

3^{ème} Rencontres ANSM - associations de patients
Cercle National des armées - 12 mars 2015

ANSM

Groupe de Travail en Pédiatrie : 2 ans d'expérience clinique

Dr Jean-Marc PINARD

UF de Neurologie Pédiatrique - APHP

Hôpital Raymond POINCARÉ – 92380 GARCHES

Plan

- I- Groupe de Travail en Pédiatrie (GTP)
- II- Exemples d'expertises ponctuelles spécifiques
- III- Besoins pédiatriques (neuro-pédiatrie)

Plan

- I- Groupe de Travail en Pédiatrie (GTP)
- II- Exemples d'expertises ponctuelles spécifiques
- III- Besoins pédiatriques (neuro-pédiatrie)

I- GTP : groupe de travail en Pédiatrie

- Constitué de 19 experts dans divers domaines pédiatriques :

- Clinique (pédiatrie libérale, pédiatrie générale hospitalière, HU ou non HU, néphrologie, oncologie, pneumologie, neurologie, ...)
- Pharmacologie (cinétique), galénique,

- Couvrant les principaux domaines de la pédiatrie
- Experts ponctuels, spécifiques

GTP : Réunions

- 3 réunions par an
- 33 dossiers ou questions traités en réunion du GTP :
- Quelques exemples
 - Actualisation du livret des médicaments dans le déficit en G6PD
 - Utilisation du lactose dans les préparations pédiatriques (nv-né)
 - Demande de PIP pour Captopril solution (IEC, anti-hypertenseur)
 - Demande de PIP pour un ARN d'épissage alternatif dans l'amyotrophie spinale (SMA).
 - Demande de PIP pour Brivaracetam (nouvel anti-épileptique, analogue d'autres AE ayant l'AMM crises partielles, adulte ou enfant) : pharmacocinétiques (nv-né), indications spécifiques à l'enfant.

GTP : inventaire des besoins ₁

- En neurologie pédiatrique
 - Anti-épileptiques
 - Anti-migraineux
 - Autres (Interféron, anti-spastiques, anti-dystoniques...)

GTP : inventaire des besoins ₃

- Besoins des praticiens (et des enfants)
 - Pour les molécules existantes, avec AMM
 - Pour des formes galéniques adaptées :
 - À l'enfant (soluté, sirop, sans sucre, comprimés dispersibles, gélule ouvrable, mini-capsules, ...)
 - À des aspects particuliers (utilisation en dose unique quotidienne)

Plan

- I- Groupe de Travail en Pédiatrie (GTP)
- II- Exemples d'expertises ponctuelles spécifiques
- III- Besoins pédiatriques (neuro-pédiatrie)

II- Exemples d'expertises ponctuelles

- 1- NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy
- 2-Eye Tracking : étude de la fixation et de la poursuite oculaire

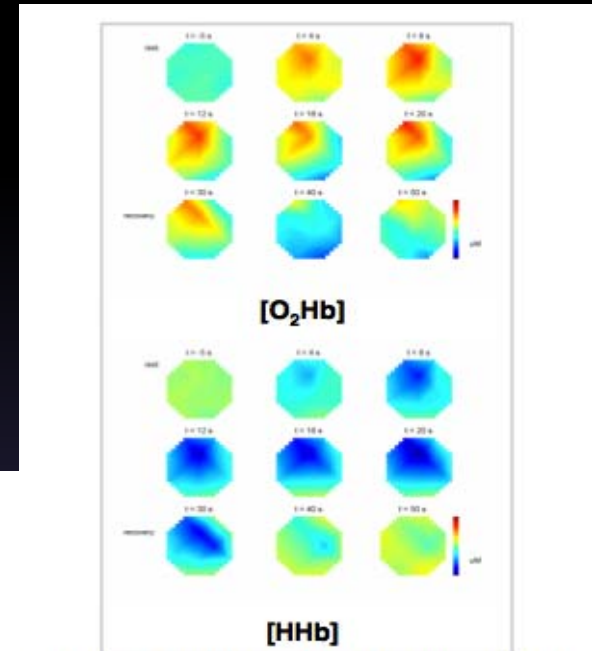
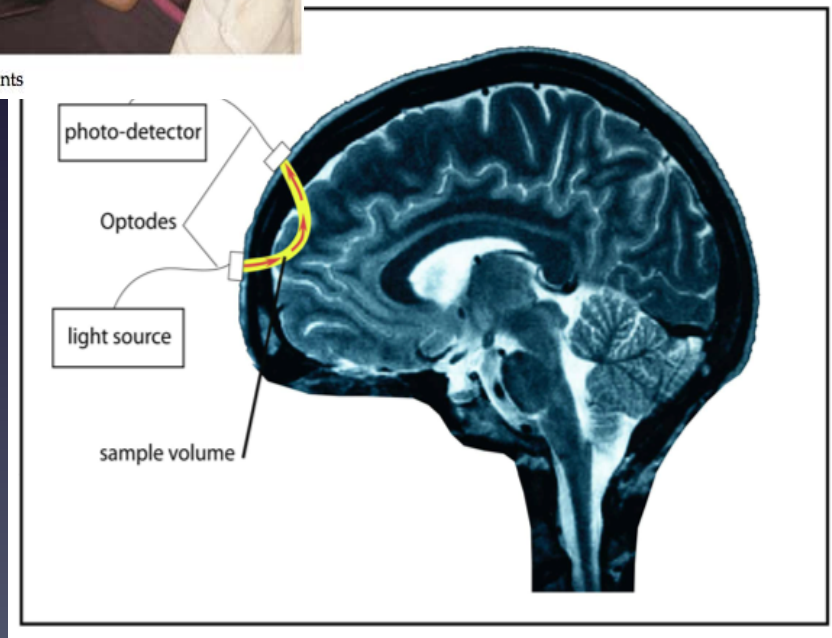
NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy 3

- Utilisation de la NIRS dans l'étude de certains processus cognitifs chez l'enfant.
- Recherche en cognition, chez le nourrisson normal

NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy 3



Fig. 1. Experimental setting using NIRS for awake infants



Example of a functional NIRS tracing using a 12 channel setup. The optodes are placed over the left motor cortex, while the subject performs a finger tapping task with his right hand during 20 seconds, starting at $t = 0$ s. An increase in blood flow is observed over the motor cortex.

NIRS : Near Infra-Red Spectroscopy ³

- Étude sur les indices visuels & la représentation de la langue maternelle
- Sécurité d'utilisation d'un appareil.

Eye Tracking ₁

- Intérêt de l'étude en « eye tracking » (étude de la fixation et de la poursuite oculaire) chez des enfants ayant un trouble du spectre autistique (TSA) : étude européenne pour définir des sous-groupes dans le cadres du TSA.

Eye Tracking 2

- Réactions et mouvements oculaires , filmés et étudiés, face à un item social ou non-social



Plan

- I- Groupe de Travail en Pédiatrie (GTP)
- II- Exemples d'expertises ponctuelles spécifiques
- III- Besoins pédiatriques (neuro-pédiatrie)

III- Besoins pédiatriques

- 1- Préparations magistrales & prescriptions hors AMM
- 2- Formes galéniques adaptées à l'enfant
 - Nouveau-né & nourrisson
 - Enfant
 - Pré-adolescent & adolescent
- 3- Prise unique
- 4- Injectable facilement

Préparations magistrales 1

- Préparations magistrales
 - Source d'erreur de prescription ou de dosage : (Wong l. 2006) 391 erreurs sur 2955 prescriptions
 - À l'hôpital : manipulations hasardeuses
 - En officine : sous traitance
- → Nécessité de formes galéniques adaptées aux enfants

Prescriptions hors AMM ₂

- Prescriptions hors AMM
 - Sous la responsabilité du médecin prescripteur
 - En néo-natologie : > 60% (Avenel S 2000)
 - En pédiatrie, pour les psychotropes : 66% (Winterfeld 2009)
- → Nécessité d'études spécifiques aux enfants

Formes galéniques adaptées 1

- Nouveau-né & nourrisson
 - Solutés, sirop
 - Sans sucre
- Enfant
 - Gélules ouvrables avec mini-granules
 - Comprimés dispersibles → soluté
 - Mini-comprimés
- Pré-adolescent & adolescent
 - Le moins de prises possible
 - Prise unique
- À tous âges :
 - Injectable facilement

Formes galéniques adaptées 2

- Mélatonine
 - Pour les enfants ayant des troubles du sommeil (TSA & pathologies neuro-génétiques)
 - En libération progressive
 - En mini-comprimés



Formes galéniques adaptées 3

- Ethosuximide (Zarontin[®])

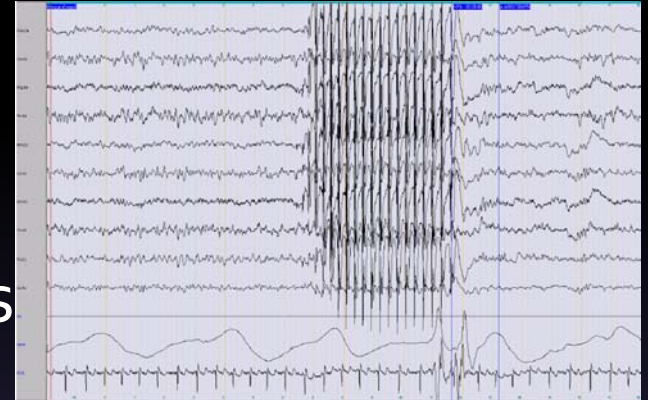
- Anti-épileptique pour les absences

- En sirop, ayant mauvais goût (grosses gélules retirées du marché)

- Utilité de comprimés pour les enfants et adolescents

- Molécule liposoluble, instable

- Difficultés d'élaboration et de production



Prise unique ₁

Nombre de prises & observance

How Often Is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique

Joyce A. Cramer; Richard H. Mattson, MD; Mary L. Prevey, PhD; Richard D. Scheyer, MD; Valinda L. Ouellette, RN

JAMA. 1989;261(22):3273-3277

Abstract

The evaluation of the efficacy of medication is confounded when patients do not adhere to prescribed regimens. Overdosing, underdosing, and erratic dosing intervals can diminish drug action or cause adverse effects. Using a new method with epilepsy as a model, we assessed compliance with long-term medications among newly treated and long-term patients. Medication Event Monitor Systems (Apnex Corporation, Fremont, Calif) are standard pill bottles with microprocessors in the cap to record every bottle opening as a presumptive dose. Compliance rates averaged 76% during 3428 days observed: 87% of the once daily, 81% of the twice daily, 77% of the three times a day, and 39% of the four times a day dosages were taken as prescribed. Coefficients of variation of drug serum concentrations had no significant relationship to compliance rates. Pill counts overestimated compliance increasingly as compliance with the prescribed regimen declined. Neither drug serum concentrations nor pill counts would have identified the frequency of missed doses that were revealed with continuous dose observations.

Prise unique ₂

Nombre de prises et de comprimés & efficacité



ACADEMIC
PRESS

Epilepsy & Behavior 3 (2002) 338–342

Epilepsy
&
Behavior

www.academicpress.com

The relationship between poor medication compliance and seizures

Joyce A. Cramer,^{a,*} Marc Glassman,^b and Vincent Rienzi^c

^a Yale University School of Medicine, New Haven, CT 06516-2770, USA

^b Statistical consultant, New York, NY, USA

^c Rienzi & Rienzi Communications, Montville, NJ, USA

Received 13 May 2002; received in revised form 7 July 2002; accepted 12 July 2002

Abstract

Predictors and consequences of inadequate compliance with seizure medications were assessed using a 10-item postal survey. Dose omissions were reported by 71% of the 661 respondents (2 ± 2 doses of seizure medications), with 45% of patients reporting a seizure after a missed dose, at some time during treatment. Dose omission was more likely with longer use of seizure medications (more than 5 years, $P < 0.01$). Having seizures after missed doses was associated with number of seizure medication doses ($P = 0.04$) and number of seizure medication tablets/capsules ($P = 0.01$). Odds ratios showed that each increase in dose frequency (one, two, three, or four doses daily) increased the likelihood of a seizure after a missed dose by 36%. Taking larger numbers of tablets/capsules increased the odds of having a seizure after missed doses by 43%. These data provide evidence that medication compliance remains an important issue in epilepsy treatment. © 2002 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Prise unique

- Demie vie prolongée
 - Environ 24h ou plus (anciens anti-épileptiques)
 - Phénobarbital (Gardéna[®])
 - Environ 24h ou plus (anti-épileptiques récents)
 - Pérampanel (Fycompa[®]) : avis d'expert complémentaire demandé auprès de l'ANSM par le PDCO, pour une étude de phase III, chez l'enfant.

Prise unique

- Forme à libération prolongée
 - Libération en plusieurs phases
 - TDA/H : Méthylphénidate (Ritaline LP[®], Quasym[®], Concerta[®])
 - Libération progressive
 - Anti-épileptiques (Dépakine chrono[®], Micropakine[®], TégrétoI LP[®])
 - Formes génériques (problèmes ?)

Forme injectable facilement

- Forme déjà préparée :
 - Évitant les manipulations :
 - Moins de temps
 - Moins d'erreurs
 - Plus facile d'utilisation
 - Exemple :
 - Buccolam® (Midazolam intra-buccal)
 - Pour les crises épileptiques prolongées

Essais cliniques en Pédiatrie

- Indispensables :
 - Pour tous les âges
- Difficiles :
 - Effectifs réduits
 - Rareté des maladies
 - Réticences des parents
 - Nécessités de méthodes statistiques ah hoc
 - Coûts

Conclusion

- Les progrès de ces dernières années sont aussi le fruit des expertises pédiatriques.
- Il reste beaucoup à faire, tout particulièrement pour les préparations magistrales (ou non) en pédiatrie, tant en ambulatoire qu'à l'hôpital.
- Avec la nécessité d'essais cliniques spécifiques aux différents âges des enfants