



**HAL**  
open science

# Les essais cliniques pédiatriques : de la théorie à la réalité du terrain

Christelle Back

► **To cite this version:**

Christelle Back. Les essais cliniques pédiatriques : de la théorie à la réalité du terrain. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01770608

**HAL Id: hal-01770608**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770608>**

Submitted on 4 Apr 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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
2012**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 septembre 2012, sur un sujet dédié à :

**LES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES :  
DE LA THEORIE A LA REALITE DU TERRAIN**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Christelle BACK**

née le 02 mars 1979 à METZ (57)

**Membres du Jury**

Président : Mme Francine PAULUS, MCU, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : Mme Christine GEILLER, Docteur en Pharmacie, Directeur de la Recherche Clinique et des Innovations des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Mme Béatrice DEMORE, MCU-PH, Faculté de Pharmacie et CHU de Nancy

Dr Isabelle LACREUSE, Chirurgien - MCU-PH, des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2011-2012**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Bertrand RIHN

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Jean-Yves JOUZEAU

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Francine PAULUS

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement**

Jean-Michel SIMON

**Pharmaceutique Hospitalier :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Bertrand RIHN

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANT HONORAIRE**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☒	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☒	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
<b>PROFESSEUR AGREGÉ</b>		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

☒ En attente de nomination

\* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# **SERMENT DES APOTHICAIRES**



**J**e jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **REMERCIEMENTS**

**A Madame Christine GEILLER,**

*Directeur de thèse*

*Directeur de la Recherche Clinique et des Innovations aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.*

*Madame Geiller, je tiens à vous remercier très sincèrement pour avoir accepté de reprendre la direction de ma thèse en fin de parcours et de m'avoir convaincue de ne pas abandonner. Vous avez réussi à me remettre sur les rails et soutenue jusqu'au bout. Merci pour votre confiance sur ce travail, pour votre disponibilité ainsi que pour votre relecture attentionnée et vos remarques pertinentes.*

**A Madame Francine PAULUS,**

*Présidente du Jury*

*Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nancy*

*Madame Le Doyen, je souhaite vous remercier de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury, me permettant ainsi de soutenir ma thèse. Ce travail constitue pour moi le point final de mes études, dont je suis fière.*

**A Madame Béatrice DEMORE,**

*Membre du Jury*

*Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier à la pharmacie du CHU de Brabois.*

*Madame Demoré, recevez mes plus sincères remerciements pour m'avoir aidée à débloquent la dernière partie de ce sujet. Grâce à votre expertise dans le domaine des essais cliniques ainsi que dans l'encadrement de thèses, vous m'avez apporté des conseils précieux qui m'ont aidée à persévérer et à terminer la rédaction de ce travail. Votre soutien, votre dynamisme et votre disponibilité m'ont remotivée.*

**A Madame Isabelle LACREUSE,**

*Membre du Jury*

*Maître de Conférence des Universités et Praticien Hospitalier dans le service de chirurgie pédiatrique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*

*Isabelle, je tiens à te remercier de tout cœur d'avoir accepté de juger cette thèse. Notre collaboration professionnelle m'a permis de croiser ton chemin et de constater à quel point la motivation, la rigueur et la bienveillance dont tu fais preuve sont des qualités essentielles pour être investigateur d'essai clinique.*

**A Monsieur Yves ALEMBIK,**

*Pédiatre libéral et Praticien Hospitalier dans le service de génétique médicale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*

*Dr Alembik, je tiens à vous remercier pour votre appui lors de la diffusion du questionnaire et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Merci également pour votre écoute et votre gentillesse à l'égard de Thomas comme de ma thèse.*

**A Julien GODET,**

*Pharmacien, Assistant Hospitalo-Universitaire dans le Département de Santé Publique - secteur Biostatistiques et Méthodologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*

*Merci Julien pour ton investissement à l'analyse statistique des données. Grâce à ton appui statistique, je suis fière de présenter des résultats fiables et valorisés.*

***A Monsieur Pierre LABRUDE,***

*Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy*

*Merci Professeur Labrude d'avoir pris le temps de m'écouter et de comprendre ma problématique « d'enlisement ». Votre encadrement et votre aiguillage ont été capitaux pour m'orienter vers une finalisation sereine mais certaine de mon diplôme.*

***En mémoire de Madame Anne-Marie BATT,***

*Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy*

*Merci Madame Batt d'avoir initié ce travail de thèse avec moi ainsi que pour votre écoute et votre gentillesse.*

*Les quelques lignes de remerciements suivantes sont dénouées de toute notion de rigueur que peuvent représenter un travail de thèse afin que chaque personne puisse recevoir ma plus sincère reconnaissance, avec les mots et le style qui me caractérisent.*

***A mes collègues de travail,***

*Merci pour vos encouragements, votre sympathie et votre soutien ! Myriam, merci pour ton aide précieuse à la relecture du questionnaire et à sa diffusion dans les services de pédiatrie. Merci Tiffany pour tes mains expertes qui m'ont fait gagner un temps précieux dans la mise en forme finale de ce document. Votre gentillesse et votre disponibilité à toutes les deux m'ont beaucoup touchée.*

***A Yoann,***

*Merci Yoann pour ta relecture, tes corrections pertinentes et pour ton œil externe !*

***A mes ami(e)s,***

*Juliane, Hélène, Elisabeth, Marie-Reine, Cécile, Elise, Fatiha, Sébastien, Elisabeth, Anne-Sophie, Evelyne, Laura, Chloé,...Merci à vous tous pour votre appui et vos encouragements qui ont jalonné ces quelques années de ma vie et apporté du réconfort dans les moments de doute.*

***A Cécile GALICHET,***

*Marraine de ce « bébé »... Cette « grossesse » qui a duré 7 ans a été ponctuée de moments de doutes, de joie, de démotivation et d'espoir, et tu as toujours été là. Première sur le front et fidèle jusqu'au bout, tu n'as jamais cessé de croire en moi. Tu as su mettre les mots et le ton qu'il fallait pour me valoriser. Tes idées, tes conseils clairs, ta relecture avisée, ton sourire et ta générosité font de toi une conservatrice en bibliothèque merveilleuse et une meilleure amie pour la vie. Merci...*

***A ma tante Martine OSTWALD,***

*Infirmière diplômée d'état dans le service de réanimation néonatale*

*Merci Martine pour l'accueil chaleureux que tu m'a réservé dans ton service. Merci d'avoir pris le temps de m'expliquer les difficultés du terrain par des exemples concrets. Grâce à toi, j'ai réellement pris conscience de l'intérêt de mon travail et ressenti le besoin de faire avancer les choses pour nos enfants...*

**A mes grands-parents,**

*Merci de m'avoir stimulée durant toutes ces années et d'avoir été là pour moi.*

**A mes parents,**

*Les mots me manquent pour vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre amour, votre bienveillance, votre soutien et vos encouragements durant mes études, toujours dans le respect de mes besoins et de mon bien-être.*

*Maman, tu as toujours cru en moi et été fière de mon parcours. Grâce à ta confiance, ta quiétude et tes paroles rassurantes tu as su m'apaiser lors des périodes difficiles et me remotiver. Tu seras toujours pour moi un modèle de sérénité et de perfection ainsi qu'une mère merveilleuse.*

*Papa, c'est grâce à toi que je me suis orientée vers ces études de pharmacie qui font de moi un pharmacien pleinement épanoui dans la recherche clinique. Ton intelligence intuitive et tes critiques constructives m'ont aidée à prendre du recul et à m'accepter telle que je suis. Tu seras toujours pour moi un modèle de réussite professionnelle et un père extraordinaire.*

**A Régis,**

*Merci petit frère pour ta participation singulière mais sincère à ce travail ! Tu as toujours su trouver les « bons mots » pour soigner mes « petits maux » liés à cette « thèse » chronique. Grâce à ton « soutien thérapeutique » de longue durée, je suis enfin guérie !*

*Ta présence, ton humour, ton écoute et ton affection ont été des points clés à la réussite de mes études et à mon équilibre.*

**A Thomas**

*Merci mon petit garçon d'avoir si gentiment patienté lors des quelques heures passées à clôturer ce travail. Ta présence à mes côtés m'a donné la force de mettre rapidement un terme à mes études pour profiter pleinement de mon nouveau bonheur.*

**A Vincent,**

*Merci Vincent pour ta lecture critique et tes conseils avisés sur l'interprétation des résultats. Ta manipulation des chiffres et ton intelligence d'analyse m'ont énormément apporté.*

*Ton amour sans faille, ta présence et ta patience à mes côtés ont été des moteurs indispensables pour ne pas abandonner. Reçois ici le témoignage sincère de mon amour.*

*Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes que j'aurais pu oublier et qui de près ou de loin ont contribué à la concrétisation de cette thèse de doctorat.*

# SOMMAIRE

<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>PARTIE I : L'ENFANT ET « SES » MEDICAMENTS .....</b>	<b>11</b>
<b>I. L'ENFANT : UN MODÈLE PHYSIOLOGIQUE BIEN PARTICULIER</b>	<b>11</b>
<b><i>I.1. Particularités pharmacocinétiques.....</i></b>	<b>11</b>
<i>I.1.1. Impact sur l'absorption (ou résorption) (3-5).....</i>	<i>12</i>
<i>I.1.2. Impact sur la distribution (3-5).....</i>	<i>13</i>
<i>I.1.3. Impact sur le métabolisme (3-5).....</i>	<i>14</i>
<i>I.1.4. Impact sur l'élimination (3-5).....</i>	<i>15</i>
<b><i>I.2. Particularités pharmacodynamiques .....</i></b>	<b>16</b>
<b>II. L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE AU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES .....</b>	<b>16</b>
<b><i>II.1. La rentabilité financière : le frein principal.....</i></b>	<b>17</b>
<b><i>II.2. Raisons éthiques et morales.....</i></b>	<b>17</b>
<b><i>II.3. Essais cliniques spécifiques .....</i></b>	<b>20</b>
<b>III. MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES : LE BILAN .....</b>	<b>20</b>
<b><i>III.1. Les médicaments pédiatriques disponibles en France.....</i></b>	<b>20</b>
<b><i>III.2. Les classes médicamenteuses pédiatriques en déficit en France..</i></b>	<b>22</b>
<b>IV. CONSÉQUENCES DE L'ABSENCE DE MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES ADAPTÉS .....</b>	<b>23</b>
<b><i>IV.1. Prescription hors ou sans AMM .....</i></b>	<b>23</b>
<i>IV.1.1. Prescription hors AMM.....</i>	<i>23</i>
<i>IV.1.2. Prescription sans AMM.....</i>	<i>25</i>
<b><i>IV.2. Erreurs et mésusages.....</i></b>	<b>26</b>
<i>IV.2.1. Lors de la prescription .....</i>	<i>26</i>
<i>IV.2.2. Lors de la dispensation.....</i>	<i>30</i>

IV.2.3. Lors de la préparation du médicament.....	32
IV.2.4. Lors de l'administration.....	35
<b>IV.3. L'impact sur la santé de l'enfant.....</b>	<b>36</b>
<b>IV.4. Conséquences juridiques.....</b>	<b>38</b>
<b>IV.5. Conséquences financières.....</b>	<b>39</b>
IV.5.1. Le gaspillage lié à la préparation des doses .....	39
IV.5.2. Prescription hors AMM et remboursement .....	40
IV.5.3. Perte de temps, perte d'argent .....	41
<b>IV.6. Conséquences sociales et psychologiques .....</b>	<b>42</b>

## **PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : LA THEORIE....44**

### **I. BILAN DES ESSAIS CLINIQUES PÉDIATRIQUES EN FRANCE ..... 45**

<b>I.1. Quels chiffres ? .....</b>	<b>45</b>
<b>I.2. Quel promoteur ?.....</b>	<b>46</b>
<b>I.3. Quels types d'essais (domaines thérapeutiques et phases) ? .....</b>	<b>46</b>

### **II. PARTICULARITÉS RÉGLEMENTAIRES ET ÉTHIQUES ..... 49**

<b>II.1. Particularités réglementaires .....</b>	<b>49</b>
II.1.1. Sur le plan international.....	49
II.1.2. En France.....	52
<b>II.2. Particularités éthiques.....</b>	<b>53</b>
II.2.1. La balance bénéfice-risque.....	53
II.2.2. L'information et le consentement.....	54
II.2.3. La place du Comité de Protection des Personnes (CPP).....	57

### **III. PARTICULARITÉS DE MISE EN ŒUVRE ET DE SUIVI ..... 58**

<b>III.1. La conception d'un protocole.....</b>	<b>58</b>
III.1.1. Choix du type d'étude.....	58
III.1.2. Le design et les méthodes statistiques .....	59
III.1.2.1. Critères d'inclusion/exclusion.....	60
III.1.2.2. Contrôle .....	61
III.1.2.3. Randomisation.....	61
III.1.2.4. Mise en « aveugle » .....	61
III.1.2.5. Plan expérimental.....	62
III.1.2.6. Choix de la méthode statistique .....	62
III.1.3. Méthodes d'évaluation, examens et traitements.....	63
III.1.4. Pharmacovigilance .....	64
<b>III.2. Particularités techniques .....</b>	<b>65</b>
III.2.1. Le temps .....	65
III.2.2. Le matériel et les centres.....	67
III.2.3. Le personnel qualifié.....	67
<b>III.3. Particularités économiques.....</b>	<b>69</b>

III.3.1. Le coût d'un essai.....	69
III.3.2. Les financements .....	70
III.3.2.1. Les fonds.....	70
III.3.2.2. Les récompenses .....	71
<b>III.4. Particularités administratives.....</b>	<b>72</b>
III.4.1. Au CPP.....	72
III.4.2. A l'ANSM .....	72
III.4.3. A l'EMA.....	73
<b>PARTIE III : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : LA PRATIQUE - ENQUETE REALISEE AUPRES DE PEDIATRES.....</b>	<b>76</b>
<b>I. DESCRIPTION DE L'ENQUÊTE ET MÉTHODOLOGIE .....</b>	<b>76</b>
I.1. Objectif.....	76
I.2. Le questionnaire .....	77
I.3. La population cible.....	77
I.4. Diffusion et récupération .....	78
I.5. Analyse.....	79
<b>II. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS .....</b>	<b>81</b>
II.1. Description des réponses .....	81
II.2. Exclusion de questionnaires.....	82
II.3. Limites du questionnaire .....	83
II.4. Point sur la pratique des essais .....	84
II.5. Point sur la formation et la communication .....	95
II.6. Point sur la perception des essais .....	106
<b>III. DISCUSSION GÉNÉRALE : QUELS AXES D'AMÉLIORATION ?</b>	<b>118</b>
III.1. Formation .....	118
III.2. Communication .....	120
III.3. Moyens techniques .....	121
III.4. Parents .....	124
III.5. Booster la recherche .....	125
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>131</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>138</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AAP : American Academy of Pediatrics

AFCRO : Association française des CRO

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

CENGePS : Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CIC-p : Centre d'Investigation Clinique pédiatrique

CNCCPP : Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRO : Contract Organization Research

CUS : Communauté Urbaine de Strasbourg

DCI : Dénomination Commune Internationale

DIU-FIEC : Diplôme Inter-Universitaire de Formation des Investigateurs aux Essais

## Cliniques

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins du Ministère de la Santé

DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et des Innovations

EI : Evènement Indésirable

EIM : Effets Indésirables Médicamenteux

EIG : Evènement Indésirable Grave

EMA : European Medicines Agency

enpr-EMA : European Network of Paediatric Research at the European Medicines

EUDRACT : European Clinical Trials Database

FDA : Food and Drug Administration

GPBR : Groupement des Pédiatres du Bas-Rhin

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

ICH : International Conference of Harmonisation

IdEx : Initiative d'Excellence

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

IHU : Institut Hospitalo-Universitaire

INCA : Institut National du Cancer

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LEEM : LEs Entreprises du Médicament

MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MCU : Maître de Conférence des Universités

NR : Non Remboursé

PDCO : Paediatric Committee

PH : Praticien Hospitalier

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PIP : Pediatric Investigation Plan ou Plan d'Investigation Pédiatrique

PUI : Pharmacies à Usage Intérieur

PUMA : Paediatric-Use Marketing Authorization

PU-PH : Praticien Hospitalier Professeur des Universités

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIPPS : Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé

SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

TEC : Technicien d'Etude Clinique

UDS : Université de Strasbourg

URC : Unité de Recherche Clinique

## **LISTE DES FIGURES**

Figure n°1 : Répartition du nombre d'essais cliniques chez les moins de 18 ans dans le monde - site clinicaltrials.gov - 18/01/2011

Figure n°2 : Répartition du nombre d'essais cliniques chez les moins de 18 ans en Europe - site clinicaltrials.gov - 18/01/2011.

Figure n°3: Répartition par phase des essais interventionnels chez les moins de 18 ans en France - site clinicaltrials.gov - 18/01/2011

Figure n°4: Répartition des questionnaires obtenus en fonction du lieu d'exercice

Figure n°5 : Taux de propositions d'un essai clinique

Figure n°6 : Fréquence de propositions d'un essai clinique

Figure n°7 : Types d'essais cliniques réalisés

Figure n°8 : Origine des essais cliniques réalisés

Figure n°9 : Formation/sensibilisation des pédiatres aux essais cliniques depuis les 5 dernières années

Figure n°10 : Principale source d'informations en matière de recherche clinique

Figure n°11 : Niveau de formation aux essais cliniques (réglementaire et pratique)

Figure n° 12 : Pourcentage de pédiatres désirant être davantage formés et/ou sensibilisés

Figure n°13 : Attitude la plus fréquente des parents

Figure n°14 : Principal obstacle pour les parents à l'inclusion de leur(s) enfant(s)

Figure n°15 : Principaux freins à la conduite d'un essai clinique pédiatrique

Figure n°16 : Pourcentage de pédiatres acceptant la participation de leur enfant à un essai clinique

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau n°1 : Caractéristiques de résorption chez l'enfant en fonction de la voie d'administration

## **INTRODUCTION**

Les polémiques sur l'efficacité et la tolérance de certains médicaments destinés aux adultes ne cessent de s'accumuler dans la presse ces dernières années alors que l'enfant semble relativement peu concerné par ce débat, touchant la validation d'un médicament. Cette absence de débat est d'autant plus alarmante qu'il existe peu de spécialités pédiatriques à forme galénique et dosage adaptés ou de molécules ayant une indication pédiatrique validée (les seules disponibles étant destinées au traitement des maladies infantiles habituelles). Aussi, pour pouvoir traiter des pathologies sévères ou rares, des médicaments de l'adulte sont administrés régulièrement en pédiatrie alors qu'ils n'ont pas (ou peu) fait l'objet d'études cliniques d'efficacité et de sécurité chez les mineurs. Par conséquent, des médicaments sont régulièrement contre-indiqués ou déconseillés dans certaines tranches d'âges suite à l'observation d'effets indésirables (parfois graves) ou de mise en doute de leur intérêt thérapeutique par les autorités de santé.

Les spécificités physiologiques de l'enfant ainsi que les particularités éthiques, techniques et financières de mise en œuvre de protocoles d'études chez les mineurs, ont longtemps isolé la pédiatrie de la recherche clinique industrielle ou institutionnelle.

Afin de réduire les inégalités constatées face à l'arsenal médicamenteux disponible chez l'adulte, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que les agences internationales (EMA, FDA) se mobilisent depuis près de vingt ans pour promouvoir les essais pédiatriques.

De nombreuses mesures ont donc été proposées pour encadrer et intensifier la recherche clinique : bonnes pratiques, lois françaises, règlements européens, recommandations, propositions de financement.

### **Ces efforts menés sont-ils visibles sur le terrain ?**

Afin de répondre à cette question, nous avons conduit une enquête auprès des pédiatres, acteurs de santé directement concernés par ce sujet. Ainsi, un questionnaire a été diffusé à des pédiatres du CHRU de Strasbourg et auprès de cabinets libéraux de la Communauté

Urbaine de Strasbourg. L'objectif de ce questionnaire était de réaliser un état des lieux des pratiques courantes sur le terrain : activité de recherche, niveau de formation et sensibilisation ainsi que la perception des pédiatres en matière d'essais cliniques.

Dans cette thèse, nous exposerons dans une première partie les raisons et les conséquences de l'absence de médicaments pédiatriques adaptés. Dans une seconde partie, nous détaillerons les particularités des essais cliniques pédiatriques ainsi que les efforts conduits jusqu'aujourd'hui. Enfin, la troisième partie présentera les résultats de l'enquête afin de répondre au questionnement principal et proposer des voies d'amélioration.

# **PARTIE I : L'ENFANT ET « SES » MEDICAMENTS**

## **I. L'enfant : un modèle physiologique bien particulier**

Durant des siècles, les posologies pour l'enfant furent calculées par extrapolation des doses connues chez l'adulte, permettant de soigner de nombreux patients mais conduisant également à de nombreux accidents thérapeutiques parfois très graves. Claude Bernard, Edouard Claparède et bien d'autres médecins finirent par réfuter cette théorie en affirmant que « l'enfant n'est pas un adulte en miniature » (1,2).

En effet, l'enfant est un organisme en développement dont les transformations physiologiques au cours de la croissance modifient le devenir de nombreux médicaments dans l'organisme (pharmacocinétique) et la réponse à certains médicaments (pharmacodynamie) (3).

### **I.1. Particularités pharmacocinétiques**

Chaque médicament qui est administré chez l'homme subit différentes étapes de transformation jusqu'à son élimination de l'organisme. Selon le degré de maturité des organes, ces étapes sont plus ou moins longues et plus ou moins correctement réalisées.

Ainsi, lorsqu'on administre une dose de médicament chez l'enfant (adaptée en fonction de son poids ou de son âge), on ne retrouve pas les mêmes concentrations plasmatiques moyennes à l'équilibre que celles de l'adulte (4).

C'est la raison pour laquelle on distingue en pédiatrie cinq tranches d'âge entre la naissance et la 15<sup>ème</sup> année, qui correspondent toutes à des **étapes de maturation physiologiques bien distinctes** (3) :

- la période néonatale (nouveau-né) qui correspond au premier mois de la vie ;
- la période du nourrisson qui va du 2<sup>ème</sup> mois au 24<sup>ème</sup> mois ;
- la période de la première enfance qui va de la 2<sup>ème</sup> à la 6<sup>ème</sup> année ;
- la période de la deuxième enfance qui va de la 6<sup>ème</sup> à la 12<sup>ème</sup> année ;
- l'adolescence qui va de la 12<sup>ème</sup> à la 15<sup>ème</sup> année.

La prématurité correspond, elle, à une période d'extrême fragilité qui va de la naissance à la 36<sup>ème</sup> semaine après la conception.

A chacune de ces tranches de vie correspond une qualité d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination du médicament pouvant provoquer au final un effet thérapeutique insuffisant ou une toxicité.

### ***1.1.1. Impact sur l'absorption (ou résorption) (3-5)***

Le degré de résorption varie selon la voie d'administration et, de manière liée, selon les caractéristiques physiologiques de l'enfant à ses différents âges :

Tableau n°1 : Caractéristiques de résorption chez l'enfant en fonction de la voie d'administration

<b>Voie d'administration</b>	<b>Caractéristiques de résorption chez l'enfant</b>
Voie orale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- l'hypochlorhydrie et la vitesse de vidange gastrique sont réduites chez le nouveau-né, provoquant une diminution de la vitesse et du degré de résorption intestinale ;</li> <li>- la vitesse de résorption intestinale est diminuée chez le nouveau-né, conduisant à une diminution de la concentration maximale attendue et à un retard de la concentration plasmatique maximale ;</li> <li>- la vitesse de synthèse et la taille du pool des acides biliaires sont réduites chez le nouveau-né, provoquant une moindre résorption des médicaments liposolubles (ex : vitamine D) ;</li> <li>- la colonisation bactérienne du tube digestif est limitée conduisant à une diminution de l'hydrolyse des dérivés conjugués des médicaments excrétés par la bile.</li> </ul>
Voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bonne résorption des suppositoires mais aléatoire (fonction du degré de remplissage de l'ampoule rectale) ;</li> <li>- pas d'influence de l'âge et de la maturation sur cette voie ;</li> <li>- peut être utilisée quand voie orale non envisageable.</li> </ul>

Voie intramusculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- résorption plus faible chez le nouveau-né et nourrisson car dépendante du flux sanguin au niveau des muscles, de la masse musculaire (faible), des pathologies sous-jacentes, de l'immobilité ;</li> <li>- risque de rétraction musculaire et voie très douloureuse.</li> </ul>
Voie intraveineuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- résorption maximale mais problème du petit calibre des veines et des faibles volumes à manipuler.</li> </ul>
Voie cutanée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- résorption supérieure chez les nouveau-nés et nourrissons par rapport à celle de l'adulte en raison du rapport élevé de la surface cutanée / au poids du corps, de l'augmentation de l'hydratation de la couche cornée et de la finesse de la couche cornée de l'épiderme chez le nouveau-né prématuré</li> <li>- résorption variant avec l'âge ;</li> <li>- risque de passage systémique si application de trop grandes quantités sur une surface corporelle importante, ou d'un pansement occlusif ou d'une répétition abusive.</li> </ul>

Il est important de souligner que cette absorption peut aussi être influencée par l'alimentation, par certaines pathologies concomitantes ou par la co-administration de médicaments accélérateurs ou ralentisseurs du transit.

Par conséquent, la dose et la forme galénique doivent être rigoureusement choisies pour obtenir la meilleure résorption possible.

### ***1.1.2. Impact sur la distribution (3–5)***

L'influence de l'immaturation physiologique sur la résorption des médicaments est toutefois minimale en comparaison à la distribution et à l'élimination.

Chez l'enfant, l'efficacité de la distribution de principes actifs dans l'organisme dépend essentiellement :

- de la taille des compartiments hydriques et lipidiques : la taille des compartiments hydriques et lipidiques influence la distribution des médicaments en fonction de leur plus ou moins grande hydrosolubilité ou liposolubilité. La taille relativement élevée des compartiments hydriques et adipeux chez l'enfant s'accompagne de volumes de distribution des médicaments plus élevés que chez l'adulte. En effet, l'eau totale de l'organisme représente 75 % du poids du corps du nouveau-né pour diminuer avec l'âge et atteindre vers 1 an la valeur de l'adulte (60 %). La graisse représente 15 % du poids du corps du nouveau-né, augmente jusqu'à 25 % vers 1 an, pour diminuer ensuite à 18 % vers 10 ans. Le volume de distribution (rapporté au poids) de certains médicaments est donc plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte expliquant la nécessité d'utilisation de doses de charge et/ou de doses unitaires (rapportées au poids) plus élevées que chez l'adulte ;
- de la liaison aux protéines : la fraction libre des médicaments dans le sang est plus importante chez le nouveau-né mais elle se régularise au cours de la première année de vie. Cette augmentation est liée à plusieurs phénomènes impliquant majoritairement l'albumine :
  - quantité plus faible dans le sang ;
  - diminution de son affinité de liaison pour certaines molécules ;
  - compétition avec la bilirubine ;
  - etc...

Ainsi, la sensibilité accrue des nouveau-nés à certains médicaments s'expliquerait par l'augmentation de leur fraction libre dans le sang. Pour exemple, certains ictères nucléaires seraient liés à un déplacement de la bilirubine de ses sites de liaison par des médicaments co-prescrits (ex : sulfamides).

La prescription de médicaments fortement liés à l'albumine (ex : sulfamides, ceftriaxone) doit donc être effectuée avec précaution en période néonatale.

### ***1.1.3. Impact sur le métabolisme (3-5)***

Le foie est le siège de la métabolisation de la plupart des médicaments dans l'organisme.

Etant immature durant les premières semaines de vie, il peut être à l'origine de nombreux accidents thérapeutiques.

La métabolisation (dégradation des molécules en métabolites) s'effectue en trois étapes successives. Ces étapes sont elles-mêmes caractérisées par différentes voies de métabolisation possibles dont la vitesse de maturation est variable avec l'âge :

- étape 1 : captation : la protéine Y responsable de cette étape est en quantité plus faible dans les 5 à 10 jours de la vie postnatale => clairance hépatique plus faible chez le nouveau-né provoquant une moindre dégradation donc une accumulation ;
- étape 2 : réaction de phase I (voies d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse) diminuées chez le jeune enfant => clairance hépatique plus faible ;
- étape 3 : réaction de phase II (voie de glucuroconjugaison, de sulfoconjugaison, d'acétylation, de méthylation ou de conjugaison avec le glutathion et le glycolle) diminuées chez le jeune enfant => clairance hépatique plus faible.

Certaines voies métaboliques sont matures dès la naissance (ex : sulfoconjugaison), d'autres sont plus importantes que chez l'adulte (ex : théophylline métabolisée chez le nouveau-né en caféine => transformation impossible chez l'adulte), certaines sont diminuées. La maturation des voies métaboliques se fait à des vitesses différentes.

Chez le prématuré et le nourrisson, le foie va être à l'origine de l'augmentation de la demi-vie plasmatique des médicaments métabolisés, provoquant une accumulation de ceux-ci et donc un risque de surdosage (ex : demi-vie du diazépam = 72h chez le prématuré, 31h chez le nouveau-né et 17h chez l'enfant et l'adulte) (5)

#### ***1.1.4. Impact sur l'élimination (3-5)***

Le rein est le principal organe d'excrétion des médicaments. Les mécanismes d'excrétion rénale ne sont pas matures à la naissance. L'élimination par filtration glomérulaire atteint le niveau adulte au cours du premier mois de vie, la sécrétion tubulaire au cours du second mois de vie. La fonction rénale atteint sa maturité adulte vers l'âge de deux ans. La diminution de

l'excrétion des médicaments implique souvent une dose moindre que chez l'adulte et une augmentation des intervalles entre les doses.

Il faut donc adapter et espacer durant cette période les doses de médicaments à élimination rénale importante (aminoglycosides, vancomycine, pénicilline, céphalosporines, digoxine, furosémide).

## **I.2. Particularités pharmacodynamiques**

L'action proprement dite d'un principe actif dans l'organisme est principalement dépendante de la maturité de l'organe cible. On constate notamment une variation du nombre de récepteurs ou une altération du couplage récepteur-effecteur.

Cette immaturité pharmacodynamique a des conséquences directes sur la réponse pharmacologique attendue. Elle peut conduire pour certains médicaments à une réponse plus faible, nécessitant d'augmenter la dose à administrer (ex : digoxine, terbutaline) (5).

Les phénomènes de maturation et de croissance impliquent également certains effets indésirables particuliers à l'enfant. Ils sont particulièrement sensibles au retard de croissance dû aux corticoïdes, à l'épaississement des os longs et à l'ossification des cartilages de conjugaison induit par les fluoroquinolones et rétinoïdes, à la dyschromie ou hypoplasie dentaire dû aux tétracyclines.(6).

Les médicaments pédiatriques sont par conséquent des médicaments à part entière interdisant une simple extrapolation des doses de l'adulte. Ils nécessitent au contraire des essais cliniques de pharmacocinétique et de pharmacodynamique afin de déterminer leur profil exact en termes d'efficacité et de tolérance.

## **II. L'industrie pharmaceutique face au développement des médicaments pédiatriques**

Compte-tenu de ses spécificités, l'enfant ne fait en général pas partie des stratégies

industrielles qui visent essentiellement des marchés lucratifs, d'accès facile et rapide dans le but de rentabiliser au mieux les investissements.

Le coût, les exigences éthiques et la technique s'érigent en véritables barrières au développement des thérapies pédiatriques.

## **II.1. La rentabilité financière : le frein principal**

Nul ne l'ignore, la conception d'un médicament, de sa découverte à sa commercialisation est longue et onéreuse.

De ce fait, les laboratoires restent réticents à financer des études de validation complémentaires d'un médicament adulte dans le seul but de l'adapter à l'enfant (dosage et forme galénique).

De plus, les maladies fréquentes de l'adulte ne touchent qu'un faible échantillon d'enfants (diabète, VIH en France...), défavorisant très largement l'équilibre bénéfice/investissement.

En revanche, les industriels se livrent une concurrence farouche pour le traitement de toutes les maladies ou troubles infantiles courants (diarrhée, infections ORL...). Dans ces pathologies, on relève en général une ou plusieurs spécialités pédiatriques adaptées.

Dès lors, nous comprenons bien que sans mesures financières incitatives, les laboratoires préfèrent réserver leur budget de recherche et développement aux molécules à indications prometteuses en termes de marché.

Concernant les nouveaux traitements (non spécifiquement pédiatriques), l'industrie pharmaceutique est désormais contrainte par les agences de santé de réaliser **un minimum d'essais cliniques** pour apporter les informations exigées en pédiatrie.

Pour autant, nos actuelles notices limitées aux avertissements « contre-indiqué », « déconseillé » ou « réservé à l'adulte » sont-elles amenées à être remplacées par des indications plus complètes et plus précises ?

## **II.2. Raisons éthiques et morales**

Les questions d'ordre moral et éthique ont toujours été source de polémiques concernant les traitements pédiatriques et les essais cliniques chez l'enfant. Ainsi, l'industrie

pharmaceutique préfère cibler le marché du médicament pour adulte.

Deux questions essentielles intimement liées posent la problématique suivante :

*« Doit-on priver un enfant de l'administration d'un médicament réservé à l'adulte ou, lui donner cette molécule au risque de lui causer des préjudices (4) ?*

Les deux observations suivantes issues de l'unité de réanimation pédiatrique de l'Hôpital Saint Vincent de Paul à Paris illustrent parfaitement ce dilemme (7).

Cas n° 1 : « Un petit garçon né au terme de 6 mois nécessita suite à des signes d'asphyxie anténatale et à une césarienne de sauvetage, une réanimation avec ventilation artificielle **sous oxygène pur** et **perfusion de bicarbonate de sodium**. Il développa par la suite une maladie des membranes hyalines, qui justifia une ventilation mécanique conventionnelle et l'instillation intra-trachéale de **surfactant exogène**. A 15 jours de vie, il présenta des salves de bradycardies avec signes d'hypertonie vagale. Un traitement par **Prantal®** fut débuté mais 48 heures après, l'enfant présenta un bloc auriculo-ventriculaire du 2ème degré **secondaire à l'administration du Prantal®**. Le traitement fut alors arrêté et l'enfant repris un rythme cardiaque normal. »

Cas n° 2 « Une petite fille de 10 jours hospitalisée pour une bronchiolite fit un arrêt cardio-respiratoire trois jours après son admission. Elle fut réanimée, mise en ventilation conventionnelle sous **oxygène pur** et reçut du **bicarbonate de sodium**. Après une amélioration transitoire, son état s'aggrava avec une hypoxémie réfractaire et l'enfant développa un poumon blanc bilatéral. Elle fut ventilée par oscillation à haute fréquence, reçut du surfactant exogène, du monoxyde d'azote et finalement fut mise en **assistance respiratoire extra-corporelle**.

Au final, dans ces deux cas, quatre thérapeutiques (oxygène, bicarbonate, Prantal, surfactant), et deux technologies (ventilation par oscillation à haute fréquence et assistance respiratoire extracorporelle) non validées ont été utilisées. L'efficacité de l'administration de l'oxygène pur et du bicarbonate de sodium dans ces indications n'a jamais été démontrée.

Ces deux exemples montrent que, en cas d'urgence, la priorité de sauver l'enfant l'emporte sur la question de l'utilisation de thérapies non validées alors même que celles-ci peuvent conduire à l'apparition d'effets indésirables parfois graves.

Actuellement, dans certaines pathologies infantiles, l'approche thérapeutique reste très approximative. Elle est souvent fondée sur l'expérience pratique d'un service où le nombre de cas est limité et où les conclusions sont tirées de la subjectivité plutôt que de la démonstration scientifique. De plus, ces observations ne prennent pas en compte le gain de temps, la notification des effets secondaires et ainsi les risques encourus.

The American Academy of Pediatrics (AAP) définit le terme d'expérimentation comme étant « l'utilisation de méthodes, de médicaments ou de doses non validées ». (7)

Cette définition permettrait donc de classer tous ces « traitements de secours » en tant qu'expérimentation clinique.

Doit-on dès lors accepter cette « expérimentation » quotidienne, ou *doit-on effectuer des essais cliniques chez l'enfant ?*

Depuis 1947 (8), l'éthique de l'expérimentation sur les êtres humains repose sur le principe du consentement informé des sujets soumis à la recherche. Dans ce cadre, la recherche en pédiatrie pose des problèmes moraux et légaux car certains redoutent qu'une relativisation du principe du consentement (consentement substitué) ne conduise à un affaiblissement de la protection des sujets les plus vulnérables, dont font partie les enfants. Le principe de responsabilité doit permettre d'assurer la protection de l'enfant tout en lui permettant de bénéficier de la recherche médicale (9).

Il est vrai aussi que l'approche bénéfice-risque d'un essai clinique proposé aux parents n'est pas toujours simple à appréhender par complexité ou manque de clarté, la décision leur appartenant en dernier ressort.

Dans la mesure où il n'est bien évidemment pas acceptable d'exposer les enfants à des risques thérapeutiques et des « traumatismes » physiques ou psychologiques (avec par exemple des prélèvements sanguins répétés), on peut comprendre que de nombreux essais de type pharmacocinétique soient écartés au profit d'études à bénéfices directs.

## **II.3. Essais cliniques spécifiques**

Pour limiter tout risque, les essais cliniques pédiatriques sont encadrés de manière très stricte par :

- des exigences règlementaires et administratives spécifiques aboutissant à des procédures longues et lourdes ;
- une méthodologie minutieuse et détaillée en raison de nombreux problèmes techniques liés à leur réalisation ;
- un investissement financier plus important dépendant de la pathologie, de la durée de l'étude et des moyens spécifiques mis en œuvre pour sa réalisation.

Ces différentes mesures, contraignantes mais indispensables, découragent ou freinent les investigateurs et les industriels dans leur volonté de mener des essais pédiatriques.

Cet encadrement très strict sera détaillé dans la deuxième partie de cette étude afin d'analyser et de comprendre les difficultés de mise en œuvre de ces « expérimentations ».

En conclusion, le déficit actuel des spécialités pédiatriques est principalement dû à deux facteurs : le choix de la rentabilité et /ou de la facilité.

## **III. Médicaments pédiatriques : le bilan**

### **III.1. Les médicaments pédiatriques disponibles en France**

Au 1<sup>er</sup> janvier 2011, la France comptait environ 12 millions d'enfants de moins de 15 ans (10). A l'évidence, cette population aspire également à être soignée de façon sûre et efficace à l'égal des adultes.

Au 5 décembre 2010, le répertoire des médicaments de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) anciennement AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) jusqu'en mai 2012, comptait environ 10213 spécialités pharmaceutiques avec une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

valide et actuellement commercialisées (11).

Sur l'ensemble de ces médicaments, seules 232 appellations commerciales présentaient la mention «nourrisson(s)», « enfant(s) », « bébé », « infantile », « pédiatrique » indiquant un usage réservé et spécifique à cette population, soit seulement **2,27%**.

Les formes galéniques les plus représentées sont les sirops, solutions buvables prêtes à l'emploi, gouttes, comprimés pouvant être écrasés, à croquer, suppositoires...

Ces « quelques » thérapeutiques disponibles concernent essentiellement des pathologies fréquentes de la ville (bronchite, diarrhée...) ou du milieu hospitalier (infections bactériennes sévères, arythmie...) pour lesquelles les laboratoires ont mis à la disposition de la population des molécules à dosage et à forme galénique ajustée (ex : AUGMENTIN 100 mg/12,50 mg par ml ENFANT poudre pour suspension buvable en flacon pour les infections ORL, IMODIUM 0,2 mg/ml ENFANTS, solution buvable pour la diarrhée...).

Elles ont été rigoureusement évaluées pour assurer une sécurité d'emploi et une efficacité optimales.

En revanche, lorsque l'enfant souffre d'une maladie moins fréquente, le personnel de santé doit hélas faire face à une **absence de spécialités pédiatriques**. Cette réalité nécessite d'adapter l'administration de comprimés, sirops, etc., initialement destinés à l'adulte.

D'après une étude menée par l'INSEE en 1991, la consommation des médicaments chez les moins de 20 ans se répartissait en trois groupes (12) :

- **consommation forte** : anti-infectieux, antibiotiques, antalgiques, anti-inflammatoires, médicaments de l'appareil respiratoire et ORL, ophtalmologie, dermatologie, vitamines ;
- **consommation moyenne** : hypnotiques, psychotropes, sédatifs, antispasmodiques, médicaments du système digestif ;
- **consommation extrêmement faible** : antidiabétiques, médicaments cardiovasculaires, diurétiques, anti-hémorragiques, médicaments des voies urinaires.

Il est évident que l'incidence et la nature des pathologies diffèrent fortement entre enfants et adultes. L'offre de médicaments prend en compte cette réalité.

Par exemple, dans la catégorie « consommation forte », la gamme d'antibiotiques disponible

pour les moins de 15 ans est variée et adaptée en raison d'une forte demande.

En revanche, il est important de souligner que ces antibiotiques ne concernent que des infections bactériennes courantes (angine, otite...) à l'exclusion d'infections plus rares comme la méningite.

### **III.2. Les classes médicamenteuses pédiatriques en déficit en France**

En 2004, le comité d'orientation pédiatrique de l'ANSM a mis à la disposition du public et notamment des industriels la liste des besoins pédiatriques français classés par pathologie. Cet état des lieux a servi de référentiel pour l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le travail de recensement des besoins en Europe. Les données ne sont actuellement plus disponibles sur le site de l'ANSM mais peuvent être consultées sur le site de l'EMA « [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) ». Des fiches y sont proposées par domaine thérapeutique. Celles-ci décrivent, pour les molécules actuellement disponibles sur le marché, les besoins impératifs en terme d'informations complémentaires, indispensables à une utilisation pédiatrique efficace et sécurisée (13). Par ailleurs, l'EMA propose chaque année un appel à projets permettant le financement d'études sur des médicaments prédéfinis sur une liste (14) (cf annexe 1).

De manière générale, un appel fort a été lancé aux laboratoires afin :

- *d'obtenir des données supplémentaires de pharmacocinétique* (ex : comprimés de valaciclovir contre l'herpès simplex virus, autorisé en France chez l'enfant de plus de 12 ans, mais besoins de données pharmacocinétiques chez l'enfant de moins de 18 ans) ;
- *de promouvoir des études complémentaires d'efficacité et de sécurité chez l'enfant* (ex : rituximab, molécule non autorisée chez l'enfant, besoins de données de doses, de sécurité et d'efficacité dans le syndrome néphrotique) ;
- *d'obtenir des formulations galéniques adaptées* (ex : besoin d'une forme injectable de l'ibuprofène chez l'enfant).

Grâce à ces listes, de nombreux progrès ont été accomplis depuis leur parution. Voici quelques exemples de besoins recensés en 2006 sur le site de l'AFSSAP, et qui ont trouvé

depuis une réponse :

- *demande d'amélioration des informations du RCP (résumé des caractéristiques du produit) de la bléomycine contre les tumeurs germinales malignes, avec reconnaissance de l'indication pédiatrique (car des données ont déjà été publiées) ;*
- *demande d'obtention de la mise à disposition en officine de ville de la solution buvable de myclofénate mofétil pour les rejets de greffe, initialement réservée à l'usage hospitalier ;*
- *de promouvoir des études complémentaires d'efficacité et de sécurité chez l'enfant concernant l'infliximab pour la rectocolite hémorragique, dont l'AMM était réservée initialement à l'adulte.*

Malgré ces quelques résultats encourageants, les chantiers à venir sont encore considérables. Les essais cliniques devront se multiplier et s'organiser afin d'obtenir rapidement des thérapeutiques adaptées à nos enfants.

## **IV. Conséquences de l'absence de médicaments pédiatriques adaptés**

La conséquence directe du déficit des médicaments pédiatriques est l'utilisation de médicaments pour adulte hors ou sans AMM. Cette pratique généralisée engendre des conséquences secondaires majeures : éventuelle mise en danger de la santé de l'enfant, administration non optimale de traitements, fragilité juridique du personnel de soin, situation de stress permanente et coûts indirects.

### **IV.1. Prescription hors ou sans AMM**

#### ***IV.1.1. Prescription hors AMM***

En France, tout médicament doit faire l'objet d'une AMM, **après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité** de celui-ci.

Etant donné la faible représentativité des spécialités pharmaceutiques avec AMM pédiatrique

sur le marché, la pratique hors AMM est inéluctable pour de nombreuses molécules.

D'après une revue de la littérature effectuée par PANDOLFINI C. (16) sur 30 études entre 1985 et 2004, le taux de prescriptions hors/sans AMM était compris entre 11% et 80% et variait selon le lieu de soin :

- en ambulatoire : 11 % à 37% (30% selon E. Autret-Leca (17)) ;
- en milieu hospitalier : 16 à 62 % (67% selon E. Autret-Leca) ;
- en soins intensifs : 55 à 80% (94% selon E. Autret-Leca).

Il est difficile d'obtenir une vision globale et nationale de ces chiffres car les études sont réalisées localement (un ou plusieurs hôpitaux, zone géographique restreinte) et sur des petites périodes. Cependant, un rapport de l'EMA (15) indique que sur 60086 prescriptions pédiatriques hospitalières françaises analysées entre janvier et juillet 2008, **25,7% étaient hors AMM.**

L'étude PEDIAD (18) menée en France en 2001 pendant 11 mois sur 14 hôpitaux a permis d'identifier et de quantifier par 1946 observations directes les difficultés rencontrées par le personnel soignant lors de la préparation et de l'administration de médicaments chez l'enfant. Sans surprise, ces résultats confirment bien la réalité des prescriptions hors AMM :

- la moitié des posologies ou modes de dilution étaient non-conforme au RCP de l'AMM ;
- absence d'indication pédiatrique pour 58,4% des gélules et 46% des comprimés dispensés.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces prescriptions hors AMM (19) :

- méconnaissance de l'AMM exacte ;
- nouvelles indications acquises par l'expérience ;
- pathologies peu fréquentes chez l'enfant ;
- doses disponibles trop élevées ou trop faibles ;
- voies et modes d'administration disponibles selon l'âge de l'enfant ;
- interactions possibles...

De manière générale, l'utilisation hors AMM concerne l'administration d'un médicament pour des indications autres que les mentions officielles décrites dans l'AMM : posologies et voies d'administration différentes ou prescrites à des individus pour lesquels l'indication n'est pas prévue ou déconseillée (enfant, femme enceinte, pathologies associées...).

#### ***IV.1.2. Prescription sans AMM***

L'utilisation de médicaments sans AMM est beaucoup moins fréquente. Celle-ci est plus encadrée et concerne quatre catégories de médicaments bien précis (20) :

- ***les médicaments pour essais cliniques*** : le promoteur est amené à fournir le médicament testé pour les patients inclus dans l'essai ;
- ***les préparations magistrales, officinales ou hospitalières*** : depuis 2004, les pharmacies à usage intérieur et les établissements pharmaceutiques au sein d'établissements de santé sont tenus de déclarer à l'ANSM les préparations hospitalières qu'ils réalisent, le contenu de ces déclarations étant fixé par arrêté ministériel, comme le prévoit l'article L5121-1 (21) du Code de la santé publique. D'après D. Pradeau (22), les trois derniers rapports publiés par l'ANSM montrent qu'une majorité de préparations déclarées sont à visée pédiatrique et qu'elles progressent en nombre (40 % des préparations hospitalières déclarées en 2004 à 51 % en 2010) ;
- ***les matières premières*** ;
- ***les médicaments possédant une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)*** : il existe deux types d'ATU (23) :
  - ***l'ATU dite de "cohorte" ou "pré-AMM"*** : délivrée par l'ANSM au laboratoire pharmaceutique pour une durée d'un an maximum pour un groupe de patients précisément définis. Cette autorisation est donnée dans l'hypothèse où l'efficacité et la sécurité de la molécule concernée sont fortement présumées au vu des résultats des essais thérapeutiques qui ont déjà été réalisés. Cette ATU précède l'AMM (exemple : *CHLORHYDRATE DE PROPRANOLOL Pierre Fabre Dermatologie, 3,75 mg/ml, solution buvable* - traitement des hémangiomes infantiles prolifératifs entraînant un risque vital ou fonctionnel, et des hémangiomes ulcérés ne répondant pas à des soins simples, chez les enfants ne pouvant être inclus dans un essai clinique (24)).

► l'ATU dite "nominative" : délivrée par l'ANSM au médecin hospitalier qui en a fait la demande pour un patient donné et pour une durée précise (un an maximum). Cette ATU est souvent utilisée pour faire importer un médicament étranger non disponible en France et nécessaire pour un patient donné (exemple : *Kreon Fur Kinder 60mg*, médicament allemand pour soigner la mucoviscidose) (25).

Les médicaments sous ATU constituent fréquemment une alternative sûre en termes de traitement pédiatrique des maladies peu fréquentes voire rares. Selon un rapport de l'EMA (15), la population pédiatrique représentait 25% des prescriptions de médicaments sous ATU en 2007 et 2008.

Les pédiatres encouragent aujourd'hui leur utilisation pour une meilleure sécurité d'utilisation et une réduction des coûts.

En l'absence d'un cadre strict d'utilisation (dose, voie d'administration, interactions...) les risques associés sont inévitables et multiples.

## **IV.2. Erreurs et mésusages**

L'administration d'un médicament passe par de nombreuses étapes, de la prescription à l'administration proprement dite. « La pratique hors AMM » est présente à toutes ces étapes et peut conduire ainsi à des erreurs ou à des mésusages plus ou moins importants.

### ***IV.2.1. Lors de la prescription***

En raison de l'absence ou de l'approximation des informations pédiatriques disponibles dans les différents supports documentaires (notices, RCP...), les médecins peuvent, lors de la prescription, effectuer différents types d'erreurs :

⇒ Lors du choix de la molécule

Le choix de la molécule la plus adaptée à la pathologie (la plus efficace et la moins toxique)

est parfois très difficile, notamment pour les maladies peu fréquentes.

La sélection de la molécule doit se faire en fonction de l'âge de l'enfant en raison des problèmes de maturité pharmacocinétique et pharmacodynamique, des facteurs de risques associés (dénutrition, déshydratation,...) ainsi que des interactions médicamenteuses. Chaque prescripteur doit rassembler toutes ses connaissances personnelles pour ne pas faire d'erreur.

De plus, pour traiter une pathologie donnée, il existe souvent divers principes actifs disponibles. Ceux-ci ont le même résultat final mais leur mécanisme d'action et les effets indésirables qu'ils engendrent sont souvent différents. Pour exemple, le paracétamol, l'aspirine et l'ibuprofène ont tous trois des propriétés fébrifuges, mais leur mécanisme d'action et leurs propriétés pharmacocinétiques sont différentes. Ainsi, parmi ces trois molécules, l'aspirine est la moins prescrite car ayant des effets secondaires plus fréquents ou graves (allergie, syndrome de Reye...).

A ce jour, il n'existe pas de guide thérapeutique pédiatrique « hors AMM » qui regrouperait, par maladie ou symptôme, toutes les données scientifiques et expériences acquises et disponibles à ce jour.

Pour ne pas faire d'erreur, les médecins doivent se tenir informés en assistant à des formations, réunions, colloques, ou en lisant les dernières recommandations et publications scientifiques disponibles.

Ainsi, le choix de la molécule idéale dépendrait-il principalement de l'investissement, de la curiosité et de la perspicacité du prescripteur ?

⇒ Lors du calcul de la dose et de la posologie à administrer

Selon la maxime bien connue de Paracelse (1493-1541), « tout est poison, rien n'est poison ; seule la dose fait le poison. »

Cette citation résume la problématique du calcul de la dose : si celle-ci est trop faible, elle sera inefficace ; si au contraire elle est trop élevée, elle sera toxique.

Ainsi, une étude américaine chez l'enfant estime que le calcul des doses serait erroné dans 10 à 14% des cas (26).

Le prescripteur doit, à partir des posologies validées chez l'adulte, ajuster les doses à l'enfant. Ce calcul fait appel à deux méthodes principales :

- *méthode selon le poids (règle de trois à partir du poids et de la posologie adulte standard (3) :*

Durant des années, ce modèle a permis aux médecins de traiter de nombreux enfants. Mais cette pratique couramment validée par l'expérience n'a pas toujours permis d'obtenir un traitement optimal et, au contraire, a parfois conduit à des erreurs dramatiques (car l'enfant n'est pas le modèle réduit de l'homme).

Pour exemple, citons le chloramphénicol, antibiotique très largement utilisé dans les années 1950 pour traiter des infections bactériennes de l'adulte résistantes à la pénicilline ; son administration chez le nouveau-né a causé de nombreux décès en raison de l'immaturation hépatique qui empêchait son élimination.

Cette méthode est généralement utilisée pour les médicaments à intervalle thérapeutique large ;

- *méthode selon la surface corporelle (formules, nomogrammes sous formes de graphiques ou de réglette)(3) :*

La surface corporelle (en  $m^2$ ), correctement calculée, est plus précise et mieux corrélée que le poids du corps avec de nombreuses fonctions biologiques (débit cardiaque, volume plasmatique, filtration glomérulaire...).

Cette méthode est privilégiée pour des médicaments à intervalle thérapeutique étroit (cas des chimiothérapies, certains antibiotiques, corticoïdes...).

De nos jours, l'utilisation du poids est encore largement privilégiée par rapport à la surface corporelle (par habitude et simplicité, supériorité de la surface corporelle non scientifiquement démontrée, recommandations des fabricants le plus souvent en kilogrammes, lecture des graphiques approximatifs...).

Médecins et pharmaciens sont contraints de valider leur choix de calcul de dose par des données acquises dans des publications, colloques et centres de pharmacovigilance.

Ces investigations complémentaires sont longues et fastidieuses et comportent

inévitablement un coût indirect.

⇒ Lors du choix de la forme galénique

Choisir la forme galénique est une étape clé pour assurer une administration facile, sûre et efficace.

Cette étape est souvent compliquée. En effet, beaucoup de spécialités pharmaceutiques utilisées en pédiatrie n'ont pas de forme galénique propre. Par ailleurs, seule une partie restreinte du panel galénique de médicaments réservés à l'adulte est disponible en milieu hospitalier pour des raisons budgétaires.

Le prescripteur doit là aussi se documenter et réfléchir pour choisir la meilleure forme possible sachant que l'absorption d'une molécule varie selon l'âge et la voie d'administration.

Cette forme galénique idéale devrait alors :

- **permettre une administration sûre par rapport à l'âge de l'enfant** : en évitant les comprimés/gélules car risque de fausse route ou en limitant les risques de passage percutané chez le nourrisson (ex : apparitions d'événements indésirables ou d'intoxications lors de l'application cutanée de glucocorticoïdes = hypertension intracrânienne + ralentissement de la croissance ; pansements alcoolisés = coma éthylique ; produits iodés = hypothyroïdie) ;
- **être disponible sous plusieurs dosages par catégorie de poids ou de tranche d'âge** : en ayant des doses ou volumes prêts à l'emploi afin d'éviter les manipulations (risque d'erreur, de contamination bactérienne et gâchis) ;
- **présenter une bonne acceptabilité** : goût agréable, schéma d'administration adapté à la vie de l'enfant, pas d'administration douloureuse (injections IM, produits qui piquent ...) ;
- **contenir des informations claires et précises sur les conditions de conservation et de manipulation** : temps de conservation après ouverture d'un flacon, comprimé pouvant être coupé, dilué....
- **posséder un profil de distribution adapté** : voie IV pour une activité immédiate, profil

gastro-résistant, libération prolongée...

Pour exemple, les sirops conviennent particulièrement bien aux enfants de moins de 3 ans alors que des formes telles que des comprimés à mâcher ou des granulés sont parfois plus faciles à avaler pour des enfants âgés et à administrer pour les soignants.

Une erreur dans le choix galénique peut conduire à ne pas obtenir l'effet escompté (inefficacité ou mauvaise compliance) ou pire, provoquer des effets indésirables parfois graves. Citons l'affaire du talc Morhange en 1972 qui a causé la mort de trente six bébés en raison du passage transcutané d'hexachlorophène, un bactéricide dangereux dosé en trop forte quantité.

#### ***IV.2.2. Lors de la dispensation***

Cet acte concerne uniquement les pharmaciens d'officine et d'hôpitaux, détenteurs de l'exclusivité de dispensation pharmaceutique.

C'est à cette étape que le pharmacien peut refuser de délivrer une prescription hors AMM qu'il aura jugée dangereuse ou parce que des erreurs auraient été identifiées.

Lui aussi, en tant qu'être humain, est exposé au risque d'erreur professionnel :

- en dispensant des prescriptions qu'il n'aura pas identifiées comme hors AMM ;
- en ne vérifiant pas ou partiellement la validité scientifique d'une ordonnance identifiée comme hors AMM (doses, posologie, interactions, contre-indications, voie d'administration...);
- en donnant des informations ou conseils incomplets, imprécis ou inexacts au personnel soignant ou aux parents (conditions de préparation, d'administration, de conservation...). Une information succincte ou erronée peut avoir des conséquences sur l'efficacité ou la tolérance du médicament (ex : mauvaise explication d'une chambre d'inhalation = mauvaise administration = manque d'efficacité).

Pour limiter ces erreurs, le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation

en associant à la délivrance :

- l'analyse pharmaceutique (scientifique) de l'ordonnance médicale (indication, voie d'administration, durée de traitement, effets indésirables, interactions...);
- la mise à disposition des informations et les conseils au bon usage du médicament ;
- la préparation éventuelle des doses à administrer (pharmaciens hospitaliers essentiellement) (27).

⇒ Dispensation en ville

De manière générale, les dispensations de médicaments en ville concernent essentiellement des pathologies courantes de l'enfant qui, fort heureusement, sont actuellement bien encadrées par des spécialités pédiatriques commercialisées.

Néanmoins, la prescription de médicaments et de préparations hors AMM existe bel et bien (entre 11 et 37% des prescriptions, notamment lorsqu'il s'agit d'un relais de protocole hospitalier) (16).

Selon l'article L. 162-4 du Code de la Sécurité Sociale (28), lorsque le médecin/pédiatre souhaite prescrire une spécialité hors AMM, il doit écrire la mention « NR » (non remboursé) sur l'ordonnance.

Le pharmacien peut ainsi immédiatement identifier la nature de la prescription et vérifier la sécurité d'une telle dispensation.

En l'absence de cette mention, sa vigilance peut être diminuée pour valider cette prescription « non-conforme » à l'AMM. Certains logiciels informatiques munis d'alertes peuvent également les aider.

Le rôle de conseil et d'information du pharmacien est également primordial à destination des parents afin de les dissuader de recourir à l'automédication, pratique qui peut se révéler à haut risque pour l'enfant.

⇒ Dispensation à l'hôpital

La prise en charge hospitalière pédiatrique regroupe des affections peu fréquentes qui nécessitent des traitements spécifiques (doses, voies d'administration, précautions...) par des médicaments réservés majoritairement à l'usage hospitalier.

C'est de ce fait à l'hôpital que l'absence de spécialités pédiatriques est la plus visible et que le déconditionnement et la préparation de médicaments hors AMM y sont réalisés le plus fréquemment.

Contrairement au pharmacien d'officine, le pharmacien hospitalier peut bénéficier d'une communication plus fréquente et efficace avec les prescripteurs (grâce à la proximité des services) et identifier rapidement des prescriptions hors AMM puisque certaines, par leur usage courant, ont été « protocolisées » dans l'établissement.

En revanche, la mention « NR » n'est quasiment jamais appliquée en milieu hospitalier étant donné que les médicaments sont fournis dans les services par dotation.

Cependant, pour des médicaments onéreux (classés sur la liste des « médicaments onéreux en sus des prestations »), les praticiens hospitaliers doivent obligatoirement indiquer au pharmacien toute prescription hors AMM avec la source scientifique (si applicable) afin que l'hôpital puisse être remboursé.

Le pharmacien peut ainsi apporter à l'équipe soignante les informations nécessaires à la sécurisation de l'administration d'un médicament ou d'une préparation pédiatrique.

Pour tous les autres médicaments qui n'appartiennent pas à cette liste (la majorité), les médecins n'ont pas à mentionner la valeur AMM de leur décision. De plus, beaucoup de médicaments sont encore délivrés en gros dans les services.

Il n'est donc pas possible de vérifier, valider et conseiller toute utilisation hors AMM d'un produit.

#### ***IV.2.3. Lors de la préparation du médicament***

La préparation d'une dose à administrer prend souvent des allures de « préparations culinaires » où l'on mesure, coupe, broie, mélange des médicaments de gros volume (ou

dosage) ou des formes galéniques parfois inutilisables (comprimés, formes pressurisées ou produits contenant des excipients à effet notoire).

Cette « cuisine », inévitable à ce jour est essentiellement présente en milieu hospitalier où le déconditionnement des médicaments est autorisé. Elle concerne également, mais plus faiblement, le travail des officinaux et le cas échéant des parents.

⇒ Préparation à l'hôpital

L'étude PEDIAD (18) a permis de confirmer que l'administration d'un médicament chez l'enfant se pratique le plus souvent sur la base du déconditionnement des spécialités adultes et de leur manipulation :

- seules 11,9% des administrations concernaient des médicaments prêts à l'emploi ;
- 8% des médicaments administrés par voie orale étaient des formes injectables ;
- 66,9% des gélules ont été préparées par les pharmacies hospitalières ;
- un comprimé était coupé dans 46,7% des cas et broyé dans 74% des cas ;

Tout en étant indispensables, ces formes d'administration comportent des risques potentiels pour la santé de l'enfant en raison des sources d'erreur possibles à toutes les étapes :

- *lors du calcul des volumes ou des doses qu'il faut prélever pour effectuer les dilutions ou les mélanges* : opérations et calculs mentaux ;
- *lors de la mesure et de la manipulation de petits volumes ou poids* en raison de l'absence d'instruments ou matériels adaptés : précision visuelle propre à chaque individu, approximation des doses, erreurs d'échelle (exemple : un prématuré doit recevoir 350 unités de Néorecormon® en sous-cutané ; ampoule disponible = 500U/0,3mL ; volume à administrer = 0,21 mL ; seringue à utiliser = 1mL) ;
- *lors de l'identification du médicament à utiliser*: prescription illisible provoquant un risque de confusion, Dénomination Commune Internationale (DCI) écrite en trop petit sur les ampoules, conditionnements primaires qui se ressemblent (ex : paracétamol et proparacétamol) ;

- *lors du choix de l'excipient à utiliser (si applicable)* : certains excipients ont des effets notoires chez l'enfant (l'alcool benzylique, le sorbitol) et d'autres sont cariogènes (sirop de glucose, saccharose).

Pour pallier à ces difficultés, des solutions se mettent en place. Lorsque les structures et le personnel sont suffisants, des préparations de gélules, sachets, poches de chimiothérapie sont gérées par la pharmacie hospitalière assurant un niveau de qualité maximal (dose adéquate avec contrôle de teneur de principe actif).

Force est de constater que beaucoup des préparations sont effectuées dans les services par les infirmières à l'emploi du temps déjà bien chargé. Certains établissements créent des protocoles/procédures de soins internes par pathologie ou des fiches descriptives par médicaments afin de limiter le risque d'erreur.

Ces documents ont pour but d'aider les prescripteurs et infirmières à définir, préparer et administrer un médicament à usage pédiatrique. Ils sont élaborés grâce aux informations disponibles dans les RCP, aux publications scientifiques, aux colloques/congrès et aux expériences acquises dans les services. Ils sont ensuite validés par des comités internes avant leur mise en route.

**Ces documents sont la plupart du temps confidentiels. L'égalité des traitements médicamenteux peut-elle, dans ce contexte, être correctement assurée entre un hôpital parisien à vocation pédiatrique et un petit hôpital de province ?**

⇒ Préparation en officine

Selon la Loi Talon du 7 juillet 1980 (29), le pharmacien d'officine n'a pas le droit de déconditionner des médicaments pour effectuer des préparations (à l'exception des préparations destinées à être appliquées sur la peau). Or, dans un contexte d'urgence et/ou d'intérêt de la santé de l'enfant (médicaments non adaptés), il doit répondre impérativement par des préparations magistrales pédiatriques (30).

L'adoption du décret du 22 octobre 2009 (31) mit fin aux problèmes de conscience professionnelle que pouvaient engendrer certaines prescription hors AMM. Désormais, « à titre exceptionnel, une préparation magistrale peut être réalisée à partir d'une spécialité

*pharmaceutique dans le respect des conditions prévues par les bonnes pratiques de préparation mentionnées à l'article L. 5121-5 ».*

Le guide des Bonnes Pratiques de Préparation de l'ANSM (32) indique notamment que ce type de préparation peut être réalisé à titre exceptionnel, après avoir évalué les conséquences sur la qualité, la stabilité, la sécurité et l'efficacité de la préparation (étude de faisabilité) ; une procédure et un compte-rendu afin de justifier la décision de réalisation ou de non-réalisation de la préparation doivent être rédigés.

⇒ Préparation à la maison

Les opérations de coupage, broyage, mélange... sont rares, mais possibles. Dans ce cas, elles sont assurées par les parents lorsque ces préparations ne sont pas effectuées à la pharmacie. Leur manipulation peut vite devenir compliquée pour ces « préparateurs improvisés » et bien évidemment une source d'erreurs supplémentaire.

#### ***IV.2.4. Lors de l'administration***

L'administration proprement dite d'un médicament constitue la dernière étape à risque du traitement de l'enfant.

En raison de sa taille et de son immaturité physique, l'enfant représente à lui seul un obstacle à une administration sûre et efficace : difficultés d'injection (système veineux sous-développé), de déglutition (risque de fausse route) ou d'attention (compréhension des consignes).

De plus, le matériel parfois non adapté à sa taille (seringues, tubulures trop grandes...) peut compliquer cette opération.

Il est évident que si la dose calculée et préparée n'est pas complètement administrée, l'effet thérapeutique escompté ne peut être atteint.

Ces difficultés sont très présentes dans les services de néonatalogie puisque les prématurés nécessitent des volumes/poids infimes de médicaments.

Pour exemple, lorsque des perfusions lentes sont requises, des dilutions doivent être

envisagées pour permettre la diffusion d'un volume minimum dans les tubulures et ainsi administrer toute la dose dans le délai escompté.

Ainsi, l'administration d'un médicament chez l'enfant est jalonnée de nombreuses étapes qui, prises une à une ou dans leur ensemble, peuvent avoir de nombreuses conséquences.

Les risques d'erreurs et mésusages peuvent s'avérer dangereux pour la santé de l'enfant.

En attendant que des essais cliniques valident ou interdisent ces administrations hors AMM, les hôpitaux tentent de trouver des solutions en interne : création de procédures, protocoles, etc.

Dans certains cas le pharmacien peut être présent dans les services pédiatriques et aider les médecins à prescrire des médicaments de manière optimale (pharmaciens cliniques aux Etats-Unis ; internes en pharmacie lors de leur stage en France).

### **IV.3. L'impact sur la santé de l'enfant**

De nombreuses molécules sont régulièrement prescrites hors ou sans AMM en dépit d'un rapport bénéfice-risque défavorable non identifié.

L'impact sur la santé de l'enfant (par inefficacité ou toxicité du traitement) est donc, de toute évidence, la conséquence majeure de l'absence de médicaments adaptés.

Il existe peu de données qui recensent les effets indésirables médicamenteux (EIM) liés à la prescription hors AMM.

Dans la base suédoise des déclarations spontanées d'EIM dont le fonctionnement se rapproche du système français, les EIM ont été comparés chez l'adulte (n=1402) et l'enfant (n=255) pendant 2 ans (2006-2007). **Les EIM les plus fréquemment enregistrés sont d'ordre psychiatrique (24%), dermatologique (17%), neurologique (11%) et digestif (10%).**

Quatre médicaments (méthylphénidate, atomoxétine, montelukast, isotrétinoïne) sont en cause dans 33% des cas. L'incidence des EIM pour 1000 enfants traités est plus élevée pour les médicaments sans AMM pédiatrique que pour ceux avec AMM (0.62 vs 0.18; RR = 3.44 [2.67-4.43]) (33).

Certains effets secondaires surviennent préférentiellement voire exclusivement chez l'enfant : troubles du rythme liés au cisapride, retard de croissance lié aux corticoïdes, épaissements des os longs et ossification prématurée des cartilages de croissance avec les quinolones et certains macrolides (34,35).

Face à cette situation, l'ANSM et l'HAS effectuent une véritable veille sanitaire des médicaments pédiatriques afin de contre-indiquer ou déconseiller tout traitement qui ferait la preuve (par expérience) de son inefficacité ou toxicité.

Pour illustrer cette problématique, le Pr Jacques Brouard, Chef du service de pédiatrie médicale au CHU de Caen a décrit au cours d'une session sur « Le pneumologue et l'enfant » du 16e congrès de Pneumologie de Langue Française (36) toutes les mesures mises en place pour limiter la prescription d'antitussifs chez les enfants :

- 1) Le 29 avril 2010, **suite au signalement de plusieurs effets secondaires importants**, l'ANSM a émis une contre-indication chez les enfants de moins de 2 ans, des spécialités mucolytiques (carbocystéine, acétylcystéine), mucofluidifiantes (benzoate de méglumine) administrées par voie orale et de l'hélicidine en raison du risque de majoration de l'encombrement bronchique chez des enfants trop jeunes et trop faibles pour éliminer les sécrétions produites ;
- 2) En octobre 2010, l'Agence a publié une mise au point sur la prise en charge de la toux aiguë chez le nourrisson de moins de deux ans en indiquant qu'il ne faut pas prescrire d'antitussifs en cas de toux aiguë banale du nourrisson et qu' « **aucune spécialité utilisée dans la toux chez le nourrisson n'a démontré qu'elle diminuait la durée et l'intensité des épisodes de toux ; de plus, ces spécialités présentent dans certains cas des effets indésirables** ». La mise au point souligne également que les antitussifs opiacés sont contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois en raison de leur effet dépresseur respiratoire ;
- 3) Le 15 mars 2011, l'ANSM décide de contre-indiquer pour les enfants de moins de deux ans, l'utilisation des médicaments antitussifs antihistaminiques H1 de première génération et du fenspiride chez le nourrisson, **le risque d'effets indésirables lié à l'utilisation de ces médicaments étant supérieur au bénéfice escompté** ;

4) En mai 2011, l'Agence décide que tous les médicaments contre la toux contenant de la pholcodine « seront désormais soumis à une prescription médicale obligatoire ». Cette décision découle de **certaines données qui suggèrent un lien entre la prise de pholcodine et une réaction allergique aux curares**, rare mais grave lors d'anesthésies. Pas moins de 23 spécialités sont concernées.

5) Toutefois, le 8 novembre 2011, l'EMA a considéré qu'il n'y avait pas de risque accru de réaction allergique aux agents curarisants lors de l'utilisation d'antitussifs à base de pholcodine.

6) Enfin, en novembre 2011, l'ANSM en accord avec l'EMA a informé les professionnels de santé qu'**en raison du risque d'atteinte neurologique essentiellement convulsif**, les suppositoires contenant des dérivés terpéniques (incluant le camphre, le cinéole, le niaouli, le thym sauvage, le terpinol, la terpine, le citral, le menthol, les huiles essentielles d'aiguille de pin, d'eucalyptus et de térébenthine) étaient désormais contre-indiqués chez les enfants de moins de 30 mois et chez les enfants ayant des antécédents de convulsion fébrile ou d'épilepsie. Ces mesures sont désormais effectives. Le retrait de plusieurs lots a été demandé les 13 et 14 février 2011.

Ainsi, est-il acceptable d'administrer à nos enfants des médicaments sans cadre scientifique (protocole validé), réglementaire et éthique (consentements) **puis** de les interdire ?

Prescripteurs et pharmaciens doivent quotidiennement faire face à ce dilemme qui les place dans une situation juridique fragile.

#### **IV.4. Conséquences juridiques**

⇒ Réglementation pour les prescripteurs (37)

Les prescriptions de médicaments obéissent à l'application du code de la santé publique et à des règles déontologiques (38).

**Une prescription hors AMM n'est pas illégale, elle devient légitime par une justification scientifique précise. Toutefois, elle engage la responsabilité de son prescripteur** qui, en cas d'incident thérapeutique, peut être exposé à des sanctions déontologiques et/ou pénales.

Inversement, un médecin qui ne prescrirait pas un médicament à un patient sous le prétexte qu'il n'a pas reçu d'AMM, pourrait être rendu responsable de ne pas avoir fait le maximum pour soigner son patient.

Il revient donc au prescripteur de faire un choix raisonné et responsable en évaluant le bénéfice de la prescription hors AMM par rapport aux risques susceptibles d'être engendrés par celle-ci.

⇒ Réglementation pour les pharmaciens

Etant responsable de ses dispensations et de leurs conséquences, le pharmacien doit continuellement identifier les prescriptions hors AMM pour en estimer l'approche « bénéfico-risque ». Lui aussi peut risquer des sanctions déontologiques et/ou pénales.

Au final, médecins et pharmaciens doivent quotidiennement sortir du cadre de la réglementation pour pallier les manques de l'industrie pharmaceutique dans le domaine pédiatrique. Ils engagent ainsi leur propre responsabilité au nom de la santé de l'enfant.

## **IV.5. Conséquences financières**

### ***IV.5.1. Le gaspillage lié à la préparation des doses***

Tous les jours, pharmaciens ou infirmières doivent jeter des quantités considérables de médicaments en raison du conditionnement primaire disponible mais inadapté.

En effet, les volumes ou quantités de médicament de l'adulte sont trop importants pour la dose à prélever. De plus, les conditions de conservation après ouverture sont bien trop courtes.

Par ailleurs, les opérations de broyage et de découpage des comprimés génèrent des pertes de substances actives, parfois très onéreuses.

Selon l'étude PEDIAD (18), pour 35,5% des formes injectables utilisées (par voie injectable

ou orale), seul un quart de la quantité de l'unité thérapeutique était utilisé, le reste étant jeté dans 77,2% des cas.

De même, 35,2% des sachets utilisés ne l'ont pas été entièrement.

Lorsque c'est possible, plusieurs doses sont préparées en même temps pour des enfants qui nécessitent la même prescription.

Les laboratoires ont bien évidemment intérêt à continuer à vendre les unités thérapeutiques de l'adulte alors même que la Sécurité Sociale cherche à optimiser ces utilisations dans un souci d'équilibre budgétaire.

#### ***IV.5.2. Prescription hors AMM et remboursement***

Le remboursement d'un médicament est soumis à de strictes conditions puisqu'il doit figurer sur la liste définie par arrêté ministériel après avis de la Commission de la Transparence et doit répondre aux mentions de l'AMM pour lesquelles il a été défini.

⇒ En ville

La mention « NR », indicateur de prescription hors AMM, engage ainsi les parents à prendre en charge financièrement le traitement, puisque la Sécurité Sociale ne rembourse pas ce type d'ordonnance. Même si ces prescriptions sont peu fréquentes en ville, l'impact économique sur le budget familial peut être non négligeable.

⇒ A l'hôpital

Le remboursement des médicaments s'inscrit dans un contexte particulier en constante évolution au cours de ces dernières années, afin de limiter les coûts de santé.

Actuellement, la majorité des hôpitaux reçoit une enveloppe financière destinée à l'ensemble des patients hospitalisés selon :

- une tarification à l'acte médical de chaque patient (ex : une appendicite aura un coût

- global qui comprend la chirurgie, les soins annexes et les médicaments) ;
- une distribution globale dans les services de médicaments peu onéreux et très utilisés (paracétamol, antiseptiques, perfusions d'hydratation...).

Dans cette logique d'enveloppe, l'Assurance Maladie ne vérifie pas les prescriptions hors AMM et les intègre ainsi dans les remboursements.

En revanche, les médicaments chers sont identifiés sur la liste des « médicaments onéreux en sus des prestations » à partir de laquelle toute administration de l'un de ces médicaments devra être déclarée à l'organisme de santé conformément au contrat de bon usage (nom du patient, indication). C'est pourquoi les prescripteurs doivent justifier scientifiquement leurs décisions.

Cette déclaration permet le remboursement des prescriptions hors AMM de ces molécules ; en revanche, celui-ci est annulé en cas de non déclaration décelée lors d'un contrôle.

Les organismes de santé sont capables d'identifier une partie des prescriptions hors AMM. Dès lors, ils devraient être en mesure de quantifier le coût annuel de ces prescriptions. La Sécurité Sociale pourrait en tirer un argument fort pour inciter les industriels à mettre en place des essais cliniques chez l'enfant.

Au final, la commercialisation de médicaments pédiatriques, même au prix du marché, devrait permettre à la Sécurité Sociale de réaliser des économies substantielles en limitant notamment les gaspillages.

#### ***IV.5.3. Perte de temps, perte d'argent***

Chaque administration d'un médicament hors AMM est extrêmement chronophage. Beaucoup de temps doit être consacré à réfléchir, vérifier, préparer et administrer la prescription.

Ce coût indirect extrapolé à l'ensemble des hôpitaux mériterait d'être chiffré.

Parallèlement, l'augmentation régulière de la demande de soin contraint les hôpitaux à des budgets de plus en plus serrés. A l'évidence, la réduction de ces coûts indirects pourrait être réaffectée avantageusement dans ce contexte tendu.

La mise à disposition de spécialités médicamenteuses prêtes à l'emploi encadrées d'informations claires et précises constitue la réponse la plus appropriée.

#### **IV.6. Conséquences sociales et psychologiques**

Le manque de temps et la peur de l'erreur sont des facteurs stressants pour tout médecin ou infirmier.

Les parents également ne sont pas très rassurés d'apprendre que l'administration du médicament est hors du cadre de l'AMM d'autant plus s'ils sont mis à contribution pour la préparation.

Enfin, il est important de souligner que les posologies et schémas d'administration des médicaments adultes ne sont pas adaptés au rythme de vie des enfants.

En effet, de nombreuses spécialités ambulatoires (contre le VIH par exemple) imposent des prises multiples de doses avec administrations à l'école (plus ou moins compliquées).

Une perturbation des activités journalières peut être contraignante et stressante pour l'enfant qui ne souhaite pas que sa maladie interfère dans sa vie et soit connue des autres.

De même, une administration douloureuse (piqûre), longue (perfusion) et pénible (mauvais goût) de médicaments non adaptés peut aussi affecter ces enfants qui sont déjà éprouvés par leur pathologie.

Il s'agit là d'un impact psychologique à ne pas négliger. Nous pouvons d'ailleurs envisager que la suppression de ces facteurs pourrait avoir un impact positif sur la guérison des enfants.

#### **Conclusion**

Dans cette première partie, nous avons essayé de resituer l'administration des médicaments pédiatriques dans son cadre actuel pour en dégager ses limites et ses insuffisances.

Au terme de cette analyse, une conclusion s'impose : la situation actuelle est loin d'être satisfaisante pour tous les acteurs concernés, enfants, parents, praticiens et pouvoirs publics.

Tout d'abord pour les enfants, exposés à des risques de prises médicamenteuses qui peuvent

mettre leur vie en danger.

De même, pour les parents, au-delà de leur légitime inquiétude d'une prescription hors AMM, les conséquences financières sur leur budget familial peuvent se révéler non négligeables.

Pour les praticiens, confrontés à des obligations déontologiques parfois contradictoires qui peuvent engager leur responsabilité professionnelle et pénale.

Pour les pouvoirs publics enfin qui, dans un contexte budgétaire très tendu pourraient faire l'économie de coûts indirects, difficiles à évaluer mais que l'on devine importants.

Quelles réponses proposer pour faire évoluer le système actuel vers une satisfaction de tous ces acteurs y compris de l'industrie pharmaceutique ?

Décréter une adaptation de tous les médicaments adultes à un usage spécifiquement pédiatrique ne serait pas réaliste.

En revanche, il appartient aux pouvoirs publics d'engager une dynamique dans ce sens pour viser la plus large palette de pathologies infantiles possibles. Cette dynamique devra s'appuyer sur les intérêts bien compris de chaque acteur, praticiens et laboratoires en particulier.

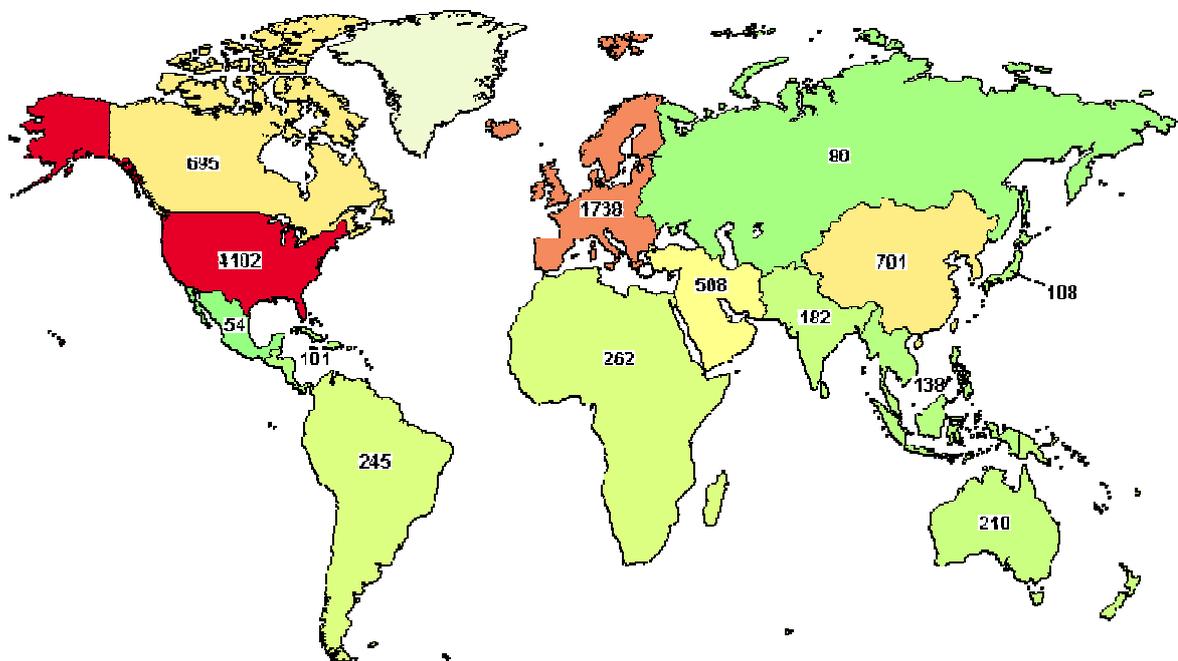
**Le stade d'intensification des essais cliniques pédiatriques est primordial pour rattraper le retard dans ce domaine.**

## **PARTIE II : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : LA THEORIE**

Les essais cliniques (ou recherche biomédicale) ont pour objectif d'évaluer chez l'homme sain ou malade de nouveaux médicaments, associations, traitements biologiques ou dispositifs médicaux afin de prévenir, traiter ou pallier une maladie, tout en réduisant au maximum leur toxicité.

Le 18 janvier 2011, le répertoire international des essais cliniques sur Internet, « clinical trial.gov » (39) enregistrait dans le monde 36127 études ouvertes, de tout type, chez l'homme. Parmi elles, 8026 étaient consacrées en partie ou en totalité à des enfants de moins de 18 ans, soit 22,2%.

En tant que chef de file, les Etats-Unis ont donné la mesure puisque actuellement, plus de la moitié des essais chez l'enfant sont conduits dans ce pays (soit 42 % de leurs essais enregistrés), contre près d'un quart seulement en Europe. Cette nette avance s'explique notamment par la mise en place de mesures incitatives près de dix ans avant l'Europe.

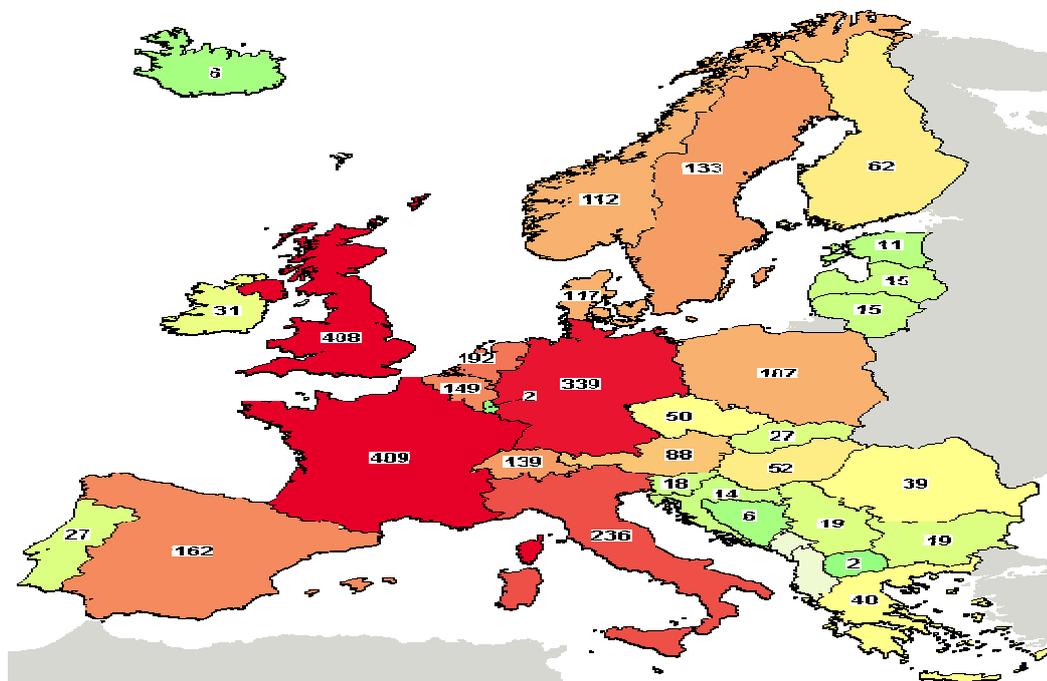


*Figure n°1 : Répartition du nombre d'essais cliniques chez les moins de 18 ans dans le monde – site clinicaltrials.gov au 18/01/2011*

# I. Bilan des essais cliniques pédiatriques en France

## I.1. Quels chiffres ?

Malgré sa première place au rang européen, la France accuse un véritable retard dans la recherche biomédicale pédiatrique par rapport aux Etats-Unis, puisque seuls 16% de ses études enregistrées sur le site « [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) » au 18/01/2011 y sont consacrées (études ouvertes, de tout type, chez les moins de 18 ans). Le site de l'ANSM, qui répertorie exclusivement les essais menés en France chez l'homme sur le médicament, les thérapies cellulaires ou géniques indiquait à cette même date que 45 études étaient ouvertes à la population de moins de 18 ans sur 386 essais au total, soit 11,6 % (40). La progression en nombre d'essais pédiatriques reste faible, puisque selon l'enquête de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) (2) ce pourcentage atteignait 11% en 2002 liée principalement à une pénurie de nouvelles molécules. Ces chiffres devraient nettement progresser dans les prochaines années grâce à la mise en place des plans d'investigation pédiatrique (PIP) depuis 2007.



*Figure n°2 : Répartition du nombre d'essais cliniques chez les moins de 18 ans en Europe- site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) au 18/01/2011.*

## **I.2. Quel promoteur ?**

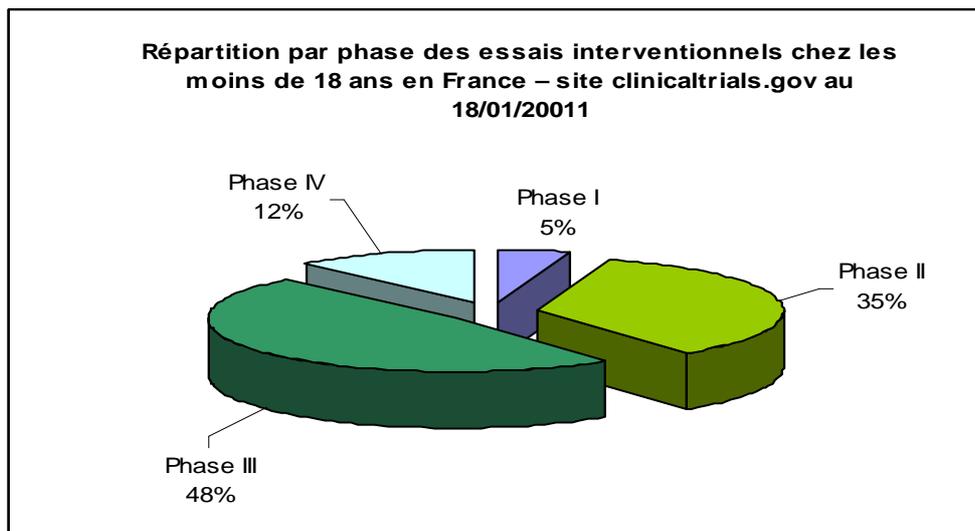
Parmi les essais conduits chez les mineurs, nous constatons d'après [clinical.trials.gov](http://clinical.trials.gov) que 35% sont actuellement promus par l'industrie pharmaceutique contre 64% par les promoteurs institutionnels (hôpitaux, associations de recherche...). Le site de l'ANSM présente des chiffres exactement inversés (2/3 de promoteurs commerciaux), puisqu'il répertorie uniquement les essais médicamenteux, contrairement au site américain qui englobe également les essais observationnels par exemple.

## **I.3. Quels types d'essais (domaines thérapeutiques et phases) ?**

Selon l'IGAS (2), les maladies infectieuses représentaient en 2001 la discipline médicale la plus étudiée, après la dermatologie et la cancérologie. D'après les données enregistrées sur le site gouvernemental américain, cette répartition semble complètement bouleversée, puisque le nombre d'essais en cancérologie est actuellement deux fois plus important que ceux menés en dermatologie puis en infectiologie.

D'après ce même répertoire, 70% des essais ouverts enregistrés en France au 18/01/2011 chez les moins de 18 ans sont de type interventionnel, contre 30% pour des essais observationnels.

Lorsque l'on s'intéresse à la répartition des essais interventionnels parmi les quatre phases d'essai existantes (études avec médicament ou dispositif médical), on constate que celle-ci est inégale.



*Figure n°3 : Répartition par phase des essais interventionnels chez les moins de 18 ans en France - site clinicaltrials.gov au 18/01/20011*

**Phase I** (4,8%) : Cette phase a pour principal but de déterminer une posologie maximale (entraînant les premiers effets indésirables) et minimale (entraînant les premiers effets souhaités). Par conséquent, elle soulève des questions éthiques et juridiques (aucun bénéfice direct pour la santé des enfants, nombreux prélèvements urinaires et sanguins). Même si ce type d'étude est réalisé avec un faible échantillon de sujets (20-30), il reste très en retrait de la recherche et se déroule uniquement chez des patients réfractaires à tout traitement (cancer, sida...).

**Phase II** (34,8%) : Cette phase a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nouveaux médicaments sur une pathologie donnée. Ces essais de pharmacocinétique et de dose-effet sont très importants puisque le métabolisme des enfants diffère de celui de l'adulte et selon les tranches d'âge. Ces études, généralement à bénéfice direct, incluent un échantillon de quelques dizaines à quelques centaines de malades mais sont rares chez les mineurs. L'adhésion des parents est difficile si la pathologie concernée n'est pas « critique » ou « contraignante » pour l'enfant car les molécules sont encore peu connues.

**Phase III** (48,5 %) : Cette phase doit **prouver** le bénéfice thérapeutique dégagé au cours de la phase II et l'innocuité de la molécule dans les conditions de prescription revendiquées pour l'AMM. Elle s'effectue sur des populations de malades plus larges (plusieurs dizaines à plusieurs milliers) et comprend en général un comparateur (médicament de référence ou placebo). Le design rigoureux de ce type d'essais (ex : randomisé, en double-aveugle, contre placebo) est souvent un obstacle à leur réalisation. De plus, les parents sont généralement réticents à un tirage au sort ; ils ne souhaitent pas que le hasard décide de l'administration du placebo ou du traitement de référence alors que la molécule étudiée pourrait faire toute la différence.

Néanmoins cette phase reste la plus représentée car celle-ci est déterminante pour l'obtention de l'AMM d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle indication (molécules déjà existantes).

**Phase IV** (11,9%) : Cette phase non obligatoire correspond au suivi à long terme d'un traitement alors que le celui-ci est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives. Cette phase est à la charge des laboratoires.

Tous ces chiffres sont à prendre avec précaution car si l'enregistrement des essais sur ce répertoire est généralisé, il n'est pas encore obligatoire. De même, l'évolution de la recherche pédiatrique en France reste floue depuis 2003 puisque le Ministère de la Santé n'a pas rendu de nouveau rapport depuis cette date.

Enfin, comme décrit dans la partie I, l'ANSM et l'EMA ont lancé un appel fort sur leur site Internet pour combler les lacunes actuelles d'informations cliniques sur les médicaments disponibles.

Des recherches doivent absolument être conduites sur des nouvelles molécules mais également sur des médicaments ou associations déjà existants, quels que soient les domaines médicaux.

Pour réaliser ces essais, un cadre réglementaire spécifique à l'enfant a progressivement été mis en place et nettement renforcé ces dernières années.

## II. Particularités réglementaires et éthiques

Les expérimentations nazies perpétrées durant la deuxième guerre mondiale ont été à l'origine d'une véritable prise de conscience : protéger les individus des dérives de la recherche médicale. Le Code de Nuremberg (1947) suivi plus tard par la déclaration d'Helsinki (1964) ont initié la mise en place de recommandations et de lois assurant aujourd'hui un véritable cadre réglementaire, éthique et technique très complexe.

Néanmoins, il faudra attendre le XXIème siècle pour que des guides et des textes spécifiques aux essais pédiatriques viennent compléter ces « règles » générales et apporter une protection particulière aux mineurs.

### II.1. Particularités réglementaires

Tout projet de recherche biomédicale chez l'enfant doit actuellement répondre à un ensemble d'exigences nationales, européennes et internationales transcrites sous forme de directives, lois ou recommandations.

#### *II.1.1. Sur le plan international*

**Le Code de Nuremberg (1947)**, premier texte mentionnant des essais cliniques chez l'homme, ne fait pas référence aux mineurs mais insiste sur la nécessaire obtention du consentement volontaire du sujet humain pour toute recherche (8).

**La déclaration d'Helsinki (1964)** (41), amendée 8 fois (dernière date en 2008), reste encore actuellement un texte de référence pour la recherche biomédicale.

Ce document fixe deux points primordiaux pour la protection des mineurs :

- un essai clinique pédiatrique n'est justifié que si celui-ci est indispensable à l'amélioration de la santé de la population concernée et si celui-ci ne peut pas être réalisé chez des adultes (personnes aptes à donner leur consentement) ;
- l'investigateur doit obtenir le consentement du représentant légal du mineur.

Cette déclaration a posé les fondements de la protection de l'homme en matière de recherche

clinique. Elle a également donné l'impulsion aux grands pays industrialisés pour éditer leurs propres lignes de conduite dans ce domaine.

Néanmoins, la conférence internationale d'harmonisation (International Conference of Harmonisation) a décidé d'uniformiser, en 1996, l'ensemble des recommandations de chaque pays dans un guide de référence *“ICH harmonised tripartite guideline for good clinical practice E6(R1)”* (42).

La prise en charge particulière des enfants dans la recherche biomédicale n'y est pas détaillée puisqu'elle fut l'objet, en 1999, d'un document spécifique: « *Note for guidance in clinical investigation of medicinal products in the pediatric population* ». (43)

Ce manuel d'une dizaine de pages, dédié uniquement à la population pédiatrique, a enfin posé, à l'aube du XXI<sup>ème</sup> siècle, de véritables bases méthodologiques à la prise en charge et à l'analyse d'études cliniques chez les mineurs.

Ce document édité sous l'impulsion de l'EMA a initié la mise en place d'un véritable plan pédiatrique européen.

**La Directive 2001/20/EC du 04 avril 2001** (44), promulguée par le Parlement et le Conseil européen, permet le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives pour l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais de médicaments à usage humain.

La participation des enfants y est pleinement établie dans l'article 4 : procédure de recueil du consentement, légitimité de l'essai, protection et encadrement.

Cette directive impose les règles minimales indispensables à la recherche chez les mineurs et exige que chaque pays transpose ces grandes lignes dans sa propre législation. L'enfant est considéré comme un sujet vulnérable devant faire l'objet de toutes les attentions lors de son inclusion dans une étude scientifique.

Contrairement à l'Europe, les Etats-Unis ont rapidement donné la mesure dans le domaine de la recherche clinique pédiatrique avec l'introduction de la « Pediatric Use » dès 1978.

Suite à de nombreuses tentatives au succès mitigé (révision de la « Pediatric Use », « Pediatric Plan », « FDA Modernization Act »), les Américains ont très vite compris que « sans carotte ni bâton », le développement d'essais chez l'enfant ne décollerait pas. La

« Pediatric Exclusivity Provision » créée en 1997 et mise à jour en 2002 (« Best Pharmaceuticals for Children Act ») est une mesure incitative qui vise à récompenser les industriels par une extension d'un délai de 6 mois de protection du brevet si plus de 50 000 enfants sont concernés par cette demande (« carotte »).

En 1998, la « Pediatric Rule » mise à jour en 2003 (« Pediatric Research Equity Act ») a obligé dans un premier temps les laboratoires à déposer un dossier de demande d'AMM à la fois pour les enfants et pour les adultes. Dans un second temps elle a imposé aux firmes pharmaceutiques des plans de recherche pédiatrique définis par la Food and Drug Administration (FDA) afin d'orienter les essais vers les besoins (« bâton »).

Ces mesures ont été efficaces puisqu'en dix ans ces deux régimes ont permis la révision de notices d'information/RCP pour plus de 260 molécules (efficacité et sécurité). (45)

Très en retard, l'Union Européenne a elle aussi voulu marquer sa volonté d'améliorer le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique, en particulier grâce à « **l'Initiative pédiatrique européenne** » lancée en décembre 2006.

Cette initiative, matérialisée par deux règlements entrés en vigueur le 26/01/2007 (CE N°1901/2006 du 12/12/2006 et CE N°1902/2006 du 20/12/2006), constitue un ensemble de mesures restrictives et incitatives pour la promotion de la recherche clinique chez l'enfant. (46,47)

Elle a pour but :

- de s'assurer que les enfants ont fait l'objet de recherches éthiques de grande qualité et que les médicaments ont obtenu une autorisation pour usage pédiatrique ;
- d'éviter les essais inutiles ;
- d'améliorer les informations disponibles sur l'usage des médicaments dans les diverses populations pédiatriques ;
- d'approuver les plans d'investigation pédiatrique (PIP) et de vérifier que les résultats sont conformes à ceux-ci.

Enfin, les nombreuses notes explicatives (guides) édités par l'EMA depuis 2006 (« *Reflection Paper : Formulations of Choice for the Paediatric Population* », « *Guideline on conduct of*

*Pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population* « ...) montrent, avec l'initiative pédiatrique, que les enfants sont devenus des priorités de la recherche chez l'homme dans l'Union Européenne.

### ***II.1.2. En France***

La France a mis du temps à intégrer les mineurs dans ses différents textes.

Le Code de la Santé Publique constitue le texte de référence pour les recherches biomédicales réalisées en France chez l'être humain. : « Recherches biomédicales Première partie, Livre 1, Titre 2, Chapitre I à VI ». (48)

**La Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988** (49) n'aborde que timidement l'implication des mineurs dans les essais. Elle reprend les deux points de la déclaration d'Helsinki et impose :

- les termes « études avec bénéfice direct ou indirect » pour l'enfant ;
- l'interdiction du versement de toute compensation financière.

**La Loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004 et son décret d'application n° 2006-477 du 26 avril 2006** (50,51) correspondent à la transposition de la Directive Européenne 2001/20/EC. Appliquée depuis le 27 août 2006, celle-ci a profondément modifié les termes de la Loi Huriet-Sérusclat, au point de s'y substituer.

Ces textes comportent, comme la directive, un article (article n°4) spécifique à la réalisation des essais cliniques chez les mineurs.

Notons également que c'est la France qui a pris l'initiative, en juillet 2000, de présenter au Conseil des ministres de la santé de l'Union Européenne un mémorandum sur l'importance du développement des médicaments pédiatriques. Cette initiative a été à l'origine, six ans plus tard, des deux règlements européens de décembre 2006 cités ci-dessus (52).

Notre pays a donc choisi de tenir une position active dans la promotion de la recherche clinique pédiatrique tout en se concentrant sur la qualité des données recueillies et surtout, sur la protection des enfants.

## **II.2. Particularités éthiques**

L'enfant, défini comme « un sujet de moins de 18 ans », est reconnu par la loi comme étant un être vulnérable et devant être particulièrement protégé (53). Par conséquent, les modalités éthiques pour la protection des mineurs dans les essais se sont particulièrement intensifiées ces dernières années au point de rendre l'enfant « presque intouchable », alors que des études sont pourtant nécessaires.

La participation d'un enfant à un protocole de recherche soulève de très nombreuses questions dont les réponses ne sont pas toujours évidentes à trouver:

*Doit-on privilégier l'intérêt individuel (bénéfice direct) à l'intérêt de groupe (bénéfice indirect) ?*

*Est-il acceptable qu'un enfant participe à un essai alors que celui-ci ne peut pas donner son consentement ?*

*Devrait-on récompenser les enfants qui participent à un essai alors que la directive européenne et la loi française interdisent tout type de compensation ? (54)*

Ces nombreuses questions engendrent des réticences des parents pour l'inclusion de leur enfant dans un protocole et de ce fait, une difficulté de recrutement pour les investigateurs. Néanmoins n'est-t-il pas légitime pour une mère ou un père de craindre le risque encouru et de culpabiliser à l'idée de prendre une décision en lieu et place de son enfant ?

### ***II.2.1. La balance bénéfice-risque***

La loi du 9 août 2004 (50) a supprimé pour tous les essais cliniques les termes de « bénéfice direct » et « bénéfice indirect ». La notion de balance bénéfice/risque a été privilégiée car chaque étude comporte des risques et des bénéfices variables (ex: essai sur un lait / essai sur un médicament ; étude génétique d'une maladie/étude d'un traitement d'une maladie génétique).

Afin de respecter l'intégrité des enfants, l'inclusion de mineurs dans un protocole d'essai n'est autorisée légalement que « si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. » (55)

De même, les comités de protection des personnes (CPP) doivent s'assurer que :

- les risques prévisibles sont clairement identifiés et énoncés (une argumentation sur les risques à long terme est à présent obligatoire) ;
- les études limitent au maximum la durée des séjours hospitaliers et/ou leur fréquence ; la vie de l'enfant doit être la moins perturbée possible (scolarité, vie sociale...).

Le comité pédiatrique de l'EMA (PDCO) garantit depuis la parution du règlement pédiatrique que des essais inutiles et répétitifs ne soient pas mis en œuvre.

En dernier lieu, la Commission Européenne a élaboré en 2008 des recommandations visant à harmoniser l'évaluation éthique des protocoles chez les mineurs. Le guide "*Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population*" (56) rassemble les conditions éthiques indispensables à la participation d'un enfant à une étude clinique : le processus de recueil du consentement, le design d'un essai pédiatrique, le rapport bénéfice-risque...

Ces grandes lignes directrices permettent désormais aux industriels et aux médecins de mettre en place des études rigoureuses et sécurisées.

### ***II.2.2. L'information et le consentement***

L'information et le consentement constituent la base de toute participation à une recherche

biomédicale.

L'investigateur est responsable de cette information et du recueil du consentement.

### **Information**

L'information doit être délivrée aux **deux titulaires de l'autorité parentale et à l'enfant** (sauf dérogation explicite et justifiée concernant l'âge et l'état clinique) avant le début de la recherche, le plus tôt possible.

Le père et la mère doivent recevoir **de manière simultanée** la même information orale et écrite. Celle-ci peut néanmoins être différée pour un essai concernant une situation d'urgence ou lorsque les trois conditions suivantes sont réunies (57) :

- la recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur qui s'y prête ;
- la recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins ;
- l'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités.

Ces modalités doivent être précisées au préalable dans le protocole et approuvées par le CPP.

Le contenu de l'information orale doit être le plus exhaustif possible, tout en utilisant des mots simples, et en installant un rapport de confiance avec la famille (tout dire serait effrayer mais rien dire serait cacher).

La notice d'information devrait être un résumé des explications apportées (cf annexe n°2). Mais sous l'impulsion des CPP elle devient de manière contradictoire une véritable « fiche technique » de plusieurs pages noyant les parents dans les détails.

Six rubriques sont néanmoins obligatoires :

- objectif, méthodologie, durée de la recherche ;
- bénéfices attendus, contraintes, risques prévisibles ;

- alternatives médicales ;
- modalités de prise en charge médicale en fin de recherche ;
- date avis CPP/Autorité compétente (ANSM) ;
- inscription fichier national le cas échéant.

L'enfant doit également recevoir un document d'information adapté à sa classe d'âge (57). L'utilisation de mots très simples est nécessaire et la présence de dessins vivement conseillée (cf annexe n°3).

### **Consentement**

L'autorisation **écrite** (signature du formulaire de consentement) des deux représentants légaux est obligatoire avant toute procédure spécifique à un protocole de recherche (sauf études en situation d'urgence).

**S'il n'existe qu'un seul représentant légal (divorce, décès), ce dernier doit attester par écrit qu'il est l'unique titulaire de l'autorité parentale.**

La signature du formulaire doit être demandée aux mineurs lorsque l'âge et l'état clinique le permettent, mais celle-ci n'est pas obligatoire pour leur inclusion (57). L'enfant ne peut donc pas décider à lui tout seul de sa participation, mais peut exprimer son refus.

Celui-ci, ainsi que la révocation de son acceptation, ne peuvent être outrepassés.

Il est intéressant de souligner qu'en France, le droit au secret au consentement des soins, à la contraception et à l'interruption volontaire de grossesse existent dès l'âge de 15 ans.

Le guide « *Ethical considerations for clinical trials on medicinal products with the paediatric population* » (56) précise qu'à partir de 6-7 ans, l'enfant scolarisé devrait recevoir une notice adaptée car il est capable de comprendre et d'« assentir ».

A l'adolescence, ces mineurs sont capables de jugements et de réflexions leur permettant de s'opposer à un essai ou d'approuver leur participation.

A noter que si l'enfant devient majeur lors de sa participation à une étude clinique, il doit bénéficier d'une nouvelle information et signer un consentement à ses 18 ans. Il est ainsi libre d'interrompre l'essai sans justifications (58).

### ***II.2.3. La place du Comité de Protection des Personnes (CPP)***

La directive européenne 2001/20/EC du 4 avril 2001 (44) impose désormais aux CPP une compétence pédiatrique (présence d'un pédiatre par exemple) pour toute évaluation d'un projet incluant des enfants de moins de 16 ans.

La Commission de pédiatrie de la Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCPP) a édité en mai 2008 un texte de recommandations « *Recommandations pour l'examen par un Comité de Protection des Personnes d'un protocole de recherche concernant les mineurs pour l'ensemble des CPP de France* » (58). Ce document décrit les différents points à analyser et à exiger pour les essais impliquant des mineurs.

Les comités doivent examiner chaque protocole pédiatrique avec attention et s'assurer que l'information et la procédure de recueil du consentement sont conformes à la réglementation et aux différentes recommandations.

Malgré l'ensemble des mesures prises par ces comités, tous les parents n'ont pas toujours conscience ou ne sont pas totalement convaincus que les mineurs sont protégés ; la notion de « cobaye » reste encore très présente dans les esprits. La commission de la CNCPP propose dans son guide un document d'information visant à présenter le rôle des CPP et à informer les parents et enfants sur le cadre sécuritaire des essais.

Ce document pourrait rassurer et motiver les parents mais celui-ci est très technique et les médecins manquent de temps pour expliquer.

Des délégations de l'information aux attachés de recherche clinique sont possibles et autorisées lorsqu'elles sont prévues dans le protocole. Ces délégations facilitent le travail des médecins et améliorent l'information délivrée aux parents. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés prestataires de services (Contract Organization Research ou CRO) sont encore réticents face à cette pratique. Ils considèrent que la procédure de recueil du consentement doit rester sous l'entière responsabilité des investigateurs.

### III. Particularités de mise en œuvre et de suivi

Comme il l'a été démontré à plusieurs reprises, l'enfant n'est pas un modèle adulte en miniature. La réalisation d'essais pédiatriques requiert de nombreuses spécificités méthodologiques (élaboration du protocole) et pratiques (mise en application) pour limiter tout risque inutile et atteindre le but souhaité.

#### III.1. La conception d'un protocole

##### *III.1.1. Choix du type d'étude*

Les différents types d'études existant chez l'adulte peuvent également être réalisés chez l'enfant. Ils sont choisis en fonction de l'objectif recherché et des moyens mis à disposition : études de pharmacocinétique pour la recherche de dose, études d'efficacité et de sécurité pour l'évaluation d'un médicament, études de physiopathologie pour la compréhension d'une pathologie...

Depuis l'élaboration du règlement pédiatrique, les laboratoires pharmaceutiques sont incités à s'orienter plus particulièrement vers de la recherche « utile » comparativement à des études redondantes ou post-marketing (phase IV). En effet, **la réalisation d'essais pédiatriques ayant pour but l'obtention d'une AMM ou d'une nouvelle indication par exemple, leur permet à présent d'obtenir une prolongation de six mois de leur brevet d'exploitation** (46). Le milieu institutionnel (hôpitaux, associations) réalise plus particulièrement des études de type physiopathologique, épidémiologique, ou médico-économique car elles sont moins coûteuses et plus faciles à réaliser que des études « médicament ».

Le choix de la phase de recherche (I à III), qui concerne uniquement les essais avec médicament ou dispositif médical, dépend principalement de la maladie impliquée et des études cliniques déjà réalisées au préalable chez l'adulte.

A noter que la phase I (études de pharmacocinétique et de recherche de dose) est encore peu fréquente en pédiatrie car elle requiert de nombreux prélèvements sanguins et/ou urinaires,

examens et hospitalisations défavorisant lourdement la balance bénéfice-risque.

Cette phase est principalement réalisée chez des enfants atteints de pathologies incurables, en échec thérapeutique (étude de toxicité des médicaments) ou chez des enfants sains pour les immunothérapies (vaccins, immunostimulants..).

L'article 4 de la Directive Européenne précise toutefois que ce type d'essai ne peut être réalisé que s'il ne présente aucun risque sérieux pour la santé, s'il est utile à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap et si elles ne peuvent pas être réalisées autrement (chez l'adulte) (44).

### ***III.1.2. Le design et les méthodes statistiques***

Les principes généraux du choix du design, de la méthode statistique et du type de contrôle s'appliquent également en pédiatrie.

Néanmoins, la mise en application sur le terrain peut s'avérer très complexe, car la population étudiée est souvent beaucoup plus réduite que celle de l'adulte.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2011, la France comptait 24,5% d'individus de moins de 20 ans (10). Le nombre d'individus disponibles pour participer à des protocoles de recherche est par conséquent trois fois moins important chez les mineurs.

Gastro-entérites, bronchiolites, infections ORL, etc. représentent le quotidien des consultations pédiatriques. Les essais concernés par ces pathologies ne rencontrent en général pas de problèmes d'inclusion : la taille de l'échantillon de patients peut ainsi être importante.

Les maladies graves et chroniques (dont les pathologies ou handicaps mentaux graves, insuffisances respiratoires chroniques sévères et tumeurs malignes) sont relativement rares puisqu'elles représentent 4% des admissions à l'hôpital en affections de longue durée (alors que cette classe d'âge représente près de 8% de la population) (2).

Les maladies rares, dont près de la moitié apparaissent chez l'enfant, sont ainsi particulièrement touchées par les difficultés d'inclusion, notamment en raison de leur faible incidence (ex : « Alpers syndrome » : 0,025 cas sur 100 000) (59).

Les enfants souffrent également de maladies spécifiques à leur âge (maladies des membranes

hyalines...). Celles-ci ne peuvent être étudiées que dans leur population.

Des traitements spécifiques, sûrs et efficaces sont nécessaires mais les patients sont difficiles à trouver : la taille de l'échantillon de patients doit être la plus petite possible et les méthodes statistiques adaptées afin d'atteindre les objectifs fixés.

Enfin, lorsque le nombre de mineurs à inclure semble être réalisable, il ne faut pas oublier la réticence des parents qui peut freiner l'atteinte des objectifs souhaités.

Le choix des critères d'inclusion/exclusion, du plan expérimental ainsi que de la méthode statistique doit ainsi prendre en compte la faisabilité de l'essai.

### III.1.2.1. Critères d'inclusion/exclusion

L'élaboration d'une liste de critères d'éligibilité permet, comme chez l'adulte, d'identifier et de cibler la population à inclure.

Cette étape est difficile chez l'enfant : elle doit être restrictive pour obtenir une population homogène mais ne doit pas freiner les inclusions prévues, souvent difficiles à obtenir.

De même, le groupe constitué (idéal pour l'étude) doit rester représentatif des malades présents dans les services et de la réalité des soins.

Les critères d'éligibilité permettent de définir l'âge d'entrée des enfants dans un protocole.

Selon les « European Ethical Considerations » (56), le choix de la limite inférieure d'âge pour l'inclusion doit correspondre à l'âge le plus élevé permettant de répondre à l'objectif principal. En effet plus l'enfant est jeune, plus il est vulnérable.

Selon la tranche d'âge touchée par la pathologie étudiée, la constitution de sous-groupes en fonction de l'âge peut s'avérer nécessaire (maturation des organes) :

- prématurés ;
- nouveau-nés (du terme jusqu'à 27 jours de vie) ;
- nourrissons (1 à 23 mois) ;
- enfants (de 2 ans à 12 ans) ;
- adolescents à partir de 12 ans.

### III.1.2.2. Contrôle

L'utilisation d'un placebo dans un essai clinique constitue le meilleur choix pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une molécule et contrôler de nombreux biais. Celui-ci ne peut être utilisé que s'il est indispensable pour contrôler un biais et s'il ne prive pas l'enfant d'un traitement connu pour lui être utile.

Par conséquent, les essais *versus* placebo sont peu fréquents en pédiatrie (un essai sur quatre, selon le rapport IGAS (2)). Ils doivent faire place à des protocoles *versus* médicament de référence mais qui ont une puissance statistique plus faible et qui nécessitent un nombre plus important d'enfants à inclure.

### III.1.2.3. Randomisation

La randomisation, tirage au sort entre deux ou plusieurs bras de traitements, permet d'assurer une comparabilité entre les groupes. Même si cette méthode scientifique est clairement présentée et expliquée aux parents avant la prise de décision, elle est souvent mal acceptée dans les essais pédiatriques. En effet, souhaitant légitimement le meilleur traitement pour leur enfant, il leur est difficile de concevoir que le « hasard » attribue le placebo (ou un médicament de référence) plutôt que le médicament novateur ou prometteur. Et ceci est d'autant plus difficile que la décision n'engage pas leur propre personne.

### III.1.2.4. Mise en « aveugle »

Un essai randomisé en double aveugle constitue le design le plus rigoureux scientifiquement pour valider ou réfuter une hypothèse clinique. En pédiatrie, la mise en aveugle d'un traitement peut effacer chez les parents toute frustration ou culpabilité inhérente à la randomisation, limitant ainsi le biais important « d'influence ». En effet, les enfants savent bien souvent lire dans le regard de leurs parents l'inquiétude, le regret, la joie, l'espoir... Malheureusement, cette procédure n'est pas toujours facile à gérer (perfusions de couleurs différentes, taille des comprimés) et s'avère souvent coûteuse pour mettre en place les

artifices nécessaire à la dissimulation.

#### III.1.2.5. Plan expérimental

En pédiatrie, les essais nécessitant une longue période de traitement et/ou de suivi ne peuvent en général pas suivre un plan expérimental de type « cross-over » (où chaque sujet est son propre témoin). Il ne faut pas oublier que l'enfant est en maturation physique permanente et cette évolution pourrait constituer un biais important dans l'analyse du métabolisme du médicament.

De plus, la participation de l'enfant à un protocole de recherche doit être la moins contraignante possible, donc la plus courte.

Ce type de plan pourra être plus particulièrement utilisé pour des essais sur des laits ou en dermatologie par exemple.

L'organisation du schéma expérimental la plus simple et la plus courante est la constitution de deux groupes parallèles (ou bras) ; mais ce choix implique l'inclusion d'un nombre plus important de patients pour répondre à l'analyse statistique, par rapport au plan cross-over.

#### III.1.2.6. Choix de la méthode statistique

Lorsque l'essai touche une population pédiatrique importante, les méthodes statistiques utilisées chez l'adulte peuvent également être appliquées pour des protocoles impliquant des mineurs.

En revanche, différents plans méthodologiques et statistiques ont dû être créés par des experts afin d'adapter les analyses aux faibles échantillons (cas par exemple des maladies rares) et des enfants en bas âge. Le guide « CHMP Guideline on clinical trials in small populations » (60) regroupe l'ensemble des recommandations nécessaires à la création d'un protocole de recherche avec très peu d'enfants.

En conclusion, le choix du design d'un essai clinique doit permettre de trouver le juste milieu entre la volonté d'atteindre une puissance démonstrative maximale et la possibilité d'y parvenir sur le terrain (en s'adaptant aux nombreuses contraintes).

### *III.1.3. Méthodes d'évaluation, examens et traitements*

D'une part, les outils d'évaluation doivent être adaptés aux enfants et plus particulièrement à leur capacité de compréhension. Pour exemple, l'échelle visuelle analogique utilisée chez l'adulte pour évaluer la douleur sera agencée sous formes de visages plus ou moins grimaçants ; le mineur en âge de comprendre devra choisir le visage qui correspond le mieux à son ressenti. Les pédiatres utilisent également différents types d'échelle (ex : EDIN, DAN, NFCS...) permettant de déterminer la douleur des nouveau-nés en fonction des signes physiques observés (raideur, pleurs...).

D'autre part, le nombre d'actes invasifs et/ou contraignants doit également être limité au maximum. Plusieurs méthodes sont à privilégier :

- le cathéter artériel périphérique ou ombilical (pour les prématurés) lors de prélèvements sanguins répétés ;
- l'analyse des urines et fèces par rapport au sang si les analyses pharmacocinétiques et biologiques sont réalisables de cette manière ;
- la pose de patch Emla<sup>®</sup> en cas de « piqûre » ;
- l'hospitalisation de jour plutôt qu'une hospitalisation conventionnelle ;
- des examens groupés.

La masse sanguine du nourrisson est 20 fois plus faible que celle de l'adulte. Le volume de sang prélevé doit donc être le plus faible possible. Il ne doit pas dépasser 3% de la masse sanguine totale sur 4 semaines et 1% lors d'un prélèvement unique (sauf justifications à l'appui) car ces prélèvements s'ajoutent généralement au volume collecté pour le soin (56).

Seules quelques micro-méthodes sont actuellement disponibles. Leur développement est donc nécessaire pour permettre l'analyse des paramètres souhaités.

Enfin, les médicaments doivent être administrés sous une forme galénique appropriée à l'âge. Les laboratoires doivent mettre à disposition des équipes de soin des formes pédiatriques car aucune opération de broyage ou mélange ne peut être tolérée.

### ***III.1.4. Pharmacovigilance***

Selon le rapport de l'IGAS, les effets indésirables retrouvés chez l'enfant par la pharmacovigilance sont relativement peu nombreux. Sont-ils mal déclarés ou moins fréquents ?

Différentes explications sont possibles :

- une méconnaissance des définitions : les investigateurs n'ont souvent pas connaissance de la définition d'un Événement Indésirable Grave (EIG), par conséquent de nombreux événements ne sont pas déclarés ;
- le manque de temps : tous les événements indésirables ne sont pas colligés ou mal renseignés dans les dossiers médicaux et cahiers d'observation. Il est à noter que les formulaires de déclaration d'un EIG font généralement plusieurs pages et sont très détaillés et le plus souvent en anglais ;
- utilisation « hors » ou sans « AMM » des médicaments : l'apparition d'un EIG fait craindre au prescripteur et au « dispensateur » des poursuites ;
- difficulté de description des symptômes/oubli : selon l'âge, l'enfant sera dans l'incapacité de décrire ses symptômes (âge de parole, vocabulaire). Les parents peuvent également oublier certains événements qu'ils n'auront pas jugés pertinents ;
- Faibles échantillons et/ou durée courte : le design des essais pédiatriques limite la possibilité d'observation d'événements indésirables.

Néanmoins, la pharmacovigilance en pédiatrie est primordiale pour différentes raisons :

- 1) la pharmacocinétique et pharmacodynamique d'une molécule sont différentes chez l'adulte par rapport à l'enfant et selon les tranches d'âges (les prématurés et nouveau-nés présentent un haut risque d'effets indésirables (parfois graves), compte tenu de la faible élimination des xénobiotiques) ;
- 2) pour les maladies et traitements chroniques, les effets observés évoluent en fonction de l'âge de l'enfant ou de l'évolution de la pathologie (ex : coloration grise des dents des enfants de moins de 8 ans suite à la prise de tétracycline (61)) ;
- 3) les enfants sont plus sensibles aux allergies, notamment à certains excipients (ex : acide borique, éthanol...) (62).

La pharmacovigilance mise en place dans un protocole d'étude doit, par conséquent, être rigoureuse pour permettre de détecter les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez des enfants en pleine maturation.

D'après la réglementation européenne (46), **un plan de pharmacovigilance et de gestion des risques** est désormais imposé aux industriels via le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Ce plan est analysé par le comité d'évaluation pédiatrique de l'EMA.

Les CPP jugent, lors du dépôt initial du protocole, de la nécessité de création d'un comité de surveillance indépendant. Ils effectuent également une analyse spécifique de la population pédiatrique dans le rapport annuel de sécurité et définissent si nécessaire des règles d'arrêt spécifiques pour les enfants.

Cette « surveillance » doit impliquer le personnel soignant, les enfants, les parents, ainsi que différentes institutions telles que le promoteur, l'ANSM ou le CPP.

La participation des enfants et des parents est cruciale pour la description des effets ressentis lors d'une étude y compris des années plus tard. C'est pourquoi un véritable message éducatif devrait être donné par les professionnels de santé lors de toute participation à un protocole.

Enfin, la présence de plus en plus fréquente de techniciens d'études cliniques dans les services/cabinets et de monitoring des données cliniques (conduit par les promoteurs) constituent un véritable gage de qualité en pharmacovigilance. Ils permettent une déclaration optimale de tous les EIG et une description maximale de tous les événements indésirables.

## **III.2. Particularités techniques**

### ***III.2.1. Le temps***

La durée moyenne de réalisation des différentes phases d'essais cliniques pour un médicament est de 8 à 10 ans (63).

Pour les industriels, il s'agit d'une véritable course contre la montre pour mettre sur le marché une molécule innovante et profiter du brevet d'exploitation le plus longtemps possible.

Les principaux freins liés au facteur « temps » sont la longue mise en place des essais (dossiers administratifs pédiatriques très complets et détaillés ; recherche de centres adaptés et de personnels qualifiés) et la période d'inclusion (refus des parents, cas rares...).

Sur le terrain, les professionnels de santé doivent à la fois assurer le soin et être disponibles pour répondre à l'ensemble des exigences réglementaires, administratives et pratiques.

En effet, un essai clinique réalisé chez un mineur requiert beaucoup plus de temps que chez l'adulte :

- pour le recueil du consentement des deux parents et de l'enfant => plus de questions, explications lentes et langage adapté à l'enfant ; temps de réflexion plus long ;
- pour les examens => disponibilité de l'enfant, temps de déplacement vers les différents services, explications rassurantes nécessaires, techniques précises et minutieuses (ex : prise de sang chez le nouveau-né), plus d'échantillons à gérer (pharmacocinétique), etc... ;
- pour les traitements => calcul des doses, pose de patch Emla<sup>®</sup>, etc... ;
- recueil des données => plus de données à recueillir, données plus difficiles à obtenir lorsque celles-ci sont subjectives (ex : effets indésirables, évaluation de la douleur...).

Le nombre et la qualité de gestion des protocoles d'essais mis en œuvre dépendent inévitablement de ce facteur « temps ».

Or le milieu hospitalier souffre actuellement d'une diminution du personnel médical et soignant.

Des techniciens et/ou attachés de recherche clinique sont ainsi de plus en plus recrutés dans les hôpitaux et les cliniques afin de soulager les médecins dans leurs tâches, de favoriser la recherche dans les services et d'améliorer la qualité des essais,. Ils représentent un maillon essentiel de la recherche car ils sont le lien entre le promoteur et le médecin.

Les centres d'investigation clinique (CIC) présents dans les CHU de France constituent également une aide précieuse à la recherche. Il s'agit de plates-formes techniques dédiées à la réalisation d'essais de phase I à IV. Les laboratoires pharmaceutiques font régulièrement

appel à leurs services, contrairement aux promoteurs institutionnels qui ne peuvent pas toujours intégrer les surcoûts demandés dans leurs budgets d'études.

En dernier lieu, il est important de rappeler que la démonstration de sécurité d'un médicament nécessite une pharmacovigilance suffisamment importante pour analyser les effets de la nouvelle molécule à court, moyen et long termes.

### ***III.2.2. Le matériel et les centres***

Comme pour toute recherche, un essai clinique pédiatrique doit être conduit dans un service de soin ou des locaux adaptés (64). Ainsi, selon le type d'études (examens requis, traitements administrés, hospitalisation...), des conditions spécifiques doivent être respectées :

- en termes de sécurité : lits à barreaux, cache-prises, chariot de réanimation adapté, etc... ;
- en termes d'efficacité : appareils d'examen regroupés, matériels adaptés (tubulures, aiguilles, siège pour recueil des urines...) ;
- en termes de confort : qualité de l'hébergement, environnement accueillant et rassurant, etc...

Les CIC ou les centres de phase I qui réalisent des essais pédiatriques doivent obtenir une autorisation du lieu de recherche spécifique. Cette autorisation temporaire et renouvelable est délivrée uniquement lorsque toutes les conditions nécessaires sont réunies pour assurer la sécurité et le confort de l'enfant.

### ***III.2.3. Le personnel qualifié***

Les CPP vérifient la qualification de tous les investigateurs proposés pour participer à un essai (58). Chaque CV est analysé afin de repérer les points suivants :

- inscription à l'ordre (médecin obligatoirement pour diriger et surveiller la recherche) ;
- compétence en pédiatrie ;
- compétence technique pour la pathologie concernée ;

- expérience en recherche clinique (de préférence).

Dans la mesure du possible, les CPP recherchent également, pour les investigateurs concernés, une aptitude pédagogique pour l'information (adaptée à l'enfant) et une disponibilité pour l'écoute et les explications.

De même, la formation des médecins aux essais cliniques est un point très important. Celle-ci conduit souvent à une meilleure compliance des praticiens aux exigences réglementaires et à une qualité supérieure des données obtenues. De plus, il ne faut pas oublier que chaque investigateur (et plus particulièrement l'investigateur principal de chaque centre) engage sa responsabilité personnelle (ex : sanctions pénales en cas d'inclusion d'un enfant sans consentement) (65). Les essais cliniques pédiatriques ayant de nombreuses particularités par rapport aux essais chez l'adulte, une formation adaptée de tous les médecins désireux de s'investir dans des activités de recherche devrait ainsi être obligatoire.

En dehors des praticiens, les infirmiers, auxiliaires de puériculture et aides-soignants jouent aussi un rôle très important dans le déroulement d'une étude.

Ils sont en contact permanent et étroit avec l'enfant. Ils doivent soulager les angoisses, motiver, informer, expliquer, tout en réalisant les actes de soin et de recherche.

Leur implication et leur rigueur sans faille sont nécessaires pour obtenir des données cliniques et/ou biologiques de qualité (prises de sang à des temps précis, signes vitaux, observation d'effets indésirables...). Il est donc important que le personnel médical soit formé aux bonnes pratiques cliniques mais également aux protocoles mis en œuvre dans les services.

Généralement, seuls les médecins, pharmaciens, Attachés de Recherche Clinique (ARC) ou Techniciens d'Etude Clinique (TEC) sont conviés aux réunions de démarrage d'un protocole dans un service. Une réunion avec le personnel soignant devrait être systématiquement proposée pour former, impliquer et motiver les équipes.

Comme décrit un peu plus haut, les TEC ou ARC sont à présent des « acteurs » essentiels de tout essai.

Ils gèrent la réalisation pratique (échantillons, planning des visites/examens...), le remplissage des supports d'information (base de données, cahiers d'observation) et effectuent un contrôle qualité permanent. Ils sont également régulièrement en contact avec les patients.

Formés aux protocoles, aux exigences réglementaires et administratives, leur aide est primordiale pour répondre aux spécificités des essais pédiatriques. L'information des parents et des enfants ainsi que le recueil des événements indésirables sont deux rôles très importants que les médecins apprécient de partager.

Malheureusement, tous les hôpitaux et services de pédiatrie n'ont pas à leur disposition l'aide d'un TEC/ARC. Les laboratoires pharmaceutiques et les directions de recherche clinique proposent de plus en plus ce type de services afin que leurs essais avancent rapidement et soient le plus rigoureux possible.

### **III.3. Particularités économiques**

#### ***III.3.1. Le coût d'un essai***

L'investissement financier représenté par la recherche clinique d'un médicament est extrêmement important.

Dans le domaine pédiatrique, promoteurs industriels et institutionnels doivent faire face à des coûts de recherche et développement encore plus conséquents :

- mise à disposition de matériel adapté (pour les prélèvements, pour l'accueil) ;
- mise au point de formes galéniques spécifiques ;
- suivi clinique plus poussé et examens parfois plus nombreux (recherche d'événements indésirables) ;
- mise à disposition de TEC/ARC, de temps infirmier et médical ;
- éventuellement hébergement des parents, etc...

Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques s'orientent légitimement vers des molécules prometteuses qui pourront amortir ces surcoûts de recherche, de mobilisation du capital et de prise de risque en cas d'échec.

De leur côté, les hôpitaux doivent continuer à solliciter des financements publics et/ou privés pour assurer leur mission de recherche.

D'autre part, selon le rapport de l'IGAS de 2003 (2), le stock d'essais cliniques pédiatriques en cours est largement plus important que le flux annuel de nouvelles études, démontrant que les essais sont très longs (supérieurs à une année) et que de nombreux projets sont abandonnés ou inachevés.

### ***III.3.2. Les financements***

#### **III.3.2.1. Les fonds**

**Les essais industriels** sont principalement auto-financés par les fonds de roulement de recherche et développement (15 à 20% en moyenne) des laboratoires.

**Les essais institutionnels** peuvent bénéficier de divers moyens de financement :

- budget hospitalier (appel d'offre interne) ;
- appels d'offre ministériels (Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC) ;
- subventions émanant d'institutions ou d'associations (INCA, AFM...), éventuellement soutenues par des manifestations publiques (Téléthon, Sidaction...) ou des organismes de recherche (INSERM, CNRS) ;
- co-financement par des banques dans le cadre de projets innovants (OSEO) ;
- fonds européens ;
- co-participation des laboratoires pharmaceutiques (financement des médicaments, de sociétés prestataires de service...).

Depuis 2008, la pédiatrie fait partie des thématiques prioritaires arrêtées par le Ministère de la Santé. De nombreux essais chez l'enfant peuvent désormais espérer un financement sur appel à projets national grâce au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).

Malgré ces différents types de soutien, la somme totale mobilisée reste limitée et la

concurrence importante. Les projets de recherche sont minutieusement évalués (budget) et sélectionnés sur leur pertinence scientifique (éviter les essais répétitifs et inutiles).

### III.3.2.2. Les récompenses

Afin d'encourager et de récompenser la recherche pédiatrique, la réglementation européenne (46) a mis en place un système de « récompenses » à l'intention de l'industrie pharmaceutique.

Depuis 2007, pour toute nouvelle demande d'AMM ou pour toute demande d'une nouvelle indication, forme galénique ou voie d'administration, les laboratoires doivent détailler dans un plan d'investigation pédiatrique (PIP) le programme envisagé du développement clinique chez les mineurs. Ce document doit apporter des données visant à démontrer la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament pour les différentes catégories d'âge.

Chaque plan d'investigation clinique (pédiatrique) déposé à l'EMA permet ainsi aux firmes concernées d'obtenir :

- une prorogation de 6 mois du Certificat Complémentaire de Protection (brevet) pour les nouveaux produits et ceux encore sous brevet ;
- une prorogation de 2 ans du Certificat pour les médicaments orphelins (soit 12 ans au total) ;
- une exclusivité de l'indication pédiatrique durant 10 ans, développée pour les médicaments tombés dans le domaine public (Paediatric-Use Marketing Authorization - PUMA).

Cette récompense est octroyée après approbation du PIP (celui-ci devant être soumis le plus précocement possible, dès la fin de la phase I) et validation (vérification que les données sont conformes à ce qui est présenté dans le plan, même si les résultats sont défavorables). Cette récompense a pour objectif d'encourager les laboratoires à terminer leurs essais et à apporter toutes les informations concernant l'efficacité et la sécurité d'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Au niveau national, le Ministère de la Santé attribue depuis 2005 des financements MERRI (missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation) aux hôpitaux qui

réalisent des protocoles d'essais cliniques. Ces enveloppes sont calculées sur une base fixe et sur une base modulable.

Cette base modulable dépend de plusieurs critères (ex : nombre d'inclusions annuelles réalisées / nombre d'inclusions prévues, nombre de publications annuelles). Ce calcul incite les médecins à tout mettre en œuvre pour mener l'essai à son terme, et ce dans les plus brefs délais.

Ce financement gouvernemental récompense ainsi les hôpitaux les plus dynamiques et leur permet d'autofinancer en partie leur mission de recherche (66).

### **III.4. Particularités administratives**

#### ***III.4.1. Au CPP***

Depuis la directive européenne, la loi française impose la présence d'une compétence pédiatrique au sein des CPP (pédiatre, pédopsychiatre...). Ces spécialistes participent aux séances du comité pour les besoins de la recherche considérée et prennent part aux délibérations relatives à cette recherche (67).

Grâce au guide de recommandations édité par la CNCPP, les membres des comités français possèdent des outils communs, nécessaires à l'évaluation des projets de recherche chez l'enfant.

#### ***III.4.2. A l'ANSM***

Depuis 2001, l'ANSM a activement pris part à l'évaluation des médicaments pédiatriques (autorisations d'essais cliniques, Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), avis scientifiques nationaux, dossiers d'AMM, pharmacovigilance, préparations hospitalières et recommandations de bon usage).

L'Agence souhaite aujourd'hui conserver une position de premier plan au niveau européen en matière de recherche pédiatrique. Pour atteindre cet objectif, trois nouvelles structures ont vu le jour (68) :

- la cellule des médicaments pédiatriques : coordonne les activités relatives aux médicaments pédiatriques et évalue les PIP du comité pédiatrique de l'EMA ;
- le comité d'orientation pédiatrique : veille à la sécurité d'utilisation des médicaments chez l'enfant et à l'amélioration des soins thérapeutiques ;
- le groupe de travail pédiatrique pluridisciplinaire : évalue les PIP.

Ces structures permettent un véritable suivi des thérapeutiques de l'enfant, du développement de la molécule à sa pharmacovigilance post-AMM.

De plus, l'obligation de déclaration électronique des essais de médicaments sur le répertoire Internet des essais cliniques de l'ANSM permet désormais aux parents, associations et soignants d'identifier plus facilement les protocoles en cours. Ce répertoire facilite donc la communication et l'inclusion d'enfants, souvent difficiles à recruter.

Grâce à toutes ces mesures, l'ANSM affirme d'une part sa volonté de ne plus laisser les enfants sans thérapeutiques sûres et efficaces et d'autre part, confirme sa place en tant que moteur au sein de l'Agence Européenne du médicament.

### ***III.4.3. A l'EMA***

Grâce au règlement pédiatrique, l'EMA a non seulement comblé son retard par rapport aux Etats-Unis, mais s'est également affirmée en position de force en matière de recherche chez l'enfant.

L'Agence européenne a notamment créé en 2007 le Comité Européen Pédiatrique (PDCO) qui vise à mettre en œuvre de certaines mesures du règlement pédiatrique. Ce Comité a notamment pour mission de :

- faciliter le développement des médicaments destinés aux enfants ainsi que leur accès ;
- s'assurer d'une recherche clinique de qualité sur les médicaments à usage pédiatrique ;
- améliorer la mise à disposition d'informations concernant l'utilisation des médicaments chez l'enfant.

Le Comité valide depuis 2007 tous les PIP soumis. Ces plans devraient permettre à long terme de réduire les lacunes accumulées et d'apporter aux enfants des médicaments adaptés dans l'ensemble des pathologies existantes (non orphelines).

Parallèlement, des réseaux d'information ont été mis en place (répertoire d'essais cliniques, Eudravigilance...), liste des domaines/classes thérapeutiques en attente d'information (pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, de nouvelles molécules, formes galéniques)....(cf partie III).

Ces bases de données pédiatriques permettent un véritable partage de l'information, longtemps absente ou incomplète.

Les industriels ont maintenant connaissance des domaines dans lesquels ils doivent redoubler d'efforts et ceux pour lesquels des essais seraient inutiles et redondants.

## **CONCLUSION**

Trois décennies ont été nécessaires pour que les pays industrialisés prennent conscience des lacunes accumulées en termes d'efficacité, de sécurité et de disponibilité des médicaments pédiatriques.

Le développement des essais cliniques chez les mineurs s'est avéré indispensable pour mettre un terme à cette situation et fournir aux enfants des thérapeutiques adaptées.

Depuis les années 1990, différentes agences du médicament dans le monde (FDA, EMA, ANSM) ont donc choisi de stimuler la recherche chez l'enfant par des incitations positives (économiques) ou négatives.

De nombreux efforts ont été faits en ce sens, grâce notamment à la mise en place d'un cadre réglementaire, de recommandations éthiques spécifiques à l'enfant ou à la création d'outils (guides...).

Toutes ces mesures « théoriques » sont-elles facilement transposables sur le terrain ? Les méthodologies complexes, les surcoûts, le manque de personnel qualifié et la nécessaire minimisation des examens/analyses sur l'enfant pourraient constituer des freins à leur mise en application.

La réalisation d'une enquête auprès de pédiatres présentée dans la troisième partie a pour but d'évaluer le succès ou le décalage observé entre toutes les mesures proposées pour stimuler la recherche et leur réelle mise en œuvre dans les services ou cabinets.

## **PARTIE III : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : LA PRATIQUE - ENQUETE REALISEE AUPRES DE PEDIATRES**

Comme nous avons pu le démontrer précédemment, les essais cliniques pédiatriques sont actuellement bien encadrés d'un point de vue réglementaire, législatif et éthique. De plus, beaucoup de moyens ont été instaurés pour promouvoir la recherche dans ce domaine.

Mais entre la théorie et la pratique, l'écart est parfois important.

### **I. Description de l'enquête et méthodologie**

#### **I.1. Objectif**

Confrontées quotidiennement aux difficultés de mise en œuvre et de suivi de protocoles hospitaliers, nous avons cherché à mieux connaître les réalités du « terrain » en matière d'essais cliniques pédiatriques.

**Ces essais sont-ils réellement développés ? Toute la « théorie » (mesures réglementaires et administratives) mise en place est-elle connue et maîtrisée par les différents acteurs ? La conduite d'études est-elle facile ?**

Pour répondre à ces interrogations et tenter de proposer des pistes d'amélioration, nous avons opté pour la réalisation d'une enquête de terrain auprès des premiers professionnels concernés, à savoir les pédiatres. Il s'agit de la première étude de ce type réalisée auprès de ces praticiens. La seule enquête similaire (69) a été conduite auprès de médecins généralistes en 2008-2009 afin d'identifier les obstacles rencontrés par les investigateurs lors du recrutement des patients et de recueillir leurs propositions d'amélioration.

Nous avons de ce fait conçu un questionnaire ayant pour objectif de faire un point selon trois axes principaux :

- a pratique actuelle des essais ;

- l'état des connaissances en matière de recherche clinique ;
- la perception et le ressenti des pédiatres concernant la réalisation d'études.

## **I.2. Le questionnaire**

Le document remis aux pédiatres (annexe n°2) est présenté sur 4 pages et se décline de la manière suivante :

- une introduction permettant de décrire l'objectif de ce travail
- un cadre d'identification professionnelle des pédiatres (hôpital et service ; en ville ; les deux), le questionnaire étant lui-même anonyme
- 12 questions articulées selon quatre parties « 1. Votre pratique des essais cliniques ; 2. Etat de vos connaissances ; 3. Le ressenti des parents ; 4. Votre perception ».
- une question de conclusion « Accepteriez-vous que votre enfant participe à un essai clinique pédiatrique ? »
- un champ libre pour permettre de recueillir certains commentaires personnels

Le nombre de questions a été volontairement limité pour cibler les thématiques et obtenir une meilleure « adhésion » de la part des pédiatres interrogés (moins de 3 minutes pour y répondre).

Ces questions peuvent être divisées en deux catégories :

- 4 interrogations fermées (oui-non ) dont 2 conduisent, en cas de réponse positive, à des réponses supplémentaires ;
- 8 interrogations ouvertes (à choix multiple) : dont 3 peuvent avoir plusieurs réponses possibles.

## **I.3. La population cible**

Tout essai clinique chez l'être humain fait intervenir de nombreuses personnes de formation et de métier différents : médecins, infirmiers, pharmaciens, biologistes, statisticiens, qualitatifs... Tous ces individus ont un rôle bien défini.

Néanmoins, d'un point de vue légal, un médecin, un chirurgien-dentiste, une sage-femme ou

une personne qualifiée dans les sciences du comportement humain (70) peut diriger des études cliniques dans son service/cabinet. Les laboratoires pharmaceutiques se tournent donc vers les pédiatres pour « tester » leurs molécules destinées aux enfants.

Par ailleurs, des médecins peuvent également être à l'origine d'études « non lucratives », généralement en milieu hospitalier, pour améliorer les connaissances et la prise en charge des thérapeutiques chez l'enfant.

Par conséquent, sans pédiatre, il n'y a pas d'essai pédiatrique possible. La diffusion du questionnaire s'est donc légitimement portée vers cette profession médicale.

Aux questions posées initialement s'ajoutait une nouvelle interrogation : « Existe-t-il une différence de pratique des essais entre le milieu hospitalier et le milieu libéral (cabinets de ville) ? »

Afin de répondre à l'ensemble des problématiques posées, des médecins des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), quelques praticiens du service de réanimation-néonatalogie de l'Hôpital Marie-Madeleine à Forbach (Moselle) ainsi que des pédiatres libéraux exerçant dans le Bas-Rhin (dont la majorité dans la Communauté Urbaine de Strasbourg (CUS)) ont été interrogés.

Les médecins hospitaliers consultés sont issus de différents services pédiatriques et ont différents grades (de chef de clinique à chef de service). Seuls les externes et internes n'ont pas été impliqués dans cette enquête puisque n'étant pas encore inscrits à l'Ordre des Médecins, ils ne peuvent pas être investigateur.

En résumé, des pédiatres d'horizons différents ont été sollicités pour faire le point sur la recherche clinique chez l'enfant.

#### **I.4. Diffusion et récupération**

L'enquête s'est échelonnée entre mars et novembre 2009.

Elle a été menée par différents moyens (réunion, emails, terrain, courriers), en plusieurs étapes, afin d'obtenir un échantillon le plus représentatif et équilibré possible.

### Etape 1 : réunion

La première diffusion du questionnaire a été lancée à l'occasion d'une réunion du Groupement des Pédiatres du Bas-Rhin (GPBR) présidée par Dr Yves Alembik. Les pédiatres hospitaliers et/ou privés provenant du Bas-Rhin présents ont été invités à répondre aux questions ou à renvoyer le document après la réunion.

Près d'un quart des questionnaires a été récupéré grâce à cette soirée.

### Etape 2 : terrain

Myriam Durand, Attachée de Recherche Clinique dans le service de génétique du Pr Dolfus à l'Hôpital de Hautepierre, est allée à la rencontre des pédiatres de son service et du service de réanimation-néonatalogie afin de recueillir de nombreux questionnaires.

Parallèlement, Martine Oswald, infirmière dans le service réanimation-néonatalogie du centre Hospitalier de Forbach (57) a diffusé le questionnaire parmi les praticiens du service.

### Etape 3 : envois électroniques et postaux

Cette dernière étape a eu pour but de réunir de nouvelles réponses et d'équilibrer la répartition ville/hôpital.

40 questionnaires ont été envoyés par courrier aux pédiatres libéraux de la CUS (35 questionnaires envoyés sur Strasbourg et 5 dans les villes de Schiltigheim et Illkirch-Graffenstaden). Le questionnaire était accompagné d'une enveloppe pré-timbrée pour le renvoi au cabinet du Dr Alembik. Près d'une quinzaine de réponses ont rapidement été reçues.

Parallèlement, via la messagerie électronique interne des HUS, une vingtaine de mails a été envoyée aux praticiens de différents services (chirurgie infantile, onco-hématologie, hospitalisation grands enfants). Les dernières réponses ont pu être recueillies par ce biais.

## **I.5. Analyse**

L'analyse statistique des résultats a été confiée à Mr Julien Godet (pharmacien spécialisé en

biostatistiques et méthodologie aux HUS).

Chaque réponse a été codée selon une grille de codification. Toutes les valeurs ont été saisies dans un fichier Excel afin de permettre une exploitation des résultats de type :

- univariée : nombre total de réponses par paramètre ; celle-ci permet de décrire les données de manière globale en prenant en compte les données manquantes (absence de réponse) ;
- bivariée : test d'indépendance des populations de l'échantillon par variable : nombre de réponses par paramètre en fonction de l'échantillon (total/hôpital/ville/mixte).

De manière générale, l'interprétation des données s'est basée sur 3 échantillons principaux :

- échantillon « Total » : tous les pédiatres ;
- échantillon « Hosp » : pédiatres travaillant uniquement à l'hôpital ;
- échantillon « Libéraux » : pédiatres travaillant uniquement en cabinet de ville.

La stratification en « services » dans l'échantillon « Hosp » n'a pas été retenue en raison du manque de puissance.

L'échantillon représenté par les praticiens du service de réanimation néonatale de l'Hôpital Marie-Madeleine (Forbach) a été englobé dans la population « Hosp », le nombre de questionnaires récupérés étant insuffisant pour l'analyse statistique.

L'échantillon « Mixte » (pédiatres travaillant dans les deux milieux) a peu été évoqué dans la description des résultats afin de privilégier une analyse distincte entre la population des pédiatres libéraux et des pédiatres hospitaliers.

En dernier lieu, pour compléter l'interprétation de certaines questions, des échantillons supplémentaires ont été différenciés :

- pédiatres qui ont déjà proposé un protocole de recherche ;
- pédiatres qui n'ont jamais proposé de protocole de recherche ;
- pédiatres formés ou sensibilisés aux essais cliniques ces 5 dernières années ;
- pédiatres non formés ou sensibilisés aux essais cliniques ces 5 dernières années.

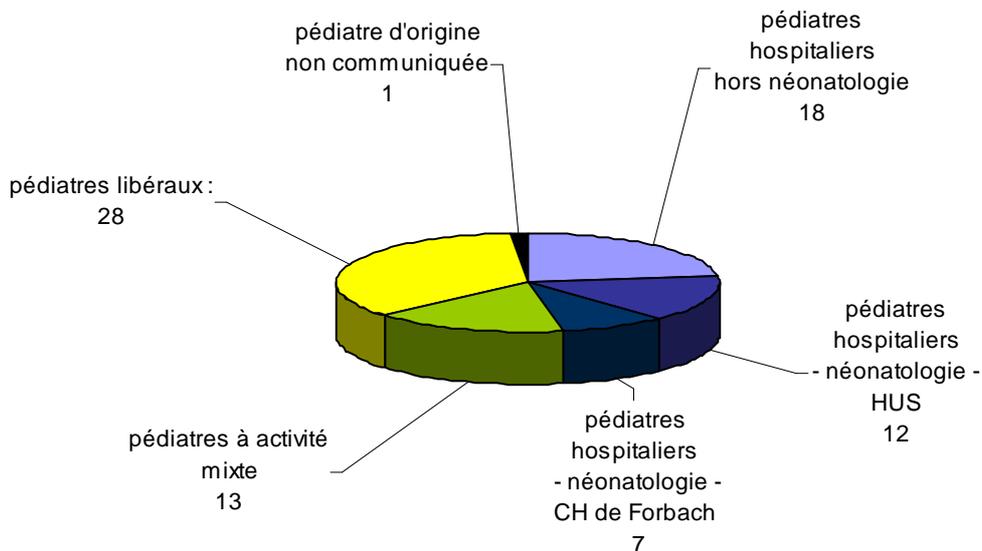
Ceci ne constitue qu'une simple approche puisque ces échantillons n'ont pas été intégrés dans l'analyse statistique initiale des résultats.

## II. Résultats et discussions

### II.1. Description des réponses

Au total, **79 questionnaires** ont été récupérés après 8 mois d'enquête et pris en compte pour l'analyse.

Ils sont répartis de la manière suivante (figure n°5) :



*Figure n°4 : Répartition des questionnaires obtenus en fonction du lieu d'exercice*

- 37 sont d'origine hospitalière stricte (échantillon « hosp ») ;
  - => 30 proviennent de différents services des HUS, représentant différentes spécialités pédiatriques hospitalières ; à noter que le service de néonatalogie a complété 12 formulaires à lui seul ;
  - => 7 proviennent du service de néonatalogie de l'hôpital Marie-Madeleine de Forbach.

- 28 ont été renseignés par des pédiatres exerçant en cabinet de ville uniquement (échantillon « libéraux ») ;
- 13 ont été complétés par des médecins travaillant à la fois dans une structure hospitalière et dans un cabinet de ville (échantillon « mixte ») ;
- 1 est d'origine inconnue (établissement et service).

Cet échantillon est donc majoritairement constitué de réponses provenant du milieu hospitalier.

Le nombre de questionnaires récupérés a été jugé suffisant par Mr Julien Godet pour permettre une analyse statistique des réponses. Les résultats obtenus ont été regroupés en trois thématiques (point sur la pratique des essais - formation et communication - perception des essais) pour permettre des interprétations globales, et potentiellement de dégager des solutions ou des pistes de réflexion.

L'analyse univariée a montré un excellent taux de réponses puisque les données manquantes ne dépassent jamais 5% par question.

L'analyse de type bivariée (selon l'échantillon) a permis de mettre en évidence **9 différences statistiquement significatives ( $p < 0,05$ )** qui sont signalées dans les différents graphiques.

## **II.2. Exclusion de questionnaires**

Après discussion avec Mr Godet, il a été décidé de n'exclure aucun questionnaire de l'analyse, malgré les anomalies suivantes :

- 1 formulaire avec absence de l'origine professionnelle. L'ensemble des réponses a uniquement été inclus dans l'échantillon « total » (tous les pédiatres).
- 2 formulaires contenant seulement 3 réponses sur les 12 questions posées. L'avis de ces pédiatres de ville a tout de même été pris en compte pour les items disponibles. L'un des deux praticiens n'a jamais inclus d'enfant dans un protocole, n'a pas été sensibilisé aux essais ces cinq dernières années et refuserait que son enfant participe à une étude ; l'autre n'a jamais inclus d'enfant dans un protocole, juge son niveau de connaissance sur les essais faible et ne souhaite pas être davantage informé. Ces médecins sont peut-être réfractaires aux essais cliniques, ce qui pourrait expliquer leur faible taux de réponses.

### **II.3. Limites du questionnaire**

Suite à une première analyse globale des résultats, il nous a paru intéressant de définir les limites du questionnaire présenté.

Les mentions « une seule réponse possible » ou « deux réponses possibles » n'ont pas été prises en compte dans l'examen des données car peu respectées.

Le nombre de réponses obtenues ainsi que la répartition ville/hôpital nous a semblés satisfaisants.

Cependant, la distribution intra-hospitalière n'est pas homogène puisque plus d'1/3 des réponses proviennent du service de réanimation néonatale et qu'il n'y a aucune certitude que toutes les spécialités médicales ont été interrogées.

De plus, l'annuaire interne des HUS, comme celui de nombreux autres CHU, ne répertorie pas les praticiens attachés.

Par conséquent, il aurait été préférable de rencontrer le chef du pôle de pédiatrie afin de bien définir avec lui l'ensemble des services impliquant des enfants et d'obtenir la liste complète de tous les pédiatres travaillant à l'hôpital.

L'échantillon « libéraux » qui a été défini plus haut comme représentant uniquement des pédiatres travaillant en cabinet de ville, n'est lui aussi pas totalement satisfaisant. En effet, le questionnaire n'a pas proposé une stratification du lieu d'exercice libéral, alors que ces pédiatres peuvent exercer leurs fonctions en cabinet et/ou en clinique. De même, la diffusion du questionnaire aurait dû être élargie aux cliniques.

Concernant le document remis, nous avons constaté que la question « Quelle est votre source d'information principale ? » était ambiguë et mal configurée.

Celle-ci est précédée de la mention « Si oui », située plus haut et en retrait de cette interrogation.

De nombreux médecins ont répondu à cette question malgré avoir indiqué qu'ils n'ont pas été formés/sensibilisés aux essais ces cinq dernières années (point précédent). Le document n'a peut-être pas toujours été ouvert totalement (si agrafé) ?

L'interrogation aurait dû être formulée de la façon suivante : « Si oui, quelle est la source

d'information principale qui vous a formé(e)/sensibilisé(e) ces cinq dernières années ? ».

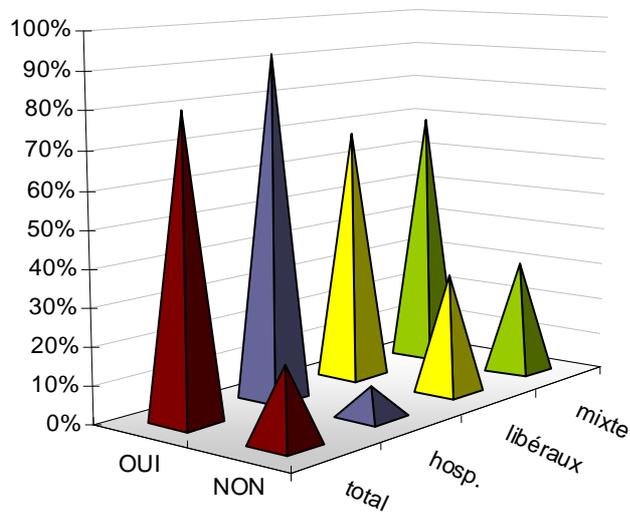
En dernier lieu, nous aurions pu élargir le questionnement aux médecins qui ont répondu négativement à la première question « Avez-vous déjà proposé à des parents d'inclure leur(s) enfant(s) dans un essai clinique pédiatrique ? ». En effet, il aurait été pertinent de connaître les raisons exactes de ces médecins qui n'ont jamais proposé d'étude. Ceci aurait permis d'expliquer plus directement certains freins à la recherche dans le milieu pédiatrique.

## II.4. Point sur la pratique des essais

Depuis deux décennies, l'ANSM se bat aux côtés de l'EMA pour faciliter, encadrer et promouvoir les essais cliniques chez l'enfant.

Ces efforts portent-ils leur fruit sur le terrain ?

### Résultats



***Figure n°5: Taux de propositions d'un essai clinique***

D'après les résultats observés, **près de 8 pédiatres sur 10 (79,7%)** toutes origines confondues, ont répondu favorablement à cette première question.

Ce chiffre varie cependant selon le lieu d'exercice, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,029$ ). En effet, 91,9% des praticiens hospitaliers ont déjà sollicité des parents contre 68% en milieu libéral.

Les pédiatres ayant répondu par la négative manquent-ils de temps et de moyens d'information ? Ces points seront étudiés dans les prochains items.

### Interprétations et discussion

Le taux global de proposition semble très bon et permettrait de penser que la recherche clinique en pédiatrie se porte bien. Les efforts conduits par les autorités de santé et le gouvernement ces dix dernières années ont probablement contribué à ce développement.

La part supérieure de réponses dans l'échantillon hospitalier pourrait s'expliquer par le fait que la recherche fait notamment partie des missions imposées aux médecins des centres hospitalo-universitaires (en plus du soin et de l'enseignement).

De plus, ces établissements ont, à la différence des cabinets de ville, des structures adaptées (ex : centre d'investigations cliniques), du personnel et du temps dédié à la recherche pour réaliser tout type de protocole. Le panel d'essais y est vaste : toutes les phases cliniques (I à IV) peuvent y être conduites, de nombreux domaines thérapeutiques (oncologie, génétique, médecine interne, médecine nucléaire...) et divers types de traitements (médicamenteux, chirurgicaux...) peuvent être étudiés.

Concernant le milieu libéral, le chiffre de 68% peut surprendre compte tenu de la gamme restreinte d'études possibles et des moyens disponibles. En effet, seules les pathologies traitées en ville (fréquentes et peu sévères) et dont la gestion des traitements et du suivi sont simples, font généralement l'objet d'un protocole de recherche.

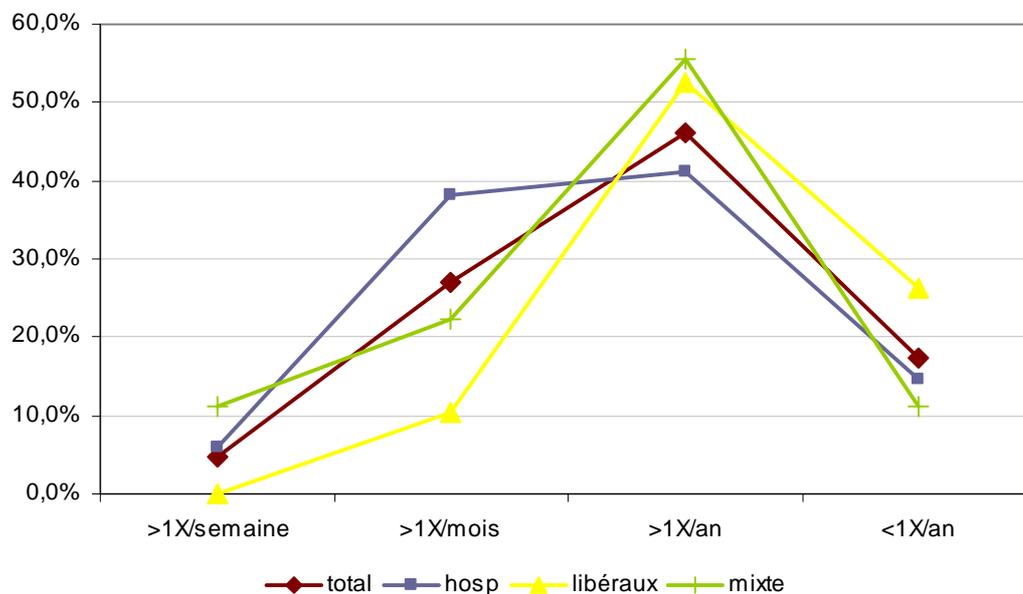
La « démocratisation » des essais grâce à la diffusion de l'information lors des congrès, ainsi que la création de nombreux réseaux de médecins indépendants (ex : Sentinelles, GRIM « Groupement des Réseaux d'Investigateurs en Médecine ») ou gérés par des laboratoires

pharmaceutiques ont probablement permis ce déploiement.

### *Quelle est la fréquence de proposition ?*

Même si 8 pédiatres sur 10 affirment avoir déjà proposé un protocole, l'analyse de la fréquence est un témoin essentiel de l'activité de recherche.

#### Résultats



*Figure n° 6 : Fréquence de propositions d'un essai clinique*

On note que la fréquence contraste nettement avec le taux de proposition puisque près de **la moitié des pédiatres sollicités (46%) proposent des essais « au moins une fois par an »** et **moins d'1/3 seulement (27%) « au moins une fois par mois »**.

Les pédiatres hospitaliers auraient une fréquence plus importante en moyenne (entre plus d'une fois par mois (38,2%) et plus d'une fois par an (41,2%)). On note cependant que seuls 6% de ces médecins ont une activité de recherche très soutenue (au moins une fois par semaine).

De même, dans le milieu libéral, l'activité de recherche semble finalement très moyenne (fréquence observée entre 26,3% « moins d'une fois par an » et 52,6% « au moins 1 fois par an »).

### Interprétations et discussion

Pourquoi l'activité est-elle « réduite » ?

Plusieurs pistes peuvent être proposées :

- le manque de temps pour conduire des études (la part du « soin » étant trop lourde) ;
- le poids administratif/ réglementaire des protocoles proposés ;
- l'absence de techniciens ou d'infirmières de recherche clinique : cette aide (détaillée dans la discussion générale) n'est pas assez développée et est principalement encore réservée à des services hospitaliers très actifs en matière de recherche biomédicale (ex : onco-hématologie, génétique...) ;
- l'absence de formation sur la recherche ou le faible niveau d'information sur les essais disponibles ;
- le peu de patients existants pour le type de pathologie étudié ;
- l'échantillon des pédiatres hospitaliers n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble des services ;
- le refus de participation (la notion de « recherche biomédicale » est peut-être encore mal perçue du grand public).

D'autres pistes concernent les pédiatres libéraux :

- la recherche n'est pas une mission obligatoire ; ces médecins ont pour devoir de soigner, suivre et prévenir les maladies « courantes » des enfants. Elle dépend donc de la volonté et de la **disponibilité** de chaque pédiatre. ;
- les pathologies traitées sont pour la plupart bien connues et bénéficient d'un panel

de médicaments adaptées ;

- les cabinets ne permettent pas la réalisation de tous les types d'essais (nécessitant des perfusions par exemple) ;
- le manque d'intérêt pour les essais proposés par les laboratoires (essentiellement de type IV post-marketing).

Les projets d'établissement ainsi que les politiques conduites par les régions ont également un impact sur les moyens de recherche disponibles.

En effet, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), de par sa taille et son organisation, s'impose comme « leader » dans le domaine des essais cliniques. D'autres CHU comme celui de Nantes et de Lille, acquièrent au fur et à mesure des années une reconnaissance dans la recherche leur permettant d'obtenir de nombreux financements publics et d'être une cible privilégiée pour les laboratoires pharmaceutiques. Le personnel et les moyens techniques mis à disposition leur permettent d'assurer leurs missions et leur ambition de développement.

L'Alsace, quant à elle, est en pointe dans la recherche sur les biotechnologies (in vitro / chez l'animal), notamment grâce au réseau Alsace Biovalley. La recherche clinique est certes encore en retrait mais un effort considérable est actuellement fourni par les partenaires, dont le CHU, pour contribuer à son développement.

Après avoir remporté en 2011 de nombreux projets d'excellence dans le cadre du programme « Investissements d'avenir » dont l'Initiative d'Excellence (IdEx) et l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU), l'Université de Strasbourg (UDS) se positionne parmi les plus grandes universités de France. Grâce aux financements reçus, elle pourra continuer à développer ses compétences (ex : chirurgie mini-invasive assistée par l'imagerie) dans un périmètre d'excellence et revendiquer dès lors l'un des meilleurs niveaux internationaux.

L'impact en terme de recherche clinique chez l'enfant ne sera pas immédiat ni majeur, mais cette opportunité doit être saisie pour progresser en pédiatrie.

Depuis une dizaine d'années, la Direction de la Recherche Clinique et des Innovations

(DRCI) des HUS s'est considérablement agrandie sous l'impulsion de directeurs motivés et proactifs. Chefs de projets, attachés et techniciens de recherche clinique, biostatisticiens, chargés de valorisation... ont rejoint l'équipe et des actions en termes de communication et formation ont progressivement été mises en place. L'agrandissement de cette structure, nécessaire au développement de la recherche au CHRU, dépend cependant de la politique d'établissement et notamment du budget alloué.

### Quels types d'essais sont réalisés ?

Il existe également chez l'enfant une grande variété d'essais possibles ; à titre d'exemple :

- études sur des médicaments (à visée thérapeutique ou prophylactique) ;
- étude sur des laits (spécifiques à certains troubles) ;
- études de maladies (physiopathologie, génétique...) ;
- études concernant des procédures (gestes médicaux ou chirurgicaux).

Il était intéressant d'analyser quels types d'essais sont réalisés auprès des pédiatres interrogés afin de savoir s'il existe une « cartographie » selon le lieu d'exercice.

### Résultats

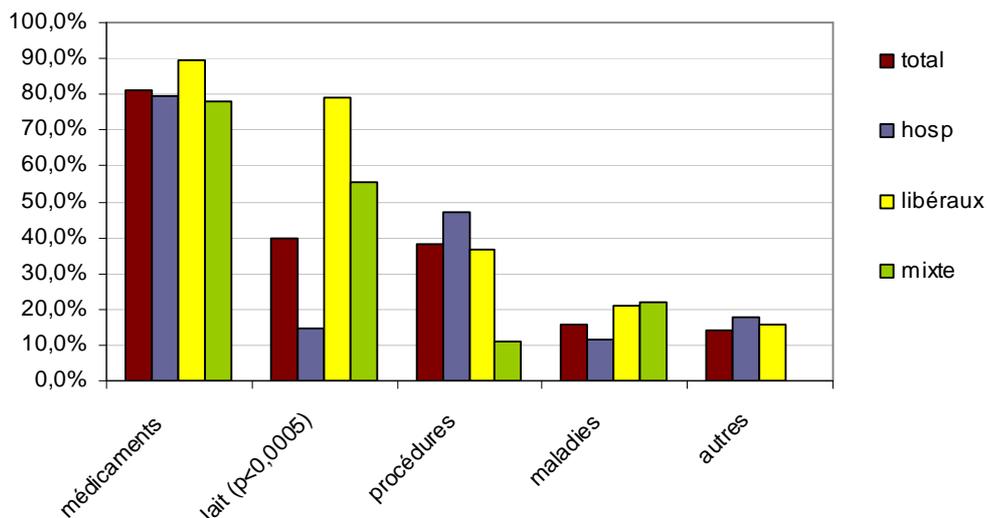


Figure n°7: Types d'essais cliniques réalisés

D'après les chiffres obtenus sur l'échantillon global, on constate que **4 pédiatres sur 5** réalisent des protocoles **sur le médicament**.

Par ailleurs, les « procédures ou gestes médicaux, chirurgicaux ou diagnostiques » prennent la deuxième position puisque 2 médecins sur 5 affirment les étudier.

En ce qui concerne le milieu hospitalier, le médicament et les procédures font partie sans surprise des domaines les plus étudiés.

En revanche, la recherche sur les maladies reste étonnamment en retrait à l'hôpital puisque une personne sur 10 y aurait consacré un ou plusieurs protocoles, contrairement aux médecins libéraux qui seraient presque deux fois plus nombreux.

En ville, les études sur les médicaments et les laits sont clairement majoritaires. Contrairement à leurs confrères hospitaliers, 78,9% des médecins interrogés effectueraient des essais sur le lait contre 14,8% à l'hôpital ( $p < 0,0005$ ).

### Interprétations et discussion

Les médicaments allopathiques constituent depuis des centaines d'années la principale source thérapeutique existante chez l'homme, et son développement est continuellement stimulé par les laboratoires pharmaceutiques.

La présence dominante du médicament dans les essais est facilement explicable par le fait que de nouvelles molécules sont en permanence testées et qu'au moins trois phases d'essais doivent être réalisés avant toute commercialisation de produit ou dispositif. De plus, de nombreuses études (phase III/IV) peuvent être réalisées après commercialisation afin de comparer des molécules entre elles ou d'en prouver l'utilité dans d'autres indications.

En revanche, le questionnaire n'ayant pas pour but de réaliser une identification précise des essais réalisés, il ne permet pas de connaître les classes thérapeutiques testées (ou pathologies visées). Cependant, comme il l'a été précisé dans la partie II, la cancérologie, la dermatologie ainsi que l'infectiologie constitueraient les trois domaines majeurs actuels de recherche.

La place importante qu'occupent les essais sur des procédures, gestes médicaux, chirurgicaux ou diagnostiques montre que d'autres types de thérapeutiques ou disciplines médicales

comme la radiologie, la génétique, la chirurgie, la kinésithérapie... ont une activité de recherche et ne doivent pas être négligées ou oubliées.

Par ailleurs, lorsqu'on sait que les enfants sont en général traités à l'hôpital pour des pathologies sévères, ou peu fréquentes, non ou peu prises en charge en ville, ou pour lesquelles il n'y a pas encore de traitement par exemple, il est surprenant de constater que l'étude des maladies ne dépasse pas les 10% des personnes sondées.

La plupart des maladies traitées sont-elles déjà bien connues ? L'échantillon n'est peut-être pas représentatif de l'ensemble des services spécialisés dans des pathologies encore mal connues ? Le peu de patients concernés (cas des maladies orphelines par exemple) et parfois le refus de participation des parents pourraient-ils constituer deux freins explicables ?

Concernant le milieu libéral, les essais sur les laits prennent largement la deuxième position car ils sont mieux adaptés en ville. En effet, le nombre d'enfants incluables est très important, la réalisation de telles études est facile, l'acceptabilité des parents plutôt bonne (risques négligeables) et ces protocoles sont souvent bien rémunérés par les laboratoires.

Il en est de même pour les essais sur les médicaments qui concernent majoritairement des phases IV (post-marketing).

On peut également s'interroger sur la part importante des essais sur les gestes/procédures en cabinet. De quels gestes ou procédures s'agit-il ? Sont-ils à visée thérapeutique ou diagnostique ?

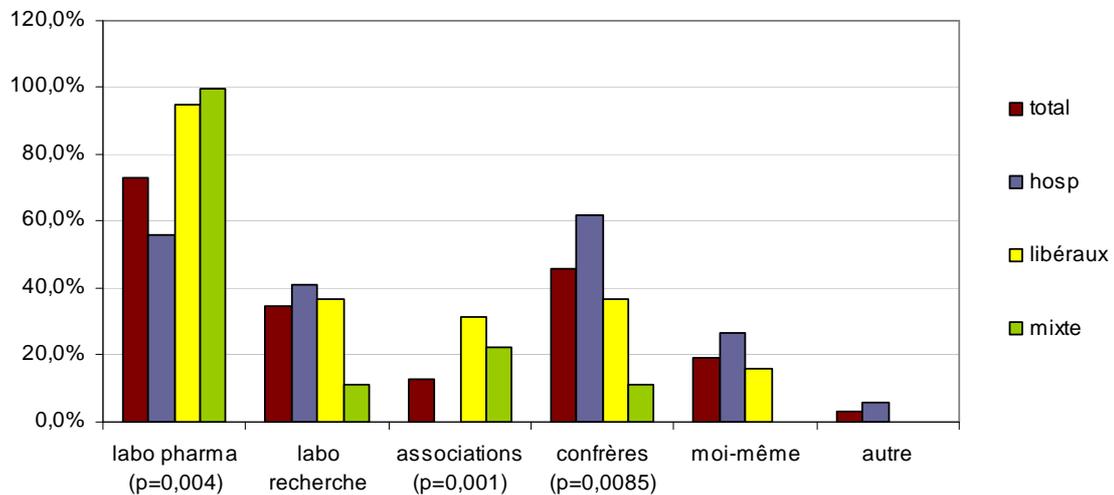
De même, pour l'étude des maladies, s'agit-il d'études sur des pathologies fréquentes et de type observationnel (faciles à réaliser) ?

### *Qui en est à l'origine ?*

Enfin, pour compléter l'analyse de la pratique des essais, il était nécessaire d'interroger les pédiatres sur l'origine des protocoles qu'ils proposent.

Intuitivement, on pourrait penser que les laboratoires pharmaceutiques s'imposent en tant que leader dans la gestion d'essais pédiatriques. Mais qu'en est-il en réalité ?

## Résultats



*Figure n° 8 : Origine des essais cliniques réalisés*

Dans le détail, on constate que la quasi totalité des pédiatres de ville (94,7%) affirment pratiquer des études d'origine pharmaceutique et sont presque deux fois plus nombreux que les praticiens hospitaliers (55,9%) ( $p=0,004$ ).

A l'hôpital, les médecins sont plus nombreux à réaliser des essais provenant de « confrères » (61,8%) en comparaison à leurs collègues libéraux (36,8%) ( $p=0,0085$ ).

Concernant les laboratoires de recherche publique (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), universités), les chiffres permettent de penser que le lien entre la "paillassse" (essais in vivo/in vitro) et la clinique est bien existant (41,2% des médecins hospitaliers interrogés). On peut toutefois s'interroger sur les résultats obtenus en ville (près d'1/3 de réponses), étant donné que les passerelles directes entre milieu libéral et université existent peu de manière formalisés.

Enfin, l'origine associative des essais crée la surprise selon le lieu d'exercice, puisqu'aucun praticien hospitalier strict n'en a proposé contrairement aux médecins de ville 31,6% ( $p=0,001$ ).

## Interprétations et discussion

Les laboratoires pharmaceutiques consacrent en moyenne 12 % de leur budget global à la recherche et au développement de nouvelles molécules et sont à même de proposer régulièrement aux médecins des essais « clés en mains » (protocoles et documents prêts à l'emploi, moyens techniques et financiers assurés). Ces protocoles sont plus faciles et rapides à mettre en œuvre que ceux qui sont à l'initiative des médecins eux-mêmes.

Ceci s'applique plus particulièrement aux pédiatres de ville qui n'ont pas le temps et les moyens techniques de mettre en œuvre des projets de recherche clinique. La forte présence des visiteurs médicaux sur le terrain ainsi que la création de réseaux peuvent également expliquer les chiffres observés.

Les projets institutionnels sont nécessaires pour développer des thérapeutiques ou méthodes diagnostiques non médicamenteuses, pour comprendre certaines maladies et surtout pour valider la sécurité et l'efficacité de médicaments « abandonnées par l'industrie ». En conduisant des études à but non lucratif, l'hôpital assure pleinement sa mission de recherche. Le gouvernement français a donc mis en place ces dernières années de nombreuses actions pour développer la recherche institutionnelle, en particulier chez l'enfant.

D'une part, les financements dédiés à la pédiatrie dans le cadre des PHRC annuels (Programmes Hospitaliers en Recherche Clinique) proposés par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère de la Santé depuis 1993 sont devenus de plus en plus importants et constituent des thèmes prioritaires. Parallèlement, les CHU proposent de plus en plus d'appels à projets internes et les fondations ou associations (Institut National du Cancer (INCA), Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS), etc...) mettent à disposition des bourses de recherche.

D'autre part, les structures de type DRCI, URC (Unité de Recherche Clinique) ou d'autres entités internes ont été créées par les pouvoirs publics aider à la promotion et à l'investigation de protocoles de recherche.

A noter également que les pédiatres hospitaliers ont plus de facilités que les médecins de ville à mettre en place des essais nationaux ou internationaux, notamment grâce aux réseaux (par spécialités), aux associations (ex : Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent ou aux congrès et séminaires.

L'initiative personnelle reste modérée en milieu hospitalier puisque selon l'enquête, 1/4 des médecins se lancent dans l'aventure. La rédaction d'un protocole, le montage du dossier réglementaire et financier ainsi que l'organisation logistique sont longs et fastidieux. Beaucoup de praticiens ne connaissent pas les « rouages » et les moyens mis en places pour les aider dans leur établissement. Un effort particulier en matière de communication pourrait être réalisé afin de les orienter. Par ailleurs, la « création » d'un protocole dépend beaucoup de la motivation et de l'ambition de chaque médecin pour son domaine thérapeutique.

En revanche lorsqu'on s'intéresse aux pédiatres libéraux, il paraît normal que seuls 15% d'entre eux soient eux-mêmes à l'origine d'un essai. En effet, contrairement à leurs confrères, ils ne disposent pas (ou rarement) d'aide technique à la mise en œuvre.

La présence importante des essais provenant de laboratoires de recherche publique peut être expliquée pour l'hôpital grâce à l'ambivalence professionnelle de certains pédiatres (chercheur/soignant). Cette double casquette permet ainsi la connexion entre l'université et le CHU, lien primordial pour assurer une recherche fondamentale et translationnelle.

En dernier lieu, il est difficile d'expliquer pourquoi aucun pédiatre hospitalier n'a proposé d'étude provenant d'association, contrairement au milieu libéral. Peut-être que les associations de patients n'interviennent que de manière indirecte en donnant des financements ou des subventions. A l'inverse, les associations proposent probablement aux cabinets de ville des études de type observationnel (simples) ?

### ***Conclusion sur la pratique des essais***

Les efforts réalisés par les autorités de santé et les différents organismes scientifiques pour mieux encadrer et développer la recherche clinique en pédiatrie commencent à porter leurs fruits puisque 80% des pédiatres ont déjà proposé un essai clinique à un enfant malade. Cependant, l'activité de recherche reste mitigée puisque la fréquence globale est d'au moins un protocole par mois à au moins un protocole par an proposés.

Le médicament s'impose comme sujet principal des études pour 3 pédiatres sur 4 avec une nette origine industrielle (73%).

La pratique des essais en milieu hospitalier est supérieure à celle du secteur libéral en termes

de nombre de praticiens concernés et en fréquence de propositions. Les études réalisées à l'hôpital portent majoritairement sur les médicaments et les procédures alors que celles conduites en ville touchent principalement les médicaments et les laits. L'origine institutionnelle des protocoles (représentée par les confrères) est supérieure à l'hôpital par rapport au secteur privé, qui lui privilégie nettement les études de laboratoires.

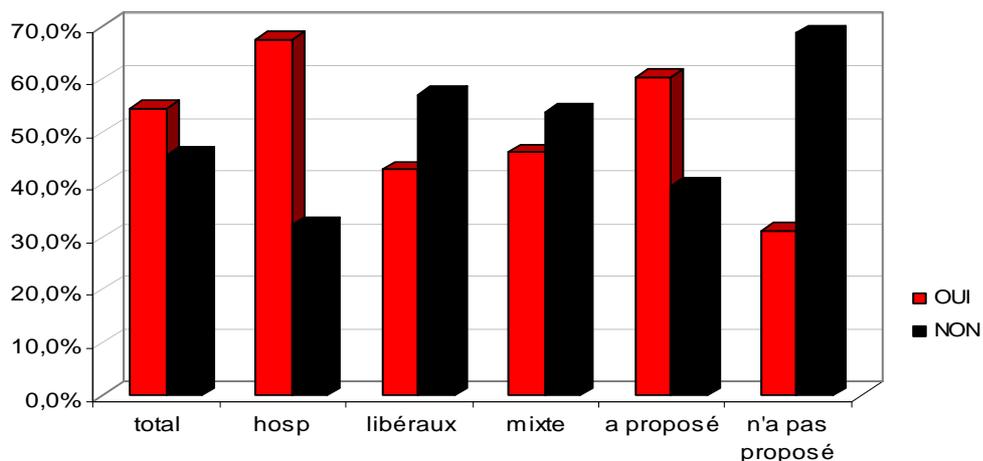
L'influence et la place de l'industrie du médicament sur la pratique des essais est sans équivoque. Néanmoins, des efforts mériteraient d'être encore menés afin de développer à la fois l'activité de recherche et la diversité des études, notamment sur la compréhension des maladies ou d'autres projets institutionnels à but non lucratif.

## II.5. Point sur la formation et la communication

La réglementation et les nombreuses recommandations émises par l'EMA, l'ICH et les autorités de santé ont beaucoup évolué ces quinze dernières années. De plus les aides financières et techniques se sont progressivement développées. Des formations spécifiques pour les investigateurs et des actions de communication ont été mises en place, mais :

*Quelle est la proportion de pédiatres formés /sensibilisés aux essais cliniques pédiatriques depuis ces cinq dernières années ?*

### Résultats



*Figure 9 : Formation / sensibilisation des pédiatres aux essais cliniques depuis les 5 dernières années*

Globalement, quels que soient le lieu d'exercice et la réponse à la première question, seul un pédiatre sur 2 affirme avoir été formé et ou sensibilisé depuis ces cinq dernières années.

Pour les praticiens qui ont déjà proposé un essai, 6 sur 10 indiquent avoir été formés, ce qui semble faible compte-tenu de l'évolution de la réglementation.

En revanche, pour les médecins qui ont répondu négativement à la première question, 3 sur 10 ont été formés, ce qui pourrait expliquer pourquoi ils n'ont pas proposé de protocoles.

Enfin, lorsqu'on compare les lieux d'exercice, on remarque que la sensibilisation entre praticiens de ville et hôpital serait différente : les pédiatres de ville seraient moins informés (42,9%) qu'à l'hôpital (67,6%).

### Interprétations et discussion

Le taux de formation et/ou sensibilisation global (50%) reste moyen. Les étudiants en médecine sont peu sensibilisés ou formés à la méthodologie des essais. La part de la thématique « recherche clinique » est faible au cours de la formation continue des médecins. Par conséquent, le niveau de formation ou sensibilisation dépendrait-il alors de l'envie, de la curiosité et de la disponibilité de chaque médecin ? Ou bien les actions en matière de communication seraient-elles insuffisantes ou inefficaces ?

Si l'on s'intéresse plus particulièrement aux médecins qui ont proposé des essais, la proportion de pédiatres formés ne serait pas beaucoup plus importante. Pourtant pour créer ou conduire un protocole, il est nécessaire de connaître les « règles d'application ».

La présence de techniciens de recherche dans certains services conduit généralement à une délégation très importante des tâches administratives, réglementaires et éthiques liées aux études. Par manque de temps, les praticiens font pleinement confiance à leur TEC pour se concentrer principalement sur l'activité clinique des protocoles. On peut ainsi se demander si la formation/sensibilisation ne serait pas également déléguée.

A l'inverse, il est probable que certains praticiens qui conduisent très régulièrement des études ne ressentent pas le besoin d'être formés.

En ce qui concerne les pédiatres qui n'ont jamais proposé d'étude, pourquoi observe-t-on un

véritable « désert » de médecins sensibilisés et formés ? Plusieurs pistes d'explications peuvent être apportées :

- manque de temps pour s'informer ou se former ;
- ne savent pas comment se former et/ou obtenir des informations ;
- ne sont pas intéressés par la recherche clinique ;
- ont des a priori sur la recherche clinique.

En dernier lieu, il est intéressant de comprendre pourquoi les pédiatres hospitaliers ont été plus nombreux à répondre positivement à cette question que leurs confrères libéraux (parmi tous ceux ayant proposé des essais).

La recherche faisant partie des missions des CHU et CHRU, des actions de formation et de communication sont régulièrement mises en place dans ces établissements de santé grâce principalement aux DRCI. De nombreux praticiens qui choisissent le milieu hospitalier souhaitent pouvoir évoluer vers des postes de Maître de Conférence des Universités (MCU) ou Professeur des Universités (PU), dont la recherche fait partie des fonctions possibles.

Les pédiatres libéraux sont peut-être plus isolés, ils ne travaillent pas quotidiennement dans un univers de recherche et ne bénéficient pas de la dynamique de l'hôpital.

### *Quelle est la source d'information principale ?*

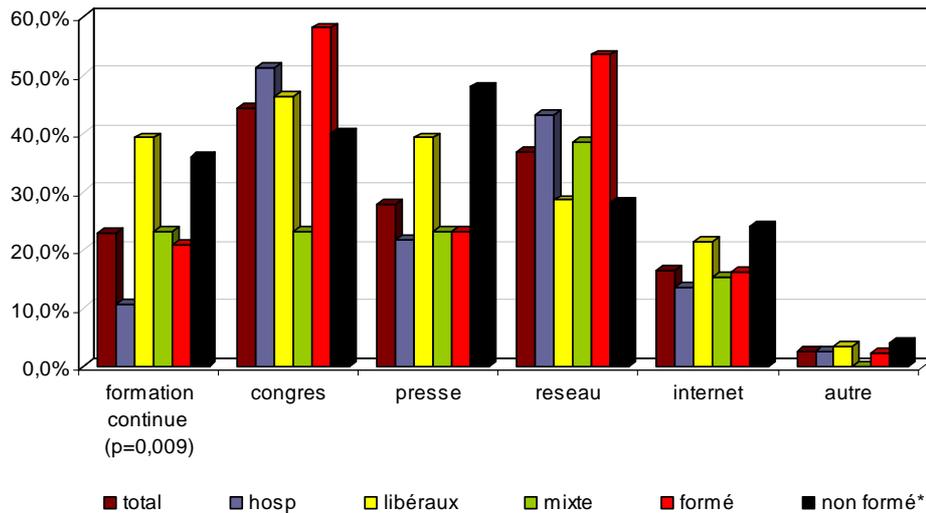
La sensibilisation et/ou formation à la recherche biomédicale peut avoir différentes origines, comme :

- la formation médicale continue ;
- la presse professionnelle ;
- le(s) réseau(x) professionnel(s) (confrères, l'industrie...) ;
- les congrès, colloques, groupes de travail ;
- les sites internet (clinicaltrial.gov, ANSM...) ;
- les sites intranet des hôpitaux.

Chaque pédiatre s'oriente vers le moyen de communication le plus adapté à sa pratique professionnelle, à ses motivations et à sa génération.

Peut-on penser que les moyens de communication utilisés sont différents selon le lieu d'exercice ?

## Résultats



\* Non formé : 25 pédiatres ont répondu à cette question malgré avoir dit « non » à la question précédente

Figure n°10 : Principale source d'informations en matière de recherche clinique

Sur l'ensemble des pédiatres formés ou sensibilisés, les deux sources d'information principalement citées sont les congrès (58,1) et les réseaux (53,5%).

On note cependant que le système de réseaux est plus développé à l'hôpital (43,2%) qu'en cabinet (28,6%).

A l'inverse, la formation continue est visiblement plus répandue en milieu libéral (39,3%) qu'en milieu hospitalier (10,8%) ( $p=0,009$ ).

Internet représente globalement une faible source d'informations (un peu plus d'un pédiatre sur 10).

La presse semble bien utilisée pour les praticiens non sensibilisés (48%) ou les médecins libéraux (39,3%) qui sont plus sensibles à ce moyen de communication.

## Interprétations et discussion

Les congrès sont des lieux de rencontre et d'échange d'informations sur des thématiques précises. De nombreux résultats d'études y sont présentés, des ateliers de travail, de réflexion et de formation y sont régulièrement proposés. Les médecins qui y participent sont disponibles et peuvent alors être sensibilisés aux essais à venir.

De nombreux réseaux dédiés à la pédiatrie existent sous différentes formes :

- réseaux professionnels (ex : réseau des CIC-p « Centres d'Investigations Cliniques pédiatriques ») ;
- associations (ex : AFPA « Association Française de Pédiatrie Ambulatoire ») ;
- sociétés savantes (ex : SFP « Société Française de Pédiatrie », SFCE : Société Française de Cancérologie de l'Enfant).

Ces groupements internationaux, nationaux ou régionaux facilitent les échanges d'informations et la conduite d'études cliniques. En effet, les pédiatres sont directement informés des protocoles à venir, peuvent manifester leur intérêt de participation ou orienter des patients vers les centres recruteurs.

Les réseaux créés par les laboratoires pharmaceutiques permettent d'avoir une liste de pédiatres hospitaliers ou libéraux intéressés par la recherche clinique, ayant le potentiel de patients nécessaire et les moyens techniques suffisants. Cela représente un gain de temps et un gage de motivation pour le démarrage de nouvelles études.

En revanche, il est difficile de comprendre pourquoi les réseaux des praticiens libéraux sont moins développés que ceux des praticiens hospitaliers. La différence n'étant pas statistiquement significative ( $p=0,49$ ) la distinction entre ces deux groupes n'existe peut-être pas (différence due au hasard ou échantillon insuffisant).

La formation continue des médecins est obligatoire. Jusqu'à présent, chaque pédiatre devait valider ses acquis professionnels tous les cinq ans grâce à des crédits accumulés lors de :

- 1) Formations présentiels (séminaires, congrès)
- 2) Formations individuelles et formations à distance

### **3) Situations professionnelles formatrices comprenant la réalisation de travaux de recherche et de publications personnelles, dans le champ de la santé.**

#### 4) Evaluation des Pratiques Professionnelles

A noter que le système de formation continue est actuellement en pleine restructuration pour intégrer le concept de « Développement professionnel continu » ».

La réalisation de protocoles de recherche constitue dans ce cadre un moyen de satisfaire une partie des ses obligations professionnelles.

En revanche, la thématique des essais cliniques dans les sujets proposés par les organismes agréés est très peu présente. Les médecins les plus motivés doivent redoubler d'efforts pour trouver ce type de sujets. Un diplôme existe cependant pour aider les médecins à devenir investigateur : le DIU-FIEC (Diplôme Inter-Universitaire de Formation des Investigateurs aux Essais Cliniques), mais il faut pouvoir dégager du temps.

Certains CHU et laboratoires pharmaceutiques proposent également des journées de formations aux bonnes pratiques cliniques par exemple.

La formation continue permet ainsi d'acquérir des connaissances en recherche biomédicale mais aussi d'échanger des informations.

Il est étonnant de constater que cet item soit très peu cité par les hospitaliers et qu'il existe une différence statistiquement significative avec leurs confrères de ville. Est-ce par manque de temps (gardes, recherche en laboratoire, cours à la faculté...) ? Les pédiatres savent-ils que des crédits de formation peuvent être accumulés (dans une certaine limite) grâce à des travaux de recherche ?

Internet est une excellente source d'informations (rapide et complète) à condition de connaître les sites fiables (informations vérifiées et mises à jour), conviviaux et intuitifs (facilitant la navigation). Cette source est visiblement très peu utilisée par les pédiatres, peut-être en raison de la perte de temps qu'elle peut occasionner à chercher des réponses. On peut se demander si les sites internet à visiter sont suffisamment connus des pédiatres.

Quelques adresses mériteraient d'être consultés régulièrement par tout praticien :

- [www.ansm.fr](http://www.ansm.fr) : contient des rubriques réglementaires et pratiques sur les essais ainsi que le répertoire français des essais cliniques de médicaments ;

- [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) : contient des rubriques réglementaires et pratiques sur les essais ;
- [www.eudract.ema.europa.eu](http://www.eudract.ema.europa.eu) : base européenne des essais cliniques sur le médicament (EUDRACT : European Clinical Trials Database) ;
- [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) : répertoire des essais cliniques ;
- [www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr](http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr) : site dédié à la recherche (rubriques réglementaires, législative et pratiques sur les essais) ;
- [www.ripps.eu](http://www.ripps.eu) : le Réseau d'Investigation Pédiatrique ;des Produits de Santé ;
- [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov) (Pubmed) : recherche d'articles scientifiques ;
- [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org) : base de données contenant des revues systématiques évaluant des interventions en santé ;
- [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) : site de l'INCA : contient le répertoire des recherches sur le cancer ;
- [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) : site de l'INSERM ;
- [www.orpha.net](http://www.orpha.net) : base de données sur les maladies rares ;
- [www.notre-recherche-clinique.fr](http://www.notre-recherche-clinique.fr) : site permettant la découverte et la compréhension ;de la recherche clinique pour ceux qui ne la connaissent pas ou peu ;
- Etc...

Il est également possible de trouver dans les sites des associations, des rubriques, des actualités sur la recherche et des réseaux. Le site de la Société Française de Pédiatrie « [www.sfpediatrie.com](http://www.sfpediatrie.com) » propose des informations dans un onglet complet sur la recherche (présentation de la recherche, différentes bourses, prix, appels à projets, liens vers les répertoires et principaux sites Internet...)

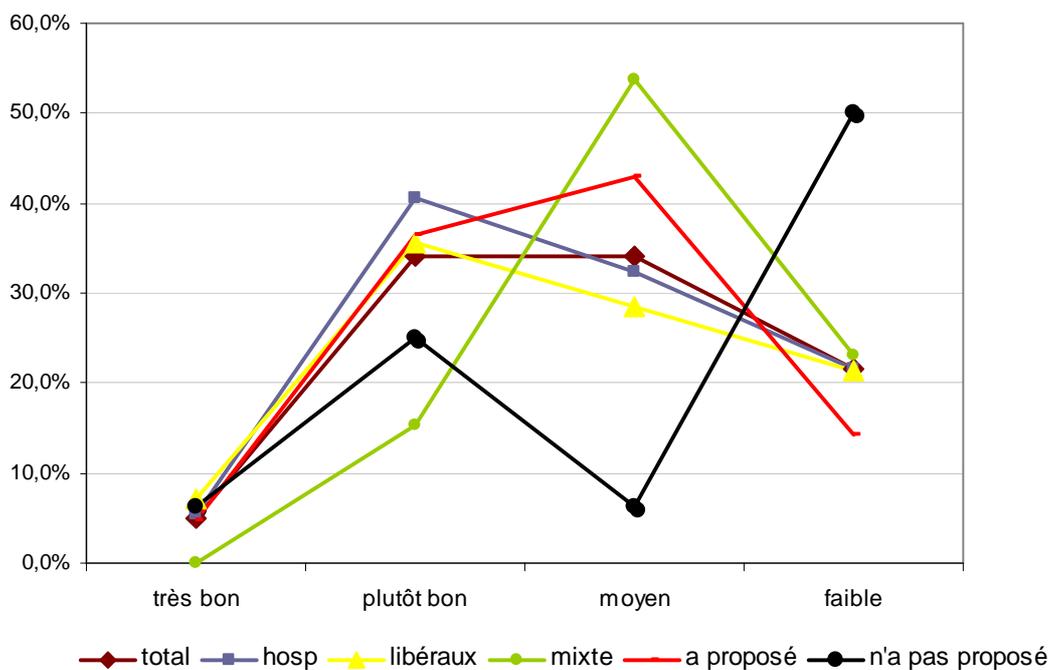
En dernier lieu, la presse reste une source d'information relativement fiable et facile d'accès (notamment en cas d'abonnement). Certains journaux professionnels ou revues médicales ou scientifiques (ex : La Revue du Praticien, Le Concours médical, Panorama du médecin) assurent en effet une veille minimum sur l'actualité de la recherche.

Quelle que soit la façon dont sont sensibilisés les pédiatres, celle-ci est-elle efficace ?

**Quel est le niveau de connaissance en matière d'essais cliniques pédiatriques  
(réglementaire et pratique) ?**

La conduite de protocoles de recherche nécessite un niveau minimum de connaissance en la matière. A l'inverse, des lacunes en termes d'informations réglementaires, éthiques, administratives et pratiques pourraient freiner les médecins à l'élaboration ou la conduite d'études.

**Résultats**



*Figure n°11: Niveau de formation aux essais cliniques (réglementaire et pratique)*

Globalement les pédiatres estiment leur niveau **plutôt bon** (34,2%) **et moyen** (34,2%). On ne constate pas de réelle différence entre hôpital et ville dans l'échantillon étudié. Néanmoins, d'après les chiffres, les pédiatres hospitaliers seraient un peu plus nombreux à juger leur niveau « plutôt bon » que les libéraux (40,5% contre 35,7%). En revanche, on remarque qu'il existerait une différence entre les pédiatres qui n'ont jamais

proposé d'essais (25% de « plutôt bon » et 50% de « faible ») et ceux qui pratiquent régulièrement la recherche en pédiatrie (36,5% de « plutôt bon » et 42,9% pour « moyen »).

### Interprétations et discussion

Il est plutôt rassurant de constater que globalement le niveau de connaissance se situe dans la « moyenne haute », surtout pour les médecins qui réalisent des protocoles. Ceci montre bien qu'il existe un intérêt dynamique pour la recherche (plus on réalise des essais, plus on se forme et inversement).

Néanmoins, on aurait pu s'attendre à un pourcentage plus important. Les points suivants peuvent constituer des freins à la formation :

- les laboratoires proposent des essais clés en main, avec un bref rappel des obligations réglementaires lors des réunions de mise en place ;
- les attachés ou techniciens de recherche clinique s'occupent des aspects pratiques, logistiques et administratifs des études et les DRCI des CHU gèrent la promotion et la mise en œuvre réglementaire, administrative et logistique des protocoles ; ces aides, certes primordiales, ne laissent globalement aux médecins que la gestion médicale ;
- le manque de temps pourrait également impacter le niveau de formation/sensibilisation ;
- la question étant subjective, on peut aussi se demander si certains pédiatres ne se seraient pas sous-estimés.

Par ailleurs, comme il a été vu précédemment dans l'enquête, la majorité des médecins libéraux interrogés affirment pratiquer de la recherche sur des laits et médicaments d'origine industrielle. Il s'agit d'essais à méthodologie et réglementation relativement simplifiées (phase IV, observationnels) avec un besoin en formation moindre que pour les essais hospitaliers. Le niveau de connaissance à l'hôpital est peut-être jugé meilleur en raison de la complexité des études qui nécessitent beaucoup plus d'encadrement et de maîtrise de la réglementation.

Concernant les pédiatres qui n'ont jamais proposé d'essais, l'enquête permet d'établir une

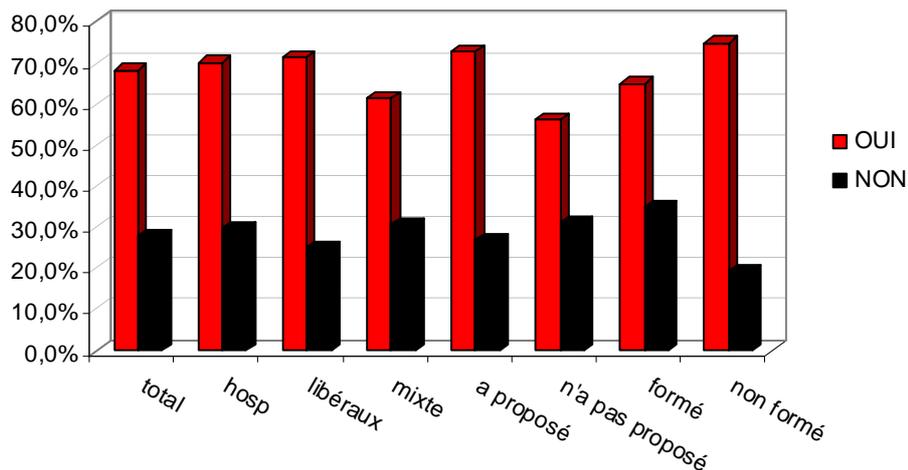
hypothèse intéressante : le faible niveau de connaissance observé aurait-il un impact sur la volonté de proposer un protocole ? Il est légitime de penser que des lacunes en formation conduiraient à des a priori sur la recherche biomédicale ou tout simplement à un manque de confiance en soi. Ainsi, une meilleure formation ou sensibilisation encouragerait-elle les médecins à réaliser des protocoles ?

Cependant, un pédiatre sur quatre sans expérience de recherche a jugé son niveau plutôt bon. Est-ce par pur désintérêt pour la recherche que ces praticiens ne proposent pas d'essai, par manque de temps, ou bien parce qu'ils jugent avoir été insuffisamment ou mal formé à cette problématique ? A moins qu'ils aient simplement surestimé leur niveau de connaissances ?

### *Existe-t-il un souhait d'être davantage informé sur les essais pédiatriques ?*

Quelque soit le niveau perçu par les pédiatres, cette enquête se devait d'évaluer l'existence d'un besoin en terme d'information/communication pour pouvoir éventuellement proposer des pistes d'améliorations.

### Résultats



*Figure n°12 : Pourcentage de pédiatres désirant être davantage formés et/ou sensibilisés*

Les résultats observés sont très encourageants puisque près de 70 % des pédiatres souhaitent

être davantage informés.

On ne constate pas de réelle différence entre les pédiatres de ville et leurs confrères hospitaliers.

En revanche, il est intéressant de relever que parmi les médecins qui n'ont jamais proposé d'essai, un sur deux est tout de même ouvert à plus d'informations, contre trois sur dix réticents.

Concernant les pédiatres non sensibilisés, 75% sont demandeurs. De même, il est encourageant de constater que parmi les praticiens déjà formés, 65,1% souhaitent tout de même recevoir plus d'informations.

### Interprétations et discussion

L'engouement pour la recherche clinique en pédiatrie semble se confirmer grâce à cette question, puisque seul un tiers des pédiatres ne semble pas intéressé. Il faut toute fois nuancer cette interprétation en distinguant ceux qui souhaitent plus d'informations par curiosité ou culture personnelle (résultats d'études par exemple) de ceux désireux d'informations et/ou formations plus précises par motivation sur cette thématique.

Il est surprenant de constater que la moitié des pédiatres qui n'ont jamais proposé d'études ont répondu positivement à cette question. Ont-ils été mal ou insuffisamment informés auparavant pour ne pas proposer d'études ? Ont-ils répondu par curiosité ou par volonté d'acquérir des connaissances dans ce domaine ? Ce point montre que beaucoup de praticiens, même sans expérience de recherche, ne sont pas hermétiques à la communication.

Il est également intéressant d'observer que la demande est très forte chez les pédiatres non sensibilisés. L'accès aux données, quelle que soit la source, est peut-être difficile et une aide en ce sens pourrait être positive pour améliorer la recherche en pédiatrie.

### ***Conclusion sur la formation/sensibilisation des pédiatres aux essais cliniques***

En conclusion, les efforts conduits ces dernières décennies pour promouvoir la recherche clinique n'ont pas encore impacté tous les praticiens puisque seul un pédiatre sur deux

affirme avoir été formé ou sensibilisé aux essais ces cinq dernières années.

Ce point est d'autant plus avéré chez les praticiens qui n'ont jamais proposé d'études, laissant penser que l'absence de formation et/ou de communication impacte la pratique de la recherche.

Néanmoins, le niveau évalué est correct puisque les deux tiers des pédiatres se disent plutôt bons à moyens, avec comme source principale d'information les réseaux professionnels.

A nouveau, le plus faible niveau des pédiatres n'ayant jamais proposé d'études laisse fortement à penser qu'une formation insuffisante, ou jugée médiocre, a des répercussions sur la pratique de la recherche.

Même si le niveau n'est pas différent selon le lieu d'exercice, les médecins hospitaliers seraient plus sensibles aux informations sur les essais chez l'enfant que leurs confrères libéraux. Ils privilégieraient les réseaux pour trouver l'information alors que la formation professionnelle et la presse intéresseraient plus particulièrement les pédiatres de ville.

Enfin, l'envie et/ou le besoin d'être davantage formé ou sensibilisé étant bien réel, des mesures mériteraient d'être développées pour « conduire » l'information vers les pédiatres afin de les former et les motiver, notamment grâce à Internet qui reste une source d'information étonnamment en retrait malgré l'existence de sites officiels.

Quel que soit le niveau d'activité ou le niveau de formation des médecins interrogés, l'analyse de la perception des pédiatres en matière de recherche s'est avéré nécessaire pour compléter ce travail d'enquête.

## **II.6. Point sur la perception des essais**

Les médecins doivent régulièrement faire preuve d'empathie à l'égard des parents qui se sentent impuissants face à la maladie de leur enfant.

La proposition d'un protocole peut engendrer diverses réactions de ces derniers, dépendant de la gravité de la pathologie étudiée, de la relation de confiance entre soignant/soigné, du vécu personnel de la famille, de l'opinion et de la connaissance qu'elle a de la recherche biomédicale en général.

La vision et le ressenti propres du pédiatre sont également très importants puisqu'ils peuvent influencer, consciemment ou non, les décisions prises par les parents (raison pour laquelle les

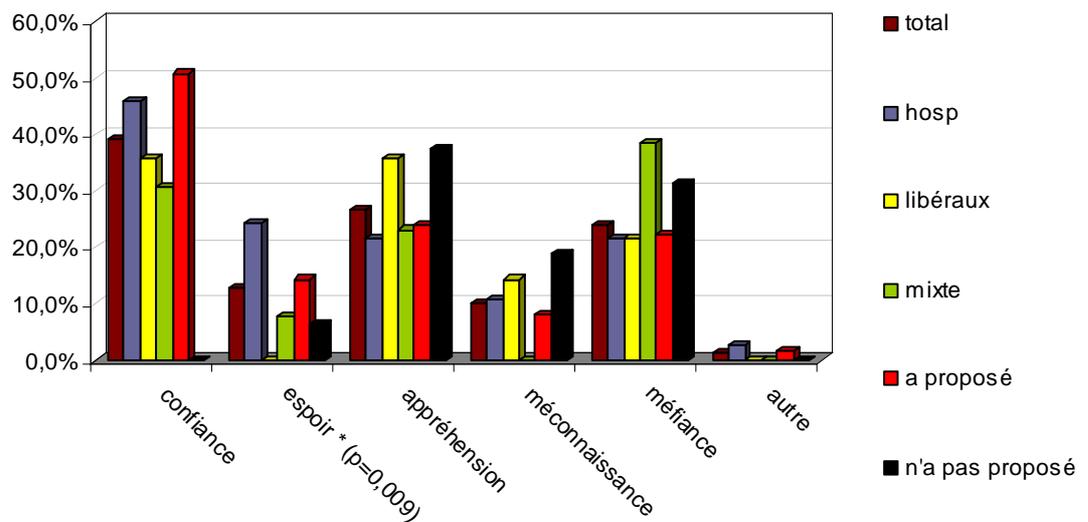
essais de supériorité font appel à une randomisation et mise en aveugle (double-insu) des traitements proposés).

De même, ces perceptions dépendent de plusieurs facteurs : intérêt et motivation pour les études proposées, opinion et connaissance de la recherche biomédicale, histoire personnelle...

Ainsi, il est donc intéressant d'analyser le ressenti des médecins concernant l'attitude des parents sollicités pour un essai, et d'évaluer leurs propres freins quant à la recherche.

***Selon vous, quelle est l'attitude la plus fréquente des parents vis-à-vis de l'inclusion éventuelle de leur(s) enfant(s) dans un essai clinique ?***

Résultats



*Figure n°13 : Attitude la plus fréquente des parents*

Selon 39,2% de l'ensemble des pédiatres interrogés, l'attitude la plus fréquente chez les parents serait la confiance. A l'inverse, près d'un quart des praticiens (24,1%) penchent pour la méfiance, tandis qu'un autre quart (26,6%) estiment que l'appréhension serait majoritaire. Toujours de manière globale, près de 9 pédiatres sur 10 pensent que les parents ne sont pas dans la méconnaissance, ce qui montrerait qu'ils sont suffisamment informés pour toute

participation à une étude.

Enfin, les parents ressentiraient en ville comme à l'hôpital le même degré de méfiance, tandis que curieusement, ce sentiment serait plus souvent ressenti selon les pédiatres mixtes (38,5%).

Pour les hospitaliers, la perception globale des parents semble plutôt positive : la confiance dépasse la moyenne générale (45,9%) et l'espoir prend une place plus importante que chez les autres catégories de médecins interrogés puisque un quart (24,3%) pense qu'il prédomine ( $p=0,009$ ).

A l'inverse, la perception des médecins libéraux est plus contrastée : la confiance est inférieure à la moyenne générale (35,7%), l'espoir n'a pas été cité, et l'appréhension est mise en avant par plus d'un tiers des pédiatres libéraux (35,7%).

En dernier lieu, cette enquête permet de mettre en évidence une observation importante au sein de l'échantillon de pédiatres n'ayant jamais proposé d'essais. En effet, aucun de ces médecins n'a cité la confiance comme attitude principale des parents, alors que celle-ci dépasse la moyenne globale (50,8%) chez les pédiatres qui font des études. En revanche l'appréhension et la méfiance sont fréquemment citées (37,5% et 31,3%), ce qui laisse penser que ces praticiens ont eux-mêmes une vision très négative des essais cliniques.

### Interprétations et discussion

La confiance ou la méfiance que les parents peuvent ressentir sont liées aussi bien à leur relation avec les pédiatres qu'ils rencontrent qu'à l'image globale qu'ils se font des essais cliniques chez l'enfant. Les conséquences sont très importantes : les parents qui ont confiance en leur médecin et/ou en la recherche accepteront plus facilement que leur enfant participe à une étude, même si celle-ci n'apporte pas de bénéfice important ou direct.

A l'inverse, la méfiance peut être à l'origine de refus de protocoles. Est-elle liée à l'image du cobaye ou à la médiatisation d'effets indésirables graves survenus lors d'essais de phases I ? Il est important de comprendre chez ces parents méfiants les raisons de ce sentiment car il peut simplement s'agir de problèmes de compréhension ou d'un manque d'information.

Il ne faut pas oublier qu'un médecin convaincu par l'intérêt d'un essai, motivé et ayant confiance en lui arrivera plus facilement à convaincre des parents hésitants, le contraire étant également vérifié.

La peur du risque citée près d'une fois sur quatre est légitime. Celle-ci dépend principalement du type d'essai et de la pathologie. Ce sentiment est suscité chez les parents en raison de la peur de mal faire pour son enfant et de devoir décider à sa place dans la plupart des cas. On peut penser que moins la pathologie étudiée est sévère, plus la peur augmente du fait que la balance bénéfices/risques est moins importante.

Cette crainte pourrait s'atténuer en renseignant du mieux possible sur les risques encourus lors de protocoles de recherches (le risque devant toujours être inférieur aux bénéfices attendus).

Il est très encourageant de constater que peu de pédiatres ont placé la méconnaissance en première position. Il faut toutefois nuancer ce chiffre car il s'agit de la perception des praticiens et non des parents. On peut supposer que la plupart des médecins, malgré leur manque de temps, estiment néanmoins avoir une bonne communication avec leurs patients. De plus, quelque soit le niveau de communication orale effectué auprès des parents, le TEC ainsi que la notice d'information assurent une description détaillée de l'ensemble des points de chaque protocole avant recueil de tout consentement par l'investigateur.

Les résultats positifs relevés pour le milieu hospitalier peuvent s'expliquer par différentes raisons. D'une part, les études cliniques qui y sont conduites concernent principalement des pathologies sérieuses, aiguës ou chroniques non traitables en ambulatoire. Les parents ont l'espoir de trouver une solution. D'autre part, les pédiatres consultés à l'hôpital sont spécialisés dans une discipline médicale, point qui peut accroître la confiance exprimée par les parents.

Les résultats plus mitigés du milieu libéral sont vraisemblablement liés au niveau d'activité de la recherche (moins important par rapport à l'hôpital) et aux types d'essais conduits.

En effet, les essais sur les laits, vaccins, ou les études observationnelles par exemple, ne suscitent pas d'attente ou d'espoir particulier chez les parents. En revanche, l'appréhension

d'accepter une étude dont le risque zéro n'existe pas, avec certaines contraintes et dont les bénéfices pour l'enfant ne sont pas évidents, est compréhensible.

Quant aux praticiens qui ne proposent pas d'études cliniques, on peut se demander si l'absence de confiance supposée chez les parents n'est pas avant tout un manque de confiance des médecins lié à leur absence d'expérience de recherche.

Il en est de même pour la méfiance : ces praticiens ne sont-ils pas eux-mêmes réticents face aux essais, en particulier ceux émanant des laboratoires pharmaceutiques ?

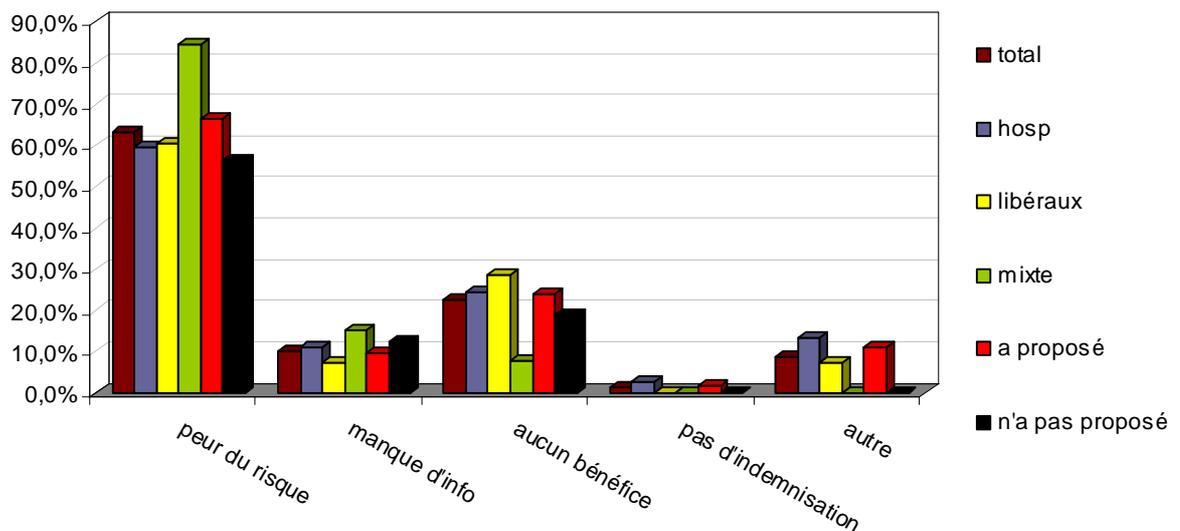
Cette vision négative n'est pas celle qu'expriment directement les parents. Elle peut s'expliquer par des a priori sur les rouages de la recherche (par manque d'information ou méconnaissance), par une absence d'expérience ou simplement par désintérêt.

Ainsi, rappelons qu'un médecin réticent aura de grandes chances d'avoir face à lui des parents réticents.

***D'après-vous, quel est le principal obstacle pour les parents à l'inclusion de leur(s) enfant(s) ?***

L'analyse des obstacles face à une inclusion pourrait générer des pistes afin de peut-être améliorer l'adhésion des parents à des protocoles.

**Résultats**



*Figure n°14: Principal obstacle pour les parents à l'inclusion de leur(s) enfant(s)*

On observe de manière très nette que la peur du risque représente pour la population globale des pédiatres interrogés le principal obstacle des parents (plus de 6 sur 10). L'absence de bénéfice pour l'enfant prendrait la deuxième place avec un peu plus de 2 pédiatres sur 10 convaincus.

En revanche, le manque d'information ne constituerait que rarement un obstacle (<1/10).

### Interprétations et discussion

Comme expliqué précédemment, la peur du risque ressentie par les parents est normale, d'autant plus que c'est à eux de prendre la décision de participation à un essai pour leur enfant. Le sentiment de culpabilité est probablement aussi très présent, quelle que soit la décision prise (refus ou accord) en raison des regrets qu'elle peut occasionner dans les deux sens.

Les risques sont variés :

- survenue d'effets secondaires liés au traitement (ex : allergie) ;
- survenue d'effets secondaires liés aux procédures de l'étude (ex : anesthésie générale) ;
- aggravation de la pathologie;
- survenue de douleurs ou d'inconfort pour l'enfant lors des soins ou examens ;
- etc...

On peut s'étonner que la peur du risque atteigne 60% en ville alors que les essais ne concernent en général pas des pathologies graves, peu de nouvelles molécules y sont testées et peu d'exams sont nécessaires. Le grand public aurait-il également des a priori sur la recherche biomédicale ? Les parents estiment-ils que les risques encourus sont plus élevés que le gain potentiel pour leur enfant ?

En revanche, il est positif de constater que ce chiffre n'est pas plus élevé à l'hôpital compte tenu des maladies qui y sont traitées et des procédures lourdes qui y sont conduites (imagerie, biopsies...). L'espoir de guérison ou de compréhension de certaines pathologies comme les maladies rares prend vraisemblablement le dessus en faveur d'une balance bénéfice/risque positive.

En comparaison, l'absence de bénéfices attendus n'apparaît pas comme un frein majeur.

Pourtant, il est sans doute plus facile d'accepter pour soi-même que pour son enfant un protocole dont on sait que l'on ne retirera aucun bénéfice personnel. De même, accepter une étude comprenant des risques lorsqu'il existe déjà un traitement connu (problème des phases III : essai de supériorité ou de non infériorité) est plus délicat. On pouvait effectivement s'attendre à ce que ce frein soit plus cité chez les praticiens libéraux dans la mesure où beaucoup d'essais de phase IV (post-marketing) ou d'études observationnelles sans ou avec peu de bénéfices directs sont réalisées.

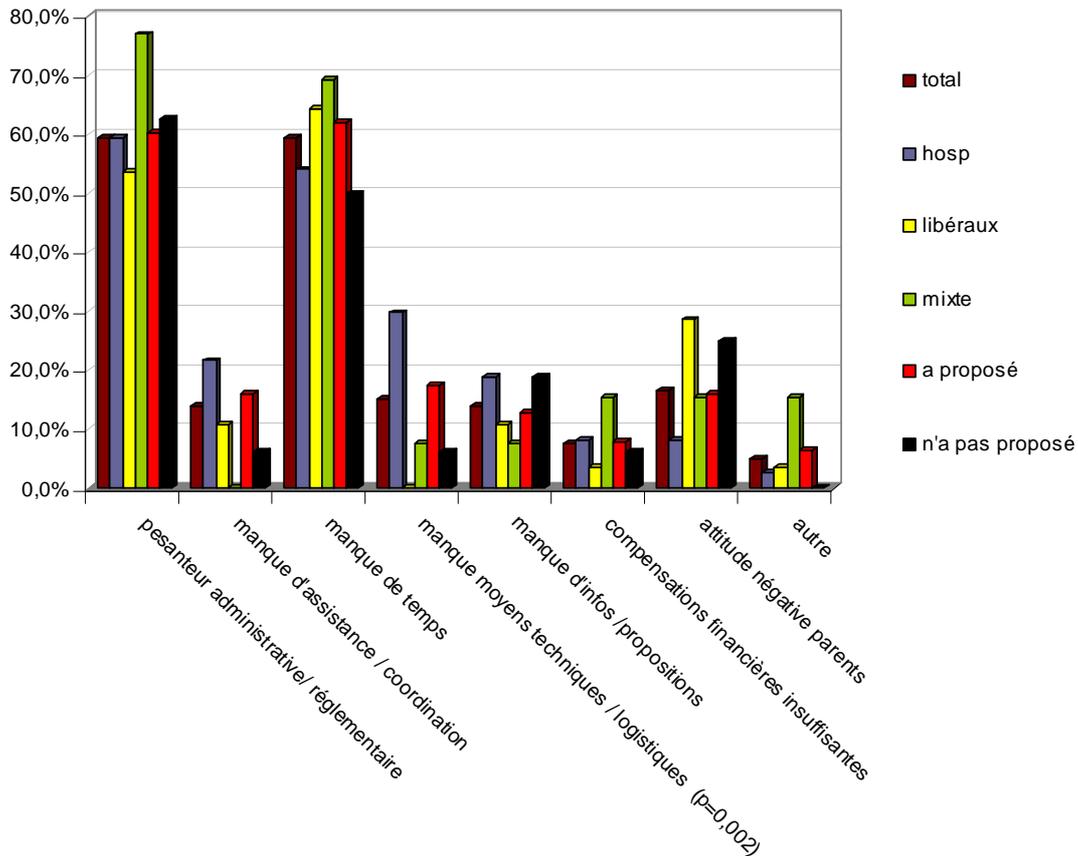
Rappelons toutefois que cette étude porte sur la vision des médecins et non sur celle des parents. Peut-être les praticiens sont-ils davantage attentifs à proposer aux parents des essais prometteurs, avec résultats pour l'enfant.

En dernier lieu, le manque d'informations n'est quasiment pas cité comme obstacle à l'acceptation d'un essai. On peut nuancer ce résultat par le biais lié à l'image positive qu'auraient les pédiatres de la communication avec leur patient. Pourtant, il faut beaucoup de temps pour expliquer les détails d'un protocole à des parents, et ce temps fait souvent défaut en consultation.

Si la compréhension des réticences perçues par les parents est importante, la mise en évidence des principaux freins identifiés par les pédiatres eux-mêmes est quant à elle primordiale : elle doit en effet conduire à l'élaboration de solutions visant à augmenter l'activité de la recherche clinique.

*Citez les deux principaux freins à la conduite d'un essai clinique pédiatrique ?*

Résultats



*Figure n°15 : Principaux freins à la conduite d'un essai clinique pédiatrique*

D'après les résultats de l'enquête, sur l'échantillon global et quelle que soit la population prise en compte, le manque de temps ainsi que la gestion administrative et réglementaire des protocoles représentent les deux freins principaux à la conduite d'un essai pédiatrique (à 59,5% pour chacun).

A ces deux contraintes s'ajoutent pour les praticiens hospitaliers le manque d'assistance/coordination (21,6%) et de moyens techniques/logistiques (29,7%, p=0,002).

A noter que seuls 6,3% des médecins qui ne font pas d'essais considèrent que le manque d'assistance est un frein négligeable.

Les praticiens libéraux (28,6%) et les pédiatres n'ayant jamais proposé d'étude (25%) insistent quant à eux sur l'attitude négative des parents.

Le manque de propositions ou d'informations n'est pas vécu comme un frein majoritaire mais handicaperait environ 2 pédiatres sur 10 en milieu hospitalier contre 1 sur 10 dans le secteur libéral.

En dernier lieu, on observe que le manque de compensation financière est peu mis en avant, excepté par 15% des pédiatres mixtes. A noter que les pédiatres libéraux ont été les moins nombreux à citer ce point (3,6%).

### Interprétations et discussion

La réglementation et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) se sont très largement intensifiées depuis la déclaration d'Helsinki. Les procédures de travail mises en place par les laboratoires ou sociétés sous-traitantes (Contract Research Organization) sont toujours plus drastiques (multiples documents de traçabilité, exigences logistiques et administratives...). Sans aide technique, il n'est quasiment plus possible de faire certains types d'essais, notamment en oncologie où les traitements et les procédures de surveillance sont très lourds.

La première mission des praticiens demeurant le soin, ils doivent bien souvent faire des choix sur les essais qu'ils estiment pouvoir mener à bien, par manque de temps. De plus, de nombreux protocoles sont souvent lancés et restent inachevés, faute de temps pour repérer les enfants inclusibles ou pour réaliser toutes les procédures associées, ce qui peut occasionner des pertes d'énergie et d'argent considérables.

Les essais pédiatriques à l'hôpital étant souvent plus complexes que ceux réalisés en ville, la présence ponctuelle ou permanente de techniciens ou infirmières de recherche est de plus en plus indispensable, mais elle n'est pas encore généralisée dans l'ensemble des services, exceptée en oncologie ou en génétique par exemple.

En revanche en ville, soit les essais ne nécessitent pas ou peu d'aide technique (cas le plus probable), soit les pédiatres interrogés ne savent pas qu'une assistance technique est parfois possible. Manquent-ils d'informations sur le soutien dont ils pourraient bénéficier ?

Quant aux compensations financières faiblement mises en avant dans cette enquête, il est probable que les laboratoires pharmaceutiques indemnisent les essais (y compris les études observationnelles ou peu lourdes) de manière satisfaisante.

Les honoraires (à ne pas confondre avec les surcoûts) reviennent directement aux médecins. Néanmoins, dans le milieu hospitalier, de nombreux investigateurs font le choix de reverser les honoraires à une association de service. Dans ce dernier cas elles permettent de financer du personnel ou du matériel de recherche.

De même, il est important de noter que la plupart des études d'origine institutionnelle telles que celles financées par les PHRC ne proposent pas d'indemnités pour l'investigateur, souvent de faibles compensations financières (pour le temps ARC) et parfois même aucun surcoût. Néanmoins, les unités de recherches ou des praticiens expérimentés exigent des indemnités minimum afin de couvrir leurs frais de fonctionnement.

Parmi les freins, l'attitude supposée négative des parents vis-à-vis des essais pédiatriques constitue un obstacle non négligeable pour les pédiatres libéraux et ceux sans expérience. Ces médecins redoutent-ils les a priori des parents au point de proposer peu, voire pas d'études ? Ont-ils peur de perdre leur « patientèle » ?

Enfin, le manque d'information ou de proposition n'est visiblement pas ressenti comme un frein à la recherche. Ce point est encourageant car il signifie que les protocoles existent et sont accessibles à tous. Les laboratoires pharmaceutiques constituent leurs réseaux d'investigateurs, et les informations sur les protocoles institutionnels semblent bien circuler lors des congrès par exemple.

Quels que soient son activité de recherche et son niveau de formation, un pédiatre peut aussi être un parent. Il était donc intéressant de poser une dernière question, certes très personnelle, mais susceptible d'apporter un nouvel éclairage sur la perception globale de la recherche par les praticiens.

**Accepteriez-vous que votre enfant participe à un essai clinique pédiatrique ?**

Résultats

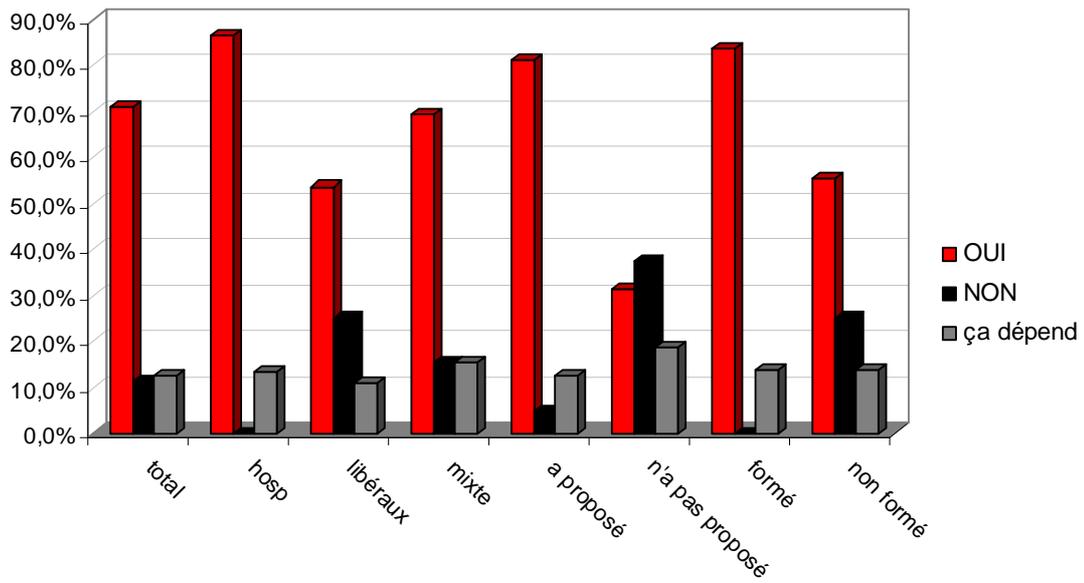


Figure n°16: Pourcentage de pédiatres acceptant la participation de leur enfant à un essai clinique

On constate que 7 pédiatres sur 10 (toutes catégories confondues) accepteraient que leur propre enfant participe à un protocole d'études.

Lorsque l'on compare les réponses positives par échantillon, on observe une différence significative entre celles apportées par les pédiatres en ville (53,6%) et celles des pédiatres à l'hôpital (86,5%).

De même, on observe une différence importante entre les médecins qui mènent des activités de recherche (81%) et ceux qui n'ont jamais proposé d'études (31,3%), ainsi qu'entre les praticiens qui s'estiment formés (83,7%) et ceux qui pensent ne pas l'être suffisamment (55,6%).

Parmi les médecins qui ont répondu «NON à cette question, on constate une grande disparité selon les groupes : aucun médecin hospitalier n'a répondu négativement à cette question. A l'inverse, les pédiatres qui n'ont jamais proposé d'études, sont les plus nombreux (37,5%) à avoir dit «NON », suivis des libéraux (25%).

Soulignons enfin qu'un peu plus d'un pédiatre sur 10 a jugé nécessaire de rajouter la proposition de réponse « ça dépend », qui ne figurait pas dans le questionnaire.

### Interprétations et discussion

La grande différence constatée entre les hospitaliers et les libéraux indique que les pédiatres du public ont une grande confiance dans les protocoles qu'ils proposent, peut-être un intérêt plus marqué pour la recherche clinique et une meilleure connaissance. Tous les essais interventionnels étant validés par un Comité de Protection des Personnes et par l'ANSM, la question d'une différence de sécurité entre les essais ne se pose pas. Cela signifierait-il alors que les études proposées en cabinet sont jugées moins utiles, risquées, fiables scientifiquement par les pédiatres de ville ?

Rappelons qu'en ville, pour des raisons évidentes de moindres moyens techniques, il s'agit essentiellement d'essais simples de phase III/IV, ou des études observationnelles. Ces protocoles suscitent probablement moins d'intérêt auprès des praticiens, en comparaison avec les projets porteurs mis en place à l'hôpital.

Il ressort de ces différents éléments que la confiance est une notion primordiale en matière d'essais cliniques chez l'enfant. La confiance vis-à-vis de la conduite de protocoles s'acquiert par l'expérience, la formation et l'analyse critique de ce qui est proposé. La confiance va engendrer de la motivation et de l'intérêt. Un médecin convaincu et confiant rendra des parents convaincus et confiants.

Voilà très certainement pourquoi 7 pédiatres sur 10 qui ne font pas de recherche n'incluraient pas leur enfant dans un essai clinique pédiatrique.

### ***Conclusion sur la perception des essais***

La perception qu'ont les médecins de la recherche clinique pédiatrique semble plutôt positive : une majorité d'entre eux accepterait de faire participer leur propre enfant à une étude. Ces médecins citent la confiance comme attitude principale des parents et le déséquilibre négatif de la balance bénéfices/risques comme leur obstacle majeur. Ils

considèrent enfin le manque de temps et la complexité administrative comme les deux problèmes primordiaux pour conduire des études.

Cependant, la vision du milieu hospitalier et libéral est clairement différente et dépend pour beaucoup du type d'études qui y sont conduites.

Pour les premiers, celle-ci est plus positive que la moyenne : confiance et espoir dominant, et les praticiens du secteur public sont nettement plus nombreux à accepter la participation de leur enfant à un essai clinique. Seul le manque d'assistance et de moyens techniques est pointé du doigt.

Pour les seconds, la perception est plus négative : notion de confiance inférieure à la moyenne, appréhension et attitude négative des parents très marquées, plus grande réticence à voir son enfant entrer dans un protocole.

Enfin, parmi les médecins qui ne proposent pas d'essais, on constate une perception très négative sur la recherche, avec absence de confiance, méfiance, appréhension et attitude négative des parents.

Cette dernière thématique a donc permis de cibler le ressenti des pédiatres, étape nécessaire à l'élaboration d'axes d'améliorations ou d'idées pour promouvoir l'activité de recherche.

### **III. Discussion générale : quels axes d'amélioration ?**

Mais comment peut-on accélérer le développement de la recherche clinique en pédiatrie ?

Cette dernière partie propose d'apporter des pistes de solutions en terme de formation/communication, d'amélioration des moyens techniques et de motivation des pédiatres et des parents.

#### **III.1. Formation**

Compte-tenu de l'évolution de la réglementation et des exigences en terme de qualité, la formation des investigateurs est nécessaire. Des mesures doivent absolument être envisagées, dont l'information accessible et adaptée, pour augmenter le nombre d'essais et améliorer la qualité des études conduites.

Un certain nombre de questions doivent être avant tout posées pour cibler au mieux les informations à apporter :

*Quel contenu de formation ?*

L'ANSM, en association avec le LEEM (Les Entreprises du Médicament) et l'AFCRO (association française des CRO) a élaboré en janvier 2009 le « Référentiel général de contenu d'une formation à la recherche clinique sur le médicament pour les investigateurs ».

Ce référentiel a pour objectif de mettre à la disposition des organismes de formation un standard de contenu. **Il est très exhaustif et peut servir de trame/support pour tous ceux qui souhaitent développer la formation tels que les CHU, les laboratoires, réseaux...**

Cependant, à l'heure actuelle, aucun texte national ou international ne définit précisément le contenu d'une formation destinée aux investigateurs. Celle-ci dépend particulièrement de la formation initiale de la personne. Aussi, une formation spécifique suivant le référentiel de l'ANSM ne pourrait être considérée comme une condition nécessaire pour participer à un essai clinique. **En revanche, ne pourrait-on pas envisager à l'avenir que les promoteurs d'études cliniques ou les financements pour les appels à projets proposent un bonus financier au regard des efforts de formation réalisés par les pédiatres ?**

Le CNCPP a créé en 2008 des « Recommandations pour l'examen par un Comité de Protection des Personnes d'un protocole de recherche concernant les mineurs). **Ce guide, certes dédié aux CPP, devrait également être diffusé aux pédiatres désireux de concevoir des protocoles** puisqu'il rappelle et explique les points clés en regard de :

- la réglementation française issue des textes législatifs d'août 2004 ;
- la mise en œuvre en 2007 du dispositif européen relatifs aux plans d'investigation pédiatriques ;
- la publication de recommandation éthiques.

Parallèlement, la société française de pédiatrie publie sur son site le « Guide de la recherche pour le jeune clinicien » édité par Julie Bacchetta (71).

Celui-ci permet de connaître les grandes lignes de la recherche bibliographique, fondamentale, translationnelle et clinique.

*Qui former ?*

Internes, chef de cliniques, PH, PU-PH ? Peu d'heures sont consacrées aux essais cliniques lors du cursus universitaire, les jeunes pédiatres ignorent quasiment tout de la réglementation. Il paraît de ce fait nécessaire de se concentrer, dans un premier temps, sur les chefs de cliniques qui n'ont pas encore de « mauvaises habitudes » et sont en général motivés.

Les études de médecine consacrent depuis 2007 un module sur « la lecture critique d'un article médical » en 5<sup>ème</sup> année.. Pourquoi ne pas envisager quelques heures de cours sur la recherche biomédicale en pédiatrie ?

**Un guide spécifique pour conduire un protocole de recherche biomédicale aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg mériterait d'être édité et publié à l'ensemble des acteurs concernés.**

*Par quel moyen former ?*

Les diplômes ou organismes de formation dédiés à la recherche sont peu nombreux mais commencent à se développer (ex : DIU-FIEC, Eudipharm). Il est donc nécessaire que les médecins intéressés connaissent leur existence. **Un annuaire des entreprises ou organismes proposant des séminaires, journées, congrès ou sessions sur les essais pourraient aider les médecins intéressés à se former ?**

Les formations internes aux centres hospitaliers (via des journées de recherche, des ateliers réguliers...) pourraient véritablement aider les pédiatres dans cette démarche.

### **III.2. Communication**

La stimulation régulière du personnel soignant aux nouveaux essais et aux avancées réglementaires et législatives est nécessaire pour maintenir une activité constante de la recherche.

La communication ciblée doit également permettre d'orienter les médecins dans la mise en œuvre d'études (bourses, appels à projets disponibles, moyens techniques et logistiques disponibles). Cette veille est généralement assurée dans les hôpitaux par les DRCI.

En revanche, Internet est apparu comme un outil très peu utilisé.

L'amélioration de ce circuit d'information attirerait-il plus de médecins ? La première chose serait d'**informer les pédiatres des sites utiles, répertoires d'essais déjà existants et réseaux créés** et, pourquoi pas, de créer un site spécifique et englobant tous les types de recherches chez l'enfant.

**La diffusion d'une Newsletter trimestrielle** concise et conviviale, interne aux centres hospitaliers ou propre à un réseau ou une association de pédiatres, serait un moyen efficace pour apporter les messages clés aux pédiatres.

### **III.3. Moyens techniques**

La présence de techniciens, attachés ou infirmières de recherche clinique est de plus en plus nécessaire pour la conduite de protocoles.

Leur travail est indispensable dans l'aide au recrutement de patients, dans l'organisation des visites et examens des enfants, la gestion des documents de traçabilité...

Ils représentent le lien essentiel entre le promoteur (laboratoire, DRCI...) et les investigateurs et assurent une communication efficace.

Ils peuvent être financés via :

- les DRCI, CIC, URC : pour travailler sur différentes pathologies et projets à promotion interne ou externe ;
- via le CENGePS (Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé) : pour évaluer les capacités d'inclusion et aider aux inclusions des protocoles industriels ;
- via une association de service : pour travailler uniquement sur les études d'une spécialité médicale donnée (ex : génétique).

Leur financement est le plus souvent auto-entretenu par les projets eux-mêmes (temps technicien facturé, honoraires perçus par les médecins). Ainsi, plus un pédiatre ou service

réalisera des essais, plus il y aura des ressources pour payer du personnel de recherche. Mais encore faut-il pouvoir assurer le financement du démarrage.

De nombreux CHU proposent via les DRCI, des chefs de projets, attachés de recherche clinique, statisticiens, data manager..., pouvant soutenir les pédiatres dans leurs démarches réglementaires, logistiques, dans la conception de protocoles, analyse de données...

Par ailleurs, certains CIC mettent à disposition des investigateurs leurs locaux et matériel adaptés aux essais chez l'enfant. Les CIC font partie des CHU et sont gouvernés par une double tutelle, la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) du ministère de la Santé et des Sports et l'Inserm. Tous les CIC n'ont pas le label pédiatrique, celui-ci étant obtenu selon un cahier des charges précis :

- pédiatres experts, infirmières ou puéricultrices et attachés de recherche clinique spécialement formés à la recherche clinique pédiatrique ;
- environnement pédiatrique adapté, respectant la vie de l'enfant : accueil, hospitalisation mère-enfant, salles de jeux.

Les CIC pédiatriques répondent aux exigences de la recherche clinique pour le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies de l'enfant.

Il est intéressant de constater au quotidien que les CIC (ou leurs fonctions) ne sont pas toujours connus par les médecins. **Ces structures devraient être mises en avant** car elles facilitent la réalisation pratique des études. Les HUS qui disposent de plusieurs établissements, vont créer proche du pôle de pédiatrie (courant 2013) une antenne au CIC déjà existant. Cette annexe permettra une meilleure coordination (proximité) et donc développement des études pédiatriques.

Dans d'autres CHU, certaines structures assimilées aux CIC ont vu le jour grâce à des fonds privés (ex : le Centre de Recherche de l'Hôpital des Enfants (CEDRE) sein du Centre

Hospitalier Universitaire de Bordeaux, créé en 2001 grâce à l'apport financier du Mémorial Adolphe de Rothschild et au soutien politique du Directeur Général du CHU de Bordeaux).

**Il est donc possible de fédérer des forces et des compétences par la création d'unité de recherche** au sein d'établissements publics ou privés, mais monter un tel projet est long et difficile.

Toujours au niveau hospitalier, il est possible de libérer du temps de praticien pour de la recherche. Cette solution est très efficace car les investigateurs consacrent alors toutes leurs activités dans les inclusions et le suivi de plusieurs protocoles d'études cliniques.

Enfin, le développement des réseaux devient un atout capital dans l'apport de soutien technique.

Dans le cadre du règlement européen de 2006, l'Agence Européenne du Médicament a mis en place dès 2008 le réseau d'excellence enpr-EMA (European Network of Paediatric Research at the European Medicines).

Celui-ci regroupe (après validation d'une charte de 6 items) des réseaux, centres ou investigateurs de recherche pédiatrique nationaux ou européens pour :

- apporter une recherche pédiatrique de haute qualité en terme d'éthique, de sécurité et d'efficacité ;
- permettre la collaboration entre les réseaux ou acteurs de la recherche ;
- coordonner des essais chez l'enfant en évitant toute recherche inutile ;
- développer des compétences scientifiques et administratives au niveau européen ;
- aider au recrutement de patients dans les études.

Au 16/12/2011, la dernière liste publiée de l'enpr-EMA comptait 17 membres répondant aux critères d'exigence (dont le seul réseau français est le CIC-pédiatrique), 2 en cours de validation et 10 ayant fait la demande mais ne répondant pas encore aux critères (dont le RIPPS - Réseau d' Investigations Pédiatriques des Produits de Santé - créé pour faciliter la réalisation d'essais cliniques de médicaments chez l'enfant, en ville et/ou à l'hôpital, en France, et en garantir la qualité par différent).

**Les moyens techniques sont présents, il est donc primordial dans un premier temps d'informer tous les pédiatres de l'existence de ces différentes aides.**

### **III.4. Parents**

Que peut-on faire pour améliorer l'adhésion des parents aux protocoles, pour modifier leur vision sur la recherche ou atténuer leurs craintes et leur méfiance ?

**L'affichage de posters ou la mise à disposition de plaquettes explicatives simples et directes dans les services de pédiatrie, salles d'attente de cabinets libéraux pourraient sensibiliser les parents aux essais cliniques.**

Le site Internet « [www-notre-recherche-clinique.fr](http://www-notre-recherche-clinique.fr) » met à disposition un poster sur la recherche clinique en général avec des messages clés. **Il serait intéressant de s'inspirer de ce document pour créer un poster adapté aux essais chez l'enfant.**

Le LEEM propose sur son site la brochure « Participation d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament – ce que les parents doivent savoir (15/09/2009) ». Ce petit fascicule de 17 pages en couleur répond aux grandes questions sur les essais (consentement, placebo, tirage au sort...). Il est disponible en ligne et peut être commandé auprès du LEEM. **Sa diffusion est simple, et il paraît indispensable de veiller à sa présence dans les services et cabinets.** On peut regretter cependant que cette brochure soit axée sur le médicament et non sur la recherche en général.

Le CNCPP a créé une lettre d'information destinée aux représentants légaux, une plaquette pour les enfants et une plaquette pour les adolescents afin d'expliquer le rôle des CPP et de préciser le cadre réglementaire et éthique propre à tout essai.

**Là aussi, ces documents devraient être consultables dans les lieux concernés.**

Toujours dans l'idée d'une plus grande communication, la publication dans la presse (journaux, revues dédiées aux parents par exemple) de petits articles ou essais en cours pourrait toucher beaucoup plus de personnes. **Les associations, hôpitaux devraient contacter les différentes agences de presse pour diffuser leurs messages.**

La présence plus systématique de TEC ou infirmières dans les services serait un atout de

poids pour l'aide à l'inclusion d'enfants. En effet, ils apportent aux parents toutes les informations détaillées inhérentes aux protocoles.

En dernier lieu, selon la loi (Art. L1121-11 du CSP-Annexe III) toute attribution d'indemnité en compensation pour contraintes subies est interdite pour la participation d'un mineur. Néanmoins, l'offre d'un cadeau à l'enfant par catégorie d'âge (peluche par exemple) devrait être envisagée pour tous les protocoles en pédiatrie (non comme levier d'influence mais comme gratification). Ceci atténuerait peut-être la part de culpabilité des parents à décider de la participation de leur enfant à une étude ?

### **III.5. Booster la recherche**

Comment peut-on motiver ou booster les acteurs de santé à conduire des études chez l'enfant ?

=> **En informant** régulièrement les pédiatres ou les équipes :

- des essais en cours ou à venir afin qu'ils puissent orienter les enfants vers les investigateurs ou centres concernés ;
- des appels à projets ouverts ou à venir ;
- des types de financement existants ;
- de l'aide possible (structures, personnel..).

=> **En encourageant** les collaborations (participation à un réseau) et en facilitant les essais translationnels entre laboratoires de recherche fondamentale et services cliniques (notamment avec l'INSERM).

=> **En valorisant :**

- rappel des intérêts de la recherche (avancée de la médecine, prestige médical et professionnel, confiance/remerciement des parents) ;
- suppression des aprioris (attitude la plus fréquente des parents est la confiance) ;
- reconnaissance du travail effectué (en début d'essai information de tous les acteurs sur l'intérêt et le déroulement de la recherche et, en fin d'essai, réunion de remerciements des équipes et communication systématique des

résultats) ;

- communication régulière dans les CHU et réseaux des résultats des travaux de recherche ou des essais en cours ;
- élargissement des indemnités financières (versées aux médecins) aux différentes équipes (infirmières, puéricultrices...) par offre de matériel, versement à une association, cadeaux, etc... ;
- valorisation financière des niveaux de formation.

En conclusion des solutions et des idées existent pour encourager la recherche clinique en pédiatrie, mais le plus difficile reste à faire : les mettre en application.

## CONCLUSION

Cette thèse visait essentiellement à établir un état des lieux de la recherche clinique chez l'enfant à partir d'une observation de sa pratique sur le terrain. Les suggestions d'améliorations qui en résultent restent néanmoins modestes au regard d'un champ d'application complexe et en pleine évolution au cours des ces dernières années.

Depuis janvier 2007, soit cinq ans après la mise en application du règlement européen, des résultats concrets sont enfin constatés : 13 nouveaux médicaments ont reçu une AMM en pédiatrie, 30 molécules déjà autorisées ont obtenu une indication pédiatrique et 9 nouvelles formulations dédiées aux jeunes enfants ont vu le jour (72).

Ce premier bilan est positif, il montre que les spécificités physiologiques de l'enfant sont désormais prises en compte dans le développement des molécules. Cependant, ces chiffres sont à nuancer car il s'agit essentiellement de nouveaux médicaments et le nombre de dossiers PIP soumis selon la procédure PUMA (Paediatric Use Marketing Autorisation) reste relativement faible.

Aussi, la problématique liée à l'utilisation hors AMM des anciens médicaments (effets secondaires, inefficacité, fragilité juridique, etc...) mettra du temps à se résoudre malgré le nouvel article de loi (73) et son décret d'application (74) paru en mai 2012 (élaboration de Recommandations Temporaires d'Utilisation « RTU » et autorisation de remboursement).

En matière de recherche biomédicale, les mesures incitatives et persuasives mises en place par l'EMA et l'ANSM depuis une dizaine d'années commencent à porter leurs fruits en amont (auprès des industriels) puisque le nombre de PIP déposés par les laboratoires pharmaceutiques ne cesse de croître chaque année. Ces résultats sont encourageants étant donné les particularités techniques, éthiques et administratives propres à la réalisation d'études chez les mineurs.

L'enquête a permis d'établir un état des lieux de la recherche pédiatrique en aval, auprès des sites d'investigation, laissant apparaître une évolution favorable même si le nombre

d'inclusions par investigateur est faible.

De plus, cette étude a permis d'observer que les libéraux participent de manière active à la démarche de recherche, même si celle-ci est moins importante qu'en milieu hospitalier. Il est donc indispensable de considérer que les études cliniques chez le mineur ne sont pas exclusives à l'hôpital. Aussi, ces pédiatres devraient pouvoir bénéficier à l'avenir, à part égale avec leurs confrères hospitaliers, d'appui technique (TEC) afin de réaliser les nombreux PIP exigés pour le bien-être des enfants.

L'enquête met aussi en évidence que la recherche industrielle occupe une place incontournable, contrairement aux recherches institutionnelles telles que les études sur les maladies, procédures médicales ou chirurgicales, la génétique, mais également sur des médicaments administrés hors AMM et tombés dans le domaine public (ex : liste des médicaments prioritaires de l'EMA (cf annexe n°1). L'appui des DRCI, CIC pédiatriques et réseaux existants devrait donc être renforcé pour accompagner et encourager les pédiatres libéraux et hospitaliers à la création et à la mise en œuvre de protocoles à but scientifique et non lucratif.

Force est de constater que la recherche biomédicale est bien présente dans l'esprit des pédiatres, et ce, malgré une sensibilisation et/ou formation sur l'évolution de la réglementation apparue(s) comme moyenne. Toutefois, il faut retenir de cette enquête que la grande majorité des praticiens souhaite être davantage formée ou sensibilisée en matière d'essais cliniques. A cet égard, Internet pourrait constituer un excellent support de promotion de la recherche. Créer un site de référence réunissant tous les types d'essais pédiatriques aiderait à promouvoir des études nouvelles tout en constituant un espace d'échanges de bonnes pratiques et de formation. Quant à l'initiateur d'une telle démarche, la question reste posée.

Parallèlement, en dehors de quelques pédiatres réfractaires (aucune proposition d'essai, aucune formation ou sensibilisation, vision négative de la recherche clinique), la perception générale des essais de la part des praticiens est positive et tout particulièrement à l'hôpital où l'espoir et la confiance prédominent. Mais un frein important s'oppose au développement des

études, malgré la confiance des parents en leur médecin : la peur de l'exposition de leur enfant à un risque éventuel (75).

Pour parer à cette réticence, il est souhaitable d'insister sur l'information aux parents et aux enfants en mettant l'accent sur l'encadrement juridique de la recherche et sur l'existence et le rôle des comités d'éthique. La mise à disposition dans les salles d'attente des documents créés par le LEEM et le CNCP, ou pourquoi pas, un espace réservé aux parents sur le site Internet de référence précédemment proposé, pourraient être des vecteurs de communication simples et efficaces.

Si les efforts réalisés ces dix dernières années sont à l'évidence visibles sur le terrain, le manque de temps et le poids des démarches administratives constituent nettement les deux principaux obstacles à la conduite de protocoles. Ce constat souligne donc un décalage important entre procédures et pratique.

Par conséquent, le haut niveau d'exigence nécessitera des ajustements à la réalité des pratiques et à la faisabilité des essais chez l'enfant, sans pour autant baisser le curseur de la sécurité.

Par souci de limiter autant que possible les essais inutiles chez l'enfant, des méthodologies innovantes (72) (ex : évaluation du goût et de la palatabilité par une langue électronique) et plus adaptées (76) (ex : constitution d'une population d'échantillons pharmacocinétiques avec plus d'enfants impliqués mais avec moins de prélèvements) devront être encouragées. De plus, une réflexion particulière devra être conduite pour soutenir le développement des réseaux d'investigation qui seront probablement, à l'avenir, la clé de la réussite de la recherche pédiatrique à l'instar du réseau PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) aux Etats-Unis (77).

Enfin, nous ne pouvons achever cette thèse sans replacer le pharmacien dans les thérapeutiques de l'enfant et l'organisation des essais pédiatriques, et ce d'autant plus que l'Académie Nationale de Pharmacie s'est réunie le 16 mai 2012 sur cette thématique (78).

Grâce à ses connaissances en pharmacologie, pharmacocinétique et pharmacodynamie, son

rôle d'expertise et de conseil est essentiel dans le choix des molécules thérapeutiques. Il vérifie les prescriptions hors AMM, valide les justifications scientifiques apportées par les médecins et dispense les médicaments avec les recommandations d'usage nécessaires. Une collaboration étroite doit ainsi être privilégiée entre pédiatre et pharmacien afin d'optimiser chaque prescription en terme de bénéfice/risque.

Dans le cadre de la recherche clinique globale, les compétences du pharmacien sont essentielles à différents niveaux. Dans le cadre d'une Pharmacie à Usage Interne (PUI), il participe à l'élaboration des conventions financières, au suivi des protocoles, à la rédaction de procédures et de documents relatifs au circuit du médicament expérimental, à la préparation des médicaments expérimentaux (mise en aveugle, placebo...), à la gestion des stocks (péremption, approvisionnement) et à la dispensation. Dans une structure de recherche (DRCI, laboratoire, prestataire...), en tant que chef de projet il gère et coordonne les essais cliniques intégrant les aspects financiers, humains, logistiques et scientifiques. Enfin, sa qualification lui permet d'occuper un poste dédié à la production et à la libération de lots de médicaments à l'essai ou une fonction de pharmacovigilant, incontournable dans le suivi des effets indésirables.

En conclusion, le pharmacien, par ses compétences et sa polyvalence, est un partenaire indispensable à la réalisation d'essais cliniques pédiatriques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Claparède É. Psychologie de l'enfant et pédagogie expérimentale : historique, problèmes, méthodes, développement mental, fatigue intellectuelle. Genève: Kündig; 1911.
2. Lalonde F, Roussille B. Les essais cliniques chez l'enfant en France. Paris: Inspection générale des affaires sociales (IGAS); 2003.
3. Moulin M. Pharmacologie. Paris: Masson; 1998.
4. Aujard Y. Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques. Paris: Flammarion; 1992.
5. Morselli PL. Influence du développement sur la pharmacocinétique des médicaments chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique. 2e éd. Paris: Expansion scientifique française; 1988.
6. Loichot C, Grima M, Faculté de Médecine de Strasbourg. Médicaments chez l'enfant [Internet]. 2004 [Consulté le 05/04/2011 à l'adresse: [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/pdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_12\\_Medicaments\\_chez\\_l\\_enfant\\_septembre\\_2005.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_12_Medicaments_chez_l_enfant_septembre_2005.pdf)]
7. Mokhtari M, Le Roux N, Huon C. Les aspects éthiques de l'utilisation des thérapeutiques et des technologies non validées en néonatalogie. Travail de l'Unité de réanimation pédiatrique de l'Hôpital Saint Vincent de Paul - Paris 14 et du Laboratoire d'éthique médicale et biologique de l'UFR Necker - Paris 15 [Internet]. 1998 [Consulté le 05/04/2011 à l'adresse: <http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0f4d0071608efcebc125709d00532b6f/0ba28d0d91c4c546c12570a5005152ca?OpenDocument>]
8. Tribunal militaire international (Nuremberg A. Trials of war criminals before the Nuernberg Military Tribunals under Control Council Law n° 10 : Nuernberg, October 1946-April 1949. Vol. VIII, [The IG Farben case]. Washington: US Government Printing Office; 1952.
9. Amann J-P. La recherche médicale en pédiatrie : aspects éthiques : éthique et essais cliniques. Journée de pharmacologie clinique (14 ; 2003 ; Paris), éditeur. Thérapie. 2004;59(4):413-20.
10. Insee. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1er janvier 2011 [Internet]. 2011 [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=bilan-demo](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=0&ref_id=bilan-demo)]
11. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>]
12. Lecomte T, Centre de recherche d'étude et de documentation en économie de la santé. La consommation pharmaceutique en 1991 : évolution 1970-1980-1991. Décembre 1994. Paris: CREDES; 1994.
13. European Medicines Agency (EMA). Paediatric needs [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000096.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000096.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800260a1&jsenabled=true)]

14. European Medicines Agency (EMA). Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products : for the 7th Call of the Seventh Framework Programme (FP7) of the European Commission (Work Programme 2013, to be published in July 2012) [Internet]. 2012 [Consulté le 12/07/2012 à l'adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004017.pdf)]
15. European Medicines Agency (EMA). Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe [Internet]. 2010 déc p. 37. Report No.: EMA/794083/2009. [Internet]. [Consulté le 12/07/2012 à l'adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf)]
16. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur. J. Pediatr. 2005 sept;164(9):552-8.
17. Autret-Leca É, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A-P. De l'évaluation à la prescription des médicaments en pédiatrie. *Enfances & Psy.* 2004;25(1):81.
18. SFPC Groupe Pédiatrie. Compte-Rendu de l'atelier de Pharmacie Clinique Pédiatrique du 26 juin 2002, Montpellier, France- *Pediatr* : observation du mesusage du médicament en pédiatrie : les leçons à en tirer [Internet]. 2002. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: <http://adiph.asso.fr/sfpc/pediatrie260602.pdf>]
19. Société Française de Toxicologie. *Enfant et toxiques : environnement, médicaments, tabac, alcool, drogues, dopage, aliments.* Congrès annuel organisé par la SFT : Cassis, 16 et 17 octobre 2003 [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: <http://www.sftox.com/congres/sft2003/prog.html>]
20. Ordre national des pharmaciens. Le médicament : les médicaments sans AMM [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: [http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/bleu/index4\\_1\\_8.htm](http://www.ordre.pharmacien.fr/fr/bleu/index4_1_8.htm)]
21. Article L5121-1 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 19/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>]
22. Académie Nationale de Pharmacie. Des médicaments spécifiques pour l'enfant : 5 ans après la mise en application du règlement européen. *Comptes rendus.* [Internet]. [Consulté le 30/06/2012 à l'adresse: [http://www.acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=en&id=&id\\_doc=1319](http://www.acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=en&id=&id_doc=1319)]
23. Article L5121-12 Modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 12 JORF 27 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000613381>]
24. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. CHLORHYDRATE DE PROPRANOLOL Pierre Fabre Dermatologie, 3,75 mg/ml, solution buvable [Internet]. [Consulté le 12/07/2012 à l'adresse: <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/CHLORHYDRATE-DE-PROPRANOLOL-Pierre-Fabre-Dermatologie-3-75-mg-ml-solution-buvable>]
25. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. ATU nominatives [Internet]. [Consulté le 06/04/2011 à l'adresse: [http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-nominatives/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation/ATU-nominatives/(offset)/1)]
26. Bourrillon A, Aurenche S. *Nos enfants sont-ils bien soignés?* Paris: Masson; 2002.
27. Article R5015-48 du Code de la santé publique Modifié par Décret no 95-284 du 14 mars 1995 portant

code de déontologie des pharmaciens [Internet]. NOR: SPSP9500545D 1995. [Consulté le 15/04/2011 à l'adresse:

[http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=B4BC8173CE3CC27AAB5BF30AF8BE7C94.tpdjo11v\\_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006799232&dateTexte=20110521&categorieLien=id#LEGIARTI000006799232](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=B4BC8173CE3CC27AAB5BF30AF8BE7C94.tpdjo11v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006799232&dateTexte=20110521&categorieLien=id#LEGIARTI000006799232)]

28. Article L162-4 Modifié par Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 - art. 40 JORF 19 décembre 2003 en vigueur le 15 février 2004 [Internet]. [Consulté le 07/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=28926DAFA372D4AC5DA370BDD4788E77.tpdjo10v\\_1?idArticle=LEGIARTI000006740581&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20110407](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=28926DAFA372D4AC5DA370BDD4788E77.tpdjo10v_1?idArticle=LEGIARTI000006740581&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20110407)]
29. Décret n°82-818 du 22 septembre 1982 portant application de l'article L. 626 du code de la santé publique relatif à l'usage des substances vénéneuses [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006063908&dateTexte=20110409>]
30. Article L5125-23 du Code de la santé publique. Version en vigueur du 22 juin 2000 au 26 décembre 2001 [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=0E441B967401A8922B5601AC9ACE0739.tpdjo06v\\_1?idArticle=LEGIARTI000006690049&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20011225](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=0E441B967401A8922B5601AC9ACE0739.tpdjo06v_1?idArticle=LEGIARTI000006690049&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20011225)]
31. Décret n° 2009-1283 du 22 octobre 2009 relatif à l'exécution des préparations magistrales et officinales [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000021190563&dateTexte=&categorieLien=id>]
32. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. 2007 [Consulté le 16/06/2012 à l'adresse: [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/4)]
33. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A. Rates of spontaneous reports of adverse drug reactions for drugs reported in children: a cross-sectional study with data from the Swedish adverse drug reaction database and the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2011 août 1;34(8):669-82.
34. Pons G. Modifications du devenir des médicaments dans l'organisme au cours de la maturation de l'enfant. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques.* Paris: Flammarion; 1992. p. 18-22.
35. Arnaud P, Brion F. Formes pharmaceutiques adaptées à l'enfant : aspects galéniques, pharmaceutiques et réglementaires. *Pharmacologie et thérapeutique pédiatriques.* Paris: Flammarion; 1992. p. 41-7.
36. Lecrubier A. Du bon usage des antitussifs, AINS, IPP et bêtabloquants en pédiatrie [Internet]. *Medscape.* 2012 [Consulté le 12/07/2012 à l'adresse: <http://www.medscape.fr/pediatrie/articles/1358751/>]
37. Grunwald D, Mercat F-X. Médicaments et pratiques médicales : problèmes actuels. Rapport adopté lors de la session du Conseil national de l'Ordre des médecins du 30 juin 2000 [Internet]. 2000 [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.web.ordre.medecin.fr/rapport/medicaments.pdf>]
38. Article R. 4127-8 du Décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000421679&categorieLien=id>]

39. ClinicalTrials.gov [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://clinicaltrials.gov/ct2/home>]
40. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire public des essais cliniques de médicaments [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <https://icrepec.afssaps.fr/Public/index.php>]
41. Association Médicale Mondiale. Déclaration d'Helsinki de L'AMM - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/index.html>]
42. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 (R1). Guideline for good clinical practice. Note for guidance on good clinical practice [Internet]. 2002 juill p. 48. Report No.: (CPMP/ICH/135/95). [Consulté le 29/06/2011 à l'adresse: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002874.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf)]
43. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Internet]. London: European Medicines Agency (EMA); 2000 juill. Report No.: CPMP/ICH/2711/99. [Consulté le 09/04/2011 à l'adresse: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/271199en.pdf>]
44. Parlement Européen. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres, relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. 2001.
45. Woodcock J. Implementation of the pediatric exclusivity provisions. Food and Drug Administration (FDA); 2001 mai.
46. Parlement Européen, Conseil de l'Union. Règlement (CE) No 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no. 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004. 1901/2006 déc 12, 2006.
47. Parlement Européen, Conseil de l'Union. Règlement (CE) n° 1902/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie. déc 20, 2006.
48. Code de la santé publique. Première partie. Livre Ier. Titre II : Recherches biomédicales [Internet]. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F75A6E78BEA3D42943572C87287698A2.tpdj\\_o10v\\_1?idSectionTA=LEGISCTA000006170998&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110701](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=F75A6E78BEA3D42943572C87287698A2.tpdj_o10v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006170998&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110701)]
49. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales [Internet]. NOR: SPSX8810045L déc 20, 1988. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006069027&dateTexte=20110413>]
50. Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. NOR: SANX0300055L août 9, 2004. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005823063&dateTexte=20110413>]

51. Décret n°2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales (dispositions réglementaires) [Internet]. NOR: SANP0524369D avr 26, 2006. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000458901&dateTexte=>]
52. Le Blond M. Des médicaments à usage pédiatrique... La France passe la main à l'Europe. Droit-medical.net [Internet]. 2006 déc 4 [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.droit-medical.net/spip.php?article72>]
53. Article 388-1 du Code civil [Internet]. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006427150&cidTexte=LEGITEXT000006070721&dateTexte=20090526>]
54. Article L1121-11 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C6CBE465C9515F73E38C04FFDE4E24ED.tpdjo06v\\_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685850&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685850](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C6CBE465C9515F73E38C04FFDE4E24ED.tpdjo06v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685850&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685850)]
55. Article L1121-7 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5A59F5E793B8FE9253561503003522EF.tpdjo03v\\_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685839&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685839](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=5A59F5E793B8FE9253561503003522EF.tpdjo03v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685839&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685839)]
56. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population : Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use [Internet]. 2008. [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf)]
57. Article L1122-2 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 13/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685863&dateTexte=20110418>]
58. Conférence Nationale des Comités de Protection des Personnes (CNCP). Recommandations pour l'examen par un Comité de Protection des Personnes d'un protocole de recherche biomédicale concernant les mineurs. 2008.
59. Orphanet. Prevalence of rare diseases : Bibliographic data. Listed in alphabetical order of diseases. Orphanet Report Series [Internet]. 2009; (1). [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: [http://www.cg-raad.nl/docs\\_en\\_pdfs/geldzaken/20100118\\_cer\\_lijst\\_Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list1.pdf](http://www.cg-raad.nl/docs_en_pdfs/geldzaken/20100118_cer_lijst_Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list1.pdf)]
60. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical trials in small populations [Internet]. London: European Medicines Agency (EMA); p. 10. Report No.: CHMP/EWP/83561/2005. [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/8356105en.pdf>]
61. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Doxycycline Sandoz 100 mg, comprimé sécable : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2008 [Consulté le 25/04/2011 à l'adresse: <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60982364&typedoc=R&ref=R0131633.htm>]
62. European Commission. Enterprise directorate-general. Volume 3B. Guidelines. Medicinal products for human use. Safety, environment and information. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use [Internet]. 2003 [Consulté le 25/04/2011 à l'adresse:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf)]

63. Les Entreprises du médicament (LEEM). Le cycle de vie du médicament : de l'idée au produit, genèse d'un médicament [Internet]. [Consulté le 18/04/2012 à l'adresse: <http://www.leem.org/leem-image/leem/document/1479.jpg>]
64. Article L1121-13 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=2B71F52DF49230963E226AD86ABFDD05.tpdjo03v\\_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685852&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685852](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=2B71F52DF49230963E226AD86ABFDD05.tpdjo03v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685852&dateTexte=20110418&categorieLien=cid#LEGIARTI000006685852)]
65. Articles L1126-1 à 5 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006685921&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110419&oldAction=rechCodeArticle>]
66. Bras P-L, Duhamel G. Le financement de la recherche, de l'enseignement et des missions d'intérêt général dans les établissements de santé. 2009 nov p. 79.
67. Article R1123-14 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 18/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E336A599056B1B6DA79C0487D5156B37.tpdjo08v\\_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908366&dateTexte=20110419&categorieLien=cid#LEGIARTI000006908366](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=E336A599056B1B6DA79C0487D5156B37.tpdjo08v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006908366&dateTexte=20110419&categorieLien=cid#LEGIARTI000006908366)]
68. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments en pédiatrie [Internet]. [Consulté le 19/04/2011 à l'adresse: [http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/](http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/)]
69. Lovisi B. Expériences et opinions des médecins généralistes français participant à l'étude européenne GRACE lors de la saison d'inclusion 2008-2009 : étude qualitative par la méthode des entretiens individuels. [Thèse d'exercice]. Nice ; 2010
70. Article L1121-3 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 19/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685830&dateTexte=&categorieLien=cid>]
71. Bacchetta J. Guide de la recherche pour le jeune clinicien [Internet]. 2011 [Consulté le 08/05/2012 à l'adresse: [http://www.sfpediatrie.com/fileadmin/mes\\_documents/pdf/Prix-Bourses/brochure-recherche.pdf](http://www.sfpediatrie.com/fileadmin/mes_documents/pdf/Prix-Bourses/brochure-recherche.pdf)]
72. Académie Nationale de Pharmacie. (2012, juin 14). Promouvoir les médicaments pédiatriques: Recommandations de l'Académie nationale de pharmacie. [Consulté le 30/06/2012 à l'adresse: [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Recommandations\\_mEdicaments\\_pEdiatriques\\_VF\\_2012.06.14.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_mEdicaments_pEdiatriques_VF_2012.06.14.pdf)]
73. Article L5121-12-1 du Code de la santé publique [Internet]. [Consulté le 19/04/2011 à l'adresse: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000025086118&dateTexte=&categorieLien=cid>]
74. Décret n° 2012-740 du 9 mai 2012 relatif à la prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une recommandation temporaire d'utilisation ou de certains produits et prestations [Internet]. [Consulté le 19/04/2011 à l'adresse: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=F04E695995D19AD0AAFA065BCF14A83C.tpdjo09v\\_1?cidTexte=JORFTEXT000025836732&idArticle=JORFARTI000025836740&dateTexte=20120510&categorieLien=cid#JORFARTI000025836740](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=F04E695995D19AD0AAFA065BCF14A83C.tpdjo09v_1?cidTexte=JORFTEXT000025836732&idArticle=JORFARTI000025836740&dateTexte=20120510&categorieLien=cid#JORFARTI000025836740)]

75. Chappuy H, Baruchel A, Leverger G, Oudot C, Brethon B, Haouy S, et al. Parental comprehension and satisfaction in informed consent in paediatric clinical trials : a prospective study on childhood leukaemia. *Archives of Disease in Childhood*. 2010;95(10):800-4.
76. Flynn JT, Nahata MC, Mahan JD Jr, Portman RJ. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol*. 2006 août;46(8):905-16.
77. Ruperto N, Martini A. Networking in paediatrics : the example of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(6):596-601.
78. Académie Nationale de Pharmacie. Des médicaments spécifiques pour l'enfant, 5 ans après la mise en application du règlement européen : Séance thématique. Mercredi 16 mai 2012. [Consulté le 30/06/2012 à l'adresse: [http://www.acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=fr&id=&id\\_doc=1319](http://www.acadpharm.org/seances/html.php?zn=30&lang=fr&id=&id_doc=1319)]

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe n°1 : Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products for the 7th Call of the Seventh Framework Programme (FP7) of the European Commission

Annexe n°2 : Exemple de notice d'information pour les représentants légaux

Annexe n°3 : Exemple de notice d'information pour les enfants

Annexe n°4 : Questionnaire sur les essais cliniques pédiatriques

Annexe n°5 : Résultats de l'analyse

**ANNEXE N°1**

**REVISED PRIORITY LIST FOR STUDIES INTO OFF-PATENT PAEDIATRIC  
MEDICINAL PRODUCTS FOR THE 7TH CALL OF THE SEVENTH FRAMEWORK  
PROGRAMME (FP7) OF THE EUROPEAN COMMISSION**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 January 2012  
EMA/98717/2012  
Rev. 2012  
Human Medicines Development and Evaluation

## Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products

for the 7<sup>th</sup> Call of the Seventh Framework Programme (FP7) of the European Commission (Work Programme 2013, to be published in July 2012)

This priority list of off patent medicines will be the basis for the 7<sup>th</sup> Call of the 7th Framework Programme of the European Commission (Work Programme 2013, to be published in July 2012).

Submitting a paediatric investigation plan (PIP) before applying for funding is encouraged, in order to receive the Paediatric Committee's (PDCO) opinion on the development plan. Further information can be found below in the section 'Notes'.

### Objective of the list

The priority list will provide the basis for the 7<sup>th</sup> Call of the [7th Framework Programme](#) of the European Commission, Work Programme 2013, which will be published in July 2012. It ensures that funds are directed into research of medicinal products with the highest needs in the paediatric population.

The aim of [Regulation \(EC\) No1901/2006](#) of the European Parliament and the Council on Medicinal Products for Paediatric Use is to increase availability of medicines authorised for children as well as to increase the information available on the use of medicinal products in the paediatric population. The Regulation includes provisions for funding studies into off-patent medicinal products. This funding, currently provided through the EU Framework Programme, should cover the development of off-patent medicinal products with a view to the submission of a [Paediatric Use Marketing Authorisation](#) (PUMA; Art. 30, Regulation [EC] No 1901/2006).

Agreement on the specific content of a PUMA application will eventually be through a [Paediatric Investigation Plan](#) (PIP).

### Notes

- The following are always considered to be of high priority:
  - Development of age-appropriate formulations and strengths (even if not explicitly stated );
  - Data in neonates for all conditions (except oncology);



- Data in infants for oncological conditions and for refractory paediatric epilepsy syndromes.
- Prioritised needs, as listed in the column 'Priority', do not necessarily cover all needs for the treatment of the paediatric population, nor will they automatically cover the regulatory requirements for a Paediatric Investigation Plan (PIP). In other words, whereas not all conditions mentioned for an active substance have to be investigated, all paediatric age groups must be covered either by a PIP or a waiver.
- Applicants are encouraged **to submit a PIP before applying for funding**, in order to receive the Paediatric Committee's (PDCO) opinion on the development plan. Further information regarding the PIP can be obtained:
  - as a first step from the [website](#) of the European Medicines Agency (EMA)
  - through a [pre-submission teleconference](#) with the EMA

It should be noted that the PIP is a 120-day procedure with a clock-stop phase, during which the applicant can amend the PIP according to the requests and proposals of the PDCO. Therefore an early application is advisable.

## Disclaimer

The list includes only products considered to be off-patent, i.e. not covered by a basic patent or a supplementary protection certificate. Information on the authorisation status as well as on available paediatric formulations of medicinal products is limited and not available for all European Member States. Information on the off-patent and authorisation status is not guaranteed by the EMA. Users of this list should check the patent status and the authorisation status of the medicinal products of interest.

The methodology used to establish the list was based as much as possible on evidence-based medicine (see p.12). It is however acknowledged that identification of priorities for research into medicinal products for paediatric use is partly based on subjective criteria and that identified priorities may change over time. This may also be the case should further information of which the Paediatric Committee is not aware become available (e.g. on pharmacokinetics, safety and efficacy, submission of PIPs for prioritised products, etc.). Projects already funded, such as for the development of age-appropriate formulations for a particular product, should not be re-submitted. Please check the website of the European Commission for already funded projects.

The following priority list of off-patent products is based on the list revised by the Paediatric Committee (PDCO) in May 2010, which was open for public consultation until 5 July 2010 and adopted on 16 July 2010. The PDCO confirmed the present list revision in January 2012.

The products are listed according to their therapeutic field and condition(s) in alphabetical order.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
<b>Cardiology</b>	(refer also to 'nephrology' for hypertension)		
	amiodarone	Supraventricular and ventricular arrhythmia	Data on pharmacokinetics (PK), efficacy and long-term safety.
	enalapril	Cardiac failure, hypertension, chronic renal disease	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	propranolol	Supraventricular tachycardia	Data on PK, efficacy and safety.
	tetrastarch (hydroxyethyl starch)	Shock, cardiac failure	Data on efficacy and safety versus normal saline solution (NaCl 0.9%).*
* Please note that there is a need for international consensus on the definition of 'shock' in neonates, and any medicine development should take this into consideration.			
<b>Child &amp; adolescent psychiatry</b>			
	fluoxetine	Major depressive disorder (MDD) with psychotic symptoms	Data on short and long term-safety.
		General anxiety disorder (GAD), obsessive compulsive disorder (OCD)	Data on short and long term-safety and efficacy.
<b>Dermatology</b>	(refer also to 'immunology' and 'rheumatology')		
<b>Endocrinology</b>			
	androstanolone gel	Micropenis/severe hypospadias	Data on PK, efficacy and safety.
	cholestyramine	Hypercholesterolaemia	Data on efficacy and safety in children from 6 years. Palatable formulation.
	glibenclamide	Diabetes mellitus type II	Data on PK, efficacy and safety in children from 10 years.
	metformin	Impaired glucose tolerance in obese children for prevention of type II diabetes	Data on PK, efficacy and safety in children from 6 years.
		Small-for-gestational-	Data on PK, efficacy and

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		age children with precocious/early/rapidly progressing puberty  Polycystic Ovary Syndrome	safety.  Data on PK, efficacy and safety.
<b>Gastroenterology</b>	(refer also to 'immunology')		
	bisacodyl	Constipation	Data on long-term efficacy, safety, all age groups; age-appropriate formulation.
	macrogol	Constipation	Data on long-term efficacy, safety, all age groups.
	omeprazole	Ulcer prophylaxis in intensive care unit (ICU) patients	Data on PK, safety, efficacy for intravenous and gastric (i.e. via feeding tube) use.
<b>Haematology/ Haemostaseology</b>			
	alteplase	Deep vein thrombosis, acute arterial thrombosis, catheter-related arterial thrombosis	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulation. All age groups including neonates.
	unfractionated heparin	Anticoagulation	Data on PK, efficacy and safety.
<b>Immunology</b>	(refer also to 'oncology', 'gastroenterology' and 'rheumatology')		
	azathioprine	Crohn's disease  Ulcerative Colitis (chronic relapsing)  Severe atopic dermatitis	Data on efficacy and safety in combination with biologicals such as anti tumour necrosis factor (TNF); age-appropriate formulation.  Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery.  Data on efficacy and safety.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulations.
	ciclosporin	Nephrotic syndrome	Data on PK, long-term efficacy and safety.
		Juvenile idiopathic arthritis (JIA)-related uveitis, macrophage activation syndrome (MAS) / haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), juvenile dermatomyositis	Data on PK, long-term efficacy and safety.
	methotrexate	Crohn's disease	Data on efficacy and safety [including combination with biologicals such as anti-TNF].
		Ulcerative Colitis (chronic relapsing)	Data on efficacy and safety, possible reduction of relapse, steroid use and delay/avoiding surgery.
		JIA	Data on long-term safety.
		Juvenile dermatomyositis, childhood scleroderma, JIA-related uveitis	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic lupus erythematosus	Data on PK, efficacy and safety.
	mycophenolate mofetil	Short and long term immunosuppression for prevention of graft rejection and graft versus host disease after allogenic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT)	Data on PK, efficacy and safety.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		Renal, heart and liver transplantation	Data on PK, efficacy and safety (renal transplantation: 0-2 years, heart and liver transplantation: all age groups)
		Chronic autoimmune hepatitis	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic lupus erythematosus nephritis, nephrotic syndromes	Data on PK, efficacy and safety.
		Systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, scleroderma, JIA-related uveitis	Data on PK, efficacy and safety.
<b>Infections</b>	(refer also to 'pneumology')		
	amphotericin B	Mycotic infections	Data on efficacy and safety in immunocompromised patients in all age groups, including neonates and preterm infants.
	clindamycin	Osteomyelitis; infections caused by Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> and Methicillin resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Data on PK (unless available) in all age groups; relevant tissue and fluid levels; short- and long-term efficacy and safety.
	ganciclovir	Cytomegalovirus infection	Data on PK, efficacy and safety in immunocompromised patients in all age groups, neonates, and preterm infants. Age-appropriate oral formulation.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
	isoniazid (H) rifampicin (R) ethambutol (E) pyrazinamide (Z)	Tuberculosis	Age-appropriate fixed dose combinations: HRZE, HRZ, HR  PK and dose recommendations.
	itraconazole	Invasive mycotic infections, aspergillosis, chronic granulomatous disease, febrile neutropenia, cystic fibrosis.	Data on PK, efficacy and safety.
	vancomycin	Sepsis caused by Staphylococci and non-pyrogenic streptococci	Data on optimal dosing and monitoring regimen: PK/pharmacodynamics and safety based efficacy studies in preterm and term neonates and infants. Age-appropriate formulation for neonates.
<b>Intensive care / anaesthesiology</b>	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'haematology', 'infections', 'neonatology' and 'pain')		
	clonidine	Pain, sedation in ICU	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulations.
	propofol	Short-term sedation for procedures	Data on PK, efficacy and safety; age group < 1 month.
<b>Metabolism</b>			
	alendronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in idiopathic juvenile osteoporosis, in human immunodeficiency virus (HIV) patients	Data on efficacy and short- and long-term safety (oral use).
	pamidronate	Osteoporosis induced by immobility (e.g. neuromuscular disorders), corticosteroids, in	Data on efficacy and short- and long-term safety (intravenous use).

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		idiopathic juvenile osteoporosis, in HIV patients	
<b>Neonatology</b>	(refer also to other fields such as 'cardiology', 'infections', 'intensive care/anaesthesiology', 'neurology', 'pain')		
	allopurinol	Cerebral neuroprotection in hypoxic ischemic encephalopathy	Proof of concept – if this is shown, data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	lidocaine	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation.
	spironolactone	Bronchopulmonary dysplasia, ascites, oedema	Data on PK, efficacy and safety. Age-appropriate formulation.
	topiramate	Neonatal seizures	Data on PK, efficacy and safety for intravenous formulation. Age-appropriate formulation.
<b>Nephrology/urology</b>	(refer also to 'cardiology')		
	amiloride	Nephrogenic diabetes insipidus, symptomatic treatment of nephrotic syndrome	Data on PK, efficacy and long-term safety; age-appropriate formulation.
	amlodipine	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety, age group < 6 years; neurodevelopmental adverse reactions; age-appropriate formulation.
	labetalol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety for acute blood pressure reduction
	metoprolol	Hypertension	Data on PK, efficacy and safety.
<b>Neurology</b>	(refer also to 'neonatology', 'metabolism')		
	tetrabenazine	Dystonia, movement disorders, extrapyramidal dyskinesia.	Data on PK, efficacy and safety; iv-formulation.
	thiopental	Status epilepticus	Data on efficacy and safety. Comparative study in ICU patients.
	valproate	Generalised epilepsy, partial onset seizures,	PK and safety for high dose treatment.

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		status epilepticus	PK, safety and efficacy in infants < 2 months. Efficacy and safety for status epilepticus with iv-formulation.
<b>Oncology</b>	(refer also to 'immunology')		
	cyclophosphamide	Central nervous system tumours, Germ-cell tumours, Ewing sarcoma, retinoblastoma, soft-tissue sarcoma, neuroblastoma, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia  High dose (120-200 mg/kg) treatment before allogenic and autologous HSCT for various conditions	Data on long-term safety.  Data on safety and long term/late effects.
	daunorubicin	Lymphoma, acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	Data on PK and efficacy in infants.
	etopophos	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions	Data on PK, short and long term safety in all paediatric age groups.
	fludarabine	Before allogenic HSCT for various conditions	Data on PK, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	gemcitabine	Lymphoma	Data on PK, efficacy and safety particularly in infants.
	ifosfamide	Bone and soft-tissue sarcoma, nephroblastoma, lymphoma  Solid tumours and ALL	Data on PK in children with a single kidney, long-term follow up of kidney function and evaluation of other long-term sequelae.  Data on PK, efficacy and (long-term) safety; need to define lower age

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
			group.
	irinotecan	Solid tumours	Data on PK in children below the age of 3 years, efficacy and safety.
	melphalan	Before allogenic and autologous HSCT for various conditions.	Data on PK, efficacy, short- and long-term safety; in all paediatric age groups.
	topotecan	Soft-tissue and Ewing sarcoma	Data on PK and efficacy in all age groups.
<i>Anti-emetic</i>	granisetron	Vomiting post chemotherapy, post radiation or post operative	Data on efficacy and safety; all age groups in particular from birth to less than 2 years of age.
<b>Pain</b>	(refer also to 'intensive care', 'neonatology')		
	carbamazepine	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	clonidine	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety. Age appropriate formulations.
	diclofenac	Perioperative pain	Data on PK, efficacy and safety; age-appropriate formulations (rectal, intravenous); age group 0 -12 months.
	gabapentin	Chronic pain	Data on efficacy and safety.
	ibuprofen (parenteral)	Acute, chronic pain	Data on PK, efficacy and safety (including risk of infection) of parenteral formulation.
<b>Pneumology</b>	(refer also to 'infections', 'immunology', 'intensive care')		
	azithromycin	In e.g. cystic fibrosis (CF), severe persistent asthma	Data on PK, anti-inflammatory efficacy, safety; all paediatric age groups.
		Prevention of respiratory infection in CF and neuromuscular disorders	Data on PK, efficacy and safety.
	dornase alfa	CF	Data on PK, efficacy and safety; age group below the age of 5 years.
		Primary ciliary	Data on PK, efficacy and

Therapeutic field	Product	Condition(s)	Priority
		dyskinesia, non-CF bronchiectasis	safety; all paediatric age groups.
	flucloxacillin	Prevention of respiratory infection in CF, neuromuscular disorders, non-CF bronchiectasis, immune deficiency	Data on PK, efficacy and safety (CF-patients identified by neonatal screening).
	hypertonic saline solution	Primary ciliary dyskinesia, non-CF bronchiectasis	Data on efficacy and safety.
	intranasal corticosteroids	Sleep-related breathing disorder	Data on PK, safety and efficacy, particularly in children < 4 years of age.
	montelukast (parenteral)	Severe post-bronchiolitis wheeze	Data on PK, safety and efficacy; iv-formulation.
<b>Rheumatology</b>	(refer also to 'immunology')		
	cyclophosphamide	Systemic lupus erythematosus, systemic vasculitides, juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis	Data on PK, efficacy and safety.
	ibuprofen	JIA, inflammatory conditions	Data on efficacy and long-term safety.
	intravenous immunoglobulin	Juvenile dermatomyositis	Data on efficacy and safety.
	triamcinolone	JIA	Data on safety and efficacy for intra-articular injection; age group < 6 years.

## Abbreviations

ALL	Acute lymphoblastic leukaemia
CF	Cystic fibrosis
DM II	Diabetes mellitus Type II
HIV	Human immunodeficiency virus
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation
ICU	Intensive care unit
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmacokinetics
PUMA	Paediatric use marketing authorisation
TNF	Tumour necrosis factor

## **Methodology**

The original list (2003) was prepared from a public health perspective, initially prioritising conditions based on factors such as severity of disease, non-availability of treatment alternatives, affected paediatric age groups and paediatric prevalence data. Then, for each condition, medicinal off-patent products were identified according to published therapeutic reviews.

For the revision in 2008 medicinal products were prioritised also taking into account the WHO list of essential medicines for children, the FDA/NICHHD list of products and further paediatric needs. Potential collaboration with FDA/NICHHD has been taken into consideration with a view to avoid duplication of efforts.

The latest revisions took into account the projects which have been funded in the previous calls as well as comments and proposals from learned scientific and paediatric societies, following a wide call for expression of interest.

**ANNEXE N°2**

**EXEMPLE DE NOTICE D'INFORMATION POUR LES REPRESENTANTS LEGAUX**

**DOCUMENT D'INFORMATION POUR LE(S) REPRESENTANT(S) LEGAL(AUX)**  
EN VUE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE MINEURE A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE  
POUR L'ANALYSE DE CARACTERISTIQUES GENETIQUES  
ET POUR LA CONSERVATION ET L'UTILISATION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS

**Titre de l'essai : " Etude de phase I associant [REDACTED] et [REDACTED] dans toutes tumeurs solides réfractaires de l'enfant " .**

Ce document décrit l'étude à laquelle il a été proposé à votre enfant de participer et résume les informations disponibles concernant ce nouveau traitement. Votre médecin vous propose de lire attentivement ce document qui essaie de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser. Vous pouvez poser toutes les questions nécessaires à votre médecin et demander des précisions si vous ne comprenez pas certaines parties de ce document d'information. Avant de prendre votre décision, vous disposez d'un délai suffisant de réflexion pour donner votre accord en signant le formulaire de consentement ci-joint.

Votre enfant est atteint d'une tumeur solide actuellement réfractaire et/ou résistante aux traitements existants. La gravité de la maladie de votre enfant justifie de proposer un nouveau traitement dans le cadre de cette étude, associant deux médicaments qui n'ont pas encore été utilisés dans cette indication.

**1. Pourquoi l'étude de phase I [REDACTED] est-elle proposée?**

Les alternatives thérapeutiques dans les tumeurs solides résistantes aux traitements conventionnels sont aujourd'hui peu nombreuses. Des données de laboratoire chez l'animal (sur des tumeurs pédiatriques comme les tumeurs cérébrales, les sarcomes et les neuroblastomes) ont démontré que l'association de deux molécules, [REDACTED] (chimiothérapie) et [REDACTED] (immunosuppresseur), permettait de bloquer le développement des vaisseaux sanguins de la tumeur et pouvait, dans certains cas, stopper son évolution. Cette association thérapeutique a déjà été testée chez des patients adultes ayant une tumeur réfractaire et semble montrer des résultats encourageants avec une stabilisation de la tumeur.

**2. Quels sont les objectifs de l'étude et comment est organisé le traitement?**

Les doses et la toxicité de [REDACTED] et de la [REDACTED] sont actuellement connues lorsque ces deux molécules sont administrées séparément et dans un contexte différent de celui des tumeurs réfractaires. Ainsi, [REDACTED] est un essai clinique de phase I dont les objectifs principaux sont de déterminer la dose maximale à laquelle ces deux molécules peuvent être administrées et d'évaluer la tolérance de cette nouvelle association de médicaments.

Cet essai est proposé dans [REDACTED] centres Français de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE) où les patients de moins de 21 ans pourront être inclus.

Les deux médicaments seront administrés selon un schéma d'escalade de dose prévu dans l'étude afin de déterminer les doses maximales tolérées chez des patients souffrant de tumeurs réfractaires.

Ainsi, 3 à 6 patients seront inclus par groupe de doses afin de déterminer dans chaque groupe la tolérance. En fonction de la toxicité sur le premier groupe de doses, un nouveau palier (où les doses seront augmentées) sera accessible à l'inclusion pour 3 à 6 nouveaux patients. Cette escalade de dose s'achèvera, lorsque, sur des critères de tolérance stricts et prédéfinis dans l'essai, la dose maximale aura été atteinte.

Le choix du palier de dose est prédéfini dans le protocole, il ne dépendra ni de vous ni de votre médecin référent, mais sera basé uniquement sur l'avancée de l'étude. Le palier est déterminé à l'inclusion de votre enfant qui recevra tout au long des 6 mois de traitement la même dose. Néanmoins, si une toxicité particulière devait survenir, le traitement serait arrêté.

L'administration du traitement se fera sur des cycles de 28 jours comportant de la [REDACTED] en prise orale quotidienne et de [REDACTED] qui sera administré par perfusion intra-veineuse au 1<sup>er</sup> et au 15<sup>ème</sup> jour sur 90 minutes. La durée totale du traitement sera de 6 cycles.

### 3. Quelle est la durée de participation de votre enfant à l'étude ?

Si vous acceptez que votre enfant participe à cette étude il/elle devra venir en consultation à des moments précis pendant le traitement puis faire un suivi régulier après l'arrêt. La durée de participation de votre enfant à cette étude est estimée à 18 mois : 6 mois de traitement et 12 mois de suivi, à compter du dernier jour de traitement.

Après 6 mois de traitement, la poursuite de la chimiothérapie par l'association [ ] pourra être discutée si le traitement apporte un bénéfice pour votre enfant et si aucune toxicité majeure n'a été observée. Cette prolongation se fera en dehors de cette étude et sur décision de votre médecin en accord avec le coordonnateur de l'étude.

A la fin du traitement, ou en cas d'arrêt prématuré de la recherche, votre enfant recevra les traitements les plus adaptés à sa maladie.

### 4. En dehors de la prise du traitement, comment la recherche est-elle effectuée et quels sont les examens réalisés lors de l'étude ?

Parallèlement à la prise du traitement, votre enfant subira un certain nombre d'examens (détaillés plus bas) visant à :

- o déterminer la dose maximale tolérée de l'association thérapeutique [ ] et de [ ] ;
- o suivre l'évolution des médicaments dans le sang (de l'administration à l'élimination) ;
- o déterminer les profils de tolérance et de toxicité de [ ] et de [ ] ;
- o déterminer l'évolution de la maladie ;
- o évaluer l'impact de l'association médicamenteuse sur les vaisseaux de la tumeur ;
- o déterminer les doses [ ] et de [ ] ayant un minimum de toxicité et une activité inhibitrice maximale sur la tumeur ;
- o déterminer la meilleure approche d'imagerie médicale permettant d'évaluer les effets du traitement sur les vaisseaux et le métabolisme de la tumeur.

Dans ce cadre, des examens cliniques réguliers, des évaluations radiologiques et des études biologiques seront effectués lors du traitement de votre enfant avec notamment des études de pharmacocinétique, de toxicité, de pharmacogénétique et de pharmacodynamie.

#### => Examens cliniques

Durant son traitement, votre enfant sera étroitement surveillé par un examen clinique hebdomadaire complet visant à détecter tout signe de toxicité. Durant la phase de suivi (après la fin du traitement), votre enfant sera suivi cliniquement tous les 3 mois pendant 1 an. Si tout signe clinique inhabituel survenait entre ces visites prévues, il faudrait consulter de façon systématique votre médecin.

#### => Radiologie

Différents examens d'imagerie médicale utilisant des techniques de radiologie et de médecine nucléaire seront réalisés pour le suivi de la tumeur de votre enfant ainsi que dans le cadre de cette étude :

**=> Scanners et/ou IRM morphologiques** (déterminé par votre médecin en fonction de la tumeur) : pour évaluer la taille de la tumeur et de ses éventuelles métastases ; le(s) examen(s) seront réalisé(s) à l'inclusion puis tous les deux cycles de traitement. Cette évaluation radiologique fait partie de l'évaluation standard de la tumeur de votre enfant.

**=> Imagerie fonctionnelle** : afin de réaliser une évaluation initiale des vaisseaux de la tumeur et leur évolution sous traitement ; des IRMs seront réalisées à l'inclusion puis après 2 et 6 cycles de traitement, en même temps que l'IRM morphologique.

**=> PET-FDG** : cet examen de médecine nucléaire permettra de mesurer l'activité métabolique de la tumeur que le traitement devrait modifier en inhibant le métabolisme des cellules cancéreuses ; cet examen sera réalisé à l'inclusion puis à la fin des 6 cycles.

Si nécessaire, une sédation, ou une brève anesthésie générale pourra être proposée lors de ces examens.

A la fin du traitement, un suivi radiologique standard sera effectué par votre médecin selon les recommandations nationales ou internationales de suivi dans la maladie de votre enfant.

### **=> Examens biologiques**

#### Bilans biologiques :

Des examens biologiques standards seront effectués toutes les semaines, comme lors de tout traitement chimiothérapique, afin de déterminer notamment la tolérance hématologique (globules blancs, globules rouges et plaquettes).

#### Etude de la pharmacocinétique :

Des prélèvements de sang seront effectués régulièrement pendant le premier cycle de traitement aux 1<sup>er</sup> et 8<sup>ème</sup> jour. Ils permettront d'étudier au 1<sup>er</sup> jour le devenir et l'élimination de [REDACTED] et [REDACTED] en association et, au 8<sup>ème</sup> jour, le devenir et l'élimination de la [REDACTED] seule.

Au 1<sup>er</sup> jour du cycle 1, l'ensemble de ces prélèvements sera fait sur une voie veineuse périphérique associée à des anesthésiques locaux et à une prise en charge de la douleur, habituellement effectuée dans votre centre.

Au total, 1 prélèvement de sang de 1 ml et 6 prélèvements de sang de 2 ml seront effectués à différents temps : avant traitement, puis à 90 min (fin de perfusion de [REDACTED]), 2h, 2h30, 3h30, 4h30 et 8h00.

Au 8<sup>ème</sup> jour du cycle 1, 7 prélèvements de 1 ml chacun seront réalisés sur cathéter central : avant la prise de la [REDACTED] seule, puis à 30 min, 60 min, 90 min, 2h, 4h et 8h.

#### Etude de la pharmacogénétique :

Cette étude consiste en la recherche et l'identification de formes particulières de gènes susceptibles de modifier l'efficacité d'un médicament et/ou sa tolérance. Aucun tube de sang supplémentaire ne sera prélevé car nous pouvons récupérer l'ADN de votre enfant à partir des cellules sanguines obtenues lors des prélèvements destinés à la pharmacocinétique. Cette étude nous permettra de comprendre et d'identifier les marqueurs de toxicité et/ou de tolérance à ces deux molécules.

#### Evaluation biologique de l'efficacité de l'association thérapeutique :

3 évaluations sont prévues :

- une étude de certaines cellules circulantes appelées « progéniteurs endothéliaux », participant à l'élaboration des vaisseaux tumoraux et une quantification des protéines sécrétées par la tumeur et stimulant les mécanismes de développement des vaisseaux sanguins ;
- une analyse de l'effet de l'association sur les cibles protéiques de [REDACTED] et de [REDACTED] dans les cellules sanguines (globules blancs) ;
- une étude du tissu tumoral comportant des paramètres biologiques impliqués dans le développement des vaisseaux de la tumeur.

Ces études nécessiteront des prélèvements de sang supplémentaires réalisés à différents temps du traitement mais au décours de prises de sang prévues pour le suivi. Elles permettront d'apprécier l'efficacité de ce nouveau traitement sur la tumeur de votre enfant. Le dernier point de cette évaluation nécessitera également un échantillon de la tumeur de votre enfant au diagnostic et/ou à la rechute si ceux-ci sont disponibles. Aucune biopsie supplémentaire ne sera réalisée en dehors de la pratique de soin.

L'ensemble des prélèvements sanguins et l'échantillon de tumeur seront centralisés et analysés au [REDACTED] en dehors de l'étude spécifique des progéniteurs endothéliaux qui sera effectuée par le Dr [REDACTED] à [REDACTED].

### **5. Quels sont les complications possibles et les effets secondaires attendus ?**

Isolément, ces deux molécules sont largement utilisées dans la population pédiatrique et leur toxicité est bien connue. A ce jour, la combinaison des deux molécules a uniquement été étudiée chez des patients adultes suivis pour un cancer colo-rectal.

=> La [REDACTED] est principalement utilisée dans la prise en charge [REDACTED] adultes et pédiatriques. Sa bonne tolérance et sa pharmacocinétique dans le domaine de la transplantation d'organe sont bien connues.

Actuellement, de nombreuses études de phase I dans les cancers de l'adulte utilisent cette molécule en association avec d'autres thérapeutiques ciblées ou des chimiothérapies. Ces études montrent peu de toxicité chez des patients multi-traités par chimiothérapie au préalable.

Les effets indésirables principalement observés sont des troubles hématologiques (avec une baisse des globules rouges et des plaquettes), des troubles gastro-intestinaux (troubles du transit ou des nausées), des effets généraux (comme de la fièvre ou maux de tête) ainsi que des troubles biologiques (comme l'hypophosphorémie ou des troubles du métabolisme lipidique).

=> [REDACTED] a déjà été utilisé dans les cancers de l'enfant, les doses et sa toxicité sont déjà connues en pédiatrie. De nombreuses tumeurs pédiatriques sont sensibles à cette molécule. Les principaux effets indésirables connus sont des troubles gastro-intestinaux à type de diarrhées dont la prévention est prévue, des effets généraux avec notamment un syndrome cholinergique, des troubles hématologiques (baisse des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes).

Comme pour tout traitement ayant une action sur les vaisseaux de la tumeur, l'association de ces médicaments expose également à un risque d'hémorragie intra-tumorale. Au moindre symptôme évoquant une hémorragie intra-tumorale, un scanner et/ou une IRM sera effectué en urgence. Ce risque sera évalué à chaque contrôle clinique par votre médecin en cas de tumeur cérébrale.

Comme pour tout traitement chimiothérapique, des précautions sont nécessaires pour les patients en âge de procréer. Ainsi, toutes les patientes incluses dans cette étude devront utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et dans les 12 semaines suivant l'arrêt du traitement. En cas de grossesse, il faudra prévenir immédiatement votre médecin. Tout allaitement est prohibé dans les 6 mois suivant le traitement. Pour les garçons en âge de procréer, une prévention efficace sera également préconisée.

#### **6. Quel(s) va(vont) être le(s) bénéfice(s) pour votre enfant en participant à cette étude?**

Les objectifs principaux de l'étude sont de déterminer la dose maximale tolérée de la combinaison [REDACTED] et d'évaluer la pharmacocinétique de chacune de ces deux molécules. Néanmoins, au vu des résultats dans la population adulte et ceux obtenus en laboratoire, nous espérons que l'administration de cette association sera efficace sur la tumeur de votre enfant.

#### **7. Comment participer à cette étude et quels sont les droits de votre enfant ?**

Votre enfant chez lequel une tumeur réfractaire aux traitements standards a été diagnostiquée pourra être inclus dans l'étude après que vous (ainsi que votre enfant s'il est en âge de comprendre et d'écrire) ayez signé le formulaire de consentement éclairé.

La signature des deux représentants de l'autorité parentale est obligatoire pour permettre la participation de votre enfant ; dans le cas où vous seriez l'unique représentant légal, merci de l'attester par écrit sur le formulaire de consentement. Concernant l'adhésion de votre enfant, il ne pourra être passé outre son refus ou la révocation de son acceptation.

Lorsque le consentement aura été signé, un examen clinique et un bilan biologique complets seront réalisés afin de déterminer si votre enfant peut participer à l'étude et ainsi recevoir le traitement.

Votre enfant ne pourra pas participer à une autre recherche biomédicale portant sur un médicament durant la durée de l'essai.

Une période d'exclusion de 4 semaines devra être respectée après la phase de traitement pour participer à une autre recherche biomédicale.

Les données concernant votre enfant recueillies au cours de cette recherche pourront être transmises, dans le respect du secret professionnel, au représentant du promoteur de la recherche et des autorités de santé dans un but de contrôle de conformité.

Un traitement des données concernant votre enfant va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. A cette fin, les données médicales concernant votre enfant et les données relatives à ses habitudes de vie et ses

origines ethniques seront transmises au promoteur de la recherche ou éventuellement aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et la première lettre de ses nom et prénom.

Conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès à l'ensemble des données médicales de votre enfant auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité ; vous disposez également auprès de ce même médecin d'un droit de rectification et d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de ses données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Conformément aux lois en vigueur dans la recherche biomédicale, les prélèvements seront rendus anonymes par la mise en place d'un code et la première lettre de ses nom et prénom. Ceci assure une impossibilité pour les différents intervenants d'identifier votre enfant. Seul le médecin investigateur possédera la liste associant l'identité de votre enfant au code employé pour l'anonymisation. Cette liste permettra d'assurer la restitution ou la destruction des échantillons de votre enfant que vous pouvez obtenir à tout moment sur simple demande.

Conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du code civil), les prélèvements obtenus ne pourront être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération au bénéfice de votre enfant. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.

Votre enfant doit être affilié à un régime de Sécurité Sociale.

A l'issue de la recherche, vous serez informé des résultats globaux de cette étude.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes [REDACTED] le [REDACTED] et l'autorisation de l'Autorité Compétente le [REDACTED].

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1111-7 et suivants ainsi que des articles R 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

[REDACTED], promoteur de cette recherche, ont contracté une assurance conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

Vous pouvez à tout moment demander des informations au Dr \_\_\_\_\_ au n° de téléphone suivant : \_\_\_\_\_.

La participation de votre enfant à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser qu'il y participe ou de l'en retirer en tout temps. Votre décision de cesser sa participation ne lui causera aucun préjudice et il bénéficiera de la prise en charge adaptée à son cas.

Lorsque vous aurez lu ce document d'information et obtenu toutes les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

**ANNEXE N°3**

**EXEMPLE DE NOTICE D'INFORMATION POUR LES ENFANTS**

**DOCUMENT D'INFORMATION DESTINE AUX ENFANTS  
EN AGE DE DISCERNEMENT**

EN VUE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE MINEURE AU PROTOCOLE DE  
RECHERCHE BIOMEDICALE

« Document à lire avec un membre de l'équipe médicale »

**" ETUDE DE PHASE I ASSOCIANT [REDACTED] ET  
[REDACTED] DANS TOUTES  
TUMEURS SOLIDES REFRACTAIRES DE L'ENFANT ".**



Tu es atteint(e) d'une tumeur cancéreuse résistante aux traitements habituellement utilisés. Dans ce cadre, nous te proposons dans notre étude [REDACTED] d'essayer deux médicaments en association ([REDACTED] et [REDACTED]), qui pourraient permettre de bloquer notamment le développement des vaisseaux de ta tumeur et ainsi de stopper l'évolution de ta maladie.

Ces deux produits sont bien connus pour leur utilisation chez les enfants dans d'autres indications et ont déjà été utilisés en association chez l'adulte avec des résultats encourageants dans des tumeurs résistantes. Comme aucune étude chez l'enfant n'a été pour l'instant réalisée pour savoir quelles sont les meilleures doses, nous te proposons d'essayer cette combinaison de deux traitements. [REDACTED] est un produit administré par voie intra-veineuse sur 90 minutes au 1er et au 15ème jour de chaque cycle de 28 jours. Il est associé à la [REDACTED] qui sera, elle, prise par voie orale de façon quotidienne pendant tous les jours du cycle. 6 cycles sont prévus dans le protocole.

Pendant le traitement, tu seras vu(e) une fois par semaine à l'hôpital de jour et des prises de sang seront effectuées pour cette étude afin de voir si ces médicaments ne sont pas toxiques et s'ils sont efficaces sur ta tumeur. Des bilans radiologiques seront également réalisés lors de ton suivi. Aucune biopsie de ta tumeur ne sera nécessaire pour l'entrée dans ce protocole de traitement, seules des prises de sang supplémentaires seront réalisées pour nous permettre de comprendre l'action de ces médicaments sur ta tumeur et d'évaluer les doses qui seront les plus adaptées à ta maladie.

Si ce traitement n'est pas efficace ou si tu as trop d'effets secondaires, ton médecin ne poursuivra pas le traitement. D'ailleurs, à tout moment, tu peux décider de ne plus le prendre et tu pourras en discuter avec ton médecin.

**ANNEXE N°4**

**QUESTIONNAIRE SUR LES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES**

# QUESTIONNAIRE SUR LES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES



**LES PEDIATRES**

Bonjour Professeur ,  
Bonjour Docteur,

Actuellement Attachée de Recherche Clinique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, je travaille en parallèle sur ma thèse d'exercice de pharmacie dans le cadre des essais pédiatriques. Je souhaite réaliser une enquête afin d'identifier les difficultés rencontrées par les pédiatres à ce sujet. Cette démarche, je l'espère, contribuera à dégager des pistes de réflexion et ainsi favoriser la réalisation d'essais cliniques en pédiatrie.

Pourriez-vous s'il vous plaît répondre aux questions suivantes et me retourner ce questionnaire à la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, à l'adresse suivante :

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg  
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation  
1, place de l'hôpital  
67091 STRASBOURG Cedex

Merci beaucoup pour votre aide !

**Mlle Christelle Back**

Pharmacien -Attachée de Recherche Clinique

[christelle.back@chru-strasbourg.fr](mailto:christelle.back@chru-strasbourg.fr)

03.88.11.60.08 / 06.62.50.95.34

**Vous êtes pédiatre :**

- A l'hôpital, service de : \_\_\_\_\_
- En cabinet de ville
- Les deux, service de : \_\_\_\_\_

## 1. VOTRE PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES

**Avez-vous déjà proposé à des parents d'inclure leur(s) enfant(s) dans un essai clinique pédiatrique ?**

- Oui
- Non

**Si oui,**

**=> A quelle fréquence ?**

- Au moins une fois par semaine
- Au moins une fois par mois
- Au moins une fois par an
- Moins d'une fois par an

**=> De quel(s) type(s) d'essai s'agit-il ?**

*Plusieurs réponses possibles :*

- L'étude de médicaments (*à visée préventive ou thérapeutique*)
- L'étude de laits ou compléments alimentaires
- L'étude de procédures ou gestes médicaux, chirurgicaux ou diagnostiques
- L'étude de maladies physiques ou psychiques
- Autre, préciser \_\_\_\_\_

**=> Qui en est à l'origine ?**

*Plusieurs réponses possibles :*

- Des laboratoires pharmaceutiques
- Des laboratoires de recherche publique (INSERM, Université...)
- Des associations
- Des confrères hospitaliers ou privés
- Moi-même
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_

## 2. ETAT DE VOS CONNAISSANCES

**a. Avez-vous été formé(e) / sensibilisé(e) aux essais cliniques pédiatriques depuis ces cinq dernières années ?**

- Oui
- Non

**Si oui,**

**=> Quelle est votre source d'information principale ?**

*Une seule réponse possible :*

- La formation médicale continue
- Les congrès / colloques / groupes de travail
- La presse professionnelle
- Le(s) réseau(x) professionnel(s) (confrères, représentants de l'industrie...)
- Sites internet (clinicaltrial.gov, AFSSAPS...)
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**b. Comment évalueriez-vous votre niveau de connaissance en matière d'essais cliniques pédiatriques (réglementaire et pratique) ?**

- Très bon
- Plutôt bon
- Moyen
- Faible

**c. Souhaiteriez-vous être davantage informé(e) sur les essais cliniques pédiatriques ?**

- OUI
- NON

### **3. LE RESSENTI DES PARENTS**

**a. Selon vous, quelle est l'attitude la plus fréquente des parents vis-à-vis de l'inclusion éventuelle de leur(s) enfant(s) dans un essai clinique ?**

*Une seule réponse possible :*

- Confiance
- Espoir
- Appréhension
- Méconnaissance
- Méfiance
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**b. D'après-vous, quel est le principal obstacle pour les parents à l'inclusion de leur(s) enfant(s) ?**

*Une seule réponse possible :*

- La peur du risque encouru
- Le manque d'informations / transparence
- Aucun bénéfice direct attendu pour l'enfant
- L'absence d'indemnisations
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_

#### 4. VOTRE PERCEPTION

**a. Selon vous, quels sont les deux principaux freins à la conduite d'un essai clinique pédiatrique ?**

*Deux réponses possibles :*

- Pesanteur administrative et réglementaire
- Manque d'assistance et/ou de coordination
- Manque de temps
- Moyens techniques et logistiques insuffisants
- Informations et/ou propositions d'essais cliniques insuffisantes
- Compensations financières insuffisantes
- Attitude négative des parents
- Autre, préciser : \_\_\_\_\_

**b. Accepteriez-vous que votre enfant participe à un essai clinique pédiatrique ?**

- Oui
- Non

**REMARQUES LIBRES :**

---

---

---

---

---

---

**Merci beaucoup !**

**ANNEXE N°5**

**RESULTATS DE L'ANALYSE**

## **ANNEXE n°5 : RESULTATS DE L'ANALYSE**

**Question 1 : « Avez-vous déjà proposé à des parents d'inclure leur(s) enfant(s) dans un essai clinique ? »**

NA : 1

Echantillons	Réponses (p=0,029)		
	OUI	NON	TOTAUX
total	63 (79,7%)	16 (20,3%)	79
hosp.	34 (91,9%)	3 (8,1%)	37
libéraux	19 (67,9%)	9 (32,1%)	28
mixte	9 (69,2%)	4 (30,8%)	13

**Question 2 : « A quelle fréquence ? »**

NA : 19

Echantillons	Réponses				TOTAUX
	>1X/semaine	>1X/mois	>1X/an	<1X/an	
total	3 (4,8%)	17 (27,0%)	29 (46,0%)	11 (17,5%)	60
hosp	2 (5,9%)	13 (38,2%)	14 (41,2%)	5 (14,7%)	34
libéraux	0 (0,0%)	2 (10,5%)	10 (52,6%)	5 (26,3%)	17
mixte	1 (11,1%)	2 (10,5%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	9

**Question 3 : « De quel(s) type(s) d'essai s'agit-il ? »**

NA : 16

Echantillons	Réponses					TOTAUX
	médicaments	laits	procédures	maladies	autres	
total	51 (81,0%)	25 (39,7%)	24 (38,1%)	10 (15,9%)	9 (14,3%)	119
hosp	27 (79,4%)	5 (14,7%)	16 (47,1%)	4 (11,8%)	6 (17,6%)	58
libéraux	17 (89,5%)	15 (78,9%)	7 (36,8%)	4 (21,1%)	3 (15,8%)	46
mixte	7 (77,8%)	5 (55,6%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	0 (0,0%)	15

**Question 4 : « Qui en est à l'origine ? »**

NA : 17

Echantillons	Réponses						TOTAUX
	labo pharma	labo recherche	associations	confrères	moi-même	autre	
total	46 (73,0%)	22 (34,9%)	8 (12,7%)	29 (46,0%)	12 (19,0%)	2 (3,2%)	119
hosp	19 (55,9%)	14 (41,2%)	0 (0,0%)	21 (61,8%)	9 (26,5%)	2 (5,9%)	65
libéraux	18 (94,7%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)	7 (36,8%)	3 (15,8%)	0 (0,0%)	41
mixte	9 (100%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13

**Question 5 : « Avez-vous été formé(e) / sensibilisé(e) aux essais cliniques pédiatriques depuis ces cinq dernières années ? »**

NA : 1	Réponses		
Echantillons	OUI	NON	TOTAUX
total	43 (54,4%)	36 (45,6%)	79
hosp	25 (67,6%)	12 (32,4%)	37
libéraux	12 (42,9%)	16 (57,1%)	28
mixte	6 (46,2%)	7 (53,8%)	13
a proposé	38 (60,3%)	25 (39,7%)	63
n'a pas proposé	5 (31,3%)	11 (68,8%)	16

**Question 6 : « Quelle est votre source d'information principale ? »**

NA : 13	Réponses						
Echantillons	formation	congres	presse	réseau	internet	autre	TOTAUX
total	18 (22,8%)	35 (44,3%)	22 (27,8%)	29 (36,7%)	13 (16,5%)	2 (2,5%)	119
hosp	4 (10,8%)	19 (51,4%)	8 (21,6%)	16 (43,2%)	5 (13,5%)	1 (2,7%)	53
libéraux	11 (39,3%)	13 (46,4%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)	6 (21,4%)	1 (3,6%)	50
mixte	3 (23,1%)	3 (23,1%)	3 (23,1%)	5 (38,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	16
formé/sensibilisé	9 (20,9%)	25 (58,1%)	10 (23,3%)	23 (53,5%)	7 (16,3%)	1 (2,3%)	75
non formé/sensibilisé	9 (36,0%)	10 (40,0%)	12 (48,0%)	7 (28,0%)	6 (24,0%)	1 (4,0%)	45

**Question 7 : « Comment évalueriez-vous votre niveau de connaissance en matière d'essais cliniques pédiatriques (réglementaire et pratique) ? »**

NA : 4	Réponses				
Echantillons	très bon	plutôt bon	moyen	faible	TOTAUX
total	4 (5,1%)	27 (34,2%)	27 (34,2%)	17 (21,5%)	75
hosp	2 (5,4%)	15 (40,5%)	12 (32,4%)	8 (21,6%)	37
libéraux	2 (7,1%)	10 (35,7%)	8 (28,6%)	6 (21,4%)	26
mixte	0 (0,0%)	2 (15,4%)	7 (53,8%)	3 (23,1%)	12
a proposé	3 (4,8%)	23 (36,5%)	27 (42,9%)	9 (14,3%)	62
n'a pas proposé	1 (6,3%)	4 (25,0%)	1 (6,3%)	8 (50,0%)	14

**Question 8 : « Souhaiteriez-vous être davantage informé(e) sur les essais cliniques pédiatriques ? »**

NA : 3	Réponses		
Echantillons	OUI	NON	TOTAUX
total	54 (68,4%)	22 (27,8%)	76
hosp	26 (70,3%)	11 (29,7%)	37
libéraux	20 (71,4%)	7 (25,0%)	27
mixte	8 (61,5%)	4 (30,8%)	12
a proposé	46 (73,0%)	17 (27,0%)	63
n'a pas proposé	9 (56,3%)	5 (31,3%)	14
formé/sensibilisé	28 (65,1%)	15 (34,9%)	43
non formé/sensibilisé	27 (75,0%)	7 (19,4%)	34

**Question 9 : « Selon vous, quelle est l'attitude la plus fréquente des parents vis-à-vis de l'inclusion éventuelle de leur(s) enfant(s) dans un essai clinique ? »**

NA : 4		Réponses					
Echantillons	confiance	espoir	appréhension	méconnaissance	méfiance	autre	TOTAUX
total	31 (39,2%)	10 (12,7%)	21 (26,6%)	8 (10,1%)	19 (24,1%)	1 (1,3%)	90
hosp	17 (45,9%)	9 (24,3%)	8 (21,6%)	4 (10,8%)	8 (21,6%)	1 (2,7%)	47
libéraux	10 (35,7%)	0 (0,0%)	10 (35,7%)	4 (14,3%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	30
mixte	4 (30,8%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	0 (0,0%)	5 (38,5%)	0 (0,0%)	13
a proposé	32 (50,8%)	9 (14,3%)	15 (23,8%)	5 (7,9%)	14 (22,2%)	1 (1,6%)	76
n'a pas proposé	0 (0,0%)	1 (6,3%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)	5 (31,3%)	0 (0,0%)	15

**Question 10 : « D'après-vous, quel est le principal obstacle pour les parents à l'inclusion de leur(s) enfant(s) ? »**

NA : 4		Réponses				
Echantillons	peur du risque	manque d'info	aucun bénéfice	pas d'indemnisation	autre	TOTAUX
total	50 (63,3%)	8 (10,1%)	18 (22,8%)	1 (1,3%)	7 (8,9%)	84
hosp	22 (59,5%)	4 (10,8%)	9 (24,3%)	1 (2,7%)	5 (13,5%)	41
libéraux	17 (60,7%)	2 (7,1%)	8 (28,6%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)	29
mixte	11 (84,6%)	2 (15,4%)	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14
a proposé	42 (66,7%)	6 (9,5%)	15 (23,8%)	1 (1,6%)	7 (11,1%)	71
n'a pas proposé	9 (56,3%)	2 (12,5%)	3 (18,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14

**Question 11 : « Selon vous, quels sont les deux principaux freins à la conduite d'un essai clinique pédiatrique ? »**

NA : 3		Réponses			
Echantillons	pesanteur administrative / réglementaire	manque d'assistance / coordination	manque de temps	manque moyens techniques / logistiques	TOTAUX
total	47 (59,5%)	11 (13,9%)	47 (59,5%)	12 (15,2%)	117
hosp	22 (59,5%)	8 (21,6%)	20 (54,1%)	11 (29,7%)	61
libéraux	15 (53,6%)	3 (10,7%)	18 (64,3%)	0 (0,0%)	36
mixte	10 (76,9%)	0 (0,0%)	9 (69,2%)	1 (7,7%)	20
a proposé	38 (60,3%)	10 (15,9%)	39 (61,9%)	11 (17,5%)	98
n'a pas proposé	10 (62,5%)	1 (6,3%)	8 (50,0%)	1 (6,3%)	16

		Réponses			
Echantillons	manque d'infos / propositions	compensations financières insuffisantes	attitude négative parents	autre	TOTAUX
total	11 (13,9%)	6 (7,6%)	13 (16,5%)	4 (5,1%)	34
hosp	7 (18,9%)	3 (8,1%)	3 (8,1%)	1 (2,7%)	14
libéraux	3 (10,7%)	1 (3,6%)	8 (28,6%)	1 (3,6%)	13
mixte	1 (7,7%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	7
a proposé	8 (12,7%)	5 (15,9%)	10 (15,9%)	4 (6,3%)	27

n'a pas proposé	3 (18,8%)	1 (25,0%)	4 (25,0%)	0 (0,0%)	8
-----------------	-----------	-----------	-----------	----------	---

**Question 12 : « Accepteriez-vous que votre enfant participe à un essai clinique pédiatrique ? »**

NA : 4 Echantillons	Réponses (p=0,006)			TOTAUX
	OUI	NON	ça dépend	
total	56 (70,9%)	9 (11,4%)	10 (12,7%)	75
hosp	32 (86,5%)	0 (0,0%)	5 (13,5%)	37
libéraux	15 (53,6%)	7 (25,0%)	3 (10,7%)	25
mixte	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	13
a proposé	51 (81,0%)	3 (4,8%)	8 (12,7%)	62
n'a pas proposé	5 (31,3%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)	14
formé/sensibilisé	36 (83,7%)	0 (0,0%)	6 (14,0%)	42
non formé/sensibilisé	20 (55,6%)	9 (25,0%)	5 (13,9%)	34

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 14 septembre 2012

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

présenté par : Christelle BACK

Sujet : ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : DE LA  
THEORIE A LA REALITE DU TERRAIN

Jury :

Président : Madame Francine PAULUS  
Directeur : Madame Christine GEILLER

Juges : Madame Béatrice DEMORE  
Madame Isabelle LACREUSE

Vu,

Nancy, le 27.08.2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse




Vu et approuvé,

Nancy, le 27.08.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie  
de l'Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 4.09.2012

Le Président de l'UDL



Pierre JUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4070

N° d'identification :

**TITRE :**

**ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : DE LA THEORIE A LA REALITE DU TERRAIN**

**Thèse soutenue le 14/09/2012**

**Par Mlle Christelle BACK**

**RESUME :**

L'enfant n'est pas un adulte en miniature. C'est la raison pour laquelle il doit bénéficier de traitements adaptés. Or, le nombre de médicaments pédiatriques disponibles sur le marché est faible, notamment en raison d'un potentiel de rentabilité estimé insuffisant par l'industrie pharmaceutique. La conséquence directe est une administration importante de molécules sans ou hors AMM dans de multiples pathologies. Celle-ci engendre inévitablement de nombreuses répercussions telles qu'une mise en danger de l'enfant, une inefficacité de traitements et parfois un risque juridique pour le personnel de santé.

Des essais cliniques sont nécessaires pour administrer des médicaments sûrs et efficaces. Cependant, la recherche biomédicale chez les mineurs est complexe en raison de ses particularités éthiques, réglementaires, techniques et de son coût. De nombreuses mesures nationales et internationales ont de ce fait été mises en place depuis vingt ans pour la développer, l'amplifier et l'encadrer.

Afin de vérifier sur le terrain l'efficacité de ces mesures, une enquête a été réalisée auprès de pédiatres du CHRU de Strasbourg et de cabinets libéraux de la Communauté Urbaine de Strasbourg.

De manière générale, les résultats montrent que des essais cliniques sont proposés à des parents par quasiment tous les pédiatres mais la fréquence d'inclusion est faible (pluriannuelle). Les médecins considèrent leur niveau de connaissance en matière de recherche clinique comme satisfaisant alors que seule la moitié d'entre eux a été formée ou sensibilisée sur ce sujet ces cinq dernières années. Par ailleurs, la perception globale des pédiatres sur la recherche est plutôt positive malgré l'identification nette d'obstacles à sa réalisation. Enfin, cette enquête a également mis en évidence que les résultats obtenus diffèrent sensiblement selon le milieu de pratique, libérale ou hospitalière.

En conclusion, la recherche clinique pédiatrique est bien présente sur le terrain mais des efforts supplémentaires mériteraient d'être produits afin de soutenir sa mise en œuvre et stimuler son développement.

**MOTS CLES :** Enfants - Essais cliniques des médicaments -Médicaments pédiatriques -  
Réglementation essais cliniques pédiatriques - Enquêtes

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Christine GEILLER	Direction de la Recherche Clinique et des Innovations	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
⑥ – Pratique professionnelle