

EDITORIAL

Épigénétique : nous ne sommes pas que le pur produit de nos gènes

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. »

Thomas Jenuwein

Et si Lamarck (transmissions des caractères acquis) et Darwin (sélection naturelle) avaient tous les deux plus ou moins raison ? C'est une évidence dans le cas de la transmission et la sélection culturelle, mais cela va bien plus loin. En plus de leur patrimoine génétique, les êtres vivants transmettent à leurs descendants des « caractères acquis » sous l'influence de l'environnement (plus exactement des modifications de l'expression des gènes). Cette transmission non génétique est appelée épigénétique.

« L'épigénétique décrit toutes les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes qui ne sont pas codées par la séquence d'ADN » (Russo 1996). Les mécanismes épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN et les modifications covalentes des histones (acétylation, méthylation) impliquées dans de nombreux processus cellulaires et responsables des variations de l'expression génique en situations normale et pathologique. C'est un domaine très actif de recherche de la biologie actuelle (même si les prémisses datent de 1940), où une

nouvelle vision du fonctionnement du vivant se construit. Des facteurs comme le mode de vie ou le régime alimentaire influencent sans aucun doute notre sensibilité aux maladies en laissant une empreinte épigénétique sur le génome. Ceci semble attesté par les nombreuses études publiées en 2008 concernant l'allergie (Chatila) l'obésité (Waterland), certaines maladies de la croissance (Kaay) ou des pathologies auto-immunes (Shaw), l'autisme (Jill-James) et certaines tumeurs rénales embryonnaires de l'enfant (Metsuyanim).

Tout est génétique, pouvait-on croire après les percées de la biologie moléculaire dans la deuxième moitié du 20^e siècle. Dira-t-on bientôt que tout est épigénétique ? Une nouvelle vision de la maladie en bénéficie dans toutes ses composantes : physiopathologie, épidémiologie, médecine prédictive, thérapeutique.

Nous pouvons déjà reconsidérer notre hérédité : nous ne sommes pas que le pur produit de nos gènes.

Bertrand CHEVALLIER
Rédacteur en chef

thérapeutique

Médicament et innovation thérapeutique

Le médecin a-t-il des outils pour reconnaître l'innovation thérapeutique en matière de médicament ?

Pour une prescription optimale, le médecin a besoin, lorsqu'un médicament obtient l'AMM (ou une extension d'indication), de connaître son degré d'innovation réel, ce qui n'est une notion ni recherchée, ni mise en avant.



E. AUTRET-LECA
Service de Pharmacologie clinique
Hôpital Bretonneau, Tours

L'obtention de l'AMM : rôle de l'afssaps

L'obtention de l'AMM est un moment clé pour le laboratoire puisqu'elle

permet la promotion du médicament par différents relais agissant au niveau des prescripteurs (conférences, congrès, formation médicale continue, visites médicales, etc.). Si l'AMM est cruciale pour le laboratoire, elle ne l'est pas toujours en termes d'intérêt thérapeu-

tique. Pour le comprendre, il faut connaître les performances exigées pour qu'un médicament obtienne l'AMM. Le médicament doit avoir une relation efficacité-tolérance acceptable au regard de la pathologie visée.

suite page 2

question pratique

Surveillance d'une convulsion fébrile : au domicile ou à l'hôpital ?

La prise en charge ambulatoire ne peut être envisagée que dans le cadre diagnostique des convulsions fébriles dites « simples », qu'il convient de respecter rigoureusement. Elles sont à différencier des convulsions fébriles « complexes », moins fréquentes, qui doivent faire rechercher une affection neurologique aiguë ou chronique associée, le plus souvent lors d'une hospitalisation.

L. JOLY-PEDESPAN
Service d'Urgences pédiatriques
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Les convulsions fébriles (CF) sont les convulsions occasionnelles les plus fréquentes chez l'enfant. Lorsqu'il s'agit de CF « simples », le pronostic est toujours favorable. Leur diagnostic,

Mensuel - 20^e année - Décembre 2008 - 4,60 €

SOMMAIRE

Médicament et innovation thérapeutique

Le médecin a-t-il des outils pour reconnaître l'innovation thérapeutique en matière de médicament ? 1

Elisabeth AUTRET-LECA

Surveillance d'une convulsion fébrile : au domicile ou à l'hôpital ? 1

Laurence JOLY-PEDESPAN

Un torticolis pas si banal... 4

Pascale CAVALLI, Marin TARDY, Laila ABID

Scarifications de l'adolescent : quelle signification ? une « psy-catrice » ? 5

Georges PICHÉROT, Laurence DRENO,

Emmanuelle CALDAQUES-RAMOS, Juliette FLEURY-SKOURI

Retard psychomoteur : quand évoquer une pathologie mitochondriale ? 6

Marlène RIO, Pascale DE LONLAY, Arnold MUNNICH

4^e Congrès francophone pédiatrique de pneumologie et d'allergologie

• L'asthme sévère et la tuberculose au CFP'A 10

Jacques de BUC

Bilan de la vaccination anti-pneumococcique en 2008 15

Laurent SICSIC - entretien avec le Pr Catherine WEIL-OLIVIER

Pédiatrie Pratique vous souhaite de bonnes fêtes de fin d'année et vous attend très nombreux aux :

13^e RENCONTRES PÉDIATRIE PRATIQUE

Vendredi 23 & Samedi 24 Janvier 2009

Palais des Congrès de Paris Niveau 3
2, Place de la Porte Maillot
75017 Paris

www.pediatrie-pratique.com



exclusivement clinique, ne justifie pas de bilan particulier lorsque les diagnostics différentiels peuvent être facilement écartés. Leur traitement et leur suivi sont simples, y compris dans le cas de récurrences, et la distinction semble aujourd'hui bien faite entre leur répétition et le risque d'épilepsie ultérieure. Ainsi, leur surveillance à domicile correspond à une attitude médicale adaptée au contexte, dans un contexte familial qui le permet.

suite page 3

Médicament et innovation thérapeutique

suite de la page 1

De façon très schématique cela signifie en termes d'efficacité que celle du médicament est supérieure à celle du placebo et non inférieure à celle du médicament de référence (s'il en existe), et en termes de tolérance que les études de sécurité précliniques et cliniques n'ont pas mis en évidence de problème majeur. La discussion du dossier d'AMM, qui se termine pour le prescripteur par un avis peu informatif (AMM oui ou non), a lieu le plus souvent à l'Agence européenne du médicament (EMA). Elle est désormais disponible (en anglais) sur le site de cette agence

ce qui permet à celui qui souhaite mieux s'informer de prendre connaissance des rubriques qui l'intéressent (efficacité, tolérance, conclusions, etc.). Cependant, il manque au prescripteur la quantité d'effet du médicament et sa place par rapport à ses alternatives, or ce sont ces deux éléments qui traduisent le degré d'innovation du médicament.

Degré d'innovation d'un médicament : rôle de la Haute Autorité de Santé

Pour prescrire le meilleur médicament pour un malade donné, donc de ne pas lui faire perdre de chance, il faut connaître :

- la « quantité d'effet » du médicament. Ainsi par exemple, être supérieur au placebo pour réduire les infections à VRS est certes important mais l'importance de cette réduction l'est plus encore ;
- les performances du médicament (en particulier sa « quantité d'effet » par rapport à ses alternatives ;
- la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Ainsi, la mise à disposition de ce médicament a-t-elle conduit à de nouvelles recommandations ou à une actualisation des recommandations plus anciennes ?

Il est bien évident que si ces informations ne sont fournies que par les différents canaux du laboratoire, leur objectivité sera fragile. Ces informations sont donc établies par les autorités de santé, dont on connaît les qualités de communication. La Haute Autorité de Santé (HAS), via sa Commission de transparence, établit le degré d'innovation à l'occasion des demandes d'inscription des nouveaux médicaments à la Sécurité sociale et aux collectivités, indispensables pour la plupart des fabricants pour mettre sur le marché un médicament doté d'une AMM. La Commission de la transparence est composée de 20 membres nommés « titulaires » dont 19 médecins (cliniciens en majorité) et un pharmacien ayant voix délibérative, nommés pour 3 ans. Huit autres membres « de

droit » n'ont qu'une voix consultative (DSS, DGS, DHOS, Afssaps, LEEM). La Commission s'entoure également de l'avis de plusieurs experts de la pathologie cible du médicament, dont elle s'assure auparavant qu'ils n'ont pas de conflits d'intérêts susceptibles d'influencer leur jugement.

Un nouveau médicament n'est pas forcément innovant.

Les avis de la Commission de transparence, basés sur une évaluation scientifique, sont un atout majeur pour le prescripteur puisqu'ils comportent les éléments dont il a besoin (quantité d'effet, performances par rapport à ses alternatives, place dans la stratégie thérapeutique). C'est pour cela qu'ils sont disponibles sur le site de la HAS

et que la visite médicale doit la distribuer à chaque présentation du médicament (article R 5047-3 code de la Santé publique 1987). Force est pourtant de constater que cette information est peu connue et peu consultée et qu'elle n'est mise en avant que lorsque l'avis est bon. Ces avis précisent successivement les médicaments comparables, l'analyse des données disponibles, avant d'émettre une conclusion sur quatre points essentiels que sont le service médical rendu (SMR), l'amélioration du SMR (ASMR), la place dans la stratégie thérapeutique et enfin la population cible du médicament.

Le service médical rendu (SMR) prend en compte le niveau d'efficacité, le rapport bénéfice/risque du médicament, les autres thérapies disponibles, la nature et la gravité de la pathologie visée, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament et enfin l'intérêt pour la santé publique (ISP) du médicament. Le SMR sera jugé « important, modéré ou faible » ou « insuffisant » avec, à la clé, un remboursement par la Sécurité sociale de 65 %, 35 % et 0 % respectivement. À titre d'exemple, en 2006, sur 456 médicaments vus en première inscription au remboursement de la Sécurité sociale, 86 % ont un SMR jugé « important », 9 % un SMR « modéré ou faible » et 3 % un SMR « insuffisant ».

Ne pas confondre SMR et ASMR

Le SMR est une évaluation « dans l'absolu » des performances d'un médicament. L'ASMR est une évaluation « relative » des performances d'un médicament par rapport aux thérapeutiques existantes. Une ASMR basse peut parfaitement être attribuée à un médicament ayant un SMR élevé. Toutes ces informations sont disponibles sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr/>

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) précise (à condition que le SMR ne soit

pas insuffisant) ce qu'apporte le médicament par rapport à ses alternatives. Ainsi, un médicament peut avoir un SMR « important » mais ne rien apporter de plus par rapport aux alternatives. Cette évaluation repose sur une comparaison, le plus souvent indirecte, avec les alternatives (l'avis de la Commission de la transparence étant demandé très vite après l'AMM, le dossier est quasiment identique). L'amélioration est donc jugée sur la quantité d'effet (on ne s'intéresse plus à savoir si le médicament est ou non efficace, mais de combien il est efficace, ce qui est une notion qui n'est pas couramment utilisée dans la décision de prescription) et sur la comparaison de cette quantité d'effet par rapport à celle de ses comparateurs. Ainsi, un médicament peut baisser la mortalité (de 12 % à 9 %) de façon statistiquement significative mais sa quantité d'effet est minime (3 %) et peut être du même ordre que celle des comparateurs. L'ASMR est jugée en 5 niveaux :

- niveau I « progrès thérapeutique majeur » ;
 - niveau II « amélioration importante » ;
 - niveau III « amélioration modérée » ;
 - niveau IV « amélioration mineure » ;
 - niveau V « absence d'amélioration ».
- La Commission peut attribuer à une spécialité un « partage d'ASMR » avec une autre spécialité pour laquelle elle a rendu un avis datant de moins de 3 ans dans la même indication et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe. À titre d'exemple, en 2006, sur les 417 médicaments vus en première inscription, moins de 1 % avait une ASMR de niveau I, 2,3 % une ASMR de niveau II, 3,3 % une ASMR de niveau III, 2,8 % une ASMR de niveau IV et 91 % ont une ASMR de niveau V.

En 2006, sur les 417 médicaments vus en première inscription, 91 % ont une ASMR de niveau V.

Un nouvel SMR et une nouvelle ASMR sont établis à nouveau si le médicament a une nouvelle indication. L'ASMR est exprimée par rapport à autre chose qui est soit un médicament, soit la prise en charge habituelle de la maladie dans lequel le médicament est indiqué. Le plus souvent, il est précisé en quoi il y a une éventuelle amélioration (tolérance, efficacité...).

Suivi et projections. Outre la détermination du SMR et de l'ASMR, la Commission de transparence précise les modalités prévisibles d'utilisation du médicament et estime le nombre de patients relevant de cette indication, c'est-à-dire la population cible du médicament. Elle précise également la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et est habilitée à demander des études « post-AMM », faites dans la vraie vie, nécessaires à la

réévaluation 5 ans plus tard. En effet, l'ASMR est un pari et il doit se confirmer dans la vraie vie et au cours de sa réévaluation 5 ans plus tard.

Degré d'innovation des médicaments destinés aux enfants

Nous avons analysé les avis émis par la Commission de transparence entre janvier 2006 et décembre 2007 sur les médicaments ayant obtenu une AMM en pédiatrie en séparant les nouveaux médicaments et les extensions d'indication (nouvelle indication ou indication adulte étendue aux enfants).

ASMR I. Aucun médicament n'a été jugé comme un progrès thérapeutique majeur.

ASMR II. En revanche, 9 médicaments ont été jugés comme un progrès important. Parmi les 5 nouveaux médicaments pédiatriques, on trouve 4 médicaments visant une maladie orpheline avec ASMR II :

- le succimer dans les intoxications par le plomb et le mercure ;
 - l'alpha alglucosidase dans la maladie de pompe ;
 - l'idursulfase dans la mucopolysaccharidose de type II ou syndrome de Hunter ;
 - la nitisinone dans la tyrosinémie héréditaire de type 1.
- On trouve également la clofarabine, indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pour les patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement. Parmi les extensions d'indication, 2 sont des indications nouvelles :

- la fraction phospholipidique extraite de poumon de porc, chez les prématurés à haut risque de présenter un syndrome de détresse respiratoire ;
 - un méthotrexate, dans l'arthrite juvénile idiopathique sévère si les AINS sont insuffisants.
- Deux médicaments ont vu leur indication adulte étendue aux enfants : le busulfan en conditionnement à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques ; le fluconazole dans les candidoses.

Parmi les 5 nouveaux médicaments pédiatriques 2006-07 avec ASMR II, 4 visent une maladie orpheline.

ASMR III. Douze médicaments ont apporté un progrès thérapeutique modéré. Parmi eux, 3 nouveaux médicaments : la gal-sulfase dans la mucopolysaccharidose de type VI ; le vaccin Papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18, dans la prévention des dysplasies de haut grade du col de l'utérus, des cancers du col, des dysplasies de haut grade de la vulve et des verrues génitales externes dus aux papillomavirus humains du vaccin ; le stiripental, dans les convulsions tonico-

niques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, insuffisamment contrôlés par l'association VPA/clobazam.

Il y a eu 9 extensions d'indication, dont 4 sont des indications nouvelles : le lévétiracétam dans les crises myocloniques de l'adolescent à partir de 12 ans ; l'hexacétonide triamcinolone 2 % intrarticulaire dans l'arthrite juvénile idiopathique ; l'urokinase, dans la restauration de la perméabilité des cathéters veineux ; le tacrolimus, dans la prévention du rejet après transplantation cardiaque. Cinq médicaments ont vu leur indication adulte étendue aux enfants : le lévétiracétam dans les crises partielles d'épilepsie avec ou sans généralisation secondaire ; l'ondansétron en prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires et induits par la chimiothérapie cytotoxique ; l'interféron $\alpha 2b$ et la ribavirine dans l'hépatite C chronique.

ASMR IV. Cinq médicaments ont été jugés comme un progrès modeste par rapport aux médicaments existants (2 nouveaux médicaments et 3 extensions d'indication).

ASMR V. Enfin, 25 médicaments n'apportent pas d'amélioration par rapport aux médicaments existants (16 nouveaux médicaments et 9 extensions d'indication).

Toutes ces informations sont disponibles sur le site de la HAS : <http://www.has-sante.fr/> dans le menu « Toutes nos publications » « Avis sur les médicaments ».

Conclusion

Le degré d'innovation d'un médicament est indispensable à connaître pour ne pas faire perdre de chance au patient. Cette information, liée à la « quantité d'effet » du médicament et à sa performance par rapport à ses alternatives, n'est pas fournie lors de l'attribution de l'AMM. Elle est disponible dans les avis de la Commission de transparence de la HAS sous la forme d'un pari sur le service médical attendu rendu par ce médicament. Les innovations sont rares puisqu'en 2 ans aucun médicament n'a été jugé comme un progrès thérapeutique majeur en pédiatrie mais 9 comme un progrès important et 10 comme un progrès modéré.

Points forts

- Pour la prescription optimale d'un médicament, le médecin a besoin de connaître son degré d'innovation.
- L'AMM ne signifie pas innovation.
- L'innovation est liée à la « quantité d'effet » du médicament et à sa performance par rapport à ses alternatives.
- L'attribution du degré d'innovation est faite de façon indépendante du laboratoire par la Commission de Transparence de la HAS.
- Ne pas confondre SMR et ASMR (voir encadré).