir depuis le sang vers tous les compartiments. Plus un enfant grandit et plus le volume de distribution des médicaments va diminuer du fait des modifications de la composition corporelle et de la fixation aux protéines plasmatiques. La variation de répartition des compartiments concerne particulièrement les

secteurs eau totale et eau extracellulaire. Le pourcentage d'eau dans le corps diminue au fur et à mesure de l'âge. Un nouveau-né sera constitué d'environ 80% d'eau alors qu'une personne adulte sera constituée d'environ 60% d'eau. Il sera nécessaire pour un enfant de recevoir des doses plus importantes de médicaments hydrosolubles par rapport à son poids. A contrario il faudra surveiller attentivement le surdosage en cas d'administration de médicaments lipophiles car le tissu graisseux est moins important chez l'enfant comparativement à l'adulte. En tenant compte de ces deux caractéristiques, on se rend bien compte que la seule adaptation posologique en fonction du poids est insuffisante car il faut également prendre en compte cette différence de masse grasse/masse hydrique.

La liaison aux protéines plasmatiques est réduite à la naissance puis se normalise au cours de la première année de vie. Il faut adapter la posologie en conséquence car beaucoup de médicaments se lient à ces protéines et en particulier l'albumine. Il en résultera que la proportion de forme active par rapport à la forme inactive va être plus importante chez l'enfant, ce qui entraîne une sensibilité accrue à certains médicaments se liant fortement aux protéines comme les sulfamides. Ainsi, il faut être extrêmement prudent durant la période néonatale vis-à-vis des médicaments fortement liés : ils ont une plus faible marge thérapeutique et, par conséquent, un grand risque de surdosage possible. Ce phénomène se normalise autour de l'âge de 3 ans.

La barrière hémato-encéphalique est immature chez le nouveau-né, il existe ainsi un risque accru de toxicité neurologique par diffusion des médicaments dans le système nerveux central. Cette perméabilité de la barrière hémato-encéphalique est augmentée en raison de la diminution de l'expression de certaines protéines protectrices transmembranaires comme la glycoprotéine P. (13)

c) Métabolisme

L'organe clé de la métabolisation de la majorité des médicaments est le foie avec un arsenal enzymatique des plus complets. Chez le nouveau-né, le foie étant immature, la demi-vie des médicaments métabolisés par le foie sera augmentée. Les réactions de phase I et de phase II sont immatures, cela réduit la clairance et la vitesse d'élimination de nombreux médicaments.

En revanche, certaines voies vont être matures à la naissance comme la métabolisation du paracétamol par la sulfoconjugaison qui est totalement efficace. L'immatunité métabolique se traduit donc par une clairance réduite et une demi-vie allongée qui oblige à espacer les doses de certains médicaments et à adapter la posologie en fonction du poids de l'enfant. Le flux sanguin hépatique est également inférieur à celui de l'adulte car il dépend du débit cardiaque qui est instable chez les nourrissons : celui-ci est plus sensible au tonus vagal pouvant entraîner une bradycardie.

A contrario, chez les nourrissons, la capacité métabolique pour certains médicaments métabolisés par des cytochromes particuliers peut-être plus importante que chez l'adulte. Il est d'autant plus complexe de tirer des généralités du métabolisme d'un enfant étant donné que la maturation du métabolisme est acquise à un âge variable selon les cytochromes. Après les premiers mois de vie, l'activité métabolique augmente progressivement chez le nourrisson pour dépasser celle de l'adulte. La clairance métabolique sera donc plus élevée et la demi-vie plus courte. Il faudra ainsi réduire l'intervalle entre les doses pour certains médicaments chez le nourrisson et le jeune enfant par rapport à la fréquence prévue par l'adulte.

Une posologie inadaptée par la non prise en compte des processus de maturation et une fréquence importante des prescriptions expliquent la mise en évidence d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Il faudra porter une attention particulière aux enfants polymédicamentés avec des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. (13)

d) Élimination

Un médicament peut être éliminé directement sous sa forme primaire ou après une biotransformation. Cette étape d'élimination peut être réalisée par différents organes mais elle est majoritairement rénale en pédiatrie. Cependant, cela est problématique car la fonction rénale n'est pas totalement opérationnelle avant l'âge de 1 an. De la naissance jusqu'à trois mois, il est indispensable de considérer que la filtration glomérulaire équivaut à 30% de celle de l'adulte. Tous les médicaments susceptibles d'être éliminés par voie urinaire vont donc s'accumuler avec un risque associé d'intoxication. Il faudra donc être d'autant plus vigilant lors de l'administration de médicaments à forte élimination rénale et à marge

thérapeutique étroite. A cause du faible débit cardiaque chez le nourrisson, vu précédemment, comme le débit sanguin hépatique, le débit sanguin rénal sera également faible. Puis, durant la croissance, on observera une augmentation des récepteurs aux catécholamines qui servent à réguler la pression artérielle et du rythme cardiaque pour avoir un effet direct sur le débit cardiaque.

En plus d'un débit sanguin rénal réduit, il existe une immaturité des transporteurs transmembranaires. L'acide para-aminohuppurique (PAH) est sécrété par le tubule et se retrouve dans le sang et les urines, ce qui permet d'effectuer une mesure de la clairance du PAH afin d'évaluer la sécrétion tubulaire. Cette sécrétion tubulaire est plus faible chez les nouveaux-nés et se normalise à environ 1 an. Une sécrétion tubulaire réduite peut être significative pour certains médicaments. La réabsorption tubulaire est également modifiée chez les enfants. Elle dépend du pH urinaire mais aussi des propriétés physico-chimiques du médicament (notamment son pKa). Le pH urinaire du nouveau-né est inférieur à celui de l'adulte ce qui va modifier la réabsorption.

En conclusion, l'adaptation des traitements en pédiatrie est beaucoup plus complexe qu'une simple adaptation posologique. Il y a de nombreux facteurs à prendre en compte qui peuvent être délicats. Il est important de réaliser des études sur la population pédiatrique afin d'avoir une base de données fiables et une analyse détaillée de la pharmacocinétique du médicament chez l'enfant. (13)

2) Particularités pharmacodynamiques chez l'enfant

La pharmacodynamie est l'étude de l'effet du médicament sur l'organisme. En règle générale un médicament possède un effet principal, qui est celui recherché pour traiter la pathologie, mais il y a également des effets secondaires, qui sont connus sous le terme d'effets indésirables lorsqu'ils sont nuisibles. Les réponses aux médicaments peuvent être différentes entre un adulte et un enfant. Les particularités pharmacodynamiques, en particulier lors de la croissance des enfants, expliquent donc la sensibilité particulière à certains médicaments :

- Un retard de croissance sous un traitement de corticoïdes ;
- Un épaissement des os longs et une ossification prématurée des cartilages de conjugaison avec les rétinoïdes ;

- Une dyschromie dentaire associée aux cyclines ;
- Une hypertension intracrânienne causée par la vitamine A ;
- Un retentissement sur le développement psychomoteur mettant en cause le valproate. (16)

Certains organes sont immatures chez l'enfant, ce qui peut entraîner une variation du nombre de récepteurs présents sur l'organe cible. Cette variation peut entraîner une variation de la réponse thérapeutique. Chez le prématuré et le nouveau-né les récepteurs sont immatures au niveau de tous les organes. (13) Une ligne directrice publiée par le CHMP en 2008, la *Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for pediatric indications*, montre que les différents systèmes d'organes possèdent des vitesses de développement spécifiques :

- « *Système nerveux : en développement jusqu'à l'âge adulte ;*
- *Système reproducteur : en développement jusqu'à l'âge adulte ;*
- *Système pulmonaire : en développement jusqu'à l'âge de deux ans ;*
- *Système immunitaire : en développement jusqu'à l'âge de douze ans ;*
- *Système rénal : en développement jusqu'à l'âge d'un an ;*
- *Système squelettique : en développement jusqu'à l'âge adulte ;*
- *Organes et/ou systèmes impliqués dans l'absorption et le métabolisme des médicaments : développement des enzymes de biotransformation jusqu'à l'adolescence ».* (17)

Cette guideline explique les différences de réponse thérapeutique entre l'adulte et l'enfant mais également les réponses hétérogènes au sein des différents sous-ensembles de la population pédiatrique. Il faudra donc prendre en compte dans le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) l'organe cible visé par la spécialité pour adapter les mesures en fonction de la maturité de l'organe en question.

C) La difficulté de la mise en place des essais pédiatriques

Les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les adultes et les enfants expliquent en partie le besoin de conduire des essais sur la population pédiatrique pour pouvoir anticiper les réactions d'un médicament sur les enfants. Mais, pour la mise en place

des essais pédiatriques, il est impossible de considérer la population pédiatrique comme une simple entité. Un enfant n'est pas un « adulte miniature » et la population pédiatrique regroupe des patients âgés de la naissance à 17 ans inclus. Il faut tenir compte de la croissance et de la maturation des différents systèmes et construire les essais selon une des lignes directrices de l'ICH, la *Guideline ICH E11*, avec les cinq catégories d'âge dans la population pédiatrique :

- Nouveau-né prématuré : moins de 37 semaines de gestation ;
- Nouveau-né à terme : de 0 à 27 jours ;
- Nourrisson : de 28 jours à 23 mois ;
- Enfant : de 2 à 11 ans ;
- Adolescent : de 12 à 18 ans. (14)

L'absence d'essais cliniques pédiatriques prive les enfants de produits adaptés à leurs âges (schéma posologique, formulations galéniques) et d'innovations thérapeutiques. Cependant pour les industriels pharmaceutiques, la mise en place d'un essai pédiatrique est plus coûteuse et plus longue. Il y a donc une réticence économique d'une part en raison du coût engendré par la multiplication des mesures pour les différents sous-groupes et d'autre part du fait de la durée supérieure de ces essais. Pourtant, la France possède le niveau de prescription en pédiatrie le plus élevé du monde : 86% des enfants et adolescents ont reçu au moins une prescription au cours de l'année 2018-2019 et parmi ces 86%, 97% ont moins de 6 ans, soit la catégorie la plus exposée. Il est donc important de mettre en œuvre des formulations adaptées à chaque tranche d'âge. (18) Pour la catégorie des enfants de moins de 6 ans, les formes les plus adaptées sont les sirops ou autres formes liquides, les sachets, les comprimés à dissoudre, les gouttes buvables, les gels, les pommades ou les produits injectables. Il est important que ces formes permettent d'adapter la dose du médicament en fonction de la surface corporelle de l'enfant. Pour les enfants de plus de 6 ans, ils peuvent prendre des comprimés ou des gélules s'ils s'en sentent bien entendu capable. (19)

Le règlement européen précise à l'article 15 que « *Le plan d'investigation pédiatrique précise le calendrier envisagé et les mesures prévues pour évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique susceptibles d'être concernés* ». Le laboratoire pharmaceutique doit donc adapter toutes les études du PIP à tous

les sous-ensembles de la population pédiatrique pour permettre la mise en œuvre d'une galénique adaptée à chacun pour rendre le traitement plus facile, sûr et efficace. (20)

1) Généralités sur les essais cliniques

La recherche clinique est menée sur l'Homme après de nombreux essais sur les animaux. D'après le Code de la Santé publique (Article R.1121-1) sa définition est la suivante : « *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 étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* ». (21)

Un processus de recherche clinique est long : trois à six ans entre la découverte de la molécule jusqu'aux études pré-cliniques puis environ sept ans de développement clinique jusqu'à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour la mise sur le marché d'un médicament, les essais cliniques sont obligatoires pour prouver l'efficacité et la sécurité du médicament. On distingue quatre grandes phases d'essais cliniques :

- **Phase I** : le nombre de patients ainsi que la durée sont limités. Le but est d'évaluer la sécurité du médicament en estimant la dose maximale tolérée et d'analyser la pharmacocinétique de la molécule. Cette première phase s'effectue sur des volontaires sains ;
- **Phase II** : permet l'évaluation de la tolérance à court terme ainsi que l'efficacité sur des malades volontaires ;
- **Phase III** : évaluation du rapport bénéfice/risque du nouveau traitement comparativement au médicament déjà mis sur le marché pour la pathologie donnée grâce aux données d'efficacité clinique et l'analyse des effets indésirables sur un nombre plus important de malades volontaires ;
- **Phase IV** : évaluation en vie réelle de la tolérance et recherche des effets indésirables sur la population générale pour déceler certains effets indésirables extrêmement rares sur un échantillon non restreint. Cette évaluation en vie réelle est la pharmacovigilance, qui sera abordée par la suite. (22)

Lors d'un essai clinique, les sujets doivent recevoir une information écrite et claire sur les objectifs de l'essai, le produit étudié, la durée du traitement et le suivi obligatoire. Les volontaires sont également informés des bénéfices attendus et des risques encourus. À la suite de cette information, le sujet doit signer un consentement écrit qu'il peut retirer à tout moment au cours de l'essai. Pour les mineurs, en fonction de l'âge, l'information donnée va être adaptée à la compréhension de l'enfant et ce sont les titulaires de l'autorité parentale ou le représentant légal qui signeront le consentement. Les difficultés pour effectuer des recherches cliniques chez les mineurs sont les suivantes :

- La recherche clinique doit tenir compte des particularités physiologiques de l'enfant et de sa croissance ;
- La tentation de transposer des données de la recherche menées chez l'adulte à l'enfant malgré toutes les limites connues ;
- Un échantillon d'enfants trop faible lié à des difficultés de recrutement souvent lié à la réticence de faire subir à des enfants des essais cliniques. (23)

2) L'éthique

La notion d'éthique dans les essais cliniques est apparue après la Seconde Guerre Mondiale suite à des expériences médicales inhumaines ayant été réalisées durant la guerre. Il a eu plusieurs étapes dans la mise en place des règles éthiques :

- En premier lieu l'élaboration du **code de Nuremberg** en 1947 qui est le fondement de l'éthique médicale moderne. Suite au procès des médecins nazis ayant commis de graves crimes, un tribunal militaire international a été créé et sa règle principale est « *le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel. Cela veut dire que la personne intéressée doit avoir la capacité légale totale pour consentir* ». Le consentement du patient devient donc indispensable pour toute recherche. Cependant à cette époque, aucune recherche sur les enfants n'était envisagée ;
- La **déclaration d'Helsinki** de 1964 élaborée par l'Association Médicale Mondiale est le premier texte d'envergure internationale à prendre en compte la recherche médicale chez les enfants. « *En cas d'incapacité légale à donner un consentement, celui-ci devra être obtenu auprès de la personne responsable* ». Pour la première fois on envisage que la personne concernée par les études cliniques n'est pas toujours en mesure de

donner son consentement, notamment en cas de minorité. A cette époque, les professionnels de santé proposant l'essai clinique et les représentants légaux du mineur sont les seuls décisionnaires, dans l'intérêt de l'enfant et de son avenir ;

- Cependant le consentement des parents et l'engagement des médecins dans la recherche ne sont pas suffisants pour protéger les droits et les intérêts des mineurs. La révision de la déclaration d'Helsinki de 1975 nommée la **révision de Tokyo**, permet d'ajouter que, pour valider les protocoles, les projets de recherches doivent être revus par des comités d'éthiques nationaux. Il a également été ajouté que les « *sujets doivent être volontaires* », car il est éthiquement plus acceptable de réaliser des essais cliniques en conciliant l'intérêt propre du patient et celui de la collectivité ;
- Enfin, la publication des **Bonnes Pratiques Cliniques** (BPC) élaborées en 1987 puis unifiées en 1997 donne lieu à des directives donnant la possibilité à chaque État d'écrire ses propres lois. (22)

Aujourd'hui la recherche clinique est régie par trois principes fondateurs concernant l'éthique :

- L'**autonomie** des participants, qui doivent donner leur consentement de manière éclairée et libre. Un volontaire peut librement mettre fin à sa participation à un essai, le choix de chaque participant devant être respecté. Chaque participant doit être possession de toutes les informations et données sur la recherche, lesquelles lui sont communiquées de façon compréhensible ;
- La **bienveillance** de la part des professionnels de santé gravitant autour des essais cliniques qui ont comme obligation d'agir dans l'intérêt des participants ;
- La **justice** pour que les résultats de l'étude bénéficient aux participants de l'essai et également aux autres malades. (18)

Pour les essais pédiatriques, jusqu'aux années 1980, il était commun de penser que les enfants devaient être protégés des études cliniques. La population pédiatrique est considérée comme une population vulnérable qui ne doit normalement pas participer aux essais cliniques tout comme les femmes enceintes. Cette considération éthique a ses limites en privant les enfants des avantages pouvant être tirés de la recherche et en leur offrant un niveau de soin inférieur aux adultes. Pour autant l'encadrement strict des essais cliniques est indispensable pour

assurer la sécurité de cette population vulnérable. Un enfant est un être en construction qu'il faudra préserver dans son développement malgré sa pathologie. La place de l'école est indispensable et devra être intégrée dans le protocole de suivi des enfants afin de préserver au mieux leur éducation.

La création du règlement pédiatrique a pour but d'augmenter le nombre de médicaments étudiés et développés chez l'enfant mais la Commission européenne a tenu à repréciser les conditions dans lesquelles les essais cliniques doivent être pratiqués chez les enfants. Elle insiste également sur le fait que les comités éthiques nationaux doivent également les prendre en compte dans leur démarche de validité des essais. Il est intéressant de constater que la Commission Européenne a jugé certains essais comme non éthiques par principe en pédiatrie, comme des essais comparatifs avec des traitements connus comme étant d'une efficacité inférieure à ceux disponibles. (24)

Les normes qui encadrent la recherche sont sans cesse en évolution et régulièrement modifiées pour suivre les différentes évolutions technologiques, scientifiques et médicales. Par exemple, l'arrêté du 17 février 2021 optimise les prélèvements dans le cadre des essais cliniques chez les enfants. Il fixe un pourcentage maximal de volume sanguin qui pourra être prélevé sur un enfant (1% de son volume sanguin total par prélèvement et 3% sur quatre semaines consécutives). Cette modification permet de prendre en compte le poids corporel de l'enfant et de l'adolescent. (25)

L'éthique pour les essais en pédiatrie est indispensable pour protéger les enfants mais des changements doivent encore avoir lieu pour optimiser l'arsenal thérapeutique pédiatrique et la prise en charge. Le Règlement Européen n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique dont l'unique but est « *de meilleurs médicaments pour nos enfants* » soulève ces différentes problématiques qui seront abordées durant la deuxième partie.

II) La réglementation européenne n°1901/2006 relative aux médicaments à usage pédiatrique

Avant 2007 la majorité des médicaments autorisés sur le continent européen n'avait jamais été étudiée chez les enfants ce qui créé des difficultés pour les professionnels de santé à soigner cette population avec des spécialités adaptées. Le règlement n°1901/2006 a donc pour unique but de mieux protéger les enfants de l'Union Européenne en introduisant des changements majeurs dans l'environnement règlementaire des médicaments pédiatriques.

A) Élaboration de la réglementation pédiatrique

Le règlement européen est largement inspiré du fonctionnement américain qui possède deux législations concernant les médicaments à usage pédiatrique. La première législation est le *Pediatric Research Equity Act* (PREA) ou loi sur l'équité de la recherche pédiatrique, instaurée en 2003, qui oblige les firmes pharmaceutiques à élaborer des plans de développement pédiatrique dans le but qu'une évaluation pédiatrique soit conduite sur le traitement dans la même indication que celle de l'adulte. Tous reports ou dérogations doivent être demandés à la Food Drug Administration (FDA), Agence américaine du médicament, avant la soumission de la demande de mise sur le marché. La deuxième législation, *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA) ou loi pour de meilleurs médicaments pour les enfants, est facultative et incitative car elle permet de bénéficier d'une récompense. La récompense est une prolongation de six mois de l'exclusivité commerciale de la spécialité. Une fois le laboratoire engagé dans ce programme, il se doit de réaliser les études pédiatriques conformément à ses engagements et son accord devient légalement contraignant. Malgré des différences entre ces deux pays, le concept global des législations est le même : inciter les entreprises pharmaceutiques à investir dans la recherche pédiatrique en échange d'une récompense pour les efforts réalisés. (26)

La première version du règlement a été revue par de nombreux acteurs du système comme, par exemple, le Collectif Europe et Médicament, qui est un réseau informel regroupant les quatre grandes familles d'acteurs de la santé : patients, soignants, consommateurs et

assureurs. Ce collectif participe à de nombreuses consultations auprès d'organisations diverses (*European Public Health Alliance* (EPHA) - l'Alliance européenne pour une recherche responsable et des médicaments abordables, le Bureau européen des unions des consommateurs (BEUC), ...). Il est aujourd'hui reconnu comme un acteur important de la société civile. D'après l'article de la revue *Prescrire*, publié en novembre 2007, la proposition initiale du règlement était trop centrée sur l'intérêt des laboratoires pharmaceutiques et des récompenses financières plus particulièrement. En revanche, elle était insuffisante concernant les informations relatives à la qualité, la pertinence de l'évaluation des bénéfices cliniques, le système de pharmacovigilance, la transparence des procédures d'autorisation et la qualité de l'information transmise aux parents. (24)

Grâce à une mobilisation citoyenne, le règlement a pu être modifié et ce notamment avec un net recentrage sur le besoin des enfants. Une négociation a été effectuée afin que les médicaments non protégés par un brevet ou par un certificat complémentaire de protection puissent prétendre aux récompenses pour répondre au maximum aux besoins des enfants en élargissant le champ de possibilités. Pour éviter des essais inutiles, il a été également demandé une meilleure prise en compte des essais pédiatriques qui peuvent être réalisés dans un pays tiers.

Le Collectif Europe et Médicament a également souhaité que la démonstration d'une « valeur thérapeutique ajoutée » fasse partie des obligations du laboratoire pharmaceutique. Ce souhait n'est pas contraignant mais le Comité pédiatrique peut la prendre en compte grâce à la nouvelle définition du « bénéfice thérapeutique important » qui lui offre tous les moyens pour établir, dans l'intérêt des enfants, la liste des dérogations à l'obligation de réaliser des études, et pour réorienter dans certains cas les plans d'investigations pédiatriques proposés. (24)

Ainsi, la Commission Européenne a donc précisé la définition de « bénéfice thérapeutique important » lors de la mise en application du règlement. Cette notion se définit par les points suivants :

- Une amélioration significative de l'efficacité chez l'enfant en comparaison au traitement de référence ;

- Une amélioration de la sécurité d'emploi du médicament en limitant les effets indésirables et les potentielles erreurs d'administration ;
- Une amélioration du schéma posologique pour l'enfant qui améliore ainsi l'efficacité, la sécurité d'emploi et l'observance ;
- La mise en œuvre d'une formulation galénique plus adaptée pour l'enfant ;
- La mise à disposition d'une nouvelle information cliniquement pertinente de l'utilisation en pédiatrie permettant d'améliorer l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement ;
- Un mécanisme d'action différent pouvant présenter une amélioration de l'efficacité et de la sécurité d'emploi chez l'enfant.

Cette définition pourra éventuellement être utilisée pour octroyer ou non une AMM dans le domaine pédiatrique. (24)

B) Objectifs de la réglementation pédiatrique

Le but ultime du règlement est que la majorité des médicaments utilisés en pédiatrie soient expressément autorisés pour cette utilisation avec en prime une formulation galénique adaptée et une voie d'administration acceptable pour l'enfant. Désormais pour accompagner les industries pharmaceutiques dans le développement de médicaments adaptés à l'usage pédiatrique, l'écriture et la validation d'un PIP par l'EMA est obligatoire. Ce PIP permet à tous les laboratoires de tester leurs produits sous l'angle d'une utilisation potentielle chez l'enfant pour faire progresser le nombre de produits avec une indication pédiatrique. Il est important de noter que pour l'approbation des PIPs, seul l'EMA via le *Paediatric Drug Committee* (PDCO) – Comité Pédiatrique possède le pouvoir décisionnel. A aucun moment la Commission Européenne n'intervient dans le processus de validation ou de refus des PIP. (4)

Le règlement a trois objectifs principaux :

- Faciliter le développement et l'accès des médicaments à la population pédiatrique ;
- Garantir l'efficacité et la tolérance des médicaments pédiatriques en s'assurant de la mise en place et de la conduite d'essais spécifiques à la population concernée ;
- Obtenir un nombre plus important d'informations sur les médicaments en pédiatrie afin d'optimiser et de sécuriser leur usage. (4)

Pour atteindre les objectifs fixés, le fonctionnement du règlement est articulé autour de trois piliers :

- L'expertise des médicaments pédiatriques par la création d'un nouveau comité spécialisé, le *Pediatric Drug Committee* (PDCO) ou Comité Pédiatrique ;
- L'approbation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) au plus tôt dans les plans de recherche et de développement de tous les médicaments au sein de l'Union Européenne ;
- La création d'un système de récompense et d'incitation pour encourager les sociétés pharmaceutiques à investir dans la recherche en pédiatrie. (6)

Pour comprendre et anticiper les besoins, le règlement prévoit que le Comité pédiatrique dresse un inventaire des besoins pédiatriques au plus tard trois ans après l'entrée en vigueur du règlement. Pour créer cette liste, il était prévu que le PDCO se base sur les données que les États Membres devaient fournir à l'EMA. La liste des besoins a ainsi pris la forme d'un inventaire des médicaments indiqués chez l'adulte et utilisés en dehors des indications inscrites dans l'AMM chez l'enfant. Dans cette liste on pouvait également trouver les médicaments ayant une AMM pédiatrique seulement dans certains pays européens. Cette liste était donc un recueil des pratiques des médecins à un moment donné mais ces dernières n'ont pas forcément un rationnel scientifique intéressant et certaines d'entre elles peuvent même être néfastes. Le Collectif Europe et Médicament a demandé une analyse plus approfondie de cette liste en intégrant les besoins pédiatriques actuellement non couverts, ce qui a été rejeté. (24)

C) Une coopération avec les Agences nationales

L'effort européen pour obtenir de meilleurs médicaments pour nos enfants est aussi le fruit du travail de chaque agence nationale. En France, l'ANSM joue également un rôle important dans le développement des médicaments pédiatriques. Sa première mission est d'améliorer sans cesse l'efficacité de la prise en charge thérapeutique de l'enfant mais aussi de veiller sans faille à la sécurité. Pour cela il lui incombe différentes missions :

- Évaluation des PIP ;

- Évaluation des essais cliniques pédiatriques ;
- Évaluation des accès précoces chez l'enfant ;
- Élaborer des avis scientifiques relatifs aux questions pédiatriques ;
- Gérer les appels d'offres en relation avec les développements thérapeutiques pédiatriques. (27)

C'est le Comité Scientifique permanent de pédiatrie (CSP pédiatrie) au sein de l'ANSM qui est en charge de ces missions et qui va se réunir avec des professionnels de santé et des associations de parents plusieurs fois par an pour apporter une expertise sur des sujets d'actualités pour la population pédiatrique et qui nécessitent un avis pluridisciplinaire. (19)

D) Le règlement pédiatrique

Pour mettre sur le marché un médicament, la molécule en question doit subir des essais précliniques et cliniques. A l'issue des essais précliniques (incluant les essais toxicologiques et pharmacologiques), si le laboratoire pharmaceutique a l'intention de demander une autorisation de mise sur le marché, alors il demandera aux laboratoires de fournir un PIP avant le début de la phase I, sauf s'il démontre que le médicament n'a pas d'intérêt dans le développement pédiatrique. Cette obligation de réaliser des études pédiatriques est en vigueur depuis 2008 pour tous nouveaux médicaments et également obligatoire depuis 2009 pour toutes nouvelles indications, formes ou voies d'administrations des médicaments encore sous brevet.

1) Le Plan d'Investigation pédiatrique (PIP)

Généralités

Le PIP est défini à l'Article 2 du règlement comme étant un : « *programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique* ». Les données collectées à l'issue des essais porteront sur l'évaluation

de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité pour toutes les sous-catégories de la population pédiatrique susceptibles d'être concernées. (20)

Il contient un calendrier détaillé du développement, une présentation des études prévues pour prouver l'efficacité, la tolérance et l'adaptation de la formulation en fonction des sous-ensembles de la population pédiatrique. Ce PIP doit être validé par l'EMA durant une phase précoce du développement du médicament pour espérer que les études pédiatriques soient conduites et terminées avant le dépôt de la demande d'AMM ou de la modification de l'AMM. Si les données pédiatriques du PIP ne sont pas présentées alors la demande d'AMM ou de modification d'AMM est automatiquement rejetée sauf si une décision de report est présentée.

Il y a deux situations détaillées dans le règlement pédiatrique :

- **Médicament sans AMM** : pour toute nouvelle d'AMM, l'industriel doit fournir les résultats du PIP soit avec l'autorisation d'un report des études pédiatriques soit avec une dérogation.
- **Médicament avec une AMM** : le PIP sera exigé uniquement en cas de demande de nouvelles indications, de nouvelles formes pharmaceutiques et de nouvelles voies d'administration. Tout comme les médicaments sans AMM, un report ou une dérogation peut être prononcé.

Ce PIP permet donc de s'assurer que les études pédiatriques soient conduites avec des exigences uniformes pour espérer collecter un niveau de données fiables pour avancer sur l'utilisation de certains médicaments en pédiatrie. (1)

Procédure

Le dossier de soumission d'un PIP contient les éléments suivants :

- Recensement des besoins des différentes catégories de la population pédiatrique et le calendrier des études spécifiques à chaque catégorie par rapport à celui des études chez l'adulte ;

- Présentation de la maladie en question, de son diagnostic et du traitement aussi bien chez les adultes et chez les enfants en mettant en exergue les différences notables ;
- Un récapitulatif des données disponibles sur la spécialité (informations chimiques, études cliniques et non cliniques) ;
- Explications de la stratégie pédiatrique proposée avec description des études non cliniques supplémentaires, suggestion de formulation pédiatrique ou d'amélioration de la formulation pour faciliter la prise chez l'enfant ;
- Description des essais cliniques prévus ou des modélisations envisagées avec un calendrier précis mis en rapport avec celui de l'adulte. (1)

La procédure d'évaluation du PIP dure entre 9 à 10 mois entre le moment de sa soumission et celui de la décision finale. Comme pour une évaluation d'une autorisation de mise sur le marché européen, lorsque le demandeur émet le souhait de déposer un PIP, le PDCO va nommer un « rapporteur » qui sera en charge de diriger l'évaluation avec un « corapporteur ». Ces deux personnes rendront, à la suite des 120 jours d'évaluation, leurs conclusions au PDCO, qui sera en charge de statuer. La durée de l'évaluation est souvent rallongée par un arrêt de l'horloge (« *clock stop* ») au 60^{ème} jour, ce qui permet au PDCO de poser des questions au demandeur (cf. figure 1). La pause dure généralement 3 mois au plus. (1)

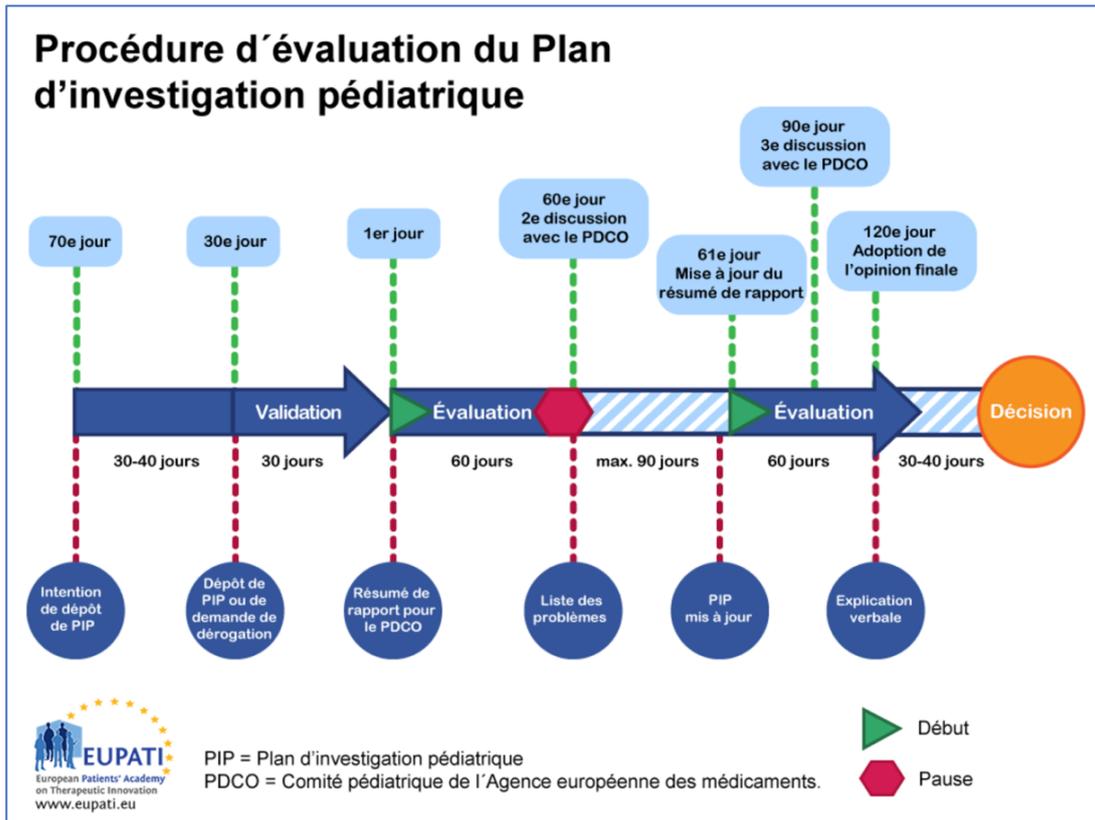


Figure 1 : Schéma de la procédure d'évaluation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (1)

2) Le Pediatric Drug Committee (PDCO)

Le Comité pédiatrique (PDCO) est un groupe d'expert, institué en 2007, travaillant au sein de l'EMA qui dispose de compétences particulières pour évaluer les médicaments destinés aux populations pédiatriques. Il a ainsi rejoint les cinq autres comités de l'EMA : le Comité des Médicaments à Usage Humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP*), le Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire (*Committee for Medicinal Products for Veterinary Use : CVMP*), le Comité des Médicaments Orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products : COMP*), le Comité des Médicaments à base de Plantes (*Committee on Herbal Medicinal Products : HMPC*) et le Comité des Thérapies Innovantes (*Committee for Advanced Therapy*). (28)

Conformément à l'Article 4 du règlement, ce Comité Pédiatrique est composé des cinq membres suivants et de leurs suppléants :

- Un représentant et son suppléant de chaque État Membre, dont cinq seront choisis par le CHMP ;

- Un représentant et son suppléant de chaque État membre non représentés parmi les cinq membres précédents ;
- Trois représentants de professionnels de santé ;
- Trois représentants d'associations de malades.

Tous les membres du groupe sont nommés pour un mandat de trois ans renouvelable. (29)

L'EMA a créé ce groupe d'expert pour accompagner les laboratoires pharmaceutiques dans le développement des médicaments pédiatriques grâce à des avis scientifiques fournis gratuitement pour la création des protocoles d'essais cliniques et de collecte des données. Ce Comité a un rôle déterminant pour répondre aux réels besoins de l'enfant et pour assurer l'application sans que les objectifs soient détournés. Il a également pour fonction d'animer le réseau européen de chercheurs spécialisés dans les études pédiatriques.

L'article 6 du règlement indique d'autres missions du PDCO comme :

- Évaluer et émettre un avis sur le contenu d'un PIP, les reports et les dérogations ;
- Évaluer la conformité d'une demande d'AMM par rapport au PIP approuvé correspondant ;
- Évaluer les données recueillies au cours d'un PIP et donner un avis concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité au vu des données sur la population pédiatrique ;
- Répondre à toute demande de conseils relatifs aux médicaments pédiatriques ;
- Création d'un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques avant le 26 janvier 2010 puis mettre à jour régulièrement cette liste ;
- Adresser une recommandation à la Commission Européenne sur le choix du symbole notifiant la possibilité d'une utilisation pédiatrique. (20)

Le PDCO doit donc vérifier le respect des PIP par les laboratoires pharmaceutiques et éviter tous essais cliniques inutiles, toujours dans le but de protéger la population pédiatrique. La création d'un réseau européen (*European Paediatric Network*) de chercheurs et de centres d'essais menant des essais pédiatriques pour centraliser les données a donc été mis en place pour ne pas réaliser d'essais en doublon ou inutiles. La constitution d'une base de données publiques sur les études pédiatriques s'inscrirait dans cette même dynamique, et ce en plus

de permettre une totale transparence envers les professionnels de santé et ainsi optimiser leurs prescriptions.

Suite à la soumission du PIP, l'EMA transmet la demande au PDCO dans les trente jours. Le PDCO dispose alors d'un délai de soixante jours pour prononcer un avis afin de savoir si les études envisagées permettront la collecte des données nécessaires et déterminer les conditions d'utilisation du médicament dans la population pédiatrique ou dans certains sous-ensembles de celle-ci. Le PDCO est également garant de justifier le besoin de réaliser des études pédiatriques comparativement aux bénéfices thérapeutiques possibles. Durant les soixante jours, le PDCO peut faire appel à des experts et proposer au laboratoire pharmaceutique de modifier le PIP. En cas de désaccord de l'avis rendu par le PDCO, le laboratoire pharmaceutique peut faire appel auprès de l'EMA pour demander une nouvelle évaluation dans les trente jours après réception de l'avis. L'avis devient définitif si aucune demande de révision n'est soumise dans les trente jours ou si le PDCO rejette cette demande de révision. Ensuite l'EMA rend une décision dans les dix jours suivant l'avis définitif du PDCO. Au total, une demande de PIP devrait en théorie prendre entre quatre et sept mois mais s'avère en réalité beaucoup plus long en raison des nombreux changements apportés.

La mise en place d'un PIP ou son déroulé peut parfois être compliqué. Pour cela il existe deux systèmes prévus dans le règlement pour éviter tout retard de la mise sur le marché de la spécialité dans la population adulte. Au début du processus, le laboratoire peut estimer que sa spécialité en cours de développement n'aura aucun intérêt à être développée dans la population pédiatrique. Le laboratoire soumet donc à l'EMA une demande de dérogation pour éviter la mise en place d'essais inutiles chez les enfants. Ces dérogations sont applicables soit par produit ou par catégorie dans les cas suivants :

- Le médicament ou la classe de médicaments spécifique n'est probablement ni efficace ni sûr pour une partie ou la totalité de la population pédiatrique ;
- La maladie ou l'affection au traitement de laquelle le médicament ou la classe de médicaments est destiné n'existe que chez la population adulte ;
- Le médicament concerné ne présente pas de bénéfices thérapeutiques importants par rapport aux traitements existants pour les patients pédiatriques.

Les dérogations sont prononcées pour un/plusieurs ou tous les sous-ensembles de la population pédiatrique, pour une ou plusieurs indications précises ou pour une combinaison de sous ensemble et d'indications thérapeutiques précises. La liste des dérogations par catégorie publiée par le PDCO est disponible sur le site de l'EMA. (6)

Le report du commencement ou de l'achèvement d'une partie ou de la totalité des mesures figurant dans le PIP après l'octroi de l'AMM doit être motivé par des raisons scientifiques ou de santé publique. Pour certaines études, il peut s'entendre que les études chez l'adulte doivent être réalisées avant celles chez l'enfant afin d'avoir une certaine expérience du produit. Il arrive également que les études chez l'enfant soient plus longues que chez l'adulte, il est donc nécessaire dans ces cas-là de pouvoir reporter l'échéance afin de mener ces études pédiatriques dans de bonnes conditions. En cas de report, le laboratoire pharmaceutique doit s'engager à communiquer à l'EMA l'avancement des essais pédiatriques pour apprécier ou non le respect du PIP et du calendrier en vigueur. (6) Les lignes directrices, publiées par la Commission Européenne en 2008, comportent une description en partie C des cas précis de dérogations et en partie E des cas de reports accordés. (30)

3) Le système « obligation – incitation – récompense »

En récompense, lorsque les résultats de l'ensemble des études du PIP sont obtenus, alors le titulaire du brevet ou d'un certificat complémentaire de protection (CCP) a le droit à une prolongation de six mois des droits de propriété intellectuelle. Ces six mois de protection supplémentaire vont permettre une compensation financière de l'intégralité ou d'une partie des dépenses engagées dans la réalisation des études pédiatriques. Il est important de noter que la prolongation n'est pas valable uniquement pour la spécialité pour laquelle le PIP a été soumis mais indirectement également pour d'autres spécialités du laboratoire contenant la même substance active. Cette durée de six mois de protection supplémentaire est accordée sans prendre en compte le temps qui a été consacré à la réalisation des études du PIP.

Si la réalisation des études du PIP n'aboutit pas à l'AMM ou à l'autorisation d'une indication pédiatrique mais que les résultats des études pédiatriques sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit alors la protection supplémentaire de six mois est accordée.

Le but du règlement est de collecter le plus d'informations possibles sur l'utilisation des médicaments dans la population pédiatrique ; donc même si les résultats ne sont pas concluants, l'effort sera récompensé.

La durée du CCP peut être prolongée de six mois si les critères suivants sont remplis :

- Toutes les mesures du PIP ont été respectées ;
- Le médicament est autorisé dans l'ensemble des 27 États membres ;
- Les informations pertinentes des études pédiatriques ont été intégrées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament en question.

Le laboratoire titulaire doit demander la prolongation du CCP au plus tard deux ans avant son échéance auprès de son Autorité nationale compétente. Ce délai sera sûrement difficile à respecter compte tenu de la mise sur le marché effective. Cependant, même si le CCP n'a pas été accordé au moment où sa prolongation devient possible, alors cette dernière peut être demandée en même temps que le CCP en question. Dans tous les cas, le demandeur devra mettre en annexe de sa demande une preuve de l'autorisation de l'indication pédiatrique de la spécialité dans les 27 États membres. Les titulaires ayant été au bout du PIP mais n'ayant pas obtenu d'indication pédiatrique sont aussi éligibles à la récompense, ils devront donc fournir la preuve que les résultats des études sont disponibles au sein de la notice de la spécialité. (6)

En plus de cet avantage financier, l'EMA propose d'accompagner gratuitement les compagnies pharmaceutiques dans la démarche, en leur fournissant des conseils sur la conception et la mise en œuvre de la pharmacovigilance ainsi que sur les systèmes de gestion des risques liés aux médicaments.

On peut se demander si la récompense d'une prolongation de six mois du monopole de commercialisation pour tous les PIP n'est pas trop uniforme sans tenir compte des sommes engagées, extrêmement variables selon les médicaments. Le Collectif Europe et Médicament aurait voulu prendre en compte les efforts réels des laboratoires pharmaceutiques mais il a été décidé de rester harmoniser avec la réglementation américaine. (24) Pour autant, une étude américaine a démontré que le bénéfice financier qu'une entreprise peut percevoir avec un médicament pédiatrique peut varier entre - 9 millions à + 509 millions de dollars. Cette

fourchette est très large et montre que la stratégie du développement pédiatrique des laboratoires est conditionnée par un calcul financier qui ne sera pas toujours à leur avantage selon la spécialité. (31)

Ce système de récompense semblait indispensable pour la Commission Européenne afin de créer un intérêt auprès des laboratoires pharmaceutiques. D'autres s'interrogent aujourd'hui sur d'éventuelles dérives. Pour les médicaments déjà sur le marché, on peut imaginer que, pour une spécialité avec un chiffre d'affaires peu important, aucune demande d'extension ne puisse être soumise et ce afin d'éviter les frais engendrés par les études pédiatriques. On peut aussi craindre que certains laboratoires soient tentés de revendiquer une indication pédiatrique dans une seule des cinq classes d'âge où le coût serait moins important pour les études cliniques car la récompense est uniforme dans tous les cas. Les Autorités seront sensibles sur tous ces points pour toujours préserver l'intérêt de l'enfant.

Le règlement a prévu une disposition particulière lorsqu'une société pharmaceutique souhaite retirer un médicament à indication pédiatrique du marché après avoir bénéficié de la récompense financière : l'entreprise doit informer l'EMA au plus tard six mois avant le retrait. Cependant, suite à cette déclaration, l'EMA peut contraindre le laboratoire à céder son autorisation à un tiers ou à consentir à l'utilisation des données du dossier d'AMM.

4) La pharmacovigilance pédiatrique

La réglementation européenne n'a qu'un objectif principal qui est d'agir dans l'intérêt de l'enfant. Agir pour les enfants, c'est leur mettre à disposition des produits adaptés mais également surveiller tout effet pouvant leur être préjudiciable. En proposant des innovations thérapeutiques, il est important d'en surveiller l'utilisation pour agir au plus vite en cas de problèmes. C'est pour cela que la mise en place d'un système de pharmacovigilance est obligatoire pour toutes les spécialités durant les essais cliniques puis lors de la mise sur le marché du médicament. En médecine pédiatrique, la mise en place d'un système de pharmacovigilance est un défi d'autant plus important étant donné qu'il a été prouvé qu'il existe une sous-notification importante des effets indésirables dans cette population. Il y a plusieurs raisons à cela :

- Un manque de temps des professionnels de santé ;
- Une mauvaise compréhension de l'intérêt de la notification par le professionnel de santé ;
- Un lien non établi clairement entre l'effet indésirable et le médicament ;
- Une crainte pour le professionnel de notifier un effet indésirable alors qu'il a établi une prescription hors AMM.

Pour étudier la tolérance d'un médicament en pédiatrie il y a plusieurs facteurs à prendre en compte : la fréquence de la prescription hors AMM, le dynamisme de croissance de l'enfant et l'éventuel retentissement à long terme. Malgré beaucoup de prescriptions hors AMM en pédiatrie avec à la clé un risque d'effets indésirables accru, de façon générale, les enfants tolèrent mieux les médicaments que les adultes. Les médicaments les plus souvent mis en cause pour des effets indésirables en pédiatrie sont : les antibiotiques, les médicaments du système nerveux central (SNC), de l'appareil respiratoire et les médicaments utilisés en dermatologie.

Lors d'une prescription hors AMM, les médecins se basent sur les standards de qualité, d'efficacité et de sécurité de l'adulte. Pour autant, certaines maladies étant exclusivement infantiles, les médicaments doivent être testés selon les standards d'efficacité, de sécurité et de qualité propres à l'enfant. La population pédiatrique comprend des enfants âgés de 0 à 17 ans qui sont en croissance permanente. Il y a donc, au cours de la croissance, un spectre de situations physiologiques propres à chaque âge avec des spécificités pharmacologiques et pharmacodynamiques. L'extrapolation des données obtenues chez l'adulte à l'enfant est possible dans la majorité des cas notamment pour juger l'efficacité de la spécialité. Pour juger de la tolérance du médicament, il est plus délicat d'extrapoler les données en raison de la maturation des organes durant la croissance qui entraînent des réactions totalement différentes à celles observées chez l'adulte.

Évaluer la tolérance des médicaments pédiatriques est également difficile étant donné que la plupart des effets indésirables médicamenteux graves sont souvent trop rares pour être observés au cours des essais cliniques et certains de ces effets sont indétectables durant les

essais puisqu'ils sont retardés dans le temps (comme un retard de développement psychomoteur, par exemple).

Pour les médicaments rarement utilisés en pédiatrie, la tolérance pourra être étudiée via plusieurs supports : les déclarations spontanées, le recueil systématique, les bases de données et réseaux de pédiatrie. En cas de suspicion, il est nécessaire de documenter l'effet indésirable pour mieux comprendre le mécanisme avec des tests sanguins, urinaires et salivaires et analyser les effets à long terme via des études de toxicologie sur l'animal.

Pour les médicaments largement utilisés en pédiatrie en usage hors AMM, le fabricant de la spécialité et les Autorités de santé sont en charge de surveiller tous les problèmes de sécurité à travers la rédaction de rapports périodiques de sécurité (PSUR). Il peut également être parfois utile de mettre en place un plan de minimisation du risque si une inquiétude est suspectée. Cela est particulièrement important pour les médicaments pouvant présenter des risques à long terme, d'où la nécessité de tenir des registres pour suivre les patients.

Les enfants sont régulièrement traités avec des médicaments qui n'ont pas été testés dans l'optique de traiter un enfant. Sur un plan théorique, cette constatation laisse penser que les enfants ont un risque accru de développer des effets indésirables. Il existe un large choix de traitements destinés aux pathologies pédiatriques courantes mais pour de nombreuses pathologies il y a un besoin médical non couvert (hypertension artérielle, psychotropes, douleur, anti-inflammatoire, ...) La prescription hors AMM expose pourtant à un risque d'erreur par extrapolation de la posologie et à une galénique non adaptée à l'enfant. Ainsi il est souvent nécessaire de déconditionner les formes galéniques adultes par voie orale pour avoir une dose adaptée à l'enfant. Ce processus expose à plusieurs risques : une imprécision de la dose administrée à l'enfant, une imprécision de préparation par l'opérateur et une possible erreur de calcul. L'erreur de calcul est d'autant plus dramatique que le médicament possède une marge thérapeutique étroite et que l'administration se déroule en intraveineuse (IV). Pour les formes injectables, il existe une possible erreur de dilution, et l'adaptation à des dosages posologiques induit des petits volumes qui peuvent s'accompagner de perte de principe actif dans les volumes morts des dispositifs, ce qui peut être préjudiciable pour l'enfant en termes d'efficacité du traitement. (32) Pour autant la tolérance des médicaments est souvent meilleure chez les enfants, qui sont de manière générale en meilleure santé et

moins sujets à une poly-médication importante. Les facteurs de risque d'effets indésirables sont le jeune âge entre 0 et 4 ans, la durée du traitement et les polythérapies. (33)

E) 10 ans après : analyse des résultats et des ajustements

Il est encore difficile d'analyser l'impact du règlement européen sur la mise sur le marché de spécialités pédiatriques car le développement d'un médicament est un long processus d'environ une dizaine d'années.

Le rapport de 2017 publié par la Commission Européenne montre que depuis la mise en place du règlement, plus de 260 nouveaux médicaments à usage pédiatrique ont été autorisés. Pour autant, il faut être conscient que la seule autorisation d'utilisation du médicament en pédiatrie ne suffit pas à ce que les enfants soient traités avec ces derniers. En plus de l'attente des décisions de remboursement, l'habitude de prescriptions de certains médecins et la disponibilité des produits entraînent une inertie de la réelle utilisation de ces nouveaux médicaments par les populations pédiatriques concernées. (34)

Selon le Ministère de la Santé, depuis 2008 plus de 18 000 études pédiatriques, portant sur environ 2200 médicaments, ont été soumises à l'EMA. La proportion des essais cliniques a donc augmenté chez les enfants de 50% entre 2007 et 2016 et sur les 152 spécialités nouvelles mises sur le marché depuis l'entrée du règlement, 31 d'entre elles ont été autorisées pour un usage pédiatrique et d'autres nombreuses autorisations pédiatriques sont attendues dans les prochaines années. (35)

La décision de report a été beaucoup utilisée pour certaines mesures dans les PIP par le PDCO. Cependant, il a été montré que le report des études pédiatriques après la mise sur le marché pour les adultes n'était pas un calcul judicieux. Tout d'abord, il a été noté une certaine frustration des praticiens et des patients de ces reports et un désintéressement des parents à faire participer leurs enfants à des essais cliniques alors que le produit mis sur le marché pour les adultes pouvait être utilisé hors AMM.

Il a été également remarqué que les avancées en pédiatrie suivent le plan stratégique des produits destinés à l'adulte. Il faut donc, pour que les enfants en bénéficient directement, que les besoins et les attentes en pédiatrie coïncident parfaitement avec celles de l'adulte. Seulement, il existe de nombreuses pathologies différentes biologiquement entre l'adulte et l'enfant ainsi que des pathologies exclusivement infantiles. Pour le développement exclusif en pédiatrie, il existe l'autorisation de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique (PUMA). Ce dispositif n'a pas été efficace depuis sa mise en place : en effet, en 2017 seulement trois PUMA ont été accordées.

Il est intéressant d'analyser qu'aucun domaine thérapeutique ne prédomine dans les PIP validés par le PDCO et que, de cette façon, les recherches couvrent un large éventail de domaines thérapeutiques (maladie infectieuse, oncologie, endocrinologie et maladies métaboliques, ...). Dans l'ensemble, le règlement montre un effet positif majeur : l'intégration des études pédiatriques dans le développement de tous les médicaments. Désormais, toutes les innovations thérapeutiques seront testées dans une optique de développement pédiatrique. Les essais pédiatriques sont des essais particuliers avec des difficultés opérationnelles dues au faible nombre de patients. Il est donc important de souligner l'importance du réseau européen qui réunit des professionnels luttant contre des affections rares et complexes en encourageant leur coopération. Économiquement parlant, le règlement donne aussi de résultats positifs et ce, malgré l'investissement de la part de l'EMA avec la création d'un nouveau comité. (34)

En France, l'ANSM a publié en 2016 le compte rendu d'une réunion du sous-groupe travaillant sur les médicaments utilisés en pédiatrie en collaboration avec les associations et les usagers du système de santé. Dans ce rapport, y sont mentionnées les chiffres du bilan européen de 2012 qui compte 1600 PIPs validés (reports compris) en moins de 5 ans. Le bilan que dresse l'ANSM est donc positif et met en exergue différents points acquis grâce au règlement :

- Un meilleur encadrement pour le développement d'un médicament en pédiatrie et de la recherche ;
- L'adoption de recommandations scientifiques par l'EMA ;
- L'élaboration d'un inventaire européen inédit des besoins pédiatriques ;
- L'élaboration de différents travaux par le PDCO en plus de l'évaluation des PIPs ;

- Une meilleure collaboration entre les autorités réglementaires pour une dynamique de développement synergique. (36)

Les bilans français et européen sont donc plutôt positifs au bout de 10 ans. Les prochains rapports seront d'autant plus intéressants que l'impact sera plus significatif. En effet, les recherches auront avancé et tant les Autorités comme les laboratoires pharmaceutiques auront pris leurs marques.

F) États des lieux antirétroviraux pédiatriques

Une des conclusions de la première partie est que de nombreux médicaments manquent pour la population pédiatrique dans tous les domaines thérapeutiques confondus. Nous allons désormais approfondir le traitement des enfants atteints du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Dans le tableau ci-dessous, on trouve une liste quasi-exhaustive des spécialités antirétrovirales sur le marché permettant de traiter les enfants entre 0 et 18 ans. Les spécialités sont classées en fonction de leur classe thérapeutique avec pour chacune des spécialités sa date d'autorisation de mise sur le marché et, si elle a eu lieu, de l'extension d'indication pédiatrique. En recensant ces informations, l'objectif est de mettre en corrélation les dates de disponibilité des spécialités aux différentes classes de la population pédiatrique et les effets de la publication du règlement européen.

La première observation est que la majorité des spécialités présentes dans ce tableau a obtenu une autorisation de mise sur le marché bien après les années 2000. On comptabilise seulement deux spécialités, *VIRAMUNE*[®] et *SUSTIVA*[®], ayant obtenu une AMM en 1999. *VIRAMUNE*[®] et *SUSTIVA*[®] sont deux spécialités appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Cette classe thérapeutique n'est pas celle qui est recommandée aujourd'hui en première intention pour les enfants et ce, en raison d'une faible barrière génétique. Il est donc important de noter qu'avant les années 2000, l'arsenal thérapeutique du traitement du VIH chez l'enfant était extrêmement limité.

La moitié des spécialités recensées a obtenu une AMM après 2007 et seulement pour la population adulte. L'extension de l'indication à la population pédiatrique a eu lieu quelques

années plus tard. Il s'agit sûrement d'un effet de l'obligation de soumettre un PIP lors de la demande d'AMM et de mener des études en pédiatrie. Ces dernières ayant abouti à des résultats positifs, le laboratoire a pu soumettre ainsi une demande d'extension de l'indication.

Il est intéressant de souligner que pour plusieurs spécialités, on observe une chronologie dans l'obtention de différentes extensions pédiatriques. Dans un premier temps, les tranches d'âge obtenant l'extension sont celles des 12 ans et plus, puis des 6 ans et plus et pour finir celle des 3 ans et plus. Cela s'explique sûrement par la difficulté de mise en place d'essais cliniques chez les très jeunes enfants et la réticence des parents sur le recrutement. Pour appuyer cette analyse, seulement quatre spécialités ont bénéficié d'une indication chez les nourrissons.

Le règlement n°1901/2006 insiste sur le fait que les enfants doivent disposer de formulations galéniques adaptées à leur âge. Parmi les spécialités présentées dans le tableau ci-dessous, seule une minorité possède une forme galénique adaptée à l'enfant (c'est-à-dire une solution buvable et un comprimé dispersible). Pourtant, certaines des spécialités possèdent une indication chez les enfants de moins de 6 ans avec une forme galénique non adaptée. Un enfant de moins de 6 ans n'est pas en capacité d'avaler un comprimé ou une gélule car il risque de faire une fausse route. (37) La spécialité *SUSTIVA*[®] est indiquée depuis 2015 pour les nourrissons de plus de trois mois mais elle n'existe que sous forme de gélule. Dans le RCP, un tableau est disponible concernant les posologies recommandées pour les enfants entre 3 mois et 17 ans en fonction de leurs poids, avec une correspondance du nombre de gélules à administrer. La rubrique concernant la population pédiatrique informe que si le patient ne peut pas avaler la gélule, celle-ci peut être ouverte et mélangée dans une faible quantité de nourriture. Cette administration entraîne une manipulation de la gélule avec un risque de perte du principe actif pouvant entraîner un sous-dosage chez l'enfant. Le laboratoire commercialisant *SUSTIVA*[®] conseille aux parents de remettre une petite quantité de nourriture dans le récipient afin de récupérer tous les résidus. L'administration de *SUSTIVA*[®] est loin d'être optimale pour les enfants en bas âge mais il est nécessaire de souligner que des études ont été menées pour permettre une administration non conventionnelle de la gélule aux nourrissons afin d'apporter une nouvelle alternative thérapeutique.

La spécialité *BIKTARVY*[®] de Gilead, est une spécialité contenant une trithérapie, et est actuellement leader sur le marché du traitement du VIH chez l'adulte. Depuis 2022, *BIKTARVY*[®] est également indiqué chez les enfants de plus de 2 ans mais comme *SUSTIVA*[®], sa forme galénique n'est pas adaptée à la population pédiatrique. *BIKTARVY*[®] est commercialisé sous forme de comprimé pelliculé et dans la notice il est indiqué que pour faciliter son administration, il est possible de couper le comprimé avec la barre de sécabilité. Tous les enfants âgés de 2 ans ne sont pas en capacité d'avaler un comprimé, le médecin prescripteur devra bien analyser la situation pour éviter une administration contraire aux recommandations.

Aujourd'hui on voit qu'il existe de nombreuses spécialités antirétrovirales disponibles pour les enfants. Certes, cette disponibilité n'est pas homogène pour tous les âges mais le règlement européen a nettement permis de l'améliorer et ses effets vont se poursuivre. En effet, en 2019, ONUSIDA soulignait que seulement 53% des enfants de moins de 14 ans accédaient aux antirétroviraux contre 68% pour les enfants de plus de 15 ans et les adultes. (38) Pour une grande partie des spécialités citées, de nombreuses études pédiatriques sont en cours et notamment pour les enfants les plus jeunes. A l'avenir, on peut aussi espérer que de nouvelles spécialités pénètrent sur le marché avec des formulations adaptées afin d'optimiser la prise en charge.

Classe thérapeutique	DCI	Nom de marque	Laboratoire titulaire	Indication	Date de mise sur le marché / date extension pédiatrique
Inhibiteur d'intégrase (INI)	Dolutégravir (comprimé)	TRIUMEQ® (comprimé pelliculé) (39) <i>Comprimé dispersible non commercialisé en Europe</i>	ViiV	« Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pesant au moins 25 kg. »	AMM : 01/09/2014 Extension : non
		TIVICAY® (comprimé pelliculé 10,25,50 mg et dispersible 5 mg) (40)	ViiV	Comprimé pelliculé : « Tivicay est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 6 ans ou plus, et pesant au moins 14 kg. »	10 mg comprimé pelliculé : AMM : 23/02/2017 Extension : non 25 mg comprimé pelliculé : AMM : 23/02/2017 Extension : non 50 mg comprimé pelliculé : AMM : 16/01/2014

				<p>Comprimé dispersible : « Tivicay est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg. »</p>	<p>Extension : non</p> <p>5 mg comprimé dispersible : AMM : 11/01/2021</p> <p>Extension : non</p>
		DOVATO® (comprimé pelliculé) (41)	ViiV	« Dovato est utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg. »	<p>AMM : 01/07/2019</p> <p>Extension : non</p>
	Elvitégravir	STRIBILD® (comprimé pelliculé) (42)	Gilead	« Stribild est un médicament dont le schéma posologique à comprimé unique quotidien est utilisé pour traiter l'infection par	<p>AMM : 24/05/2013</p> <p>Extension : 19/10/2017</p>

				<p>le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez l'adulte.</p> <p>Stribild est également utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans pesant au moins 35 kg, ayant déjà été traités par d'autres médicaments contre le VIH qui ont causé des effets indésirables. »</p>	
	GENVOYA® (comprimé pelliculé) (43)	Gilead	<p>« Genvoya est un médicament dont le schéma posologique est d'un comprimé unique utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 2 ans et plus, pesant au moins 14 kg. »</p>	<p>AMM : 19/11/2015</p> <p>Extension : 08/12/2017</p>	

	Bictégravir	<i>BIKTARVY</i> [®] (comprimé pelliculé) (44)	Gilead	« Biktarvy est un comprimé unique utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé d'au moins 2 ans, dont le poids est d'au moins 14 kg. »	AMM : 21/06/2018 Extension : 21/11/2022
	Raltégravir	<i>ISENTRESS</i> [®] (granulés pour suspension buvable, comprimé à croquer et comprimé pelliculé) (45)	MSD France	400 mg : « Isentress est utilisé dans le traitement des patients qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH. La dose recommandée d'Isentress est de 400 mg à prendre par voie orale (par la bouche), deux fois par jour pour les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg. »	400 mg comprimé pelliculé : AMM : 20/12/2007 Extension : 25/02/2013 25 mg comprimé à croquer : AMM : 25/02/2013 Extension : non 100 mg comprimé à croquer : AMM : 25/02/2013 Extension : non

				<p>600 mg : « Isentress 600 mg, comprimés pelliculés est utilisé dans le traitement des adultes et des enfants pesant au moins 40 kg qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH. »</p> <p>25&100 mg comprimé dispersible : « Isentress est utilisé dans le traitement des patients qui sont infectés par le VIH. Votre médecin vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH.</p> <p>Dose pour les enfants âgés de 2 à 11 ans : Le médecin définira la</p>	<p>100 mg granulés pour suspension buvable :</p> <p>AMM : 22/08/2014 Extension : 23/03/2018</p> <p>600 mg comprimé pelliculé :</p> <p>AMM : 13/07/2017 Extension : non</p>
--	--	--	--	---	--

				<p>dose appropriée du comprimé à croquer en fonction de l'âge et du poids de l'enfant. Cette dose ne devra pas dépasser 300 mg deux fois par jour. Le médecin vous indiquera combien de comprimés à croquer l'enfant doit prendre. Isentress est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg, comprimé à 600 mg et de granulés pour suspension buvable.</p> <p>Ne remplacez pas le comprimé à croquer par les granulés pour suspension buvable, par le comprimé à 600 mg ou par le comprimé à 400 mg, sans en parler d'abord avec votre médecin, pharmacien ou</p>	
--	--	--	--	--	--

			<p>infirmier/ère. Les rendez-vous médicaux planifiés pour les enfants doivent être respectés car la posologie d'Isentress doit être adaptée à leur âge, leur croissance et leur poids. Le médecin peut également décider de prescrire le comprimé à 400 mg lorsqu'ils sont capables d'avaler le comprimé. »</p> <p>100 mg granulés pour suspension buvable : « Isentress est utilisé dans le traitement des adultes, des adolescents, des enfants, des jeunes enfants et des nourrissons qui sont infectés par le VIH et dans le traitement des nouveaux-nés exposés à une infection par le VIH-1 par la mère. Votre médecin</p>	
--	--	--	--	--

				vous a prescrit Isentress afin de contrôler votre infection par le VIH. »	
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)	Doravirine	<i>PIFELTRO</i> [®] (comprimé pelliculé) (46)	MSD France	« Pifeltro est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg . Le VIH est le virus à l'origine du SIDA (« syndrome d'immuno-déficience acquise »). Vous ne devez pas prendre Pifeltro si votre médecin vous a dit que le virus à l'origine de votre infection est résistant à doravirine. »	AMM : 22/11/2018 Extension : 07/04/2022
		<i>DELSTRIGO</i> [®] (comprimé pelliculé) (47)	MSD France	« Delstrigo est utilisé pour traiter l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg . Le VIH est le virus à l'origine du SIDA (« syndrome d'immuno-	AMM : 22/11/2018 Extension : 28/03/2022

				déficience acquise »). Vous ne devez pas prendre Delstrigo si votre médecin vous a dit que le virus à l'origine de votre infection est résistant à l'un des médicaments contenus dans Delstrigo. »	
	Rilpivirine	<i>ODEFSEY</i> [®] (comprimé pelliculé) (48)	Gilead	« Odefsey est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg. »	AMM : 21/06/2016 Extension : non
		<i>EDURANT</i> [®] (comprimé pelliculé) (49)	Janssen	« EDURANT est utilisé en association avec d'autres médicaments contre le VIH pour traiter les adolescents âgés de 12 ans ou plus et les adultes infectés par le VIH, et n'ayant jamais été traités auparavant avec des médicaments anti-VIH. »	AMM : 28/11/2011 Extension : 20/11/2015

	Nevirapine	VIRAMUNE® (solution buvable, 200 mg comprimé et 400 mg comprimé LP) (50)	Boehringer	Viramune comprimés convient aux : <ul style="list-style-type: none"> - Enfants âgés de 16 ans et plus. - Enfants âgés de moins de 16 ans Et : <ul style="list-style-type: none"> - Pesant 50 kg ou plus - Ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 mètre carré Pour les enfants plus petits une forme suspension buvable est disponible. <p>200 mg comprimé : « Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âges infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en</p>	200 mg comprimé : AMM : 05/02/1998 Extension : non <p>400 mg comprimé LP : AMM : 24/10/2011 Extension : non</p> <p>Suspension buvable : AMM : 18/06/1999 Extension : non</p>
--	------------	--	------------	---	---

				<p>association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas. »</p> <p>400 mg comprimé LP :</p> <p>« Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas. Viramune comprimés à libération prolongée doit uniquement être</p>	
--	--	--	--	---	--

			<p>utilisé après deux semaines de traitement avec une autre forme de Viramune (comprimés à libération immédiate ou suspension buvable), sauf si vous êtes actuellement traité par Viramune et que vous changez pour la forme à libération prolongée. »</p> <p>Suspension buvable : « Viramune est indiqué dans le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âges infectés par le VIH-1. Vous devez prendre Viramune en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, Votre médecin déterminera quels médicaments sont les plus adaptés à votre cas. »</p>	
--	--	--	---	--

	Etravirine	<i>INTELENCE[®]</i> (comprimés 25, 100 et 200 mg <i>éventuellement</i> <i>dispersibles dans</i> <i>l'eau</i>) (51)	Janssen	« INTELENCE est utilisé en association avec d'autres médicaments anti-VIH pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 2 ans et plus , infectés par le VIH et qui ont déjà utilisé d'autres médicaments anti-VIH. »	100 mg comprimé : AMM : 28/08/2008 Extension : 28/04/2020 200 mg comprimé : AMM : 24/11/2011 Extension : 28/04/2020 25 mg comprimé : AMM : 06/03/2013 Extension : 28/04/2020
	Efavirenz	<i>SUSTIVA[®]</i> (100,200,50 mg gélule) (52) <i>Solution buvable</i> <i>et comprimé</i> <i>pelliculé non</i> <i>commercialisés</i>	BMS	« SUSTIVA, qui contient la substance active éfavirenz est un médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). C'est un médicament antirétroviral qui agit contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) en réduisant la quantité de	100 mg gélule : AMM : 28/05/1999 Extension : 08/04/2015 200 mg gélule : AMM : 28/05/1999 Extension : 08/04/2015 50 mg gélule : AMM : 28/05/1999

				<p>virus présente dans le sang. Il est utilisé par les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg. Votre médecin vous a prescrit SUSTIVA parce que vous êtes infecté(e) par le VIH. Pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, SUSTIVA réduit la quantité de virus présente dans le sang. Cela renforcera votre système immunitaire et réduira le risque de maladies liées à l'infection par le VIH. »</p>	<p>Extension : 08/04/2015</p>
--	--	--	--	--	-------------------------------

Inhibiteur de protéase (IP)	Darunavir	PREZISTA® (suspension buvable et comprimé pelliculé 150, 400, 600, 75, 800 mg) (53)	Janssen	<p>Suspension buvable & 75 mg comprimé pelliculé & 150 mg comprimé pelliculé & 600 mg comprimé pelliculé : « PREZISTA est utilisé pour traiter les adultes et les enfants, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kilogrammes, qui sont infectés par le VIH et qui ont déjà utilisé d'autres médicaments antirétroviraux. »</p> <p>400 mg comprimé pelliculé & 800 mg comprimé pelliculé : « Le comprimé de PREZISTA 400 milligrammes ou 800 milligrammes est utilisé pour traiter les adultes et les enfants (à partir de l'âge de 3 ans, pesant au moins 40 kilogrammes) infectés</p>	<p>400 mg comprimé : AMM : 29/01/2009 Extension : 19/09/2013</p> <p>600 mg comprimé : AMM : 29/01/2009 Extensions : 24/10/2012 et 30/10/2014</p> <p>150 mg comprimé : AMM : 23/06/2009 Extensions : 24/10/2012 et 30/10/2014</p> <p>75 mg comprimé : AMM : 23/06/2009 Extensions : 24/10/2012 et 30/10/2014</p> <p>Suspension buvable :</p>
-----------------------------	-----------	--	---------	---	--

				<p>par le VIH et - qui n'ont encore jamais utilisé d'autres médicaments antirétroviraux. - chez certains patients qui ont déjà utilisé des médicaments antirétroviraux (ceci sera déterminé par votre médecin) »</p>	<p>AMM : 24/10/2012 Extension : 19/09/2013</p> <p>800 mg comprimé : AMM : 14/01/2013 Extension : 19/09/2013</p>
	Atazanavir	REYATAZ® (200 & 300 mg gélule) (54)	BMS	« REYATAZ gélules peut être utilisé par les adultes et enfants âgés de 6 ans ou plus . Votre médecin vous a prescrit REYATAZ	<p>200 mg gélule : AMM : 02/03/2004 Extension : 2014</p>

				<p>parce que vous êtes contaminé par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui est responsable du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA). Il est habituellement prescrit en association avec d'autres antirétroviraux. Votre médecin discutera avec vous de la meilleure association de traitements avec REYATAZ dans votre cas. »</p>	<p>300 mg gélule : AMM : 17/04/2008 Extension : 2014</p>
	Fosamprenavir	<p><i>TELZIR</i>[®] (solution buvable et comprimé pelliculé) (55)</p>	ViiV	<p>« Telzir est un médicament appartenant à la classe des antirétroviraux. Il se prend avec de faibles doses d'un autre médicament, le ritonavir, qui augmente la quantité de Telzir dans le sang. Telzir appartient à la</p>	<p>700 mg comprimé pelliculé : AMM : 12/07/2004 Extension : 13/09/2007</p> <p>Suspension buvable : AMM : 12/07/2004 Extension : 13/09/2007</p>

				<p>catégorie de médicaments appelés inhibiteurs de protéase.</p> <p>La protéase est une enzyme produite par le VIH qui permet au virus de se multiplier dans les globules blancs (cellules CD4) de votre sang. En empêchant la protéase de fonctionner, Telzir stoppe la multiplication du VIH et l'infection de nouveaux CD4.</p> <p>Telzir avec de faibles doses de ritonavir est utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (association d'antirétroviraux) pour traiter les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 6 ans infectés par le VIH. »</p>	
--	--	--	--	---	--

	Lopinavir + ritonavir	<i>KALETRA</i> [®] (solution buvable et comprimé) (56)	AbbVie	<p>80 mg/20 mg solution buvable : « Kaletra est indiqué chez les enfants de 14 jours et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA. »</p> <p>100 mg/25 mg comprimé pelliculé & 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé : « Kaletra est indiqué chez les enfants de 2 ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA. »</p>	<p>80 mg/20 mg solution buvable : AMM : 20/03/2001 Extension : 26/07/2017</p> <p>100 mg/25 mg comprimé pelliculé : AMM : 18/03/2008 Extension : non</p> <p>200 mg/50 mg comprimé pelliculé : AMM : 27/06/2006 Extension : non</p>
	Tipranavir	<i>APTIVUS</i> [®] (capsule molle) (57)	Boehringer	« Aptivus capsules molles est indiqué chez : - l'adolescent âgé de 12 ans et plus ayant une surface corporelle d'au moins 1,3 m2 ou pesant au moins 36 kg ; et l'adulte. »	<p>250 mg capsule molle : AMM : 25/10/2005 Extension : 23/06/2009</p>

	Ritonavir	NORVIR® (poudre pour suspension buvable et comprimé pelliculé) (58)	AbbVie	« Norvir contient la substance active ritonavir. Norvir est un inhibiteur de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) utilisé pour contrôler l'infection à VIH. Norvir est prescrit en association avec d'autres médicaments anti-VIH (antirétroviraux) afin de contrôler votre infection par le VIH. Votre médecin vous expliquera quelle est l'association la plus adaptée à votre cas. Norvir est indiqué chez les enfants de 2 ans et plus , chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA. »	100 mg comprimé pelliculé : AMM : 25/01/2010 Extension : non 100 mg poudre pour suspension buvable : AMM : 14/08/2015 Extension : non
--	-----------	---	--------	--	--

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des antirétroviraux disponibles en pédiatrie avec le libellé de d'AMM et la date d'autorisation

III) L'extension pédiatrique de *PIFELTRO*[®] et *DELSTRIGO*[®]

Afin de mettre à disposition des spécialités pour la population pédiatrique, la procédure utilisée pour les médicaments présents sur le marché est l'extension d'indication. *PIFELTRO*[®] et *DELSTRIGO*[®] seront nos exemples pour aborder cette procédure.

A) *PIFELTRO*[®] & *DELSTRIGO*[®]

PIFELTRO[®] et *DELSTRIGO*[®] sont deux spécialités antirétrovirales mises sur le marché par le laboratoire MSD France le 24 août 2019. Ces deux spécialités ont un principe actif en commun qui est la doravirine. *DELSTRIGO*[®] est un « Single Tablet Regimen » (STR) c'est-à-dire que dans un comprimé on compte trois principes actifs (doravirine, lamivudine et ténofovir disoproxil), lesquels constituent une trithérapie. Ainsi, le patient prenant ce traitement a un unique comprimé à prendre chaque jour. *PIFELTRO*[®] est composé uniquement de la doravirine et s'associe à une bithérapie, généralement *BIKTARVY*[®] du laboratoire Gilead pour constituer un traitement de trithérapie.

Selon l'information produit disponible sur le site de l'EMA, « *Pifeltro est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) ».* (46)

DELSTRIGO[®], possède, quant à lui, deux indications distinctes :

- « *Delstrigo est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir ;*
- *Delstrigo est également indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de ténofovir disoproxil ».* (59)

PIFELTRO[®] et *DELSTRIGO*[®] sont deux spécialités contenant une nouvelle substance active destinée à traiter le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), elles sont donc toutes les deux enregistrées avec une procédure centralisée. La procédure centralisée consiste à délivrer une AMM par la Commission Européenne, qui sera valable dans tous les États Membres, sans pour autant induire une obligation de commercialisation dans tous les États. Cette procédure est obligatoire pour les produits suivants :

- Médicament de thérapie innovante ;
- Médicaments issus des biotechnologies ;
- Médicaments innovants contenant une nouvelle substance active destinée au traitement de certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ;
- Médicaments innovants à usage vétérinaire ;
- Médicaments désignés comme orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

PIFELTRO[®] et *DELSTRIGO*[®] sont deux spécialités contenant une nouvelle substance active destinée à traiter le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), elles sont donc toutes les deux enregistrées avec une procédure centralisée.

Ces deux spécialités font partie d'un faible nombre de médicaments qui traitent les enfants à partir de 12 ans. En effet, comme évoqué précédemment dans cette thèse, parmi tous les traitements antirétroviraux disponibles sur le marché pour les adultes, il existe un nombre limité de spécialités utilisables chez l'enfant.

Les antirétroviraux possèdent une toxicité importante et ce, d'autant plus à long terme pour des enfants traités depuis leurs plus jeunes âges. Il est ainsi indispensable de disposer d'un arsenal thérapeutique important pour optimiser le traitement face aux effets délétères et au risque d'échec virologique. Dans l'objectif de développer des traitements innovants, il est indispensable de connaître la pathologie. La recherche sur le virus du VIH doit donc continuer pour améliorer nos connaissances sur ce virus si particulier.

B) Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

1) Classification et généralités

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus issu de la famille *Retroviridae* et du genre *Lentivirus* qui a été découvert en 1983 par Françoise BARRE-SINOUSI au sein de l'Institut Pasteur.

Il existe une grande diversité au sein des virus VIH avec 2 types : VIH-1 et VIH-2. La plupart des virus VIH-1 appartiennent au groupe M (Majoritaire), lequel est lui-même composé de 9 sous types (A, B, C, D, F, G, H, J, K). Le sous type B est majoritaire dans les pays occidentaux alors que l'on pourra retrouver des sous types recombinants en Afrique. Les groupes O (*Outlier*) et N (Non-M et Non-O) du VIH-1 sont surtout localisés au Cameroun. Le VIH-2 dont la prévalence globale est nettement inférieure, se concentre dans la partie ouest de l'Afrique subsaharienne. (2)

Le VIH est un agent infectieux très simple avec une structure se résumant à trois éléments : le génome, la capside et l'enveloppe. L'enveloppe est une structure facultative non retrouvée chez tous les virus et qui rend ce virus plus fragile.

Le virus du VIH est doué d'un « parasitisme intracellulaire obligatoire » c'est-à-dire qu'il ne pourra se répliquer qu'au sein d'une cellule vivante appelée « cellule hôte ». Cette cellule hôte lui fournit les systèmes de synthèse, les sources d'énergie ainsi que les éléments précurseurs pour la fabrication de ses acides nucléiques et de ses protéines virales. L'infection par le VIH est une infection lytique. La mort cellulaire intervient par lyse après la réplication du VIH et son bourgeonnement à partir des cellules CD4. En effet, la réplication virale altère de nombreuses fonctions cellulaires, telles que la synthèse des protéines ou la structure de la membrane. Au final, l'intégrité de la cellule CD4 est compromise.

Le VIH appartient à la famille des rétrovirus, ce qui signifie que son génome est à base d'ARN qui doit être transcrit en ADN par une enzyme ADN polymérase ARN dépendante autrement connu sous le nom de transcriptase inverse. L'ADN viral synthétisé s'intègre dans le noyau de la cellule CD4 par ses deux extrémités LTR (*long terminal repeat* ou séquences terminales

redondantes). Une fois l'information génétique intégrée, grâce à l'intégrase virale, sous forme d'ADN dit « proviral », ce dernier fera définitivement partie du génome cellulaire. (2)

Le génome des rétrovirus suit toujours la même organisation générale :

- Gènes *gag* (group antigen) qui codent les protéines de structure (capside, matrice, ...)
- Gènes *pol* (polymérase) qui codent les enzymes nécessaires au cycle viral (transcriptase inverse, protéase et intégrase)
- Gènes *env* (enveloppe) codant les glycoprotéines (gp120, gp41)

Aussi, le génome possède aussi des gènes de régulation qui vont jouer un rôle essentiel dans le pouvoir pathogène du virus (*tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *vpx* et *nef*). (2)

2) Cycle de réplication du VIH

Le cycle de réplication du VIH se déroule en trois étapes :

- **Reconnaissance de la cellule hôte et pénétration du virus** : le virus commence par s'attacher à la surface cellulaire du lymphocyte T CD4 grâce à la protéine virale gp120 qui se lie au récepteur CD4 de la cellule hôte. La liaison entre le virus et la cellule hôte se stabilise, ce qui permet à la protéine gp41 d'interagir à son tour avec la surface cellulaire. C'est la protéine gp41 qui entraîne la fusion des membranes du virus et du lymphocyte, ainsi le VIH peut ainsi pénétrer dans le cytoplasme de la cellule hôte.
- **Réplication du VIH et synthèse des protéines** : une fois le virus entré dans le lymphocyte, l'enveloppe externe de la capsid est détruite par un processus de « dérobage » qui laisse l'ARN libre dans le cytoplasme. La transcriptase inverse utilise l'ARN viral pour synthétiser l'ADN à doubles chaînes qui est l'ADN proviral. Des morceaux supplémentaires d'ADN viral viennent s'ajouter à chaque extrémité de la double chaîne pour faciliter l'intégration dans l'ADN de la cellule hôte. La transcriptase inverse est l'enzyme clé du cycle viral et constitue donc une cible thérapeutique majeure. Elle est également responsable d'une grande variabilité du VIH chez les individus car cette enzyme ne possède pas de mécanisme de correction. Pourtant une erreur survient tous les 10 000 nucléotides, soit à chaque cycle viral, puisque le génome viral est lui-même composé d'environ 10 000 nucléotides. Il y aura ainsi un mélange de virus génétiquement différents appelé quasi-espèce.

- **Assemblage des virions et libération du VIH grâce à la protéase. (60)**

3) Épidémiologie et transmission

En 2020, on comptait entre 35 et 45 millions de personnes infectées par le VIH au niveau mondial avec une prévalence de 170 000 en France et entre 6000 et 7000 nouvelles infections par an. (3) La zone la plus touchée, avec 68% des contaminations, est l'Afrique intertropicale et avec des transmissions essentiellement hétérosexuelles et materno-fœtales. A l'inverse, en Occident, la majorité des contaminations est retrouvée chez les hommes ayant des relations avec des hommes (HSH) et chez les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse.

En Afrique, le nombre de contaminations ne diminue pas en raison d'un réel manque de dépistage dans le territoire, ce qui a pour conséquence une méconnaissance de l'infection séropositives qui sont à l'origine de 60% des nouvelles contaminations.

Il existe différents types de transmission du VIH :

- Par les rapports sexuels ;
- Par transfusion de sang infecté ;
- Par échanges de seringues chez les toxicomanes ;
- Par transmission materno-fœtale (20-40% en absence de traitement de la mère). La contamination survient généralement au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, à l'accouchement ou durant l'allaitement ;
- Contamination professionnelle des soignants par piqûre accidentelle. (2)

4) Physiopathologie de l'infection VIH

Le VIH atteint trois types de cellules qui sont alors infectées par le virus : les lymphocytes TCD4+, les cellules monocytes et macrophages et les cellules dendritiques. Comme évoqué précédemment, l'infection virale a un effet létal sur les lymphocytes. En revanche, les monocytes et les macrophages vont pouvoir résister à la lyse et constituer un réservoir viral.

La physiopathologie du VIH se déroule en trois phases :

- La **primo-infection**, souvent une phase asymptomatique, se déroule dans les deux semaines suivant l'infection. Si la phase est symptomatique (20 à 30% des cas), on observera cliniquement un syndrome pseudo-grippal avec des symptômes classiques tels que de la fièvre, une asthénie, une adénopathie et des céphalées fréquemment associées à une thrombopénie. Cette phase correspond à l'infection des cellules cibles (lymphocytes TCD4+ et monocytes/macrophages) et à la constitution du réservoir viral. On observe un premier pic très élevé de la charge virale et une baisse du taux des lymphocytes TCD4+ sanguins dus à la lyse (cf. figure 2).
- Une période de **latence clinique** au cours de laquelle aucun symptôme n'est ressenti par le patient alors que la réplication virale se poursuit et que l'infection chronique se met en place. Durant cette phase, un équilibre immuno-virologique est atteint au bout de six mois après l'infection puis le taux de lymphocytes TCD4+ diminue progressivement jusqu'au stade SIDA. Durant cette période asymptomatique, les anticorps neutralisants et les lymphocytes TCD8+ cytotoxiques spécifiques du virus apparaissent.
- Le **stade de syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA** est atteint environ une dizaine d'années après la primo-infection si aucun traitement n'a été mis en place. Cette phase est critique pour le patient car toutes ses défenses immunitaires sont affaiblies avec un taux de lymphocytes TCD4+ < 200/mm³. Cette immunodépression entraîne l'apparition d'infections opportunistes (virale, bactérienne, fongique et parasitaire) ou de cancers pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient. (3) Il faut noter que l'infection par le VIH chez l'enfant peut évoluer plus rapidement que chez l'adulte étant donné que le virus fait face à un système immunitaire immature.

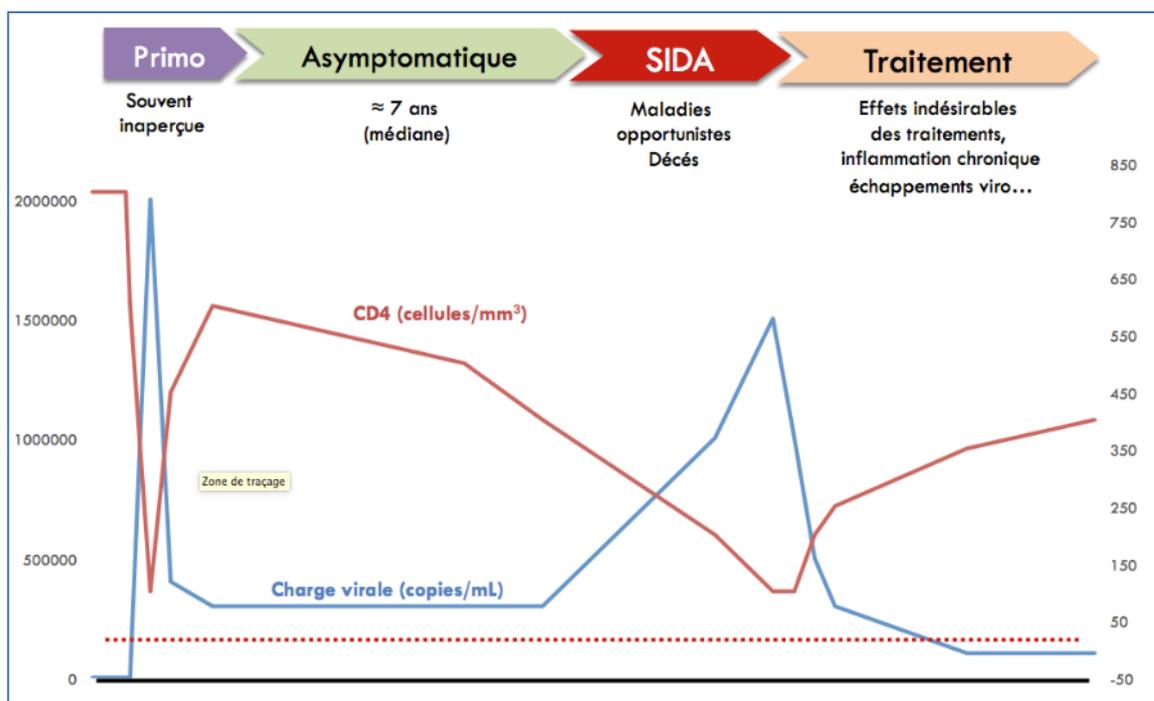


Figure 2 : Évolution de la charge virale et du taux de lymphocytes CD4 selon les quatre phases du VIH (2)

5) Diagnostic virologique

Le diagnostic du VIH doit être le plus précoce possible pour éviter le développement du stade SIDA. Il est recommandé à chacun de faire un test de dépistage du VIH au moins une fois dans sa vie et de façon répétée chez les personnes à risque d'exposition au VIH. Des recommandations de dépistage sont disponibles pour le grand public sur le site de la Haute Autorité de Santé. Le dépistage est obligatoire dans certaines situations : dons du sang, d'organe, de tissus et de sperme.

La clé du dépistage du VIH est le diagnostic sérologique. On utilise la méthode ELISA à lecture objective de détection combinée des anticorps (VIH-1 et VIH-2) et de l'antigène p24 du VIH-1. Le test combiné de 4^{ème} génération est la méthode la plus fiable, car il permet d'éliminer un nombre maximal de faux négatifs possibles. Cependant, celui-ci peut présenter un défaut de spécificité (0,5% de faux positifs dans la population générale).

Après un test ELISA positif, un test de confirmation doit être effectué avec une méthode de Western-blot/Immun blot. Le Western-blot est composé des principaux antigènes viraux qui sont séparés les uns des autres par électrophorèse en fonction de leurs poids moléculaires. Ce test sera positif si le sérum du sujet contient des anticorps qui vont rendre positif au moins deux bandes de l'enveloppe (gp160, 120 ou 41), une bande gag (p55, p24 ou p18) ou une bande pol (p68, p52, p34). Ce deuxième test de confirmation va permettre de faire le diagnostic différentiel entre le VIH-1 et le VIH-2 sur le premier prélèvement – celui qui a été testé avec la méthode ELISA - mais aussi, en parallèle de contrôler si la sérologie est également positive sur un deuxième prélèvement distinct. L'utilisation d'un deuxième prélèvement permet de s'affranchir de toute erreur d'étiquetage pouvant survenir et qui, au regard de la gravité du diagnostic, pourrait s'avérer dramatique. Si les deux tests sont positifs alors le diagnostic est posé et se doit d'être communiqué. En effet, le VIH est une maladie à déclaration obligatoire. (2)

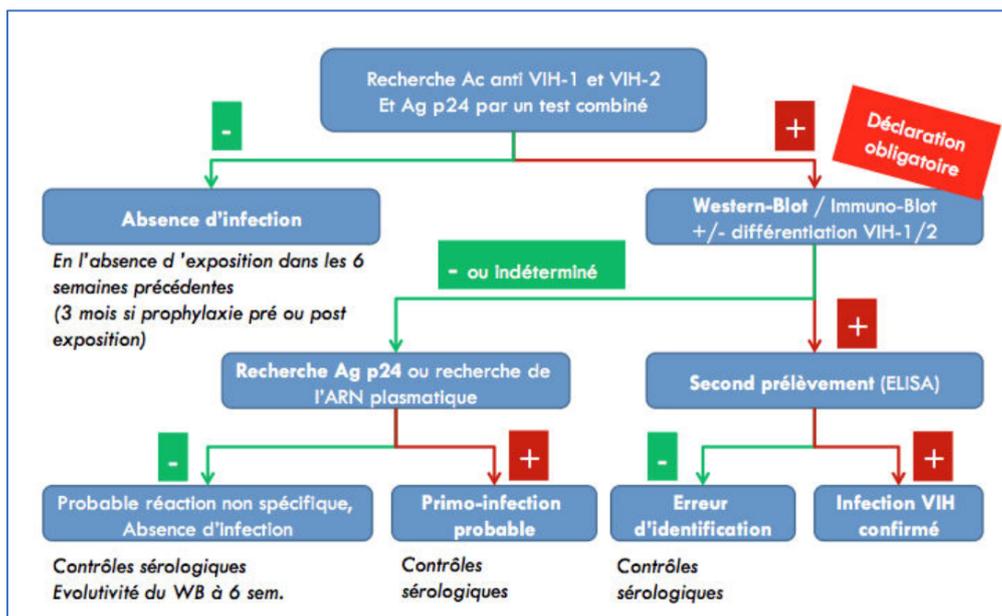


Figure 3 : Algorithme de dépistage de l'infection VIH (2)

En cas d'urgence de dépistage le patient peut utiliser un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) mais en aucun cas le résultat n'est à interpréter seul et devra être confirmé par un test ELISA. Les TROD sont des tests issus de la technologie immuno-chromatographique, comme la plupart des autotests disponibles en pharmacie d'officine en libre-service, mais ces derniers manquent de sensibilité pour être fiables en cas de possible exposition au cours des 3 derniers

mois. Pour cette raison, il est demandé aux patients un délai de 6 semaines entre le test et la dernière exposition potentielle au VIH.

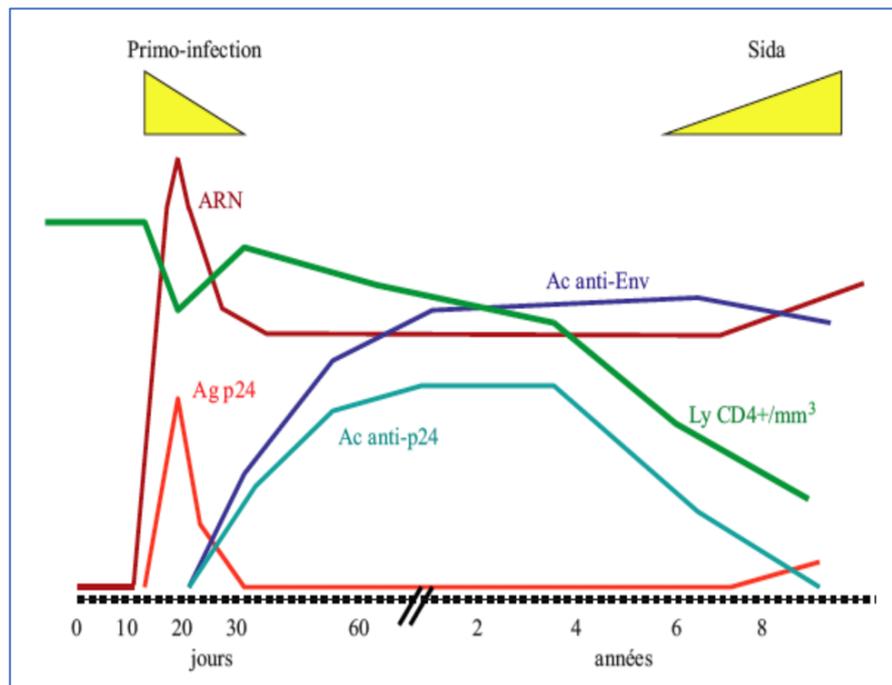


Figure 4 : Cinétique des antigènes, anticorps, ARN et lymphocytes TDC4 durant l'infection VIH
(3)

Étant plus sensible, la détection d'ARN viral par *Polymerase Chain Reaction* (PCR), méthode basée sur une multiplication de séquences d'ADN cibles, permet de remplacer de plus en plus l'antigénémie p24. En cas de primo-infection ou de diagnostic précoce d'un nouveau-né, l'ARN viral peut être détectable 7 à 10 jours après le contagé pour un diagnostic précoce. (cf. figure 4).

C) Le VIH chez les enfants et les adolescents

Selon le rapport Morlat, publié en 2018, on comptabilise environ 1000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivant en France, avec un taux de nouvelles infections très faible de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances et par an. Les 2/3 de ces enfants traités en France n'y sont pas nés, ce sont souvent des enfants migrants venant de forte zone endémique, essentiellement d'Afrique subsaharienne. Parmi ces enfants infectés, 95% ont été victimes

d'une contamination materno-fœtale et 2/3 de ces enfants ont généralement été diagnostiqués avant l'âge de 2 ans. (61) Compte tenu du contexte socio-économique dans lequel évolue la majorité de ces enfants, il est nécessaire de mettre en place un suivi pluridisciplinaire pour accompagner l'enfant et sa famille dans la compréhension de cette pathologie complexe afin de maximiser l'observance du traitement.

Il existe également une minorité d'adolescents infectés par voie sexuelle avant 18 ans, qui est estimée à une cinquantaine par an. Même si ces enfants peuvent faire l'objet d'une prise en charge pédiatrique, ils seront en majorité suivis dans une structure adulte avec prise en charge adaptée à leur âge de compréhension. Leur prise en charge ne sera pas abordée par la suite.

Les enfants peuvent être infectés durant une de ces trois périodes :

- Durant la grossesse
- A la naissance
- Lors de l'allaitement.

La transmission mère-enfant a énormément diminué grâce à quatre piliers :

- Instauration précoce avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhée d'un traitement antirétroviral chez la mère ;
- Réalisation d'une césarienne prophylactique en cas de mauvais contrôle de la charge virale associée à une perfusion périnatale de zidovudine ;
- Administration aux nouveau-nés d'un traitement prophylactique ;
- Contre-indication systématique de l'allaitement. Cette recommandation n'est pas forcément à jour puisque l'EMA a souhaité, en 2021, que tous les laboratoires pharmaceutiques commercialisant une spécialité traitant le VIH mettent à jour les rubriques concernant la grossesse et l'allaitement de ces produits. Aujourd'hui il est indiqué dans le RCP de ces traitements que l'allaitement « *n'est pas recommandé pour les femmes vivant avec le VIH* ». La discussion sur l'allaitement doit donc être engagée avec le professionnel de santé au plus tôt. Cette demande de l'EMA fait suite à des remontées d'associations de patients qui ont montré que des interdictions strictes accentuent la stigmatisation dont pâtissent déjà les patients atteints du VIH.

L'infection par la voie materno-fœtale s'explique aujourd'hui majoritairement par une carence de dépistage chez les femmes enceintes plutôt que par un échec de la prévention de la transmission quand les professionnels de santé sont avertis de la situation. Entre 2006 et 2012, pour les 22 enfants transférés à l'hôpital Necker pour un diagnostic de VIH-1 les causes de transmission étaient les suivantes :

- Absence de diagnostic d'une primo-infection maternelle survenue au cours de la grossesse ou de l'allaitement (54%) ;
- Absence de dépistage du VIH pendant la grossesse (14%) ;
- Échec de la prévention de la transmission mère-enfant par les antirétroviraux à cause d'une inobservance du traitement ou du suivi médical (32%). (62)

Avant la disponibilité d'antirétroviraux adaptés, 10 à 15% des enfants infectés en période périnatale souffraient d'un déficit immunitaire profond souvent associé à une encéphalopathie voire un éventuel décès avant l'âge de quatre ans. L'administration précoce d'antirétroviraux aux nourrissons a permis d'abaisser cette mortalité à 1% dans les pays industrialisés. Agissant de manière favorable sur le pronostic vital des enfants, l'impact du règlement s'avère donc majeur. (62)

Le diagnostic de l'infection d'un nouveau-né né d'une mère infectée par le VIH est particulier. La transmission des anticorps maternels à l'enfant étant passive, il est impossible de détecter les anticorps anti-VIH. Le diagnostic va donc reposer sur la recherche du virus par PCR dans le plasma de l'enfant. On va effectuer cette recherche à la naissance, puis à 1, 3 et 6 mois. On peut affirmer que l'enfant n'est pas contaminé après le résultat de deux PCR négatives après un mois d'arrêt du traitement préventif. De même pour affirmer que l'enfant est infecté il faut deux PCR positives consécutives. Si l'enfant est allaité alors il faudra une détection du virus du virus après trois mois d'arrêt de l'allaitement.

Aujourd'hui 85% des femmes connaissent leur séropositivité et 76% d'entre elles sont déjà sous traitement avant de commencer la grossesse. Ces chiffres sont encourageants, mais pas suffisants puisque la transmission de la mère à l'enfant sans traitement est de l'ordre de 30% alors qu'avec un traitement, elle est de l'ordre de 0,3%. (62)

Pour éviter cette transmission, les recommandations sont claires : dépistage prénatal, surveillance de la charge virale de la mère durant la grossesse, traitement à mettre en place au plus vite, accouchement par césarienne recommandé, questionnement au sujet de l'allaitement, ... L'objectif du traitement de la femme enceinte durant la grossesse est d'avoir une charge virale indétectable pour l'accouchement, c'est-à-dire inférieure à 50 copies/ml et ce, pour limiter la transmission à l'enfant lors de l'accouchement.

La prévention de la transmission materno-fœtale (TMF) a été réalisée en monothérapie pendant des années mais elle se fait aujourd'hui par une trithérapie. Le traitement est systématique quel que soit le taux de lymphocytes TCD4+ et la charge virale. Si la femme sur le point d'accoucher est déjà sous traitement, alors ce dernier pourra être poursuivi ou adapté s'il n'est pas nocif pour le fœtus. Le risque de TMF du VIH-1 est de 0,3% lorsque la charge virale maternelle est inférieure à 50 copies/ml. La césarienne programmée évite la transmission du virus à l'enfant lors des contractions utérines et lors du passage de la filière génitale lorsque le traitement antirétroviral a été un échec et que la charge virale est supérieure à 400 copies/ml à 36 semaines d'aménorrhée (SA).

Pour les pays à faibles ressources, on a pu montrer une réduction de la moitié des TMF avec une dose unique de névirapine durant le travail de la mère suivie d'une dose pour le nouveau-né. Cependant, cette stratégie fait apparaître des mutants résistants. Les recommandations actuelles de l'OMS préconisent une mise sous traitement des femmes avec un taux de CD4<350 cellules/mm³, de commencer un traitement dès 14 SA par trithérapie et de poursuivre ce traitement jusqu'à la fin de l'allaitement.

En France, les nourrissons nés d'une mère séropositive bénéficient d'un suivi rapproché sur les plans clinique et biologique jusqu'à l'âge de 2 ans. La mesure de l'ARN permet un dépistage précoce de l'enfant avant l'âge de trois mois. Cependant, la majorité des enfants infectés par le VIH en France sont issus de l'immigration et sont les victimes d'une carence de dépistage chez la mère, ainsi ils n'ont pas accès à un suivi spécialisé. Par conséquent, ces enfants sont diagnostiqués plus tardivement à un stade avancé de la maladie après leur arrivée en France. Il est important de mettre en place un dépistage pour ces enfants venant de pays endémiques

devant tout signe potentiellement évocateur d'une infection par le VIH. Cela permet de limiter toutes séquelles définitives en l'absence de mise en place de traitement adapté. (63)

Quand un enfant est contaminé par le VIH très jeune, son système immunitaire est alors encore immature, il est en incapacité de se mobiliser pour avoir une réponse immunitaire suffisante, ce qui entraîne une charge virale constamment élevée. Cette charge virale importante engendre de nombreuses conséquences, les organes étant immatures et en développement, ils sont plus exposés aux effets nocifs du VIH. De plus, durant la petite enfance, comparés aux adultes, les enfants développent un nombre supérieur d'infections virales ou bactériennes, comparé aux adultes, qui, avec la cohabitation avec le VIH, donnent lieu à des complications.

Chez l'enfant, la présence de cette infection chronique accroît les besoins nutritionnels et métaboliques, ce qui peut entraîner, si la prise en charge n'est pas adaptée, une malnutrition et un retard de croissance. L'infection par le VIH induit divers problèmes pour le patient :

- Des troubles de la vie quotidienne (de type allergique, sanguin, respiratoire, neurologique, psychiques, digestifs, ...);
- Un état inflammatoire chronique pouvant être à l'origine d'une augmentation de la comorbidité avec de multiples pathologies associées (notamment des infections opportunistes pouvant être gravissimes);
- Des effets indésirables liés aux prises en charges thérapeutiques et à la toxicité des antirétroviraux sur le long terme (de type rénale, osseuse, trouble neurocognitif, dépression, perturbation des paramètres lipidiques);
- Des difficultés liées à la persistance des discriminations, il est donc toujours important d'innover avec des traitements moins contraignants et moins « visibles » au quotidien dans la vie des patients. De plus, faciliter l'observance est un enjeu important notamment chez les jeunes patients qui peuvent faire preuve de défiance et de rejet à l'adolescence.

L'objectif du traitement antirétroviral chez l'enfant est le même que chez l'adulte et consiste en l'obtention d'une charge virale durablement indétectable, en la restauration du système immunitaire, qui lutte ainsi contre la progression de la maladie, et en la prévention de la

sélection de mutants résistants. Malgré un objectif identique, il est plus difficile de traiter les enfants par manque de formes pédiatriques des antirétroviraux. En dépit de l'effort remarquable de l'industrie pharmaceutique pour mettre à disposition des traitements adaptés, le choix pour les médecins reste limité concernant les enfants de moins de 12 ans. Pour autant les recommandations des experts sont claires et recommandent que tout enfant infecté par le VIH doit être traité le plus rapidement possible. La combinaison utilisée en 1^{ère} ligne chez l'enfant associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés à un inhibiteur de protéase (IP) plutôt qu'à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Ce choix est justifié compte tenu de la faible barrière génétique des INNTI pouvant être préjudiciable en cas de non-adhésion au traitement. Un inhibiteur d'intégrase, le dolutégravir a fait évoluer les recommandations concernant le troisième agent à utiliser grâce à sa galénique adaptée et à sa barrière génétique intéressante. Le choix d'un inhibiteur de protéase est aussi conditionné par les connaissances acquises sur la prise du lopinavir boosté par le ritonavir chez les jeunes enfants. (64)

La trithérapie a pour objectif d'obtenir une virémie indétectable et stable au cours de la première année de traitement. Si cet objectif n'est pas atteint ou si un rebond virémique est observé alors on conclut à l'échec virologique chez l'enfant. Il est à noter que la proportion d'enfants en échec virologique est deux fois supérieure à celle des adultes infectés dans les pays industrialisés. L'échec virologique est gravissime et entraîne une sélection de variants résistants pouvant rendre la prise en charge de l'enfant compliquée avec peu d'antirétroviraux disponibles. La notion d'échec virologique est importante chez l'enfant et peut être liée à une non-observance du traitement. En effet, il peut être difficile pour les parents d'un enfant asymptomatique de lui donner un traitement lourd chaque jour.

Il est également nécessaire de mettre en place une surveillance spécifique et efficace pour anticiper et limiter toute toxicité potentielle des antirétroviraux chez l'enfant. Aujourd'hui de nombreux effets indésirables ont été décelés et peuvent être évités chez les enfants traités. Par exemple, les lipodystrophies, qui touchaient 20 à 30% des enfants, peuvent être évitées grâce à des études menées spécifiquement dans cette population. Ces études ont permis d'exclure la stavudine de l'arsenal thérapeutique pédiatrique. Pour autant il est encore difficile de connaître toutes les conséquences à long terme du traitement chez l'enfant. En effet, il est

nécessaire de considérer les effets de la molécule sur un organisme en développement. Les études de pharmacovigilance doivent être menées en étroite collaboration entre les pays du Sud et les pays du Nord. (63)

D) Application de l'article 46 du Règlement Pédiatrique Européen n°1901/2006 : l'extension pédiatrique

L'article 46 du Règlement n°1901/2006 relatif au médicament à usage pédiatrique, impose aux titulaires d'AMM de présenter les études menées chez la population pédiatrique, pour les médicaments possédant une AMM, dans les six mois suivant la fin de l'étude.

Pour *PIFELTRO*[®] et *DELSTRIGO*[®], enregistrés lors d'une procédure centralisée autorisée le 22 novembre 2018 et commercialisés depuis le 24 août 2019, un PIP a été déposé au PDCO conformément à la réglementation européenne. L'AMM en vigueur lors de sa mise sur le marché mentionne seulement les adultes dans l'indication. MSD France a obtenu un report pour la présentation des données de son PIP. Les reports peuvent être liés à différentes raisons comme le besoin d'une durée supplémentaire pour mener correctement les études pédiatriques ou le besoin de tester la molécule chez les adultes avant d'envisager un essai sur les enfants. Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire a respecté le calendrier approuvé par le PDCO pour rendre ces données.

Une fois celles-ci déposées à l'EMA, l'analyse du PDCO a jugé que les résultats des essais indiquaient une balance bénéfique/risque favorable chez les enfants de plus de 12 ans. Dans les RCP des deux spécialités, il est indiqué que « *la sécurité et l'efficacité de Delstrigo/Pifeltra chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies* ». Cela laisse entendre que, soit la balance bénéfique/risque n'est pas favorable pour les enfants de moins de douze ans, soit que l'étude a été seulement réalisée chez les enfants de plus de douze ans. L'objectif de la réglementation européenne étant d'une part de collecter des données sur l'utilisation pédiatrique aussi bien positives que négatives et d'autre part d'inscrire dans tous les cas les résultats dans le RCP.

Le 24 février 2022, le CHMP a émis un avis positif concernant l'extension pédiatrique de l'indication de *PIFELTRO*[®] et *DELSTRIGO*[®]. Cet avis sera entériné par la suite par une décision de la Commission Européenne dans les 67 jours suivant la conclusion du CHMP. Pour la mise

sur le marché en France, l'étape qui suit cette décision est le dépôt d'un dossier à la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le but d'obtenir le remboursement de l'indication.

E) Le remboursement d'une spécialité destiné à la pédiatrie

L'obtention de l'acceptation de l'extension d'indication est la première étape permettant la mise sur le marché des spécialités pour la population visée. Par la suite un prix et un niveau de remboursement doivent être attribués. Pour cela, une évaluation spécifique est réalisée par l'Autorité concernée. La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité de l'État qui contribue à la régulation du système de santé d'après la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie.

1) La HAS

La HAS se doit de réaliser des évaluations de façon objective et dépourvues de tout intérêt personnel, elle se doit d'être indépendante et faire preuve de rigueur scientifique et de transparence.

Les missions de la HAS s'articulent autour de ces trois derniers axes majeurs :

- Évaluer les médicaments, les dispositifs médicaux et les actes professionnels, tous pris en charge par l'assurance maladie et ce, en vue de leur remboursement ;
- Rédiger les bonnes pratiques professionnelles, les recommandations vaccinales et de santé publique afin d'harmoniser les pratiques des professionnels de santé ;
- Optimiser la qualité des structures de soins, des structures sociales et médico-sociales via des accréditations et des certifications réalisées par des professionnels mandatés par la HAS. (65)

La HAS est composée de différentes commissions dont la Commission de la Transparence (CT) qui est celle spécialisée dans l'évaluation des médicaments. Cette commission scientifique est indépendante et est composée de médecins, pharmaciens et spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle est composée de 26 membres choisis en premier lieu pour leur compétence scientifique (20 membres titulaires et 6 suppléants) et 8 membres ayant une voix consultative. Après l'obtention de leur mise sur le marché, la CT évalue les médicaments en

vue de leur inscription ou non sur la liste des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale et ce, en analysant les données fournies par le laboratoire afin de rendre un avis concernant :

- Le Service Médical Rendu (SMR) ;
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

La CT va rendre un premier avis non définitif qui rend possible des discussions entre la Commission et le laboratoire dans les dix jours. Ensuite, si aucune objection n'a été émise et transmise au Ministère Chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) alors, l'avis définitif est rendu et publié sur le site de la HAS.

2) SMR

Le Service Médical Rendu (SMR) répond à une unique question : *le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ?* Pour répondre à cette question il est nécessaire d'examiner l'intérêt global du médicament dans la prise en charge de la pathologie et conditionner en conséquence son remboursement. Pour cela la CT prend en compte les données du médicament dans l'indication visée :

- Évaluation de l'efficacité et des effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique au regard des thérapies disponibles sur le marché ;
- Gravité de la pathologie visée par la spécialité ;
- Caractère curatif, préventif ou symptomatique de la spécialité ;
- Degré d'intérêt pour la santé publique (gravité de la maladie, prévalence, besoin médical, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins).

Ce niveau de SMR va permettre de déterminer le niveau de prise en charge du remboursement. Le niveau de SMR sera pris en compte par l'UNCAM qui est responsable de rendre une décision quant au taux de remboursement de la spécialité concernée. Il existe 4 niveaux de SMR :

- Important avec un avis favorable au remboursement à 65% ;

- Modéré avec un avis favorable au remboursement à 30% ;
- Faible avec un avis favorable au remboursement à 15% ;
- Insuffisant avec un avis défavorable au remboursement. (66)

3) ASMR

Le deuxième critère rendu par la CT est l'ASMR conformément à l'article R.163-18 du Code de la sécurité sociale. Il répond également à une unique question : *le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux alternatives disponibles ?* Cette évaluation se fait à un instant précis puisqu'elle dépend d'une part de l'environnement de la spécialité concernée, et mesure les progrès thérapeutiques pouvant être apportés par le médicament évalué, et, d'autre part, de la valeur médicale ajoutée en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux alternatives existantes au moment de l'évaluation. La spécialité sera comparée à un comparateur cliniquement pertinent (CCP) sur les points suivants :

- Comparaison des données d'efficacité ;
- Comparaison des données de tolérance ;
- Modalités d'utilisation (voie d'administration, forme galénique, etc.).

Un des critères principaux est la qualité de la démonstration de la supériorité de la spécialité par rapport au comparateur choisi (méthodologie et qualité de l'étude ainsi que la pertinence de la population choisie dans l'étude et de son critère de jugement principal). La quantification de l'effet supplémentaire, de l'effet sur la qualité de vie, la pertinence clinique et le besoin médical sont aussi des critères étudiés. L'évaluation du médicament lors de la caractérisation de l'ASMR est globale et son niveau est fixé entre I et V :

- ASMR I signifiant un progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR II signifiant un progrès thérapeutique important ;
- ASMR III signifiant un progrès thérapeutique modéré ;
- ASMR IV signifiant un progrès thérapeutique mineur ;
- ASMR V signifiant qu'aucun progrès thérapeutique n'a été prouvé.

Pour les niveaux d'ASMR de I à IV, un progrès thérapeutique a été démontré donc le laboratoire peut donc prétendre à la fixation d'un prix supérieur à celui des comparateurs. Pour une spécialité ayant obtenu un ASMR V, le médicament pourra être inscrit sur la liste des

spécialités remboursables seulement s'il apporte une économie pour la Sécurité Sociale en ce qui concerne le coût de traitement global. En plus du niveau attribué, l'avis rendu par la CT comporte un libellé argumentant la fixation en ce qui concerne la qualité de la démonstration, la quantité d'effet, la pertinence clinique, la tolérance et enfin le besoin médical. Il sera également précisé la population ou la sous-population à laquelle le traitement doit bénéficier. (66)

4) Le remboursement d'une extension pédiatrique en France

La doctrine de la Commission de la Transparence relatant les principes d'évaluation des médicaments en vue de leurs accès au remboursement consacre une partie spécifique au remboursement des médicaments destinés à la population pédiatrique. La CT souligne l'enjeu majeur à disposer de médicaments adaptés à la population pédiatrique avec des plans de développement spécifiques et robustes. Pour accélérer cette mise sur le marché, la CT a souhaité clarifier dans cette doctrine leurs critères majeurs d'évaluation en pédiatrie : le besoin médical, l'intérêt de santé publique (ISP) et l'amélioration du service rendu (ASMR). La Haute Autorité de Santé va également tenir compte, pour toute prise de décision, des cinq classes d'âges pédiatriques, définies précédemment : prématuré et nouveau-né (0 à 27 jours), nourrisson (28 jours à 23 mois), enfant (2 à 11 ans) et adolescent (12 à 18 ans) dans sa prise de décision. (67)

a) *Le besoin médical*

Pour analyser le besoin médical, il est nécessaire de définir des comparateurs cliniquement pertinents (CCP). Pour la pédiatrie, il y aura différentes dimensions à prendre en considération :

- L'indication : si les spécialités disponibles sur le marché sont prescrites aux enfants avec usage hors AMM (destinés initialement à l'adulte ou à des tranches d'âges pédiatriques autres que celle que l'on considère) ;
- Le statut médicamenteux : préparations magistrales, officinales, hospitalières non optimales pour l'âge de l'enfant ;

- Caractéristiques médicamenteuses : forme galénique inadaptée, schémas d'administration non optimaux, conditionnement inadapté.

Avec ces critères, la CT va pouvoir estimer si des spécialités sont disponibles en fonction de l'âge des enfants et si ces derniers n'encourent pas de risques supplémentaires avec des prescriptions hors AMM.

b) L'intérêt de santé publique (ISP)

Les médicaments pédiatriques sont majoritairement destinés à des maladies graves, de prévalence faible et pour lesquelles le besoin médical est partiellement voire non couvert. Pour toutes ces raisons, deux dimensions de l'ISP vont être particulièrement étudiées par la HAS et ce, via des échelles adaptées à la pédiatrie :

- **Impact supplémentaire démontré ou attendu sur la morbi-mortalité** par rapport aux alternatives disponibles ;
- **Impact démontré ou attendu sur le parcours de soins et de vie/vie future du patient** au regard de la prise en charge standard en vigueur. L'impact positif peut prendre différentes formes : optimisation de l'administration du médicament grâce à une forme galénique adaptée ou un schéma posologique moins lourd, une optimisation du parcours de soins du patient et de l'impact sur sa vie (par exemple la scolarité pour la population pédiatrique concernée) et de la diminution de l'impact sur la tolérance à long terme (croissance, développement physique, psychomoteur, neurologique, fertilité, etc.)

c) L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Suite à la publication du règlement de 2007, la CT, comme la Commission Européenne, accorde beaucoup d'importance au respect du développement du PIP. Ainsi, l'évaluation de la CT va donc prendre en compte les données attendues du PIP et les spécificités relatives aux différentes aires thérapeutiques (études cliniques spécifiques en pédiatrie, extrapolation de l'adulte à l'enfant sur la base de données pharmacocinétiques, etc.).

Comme pour l'adulte, la méthodologie préférée par la HAS est l'étude randomisée en double aveugle et comparée au traitement de référence. La qualité de l'étude sera évaluée au regard de la prévalence de la maladie en pédiatrie, la tranche d'âge concernée, les CCP disponibles, la qualité de la démonstration dans les tranches d'âge supérieures, entre autres. Dans la majorité des cas d'évaluation d'une extension pédiatrique, celle-ci sera alignée sur l'évaluation réalisée lors du remboursement chez l'adulte. L'ASMR pourra éventuellement être valorisé en cas de modalités d'administration adaptées à la pédiatrie, d'observance, d'acceptabilité, de palatabilité, de parcours de santé du patient, de tolérance (impact à long terme pour l'enfant) et/ou de qualité de vie. Un autre moyen de valorisation se fait au regard du besoin médical. Le caractère du premier entrant sur le marché dans un besoin médical non ou partiellement couvert et la mise à disposition rapide sur le marché pour pallier le besoin seront pris en compte.

d) Évaluation et analyse des avis de remboursement des antirétroviraux pédiatriques en France

L'évaluation des extensions d'indications pédiatriques est dans la grande majorité des cas en accord avec l'évaluation initiale chez l'adulte, sous réserve de fournir des données cliniques adaptées et de prendre en compte des spécificités d'évaluation des aires thérapeutiques concernées.

Un SMR insuffisant pourra être notamment octroyé à des indications pédiatriques dans les cas suivants :

- Absence de données cliniques dans la population (ou tranche d'âge) pédiatrique concernée ;
- Étude pédiatrique comparative pour laquelle la démonstration a été non statistiquement significative versus placebo ;
- Incertitudes sur la tolérance à moyen ou long terme (en particulier pour les tranches d'âge les plus jeunes).

Malgré la décision d'un SMR insuffisant, la mise à disposition rapide d'une spécialité aux enfants peut conduire à une valorisation supplémentaire de l'ASMR par rapport à celui octroyé chez l'adulte si le besoin est insuffisamment couvert.

D'après l'analyse du précédent tableau, le règlement européen a permis que de nombreux laboratoires mènent des études en pédiatrie. Un laboratoire pharmaceutique est une entreprise privée qui respecte la loi, mais dont les décisions stratégiques sont aussi dictées par l'aspect financier. Étant donné que les études pédiatriques sont plus longues et plus coûteuses, l'extension d'indication d'une spécialité sera plus profitable financièrement au laboratoire si ce dernier obtient un score d'ASMR inférieur à IV pour envisager une négociation du prix avec la HAS.

La première des conclusions est que toutes les spécialités ont obtenu un SMR important. Le VIH est une pathologie grave qui met en jeu le pronostic vital et toutes ces spécialités sont curatives. Tous les antirétroviraux possèdent un rapport bénéfice/risque important et sont majeurs dans le cadre d'une polythérapie.

Pour plus de la moitié des spécialités ayant fait l'objet d'une extension d'indication en pédiatrie, un ASMR V a été attribué et ce, pour une raison récurrente : au regard des alternatives disponibles au moment de l'évaluation, l'extension d'indication de la spécialité évaluée n'apporte pas une amélioration suffisante dans la prise en charge. Depuis les années 2007, de nombreuses extensions d'indications ont été approuvées, l'arsenal thérapeutique a ainsi évolué, rendant plus difficile aujourd'hui d'obtenir un ASMR suffisant.

PIFELTRO[®] et *DELSTRIGO*[®] par exemple, ont toutes les deux obtenues un ASMR V en 2022 pour l'extension d'indication aux enfants de plus de 12 ans. En effet, la Commission a estimé que les deux spécialités n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu pour la prise en charge de cette catégorie. Les INNTI ne sont pas des choix de première ligne pour traiter les enfants selon les recommandations européennes ce qui explique certainement cette décision.

En revanche, il est possible de retrouver d'autres niveaux d'ASMR attribués à des antirétroviraux pédiatriques. Par exemple, deux ASMR II ont été attribués à des spécialités actuellement sur le marché :

- *TIVICAY*[®] 5 mg comprimé dispersible lors de son extension d'indication au nourrisson à partir de 4 semaines en 2021 : la Commission a considéré que *TIVICAY*[®] constitue

une option thérapeutique de première ou deuxième ligne en alternative aux IP. La Commission a également souligné que le traitement optimal du VIH commence dès le premier mois de vie donc que cette extension constitue une avancée majeure étant donné que la majorité des spécialités sur le marché sont réservées aux enfants à partir de 6 ans ou 2 ans pour certains. De plus, cette spécialité possède une barrière génétique élevée, une bonne tolérance et de rares interactions médicamenteuses.

- *KALETRA*[®] solution buvable lors de son enregistrement en 2001 pour les enfants à partir de 2 ans : une étude de 100 enfants âgés de 6 mois à 12 ans a été soumise pour l'inscription à la Sécurité Sociale avec des résultats à 48 semaines positives pour les enfants naïfs et prétraités, tant au niveau de la charge virale que du taux de lymphocytes CD4. L'efficacité a été prouvée supérieure par rapport au comparateur cliniquement pertinent (*VIRACEPT*[®]) pour les patients naïfs et maintenue pour les enfants prétraités. *KALETRA*[®] est la première association fixe d'un inhibiteur de protéase boosté au ritonavir. Cette association était en accord avec les pratiques de 2001, ce qui est toujours le cas. Le profil de tolérance est bon avec des effets indésirables essentiellement digestifs et un meilleur profil de résistance que les autres inhibiteurs de protéase sur le marché en 2001. La valeur ajoutée de *KALETRA*[®] suspension buvable est la forme galénique adaptée et une réduction du nombre de prises grâce à l'association avec le ritonavir.

Pour la majorité des spécialités ayant obtenu un ASMR III ou IV dans la plupart des cas il s'agit d'une amélioration de la prise en charge modérée. En parcourant les différents avis l'argumentaire se base souvent sur les raisons suivantes :

- Amélioration de l'efficacité immuno-virologique ou une non-infériorité vis-à-vis du comparateur cliniquement pertinent ;
- Une barrière génétique supérieure ;
- Optimisation de l'observance par une diminution du nombre de prises journalières ;
- Profil de tolérance favorable ;
- Réduction de l'exposition médicamenteuse limitant la toxicité à long terme ;
- Forme galénique adaptée ;
- Etc.

L'obtention d'un niveau de SMR et d'un niveau ASMR conditionnant respectivement le remboursement et le prix alors les études menées dans le PIP sont donc primordiales pour optimiser ces deux indicateurs. Il est à noter également que certains laboratoires n'ont pas fait la demande de remboursement de leurs spécialités à la suite de l'extension d'indication. Pourtant les traitements antirétroviraux sont onéreux et le remboursement est indispensable pour un accès égal à tous à une prise en charge adaptée.

Classe thérapeutique	DCI	Nom de marque	Laboratoire titulaire	Indication	Avis CT
Inhibiteur d'intégrase (INI)	Dolutégravir (comprimé)	TRIUMEQ® (comprimé pelliculé) <i>Comprimé dispersible non commercialisé en Europe</i>	ViiV	Plus de 25 kg	Inscription > 12 ans (2015) : SMR important et ASMR V (68)
		TIVICAY® (comprimé pelliculé 10,25,50 mg et dispersible 5 mg)	ViiV	Comprimé pelliculé : > 6 ans ou plus, et pesant au moins 14 kg Comprimé dispersible : > 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg	Inscription comprimé pelliculé 50 mg > 12 ans (2014) : SMR important et ASMR III pour patients en impasse thérapeutique (69) Extension comprimé 50 mg pour 6 - 12 ans (2017) + inscription nouveaux dosages (10 & 25 mg) : SMR important et ASMR IV (70)

					Inscription comprimé dispersible pour enfants > 4 semaines et 3kg (2021) : SMR important et ASMR II (71)
		<i>DOVATO</i> [®] (comprimé pelliculé)	ViiV	> 12 ans et pesant au moins 40 kg	Inscription > 12 ans (2020) : SMR important et ASMR IV (72)
	Elvitégravir	<i>STRIBILD</i> [®] (comprimé pelliculé)	Gilead	> 12 ans et pesant au moins 35 kg	Inscription adulte (2013) : SRM important et ASMR V (73) Extension (2018) : intérêt clinique insuffisant pour justifier la prise en charge chez les 12-18 ans = SMR insuffisant (74)
		<i>GENVOYA</i> [®] (comprimé pelliculé)	Gilead	> 2 ans et plus, pesant au moins 14 kg	Inscription > 12 ans (2016) : SMR important et ASMR V (75) Extension 6-12 ans (2018) : SMR important et ASMR V (76)
	Bictégravir	<i>BIKTARVY</i> [®]	Gilead	> 2 ans, dont le poids est d'au moins 14 kg	Inscription adulte (2018) : SMR important et ASMR V (77) Extension : pas encore d'avis de CT sur le site de la HAS

	Raltégravir	<i>ISENTRESS</i> [®] (granulés pour suspension buvable, comprimé à croquer et comprimé pelliculé)	MSD France	<p>400 mg : au moins 25 kg</p> <p>600 mg : au moins 40 kg</p> <p>25&100 mg comprimé dispersible : > 2 ans</p> <p>100 mg granulés pour suspension buvable : nouveau-nés</p>	<p>Inscription 400 mg pour adulte (2008) : SMR important et ASMR III (78)</p> <p>Inscription des comprimés à croquer > 2 ans (2013) et extension comprimé 400 mg > 2 ans (2013) : SMR important / ASMR III chez les enfants > 2ans prétraités et V chez les enfants > 2 ans naïfs (79)</p> <p>Inscription suspension buvable > 4 semaines (2015) : SMR important et ASMR IV pour enfants de 4 semaines à 2 ans et ASMR V pour enfants > 2ans par rapport aux comprimés à croquer (80)</p> <p>Inscription 600 mg > 40 kg (2017) : SMR important et ASMR V (81)</p>
--	-------------	---	------------	---	--

					Extension suspension buvable naissance à 4 semaines (2019) : SMR important et ASMR V (82)
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)	Doravirine	<i>PIFELTRO</i> [®] (comprimé pelliculé)	MSD France	> 12 ans et plus pesant au moins 35 kg	Inscription adulte (2019) : SMR important et ASMR V (83) Extension > 12 ans (2022) : SMR important et ASMR V (84)
		<i>DELSTRIGO</i> [®] (comprimé pelliculé)	MSD France	> 12 ans et plus pesant au moins 35 kg	Inscription adulte (2019) : SMR important et ASMR V (85) Extension > 12 ans (2022) : SMR important et ASMR V (86)
	Rilpivirine	<i>ODEFSEY</i> [®] (comprimé pelliculé)	Gilead	> 12 ans et plus pesant au moins 35 kg	Inscription > 12 ans : SMR important et ASMR V (87)
		<i>EDURANT</i> [®] (comprimé pelliculé)	Janssen	> 12 ans	Inscription adulte (2012) : SMR important et ASMR V (88)

					Extension > 12 ans (2017) : pas de demande de l'inscription de cette indication au remboursement
	Nevirapine	<i>VIRAMUNE</i> [®] (solution buvable, 200 mg comprimé et 400 mg comprimé LP)	Boehringer	200 mg comprimé : tout âge 400 mg comprimé LP : > 3 ans et en mesure d'avaler des comprimés Suspension buvable : tout âge	Inscription 200 mg comprimés pour adulte et enfants (2001) : SMR important (89) Inscription 400 mg LP (2012) : SMR important et ASMR V malgré la simplification de l'administration (90) <i>Pas d'avis de CT disponible pour la forme suspension buvable</i>
	Etravirine	<i>INTELENCE</i> [®] (comprimés 25, 100 et 200 mg éventuellement dispersibles dans l'eau)	Janssen	> 2 ans	Inscription 100 mg pour adulte (2009) : SMR important et ASMR III (91) Inscription 200 mg pour adulte (2012) : SMR important et ASMR V (complément de gamme) (92)

					<p>Extension 100 & 200 mg > 6 ans + inscription 25 mg pour > 6 ans (2013) : SMR important et ASMR III (93)</p> <p>Extension 2 - 6 ans pour tous les dosages (2020) : SMR important et ASMR III (94)</p>
	Efavirenz	<p><i>SUSTIVA</i>[®] (100,200,50 mg gélule)</p> <p>Solution buvable et comprimé pelliculé non commercialisés</p>	BMS	> 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg	<p>Inscription gélule > 3 ans (2001) : SMR important (95)</p> <p>Inscription solution buvable > 3 ans (2002) : SMR important et ASMR IV en raison de la commodité de prise pour l'enfant par rapport aux gélules (solution buvable n'est plus commercialisé aujourd'hui) (96)</p> <p>Inscription 600 mg > 3 ans (2002) : SMR important et ASMR IV pour amélioration de la commodité d'emploi par rapport aux</p>

					<p>comprimés 200 mg (600 mg n'est plus commercialisé aujourd'hui) (97)</p> <p>Extension 3 mois à 3 ans pour 3 dosages (2016) : SMR important et ASMR V (98)</p>
--	--	--	--	--	--

Inhibiteur de protéase (IP)	Darunavir	PREZISTA® (suspension buvable et comprimé pelliculé 150, 400, 600, 75, 800 mg)	Janssen	<p>Suspension buvable & 75 mg comprimé pelliculé & 150 mg comprimé pelliculé & 600 mg comprimé pelliculé : > 3 ans et pesant au moins 15 kg</p> <p>400 mg comprimé pelliculé & 800 mg comprimé pelliculé : > 3 ans, pesant au moins 40 kg</p>	<p>Inscription 600 mg adultes (2009) : SMR important et ASMR V (complément de gamme du dosage 300 mg qui n'est plus commercialisé) (99)</p> <p>Inscription 75 & 150 mg > 6 ans + extension 600 mg > 6 ans (2009) : SMR important et ASMR III (100)</p> <p>Inscription 400 mg adultes naïfs (2009) : SMR important et ASMR IV (101)</p> <p>Extension 400 mg adultes prétraités (2011) : SMR important et ASMR V (102)</p> <p>Inscription suspension buvable > 3 ans & Extension 75,150,600 mg > 3 ans (2013) : SMR important et ASMR III (103)</p>
-----------------------------	-----------	---	---------	---	--

					<p>Extension 400,800 et suspension buvable > 12 ans naïfs et prétraités (2014) : SMR important et ASMR V (104)</p> <p>Extension 75,150, 600 et suspension buvable pour 3 – 12 ans (2016) : SMR important et ASMR V (105)</p>
	Atazanavir	REYATAZ® (200 & 300 mg gélule)	BMS	> 6 ans	Inscription 200 mg adulte (2004) : SMR important et ASMR IV (106)

					<p>Inscription 300 mg adulte (2008) : SMR important et ASMR V (complément de gamme) (107)</p> <p>Extension adulte naïf (2009) : SMR important et ASMR V (108)</p> <p>Extension 200&300 mg > 6 ans (2014) : SMR important et ASMR V (109)</p>
	Fosamprenavir	TELZIR® (solution buvable et comprimé pelliculé)	ViiV	> 6 ans	<p>Inscription solution buvable et comprimé adulte (2004) : SMR important et ASMR IV pour patients naïfs et ASMR III pour patients modérément traités par IP (110)</p> <p>Extension comprimés et solution buvable > 6 ans (2008) : SMR important et ASMR IV (111)</p>
	Lopinavir + ritonavir	KALETRA® (solution	AbbVie	80 mg/20 mg solution buvable : > 14 jours	Inscription solution buvable adulte et > 2 ans (2003) : SMR important et ASMR II (112)

		buvable et comprimé)		<p>100 mg/25 mg comprimé pelliculé & 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé : > 2 ans</p>	<p>Inscription nouvelle présentation pédiatrique (comprimé 100/25 mg) > 2 ans (2008) : SMR important et ASMR V malgré une simplification modalités d'administration par rapport à la suspension buvable (113)</p> <p>Extension solution buvable > 14 jours (2018) : SMR important et ASMR V (114)</p> <p><i>Pas avis de CT pour 200/50 mg comprimé</i></p>
	Tipranavir	<i>APTIVUS</i> [®] (capsule molle)	Boehringer	> 12 ans et plus ayant une surface corporelle d'au moins 1,3 m ² ou pesant au moins 36 kg	<p>Inscription adulte (2006) : SMR important et ASMR III (115)</p> <p>Extension > 12 ans (2010) : SMR important et ASMR V (116)</p>

					Inscription solution buvable > 2 ans (2010) : SMR important et ASMR IV (abrogé en 2018) (117)
	Ritonavir	NORVIR® (poudre pour suspension buvable et comprimé pelliculé)	AbbVie	> 2 ans	Inscription comprimé adulte et > 2 ans (2001) : SMR important (118) Inscription suspension buvable > 2 ans (2016) : SMR important et ASMR V (119)

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des antirétroviraux disponibles en pédiatrie avec leurs conditions de remboursement

Conclusion

L'utilisation d'un médicament en dehors de ces indications peut être problématique et d'autant plus chez les enfants. Il peut s'avérer que certaines de ces utilisations sont potentiellement dangereuses donc les Autorités ont dû réagir. Il faut étudier les médicaments en pédiatrie pour anticiper toutes les réactions potentiellement délétères. L'encadrement des essais cliniques chez les adultes est déjà extrêmement rigoureux mais chez les enfants il se pose également des questions éthiques, techniques et pratiques supplémentaires. Pour autant il est important de réaliser des essais pédiatriques pour permettre aux enfants de profiter des innovations et optimiser la sécurité et l'efficacité grâce à des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres à l'enfant.

Le règlement n°1901/2006, entré en vigueur le 26 janvier 2007, a facilité l'accessibilité de médicaments à usage pédiatrique et a permis d'améliorer les données disponibles pour permettre aux professionnels de santé de prescrire avec des données fiables. Ce règlement, largement inspiré de la réglementation américaine, met en place des mesures contraignantes pour les laboratoires pharmaceutiques mais compensées par un système de récompense avec une prolongation de l'exclusivité commerciale.

Dix ans après, les résultats sont encourageants avec une augmentation significative de la disponibilité des médicaments pour les enfants. Cependant les processus d'essais cliniques sont longs donc un rapport complet dix ans après est ambitieux. Dans les années à venir, de plus en plus de médicaments seront disponibles pour les enfants pouvant améliorer de jour en jour l'arsenal thérapeutique.

La majorité des spécialités antirétrovirales destinées aux enfants infectés par le VIH ont été mises sur le marché après la mise en place du règlement ce qui montre ainsi son efficacité. De nombreuses extensions d'indications pédiatriques ont été demandées et acceptées grâce à des résultats d'essais cliniques positifs mis en place par les PIPs. L'infection par le VIH est chronique et incurable, les patients peuvent aujourd'hui vivre quasiment normalement grâce aux traitements qui permettent un contrôle de la charge virale et une stabilisation de leur

immunité. Pour un accès universel aux traitements, il est nécessaire que les laboratoires pharmaceutiques titulaires formulent une demande d'inscription à la liste des spécialités éligibles au remboursement car les traitements antirétroviraux sont onéreux. Les enfants atteints du VIH auront toute leur vie un traitement à prendre : il est indispensable d'en assurer leur prise en charge.

A ce jour, les recherches sur le VIH sont encore nombreuses pour pouvoir améliorer la qualité de vie des patients à terme. La stigmatisation des patients séropositifs est encore très présente de nos jours et la prise d'un traitement quotidien le rappelle chaque jour aux patients. Des thérapies injectables à libération prolongée ont fait leur apparition sur le marché et permettent une administration intra-musculaire tous les deux mois après un protocole d'instauration du traitement. (120) La mise sur le marché des thérapies injectable a été évalué par l'association TRT-5 via un questionnaire reflétant le point de vue des patients et leurs attentes des innovations. En plus d'une efficacité avec un contrôle de la charge virale, il est primordial pour les patients de limiter leur exposition aux toxicités provoquées par les antirétroviraux ainsi que leurs effets indésirables, encore bien trop fréquents. L'aspect de la qualité de vie via une diminution drastique des prises après la période d'initiation est également souligné dans les retours du questionnaire. Ces innovations doivent être disponibles à terme pour tous, et ce avec un coût acceptable pour le système de santé. Des nouvelles études cliniques sont en cours pour espérer que, d'ici quelques années, les enfants puissent aussi en bénéficier. (121)

BIBLIOGRAPHIE

1. Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique - EUPATI Toolbox [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr&print=print>
2. Dr Véronique Avettand-Fenoel, Dr Charlotte Charpentier, Dr Benoit Visseaux. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; janvier 2017.
3. Barin F, Foulongne V, Kohli E. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
4. Commission européenne. De meilleurs médicaments pour les enfants - Du concept à la réalité ; 24 juin 2016.
5. Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) [Internet]. VIDAL. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15099-pediatrie-les-prescriptions-hors-amm-une-realite-persistante-en-france-etude.html>
6. Boone B. La réglementation sur les médicaments pédiatriques: un jeu d'enfant?
7. Qu'est-ce que la thalidomide? | Thalidomide [Internet]. 2017 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://thalidomide.ca/quest-ce-que-la-thalidomide/>
8. Rodieux F, Ing-Lorenzini K, Rollason V. Importance et particularités de la pharmacovigilance en pédiatrie. Rev Med Suisse. 3 avr 2019;645:743-7.
9. Accident avec Kaletra solution buvable : la prise d'une dose très élevée du médicament entraîne le décès d'un enfant d'un mois et demi - TRT-5 CHV [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.trt-5.org/accident-avec-kaletra-solution-buvable-la-prise-dune-dose-tres-elevee-du-medicament-entraîne-le-deces-dun-enfant-dun-mois-et-demi/>
10. Règlementation des médicaments pédiatriques [Internet]. Sénat. 2004 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2004/qSEQ040712934.html>
11. EMA. EudraPharm [Internet]. European Medicines Agency. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/eudrapharm>
12. EudraCT Public website - Home page [Internet]. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://eudract.ema.europa.eu/>
13. Lepelletier A. Particularités des prescriptions et de l'administration médicamenteuse chez les enfants et les personnes âgées.
14. Eckstein S, éditeur. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric

- population. In: Manual for Research Ethics Committees [Internet]. 6^e éd. Cambridge University Press; 2003 [cité 29 avr 2023]. p. 420-8. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9780511550089A069/type/book_part
15. Croissance physique des nourrissons et des enfants - Pédiatrie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/croissance-et-d%C3%A9veloppement/croissance-physique-des-nourrissons-et-des-enfants>
 16. Nchinech N, Mdaghri AA, Kriouile Y, Cherrah Y, Serragui S. Prescription médicamenteuse dans la population pédiatrique : données disponibles. Médecine Thérapeutique. 1 sept 2019;25(5):326-31.
 17. Committee for human medicinal products (CHMP). Guideline on the need for non-clinical testing in juvenile animals of pharmaceuticals for paediatric indications ; 24 janvier 2008.
 18. Mission Inserm Associations (Mission Associations de l'Inserm, dir.); Reboul Salze, Françoise. Séminaire Ketty Schwartz 2010 : La recherche clinique en pédiatrie. Rapport. Paris : Inserm, 2010, 50 p.
 19. Médicaments en pédiatrie (enfants et adolescents) [Internet]. Santé.fr. 2022 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents>
 20. Règlement (CE) n o 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n o 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n o 726/2004 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L déc 12, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj/fra>
 21. Article L1121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046125746#
 22. Goussard C. Éthique dans les essais cliniques - Principes fondateurs, lignes directrices internationales, rôles et responsabilités des comités d'éthique. médecine/sciences. 1 août 2007;23(8-9):777-81.
 23. Maruani A, Carriot M, Jonville-Béra AP, Lorette G, Gissot V. La recherche clinique en pédiatrie. Ann Dermatol Vénéréologie. juin 2015;142(6-7):446-9.

24. Prescrire. Règlement européen sur les médicaments pédiatriques : surveiller son application ; novembre 2007.
25. Arrêté du 17 février 2021 modifiant l'arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique.
26. Médicament pédiatrique : réglementations et autres influences qui s'exercent [Internet]. EUPATI Toolbox. 2015 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-reglementations-et-autres-influences-qui-sexercent/?lang=fr>
27. Les médicaments pédiatriques [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>
28. EMA. Paediatric Committee (PDCO) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
29. Sylvie B. Développement des médicaments en pédiatrie.
30. Journal officiel de l'Union européenne. Lignes directrices relatives au format et au contenu des demandes d'approbation ou de modification d'un plan d'investigation pédiatrique et des demandes de dérogation ou de report, à la mise en œuvre de la vérification de conformité, ainsi qu'aux critères d'évaluation concernant la pertinence des études menées ; 24 septembre 2008.
31. Li JS, Eisenstein EL, Grabowski HG, Reid ED, Mangum B, Schulman KA, et al. Economic Return of Clinical Trials Performed Under the Pediatric Exclusivity Program. JAMA J Am Med Assoc. 7 févr 2007;297(5):480-8.
32. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Le Guellec C, Jonville-Béra AP. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. Arch Pédiatrie. 1 févr 2006;13(2):181-5.
33. Autret-Leca E, Marchand MS, Cissoko H, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP. Pharmacovigilance en pédiatrie. Arch Pédiatrie. août 2012;19(8):848-55.
34. Commission Européenne. État des médicaments pédiatriques dans l'Union - 10 ans du règlement pédiatrique de l'Union ; 26 octobre 2017.
35. Alcimed. Les médicaments pédiatriques, un besoin qui perdure [Internet]. Alcimed. 2019 [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.alcimed.com/fr/les-articles-d-alcim/les->

medicaments-pediatriques-un-besoin-qui-perdure/

36. Bernard J. Représentants des associations de patients et d'usagers du système de santé. 2016;
37. Brion F, Prot-Labarthe S, Rouault A, Bourdon O. Médicaments et pédiatrie. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 29 avr 2023]. p. 1119-1132.e1. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000621>
38. Langlois J, Masson D. aux associations africaines partenaires de Sidaction et membres du réseau Grandir Ensemble ayant participé aux enquêtes entre 2008 et 2020.
39. EMA. Triumeq [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/triumeq>
40. EMA. Tivicay [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay>
41. EMA. Dovato [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovato>
42. EMA. Stribild [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stribild>
43. EMA. Genvoya [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/genvoya>
44. EMA. Biktarvy [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/biktarvy>
45. EMA. Isentress [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isentress>
46. EMA. Pifeltro [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pifeltro>
47. EMA. Delstrigo [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delstrigo>
48. EMA. Odefsey [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/odefsey>
49. EMA. Edurant [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/edurant>
50. EMA. Viramune [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/viramune>

51. EMA. Intelence [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intelence>

52. EMA. Sustiva [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sustiva>

53. EMA. Prezista [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prezista>

54. EMA. Reyataz [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reyataz>

55. EMA. Telzir [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/telzir>

56. EMA. Kaletra [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaletra>

57. EMA. Aptivus [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aptivus>

58. EMA. Norvir [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 29 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/norvir>

59. EMA. Delstrigo [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 avr 2023].

Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delstrigo>

60. Documents internes de formation au VIH - MSD France.

61. Blanc A, Bonnet F, Brun-Vezinet F, Costagliola D, Dabis F, Delobel P, et al. Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH. 2017;

62. Frange P, Blanche S, Chaix ML. Infection de l'enfant par le VIH dans les pays industrialisés - État des lieux et enjeux futurs. *médecine/sciences*. 1 mai 2014;30(5):551-7.

63. Frange P, Blanche S, Chaix ML. Infection de l'enfant par le VIH dans les pays industrialisés: État des lieux et enjeux futurs. *médecine/sciences*. mai 2014;30(5):551-7.

64. Faye A. Infection par le VIH chez l'enfant. 2016;19.

65. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 27 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref

66. Ct A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

67. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;

68. TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine), association fixe d'antirétroviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2008464/fr/triumeq-dolutegravir/abacavir/lamivudine-association-fixe-d-antiretroviraux
69. TIVICAY 50 mg (dolutégravir), inhibiteur de l'intégrase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase
70. TIVICAY (dolutégravir), inhibiteur de l'intégrase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801228/fr/tivicay-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase
71. TIVICAY (dolutégravir sodique) (VIH pédiatrique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280958/fr/tivicay-dolutegravir-sodique-vih-pediatrique
72. DOVATO (dolutégravir/ lamivudine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146844/fr/dovato-dolutegravir-lamivudine
73. STRIBILD (emtricitabine et cobicistat /elvitégravir/ténofovir), antirétroviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701324/fr/stribild-emtricitabine-et-cobicistat-elvitegravir/tenofovir-antiretroviraux
74. STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir disoproxil fumarate), association d'antiviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868568/fr/stribild-emtricitabine-cobicistat-elvitegravir-et-tenofovir-disoproxil-fumarate-association-d-antiviraux
75. GENVOYA (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide), association d'antiviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621468/fr/genvoya-emtricitabine-cobicistat-elvitegravir-et-tenofovir-alafenamide-association-d-antiviraux
76. GENVOYA (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide), association d'antiviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2868644/fr/genvoya-emtricitabine-cobicistat-elvitegravir-et-tenofovir-alafenamide-association-d-antiviraux

77. BIKTARVY (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide), association d'antirétroviraux [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2873692/fr/biktarvy-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux
78. ISENTRESS (raltégravir potassique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_657726/fr/isentress-raltegravir-potassique
79. ISENTRESS (raltégravir potassique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701815/fr/isentress-raltegravir-potassique
80. ISENTRESS 100 mg (raltégravir), granulés pour suspension buvable, antirétroviral [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2580837/fr/isentress-100-mg-raltegravir-granules-pour-suspension-buvable-antiretroviral
81. ISENTRESS (raltégravir potassique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2818004/fr/isentress-raltegravir-potassique
82. ISENTRESS (raltégravir potassique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2966049/fr/isentress-raltegravir-potassique
83. PIFELTRO (doravirine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltro-doravirine
84. PIFELTRO (doravirine) - Adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3360844/fr/pifeltro-doravirine-adolescents-ages-de-12-ans-a-moins-de-18-ans-et-pesant-au-moins-35-kg-infectes-par-le-vih-1
85. DELSTRIGO (ténofovir disoproxil/ doravirine/ lamivudine) - (VIH Adolescents) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3360847/fr/delstrigo-tenofovir-disoproxil/-doravirine/-lamivudine-vih-adolescents
86. DELSTRIGO (ténofovir disoproxil/ doravirine/ lamivudine) - (VIH Adolescents)

[Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3360847/fr/delstrigo-tenofovir-disoproxil/-doravirine/-lamivudine-vih-adolescents

87. Haute Autorité de Santé - ODEFSEY (emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide), association d'antirétroviraux [Internet]. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2732128/fr/odefsey-emtricitabine-rilpivirine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

88. EDURANT (rilpivirine (chlorhydrate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2813809/fr/edurant-rilpivirine-chlorhydrate-de

89. VIRAMUNE (névirapine anhydre) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_468354/fr/viramune-nevirapine-anhydre

90. VIRAMUNE (névirapine anhydre) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1234510/fr/viramune-nevirapine-anhydre

91. INTELENCE (étravirine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_748325/fr/intelence-etravirine

92. Haute Autorité de Santé - INTELENCE (étravirine) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1251931/fr/intelence-etravirine

93. INTELENCE (étravirine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1701293/fr/intelence-etravirine

94. Haute Autorité de Santé - INTELENCE (étravirine) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3217751/fr/intelence-etravirine

95. SUSTIVA (efavirenz) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_468494/fr/sustiva-efavirenz

96. SUSTIVA 30 mg/ml, solution buvable (Flacon 180 ml B/1) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_399660/fr/sustiva-30-mg/ml-solution-buvable-flacon-180-ml-b/1

97. SUSTIVA 600 mg, comprimé pelliculé (boîte de 30) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_399760/fr/sustiva-600-mg-comprime-pellicule-boite-de-30

98. Haute Autorité de Santé - SUSTIVA (efavirenz) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2617563/fr/sustiva-efavirenz
99. PREZISTA 600 mg (darunavir (éthanolate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_813801/fr/prezista-600-mg-darunavir-ethanolate-de
100. PREZISTA (darunavir (éthanolate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_900460/fr/prezista-darunavir-ethanolate-de
101. PREZISTA (darunavir (éthanolate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_813329/fr/prezista-darunavir-ethanolate-de
102. PREZISTA (darunavir (éthanolate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1172428/fr/prezista-darunavir-ethanolate-de
103. PREZISTA (darunavir), inhibiteur de protéase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1525564/fr/prezista-darunavir-inhibiteur-de-protease
104. PREZISTA (darunavir), inhibiteur de protéase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747988/fr/prezista-darunavir-inhibiteur-de-protease
105. PREZISTA (darunavir (éthanolate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2621282/fr/prezista-darunavir-ethanolate-de
106. REYATAZ 150 mg, gélules (boîte de 60) REYATAZ 200 mg, gélules (boîte de 60) REYATAZ 50 mg/1,5 g, poudre orale, flacon de 180 g [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400131/fr/reyataz-150-mg-gelules-boite-de-60-reyataz-200-mg-gelules-boite-de-60-reyataz-50-mg/1-5-g-poudre-orale-flacon-de-180-g
107. REYATAZ (atazanavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_677435/fr/reyataz-atazanavir
108. Haute Autorité de Santé - REYATAZ (atazanavir) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_828101/fr/reyataz-atazanavir

109. REYATAZ (atazanavir), inhibiteur de protéase [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1747985/fr/reyataz-atazanavir-inhibiteur-de-protéase
110. TELZIR 700 mg, comprimés pelliculés (flacon de 60) TELZIR 50mg/ml suspension buvable (flacon 225 ml) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400041/fr/telzir-700-mg-comprimés-pellicules-flacon-de-60-telzir-50mg/ml-suspension-buvable-flacon-225-ml
111. Haute Autorité de Santé - TELZIR (fosamprenavir (inhibiteur de protéase, prologue de l'amprénavir)) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_642930/fr/telzir-fosamprenavir-inhibiteur-de-protéase-prologue-de-l-amprénavir
112. Haute Autorité de Santé - KALETRA, capsule molle (boîte de 180) (2 flacons de 90 capsules) KALETRA, capsule molle (boîte de 180) (30 blisters de 6 capsules) KALETRA, solution buvable 300 ml (5 flacons de 60 ml) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_399855/fr/kaletra-capsule-molle-boite-de-180-2-flacons-de-90-capsules-kaletra-capsule-molle-boite-de-180-30-blisters-de-6-capsules-kaletra-solution-buvable-300-ml-5-flacons-de-60-ml
113. KALETRA (lopinavir/ ritonavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_684136/fr/kaletra-lopinavir/-ritonavir
114. KALETRA (lopinavir/ ritonavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2831910/fr/kaletra-lopinavir/-ritonavir
115. Haute Autorité de Santé - APTIVUS (tipranavir) [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_400997/fr/aptivus-tipranavir
116. APTIVUS (tipranavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_945883/fr/aptivus-tipranavir
117. APTIVUS (tipranavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_945910/fr/aptivus-tipranavir
118. NORVIR (ritonavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_468349/fr/norvir-ritonavir
119. NORVIR (ritonavir) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2588368/fr/norvir-ritonavir
120. Antirétroviraux «long acting» en injection: plus qu'un nouveau mode

d'administration? [Internet]. vih.org. [cité 29 avr 2023]. Disponible sur:
<https://vih.org/20220204/antiretroviraux-long-acting-en-injection-plus-quun-nouveau-mode-dadministration/>

121. Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique. Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament ; septembre 2017.

Nom – Prénoms : LABE Pauline Marion Valérie

Titre de la thèse : Disponibilité des traitements antirétroviraux en pédiatrie :
quelles évolutions suite à la publication du Règlement Pédiatrique Européen
n°1901/2006 ?

Résumé de la thèse :

Analyse de l'arsenal thérapeutique d'antirétroviraux disponibles en pédiatrie
aujourd'hui et de l'apport du Règlement Européen relatif aux médicaments à
usage pédiatrique sur la mise à disposition de spécialités traitant le Virus de
l'Immunodéficience Humaine (VIH) pour les enfants.

MOTS CLES

PÉDIATRIE, RÉGLEMENT PÉDIATRIQUE EUROPÉEN, ANTIRÉTROVIRAUX, VIH

JURY

Présidente : Mme Delphine Carbonnelle, Professeur de Physiologie et Vice-
Doyen Pédagogie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
Assesseurs : Mme Célia Chikhi, Docteure en Pharmacie, Pharmacien
Affaires Règlementaires, MSD France
