

COMPRENDRE UN PROTOCOLE : LES POINTS CLÉS NÉCESSAIRES À UNE BONNE MÉTHODOLOGIE ET UNE BONNE PRATIQUE EN PÉDIATRIE

*Behrouz Kassai (RIPPS, CIC),
Françoise Reboul Salze (Mission Inserm Associations)*

1. Les questions que l'on doit se poser à la lecture d'un protocole

Afin de pouvoir se faire un avis critique sur la pertinence d'un essai clinique du point de vue des parents d'enfant malade, il est nécessaire de se poser les questions suivantes :

- Est-ce que l'essai va être utile ?
- Comment va-t-on montrer de façon fiable qu'un traitement apporte un bénéfice ?
- Sur quels critères va-t-on évaluer les résultats ? Sont-ils pertinents pour les participants ?
- Quand accepter un placebo ?
- Est-ce que les enfants de tout âge sont concernés ?
- Est-ce que le nombre d'enfants participants est justifié ?
- Quel est le rapport bénéfice/risque ? Quelles sont les contraintes ?
- Comment sont évalués et pris en charge les effets secondaires pendant et après l'étude ?
- Conclusion : si mon enfant était concerné, est-ce que je serais d'accord pour qu'il participe à l'essai clinique ?

Le **protocole** de l'essai clinique doit pouvoir répondre à toutes ces questions. En effet, le protocole est un document écrit qui renseigne en détail tous les aspects de la recherche tels que définis par les standards des Bonnes Pratiques Cliniques. Le but des Bonnes Pratiques Cliniques est de rendre le plus **fiable et reproductible** possible, les données issues des essais cliniques et d'assurer la totale **protection des personnes participant à ces essais** en préservant leurs droits et leur sécurité ainsi que la confidentialité des informations qui les concernent.

Ainsi on doit pouvoir lire dans le protocole : l'**argumentaire** qui doit convaincre de l'utilité de l'essai ; les **objectifs** de l'essai ; les **critères d'évaluation** (principal, secondaires) ; le type d'essai (phase 1, 2 ou 3) ; le **plan expérimental** qui montre de façon très détaillée comment va être concrètement réalisé l'essai avec la méthodologie, la population étudiée, l'effectifs, les examens pratiqués, les **risques** et les **contraintes** pour les volontaires, etc.

2. L'essai est-il utile ?

L'argumentaire du protocole d'un essai clinique doit convaincre de son utilité et qu'il est éthique d'y faire participer des enfants.

La justification d'un essai clinique est fonction d'un contexte scientifique : données bibliographiques, données sur la physiopathologie de la maladie, problème thérapeutique persistant, absence de réponse au problème posé.

2.1 Exemple d'argumentaire pour le Syndrome de Williams-Beuren

Les enfants atteints de ce syndrome ont un faciès de lutin, un retard mental ainsi qu'une cardiopathie congénitale pour une grande partie d'entre eux. Ces enfants souffrent d'une anomalie du tissu vasculaire pouvant conduire à des sténoses (rétrécissements) aortiques.

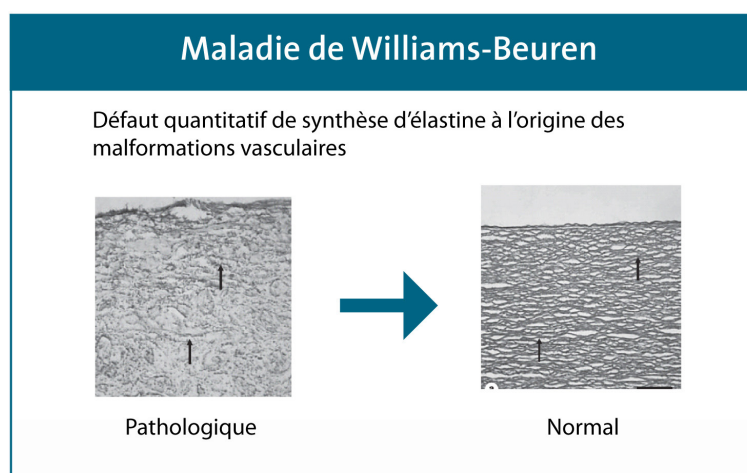
Le diagnostic consiste en une analyse génétique : recherche d'une anomalie particulière sur le chromosome 7 (micro-délétion 7q11.23). Cette anomalie touche un gène permettant normalement la synthèse d'une protéine, l'élastine ; celle-ci joue un rôle dans l'élasticité des parois artérielles. Chez les malades, il y a un défaut de synthèse de l'élastine qui provoque les problèmes de sténoses aortiques et d'hypertension artérielle.

La physiopathologie est connue. Pour l'heure aucun traitement n'existe pour soigner ces problèmes de sténoses chez ces patients, seule la chirurgie peut leur venir en aide.

Selon les données des articles scientifiques, une molécule pourrait être intéressante : d'après des expérimentations animales, le Minoxidil agit en augmentant le taux d'élastine artériel selon plusieurs mécanismes biologiques décrits.

Un **essai clinique a été conçu** pour des patients atteints du syndrome de Williams. Les chercheurs font l'**hypothèse** que les enfants qui recevront cette molécule verront une augmentation de leurs taux d'élastine ; cela préviendrait les sténoses et améliorerait leur tension artérielle. L'**objectif** est d'évaluer l'effet du Minoxidil sur la structure des parois artérielles des enfants atteints de ce syndrome.

Le **critère d'évaluation** des chercheurs est l'épaisseur de la carotide. Sachant qu'une diminution de l'épaisseur indique une amélioration de l'état des artères.



Cet essai est en cours de réalisation ; c'est une étude randomisée versus placebo avec 8 patients inclus actuellement. L'un des problèmes en recherche clinique pédiatrique comme en recherche clinique sur les maladies rares est le faible nombre de patients d'où l'intérêt d'associer plusieurs sites hospitaliers pour mener ces études.

2.2 Eviter les essais inutiles

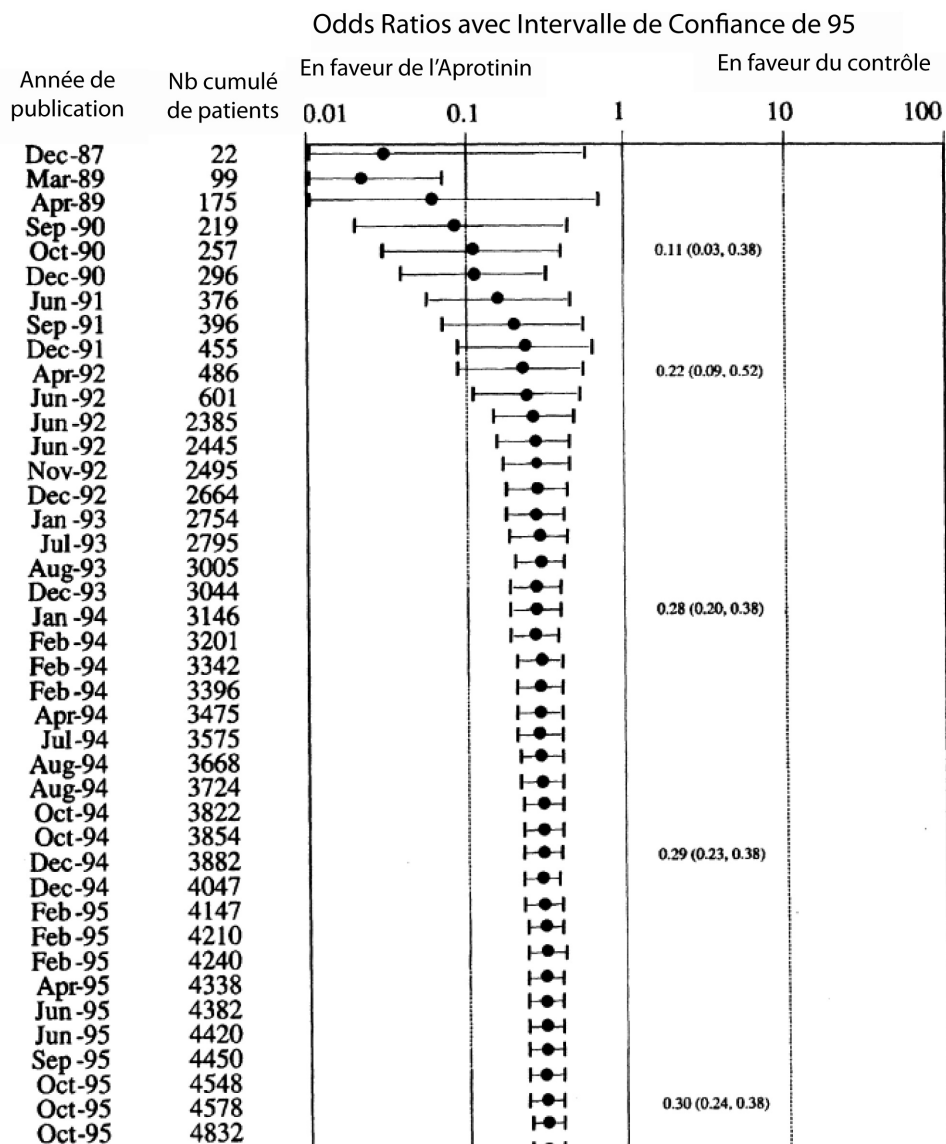
Afin d'éviter des essais cliniques inutiles, il faut rechercher dans la littérature scientifique (les articles publiés) si des études ont déjà été réalisées pour répondre à la question que l'on se pose. Il faut faire une recherche exhaustive sur les données existantes.

Les méta-analyses synthétisent les résultats d'essais thérapeutiques répondant à une question thérapeutique donnée. Une bonne méta-analyse doit aussi tenir compte des résultats négatifs. Mais il est difficile d'y accéder car on ne peut pas obliger un laboratoire à publier des résultats négatifs.

Une étude doit justifier son intérêt au regard des données existantes.

L'Aprotinine, un exemple qui illustre bien la multiplication inutile d'essais cliniques :

Le tableau ci-après vous montre un nombre important d'études menées entre 1987 et 1995 qui évaluaient l'efficacité de l'aprotinine. Cette molécule est une protéine utilisée pour réduire les saignements au cours des opérations chirurgicales. La colonne de gauche concerne l'année de publication, celle à sa droite le nombre cumulé de patients qui ont été inclus. Le tableau indique le résultat de chaque étude avec son intervalle de confiance, c'est-à-dire sa précision statistique (le résultat est statistiquement en faveur du groupe prenant l'aprotinine quand il est inférieur à 1).



Ce tableau montre bien, et ce dès la première étude, l'intérêt de l'aprotinine. L'intervalle de confiance se réduit d'étude en étude mais toutes présentent le même résultat. Au total 41 essais ont été menés avec 4832 personnes : que d'essais inutiles pour démontrer le bénéfice de cette molécule !

En analysant l'argumentaire de chacun de ces essais, on observe qu'il néglige de citer la grande majorité des résultats déjà publiés et disponibles provenant des études antérieures.

3. Comment montrer de façon fiable qu'un traitement apporte un bénéfice ?

Le plan expérimental doit présenter la méthodologie choisie pour répondre de façon adaptée, c'est-à-dire de façon fiable et reproductible, à la question posée.

3.1 Pourquoi étudier un groupe d'individu ?

On étudie des groupes parce qu'il existe une grande variabilité d'un individu à l'autre.

Ainsi, deux personnes de même âge, présentant la même maladie, ne réagiront pas nécessairement de la même façon à un traitement donné.

Exemple 1 : Mr A, 59 ans, infarctus inférieur, pas de trouble du rythme, pas d'insuffisance cardiaque, pas d'antécédent. Mr B, 59 ans, infarctus inférieur, pas de trouble du rythme, pas d'insuffisance cardiaque, pas d'antécédent.

Mr A meurt au bout de 12 heures d'hospitalisation. Mr B sort vivant de l'hôpital

En revanche, si l'on prend un groupe de personnes avec les mêmes caractéristiques cliniques, cela permet de mimer la réalité. On obtiendra un résultat statistique avec une probabilité.

Exemple 2 :

Groupe 1 : 500 patients souffrant d'une nécrose inférieure : on observe une mortalité à 30 jours de 6,1%

Groupe 2 : 500 patients souffrant d'une nécrose inférieure : on observe une mortalité à 30 jours de 6,2%.

La mortalité à 30 jours correspond à un pourcentage applicable au groupe. Au niveau individuel, le patient se verra dire qu'il a un risque de mortalité à 30 jours d'environ 6%. On ne peut pas reproduire un résultat au niveau individuel mais on peut reproduire un résultat au niveau des groupes.

3.2 Pourquoi faut-il comparer le groupe étudié à un groupe témoin ?

La comparaison entre le groupe étudié à un groupe témoin permet d'interpréter les résultats obtenus.

Exemple 1 : dans le cas d'un seul groupe

La question est de savoir si la molécule testée ici, le biguanide, apporte un bénéfice aux patients.

Une étude a été menée sur 72 personnes tirées au sort dans une population de diabétiques de type 2 et ne recevant auparavant aucun traitement médicamenteux. Le but est de savoir si un mois de **traitement par un nouveau biguanide permettrait de faire diminuer la glycémie**. A l'entrée dans l'essai, les moyennes de glycémie pour les participants étaient de $8,3 \pm 2,1$ mmol. Après un mois de traitement, la glycémie moyenne était de $6,2 \pm 1,3$ mmol. La différence entre ces deux chiffres est statistiquement significative, $p < 0,001$.

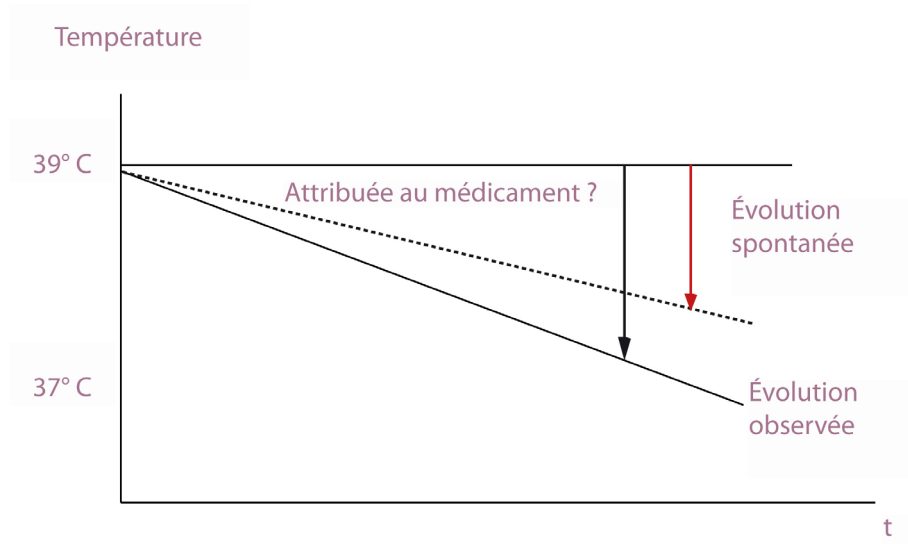
Peut-on conclure que le biguanide est efficace ? Malgré une différence très significative entre les moyennes de glycémie avant et après traitement, la réponse est NON parce qu'il y a des facteurs extérieurs que l'on ne maîtrise pas mais qui peuvent influencer les résultats, par exemple :

- les patients suivaient-ils un régime diététique ?
- les patients suivaient-ils des recommandations d'exercices physiques ?
- la diminution de la glycémie est-elle due à un effet placebo ?

On ne peut donc pas affirmer que le nouveau biguanide est efficace.

Reprenons notre groupe de patients traité avec un nouveau biguanide et observons **l'effet du traitement sur la température corporelle**. Avant le traitement : la glycémie des sujets étaient de $8,3 \pm 2,1$ mmol pour une température de $38,5^{\circ}\text{C}$. Après le traitement : la glycémie des sujets étaient de $6,2 \pm 1,3$ mmol pour une température de $37,2^{\circ}\text{C}$.

Là encore, on se trouve face à un problème d'interprétation des résultats : quelle est la part de l'évolution naturelle ? Quel effet peut-on attribuer au traitement ?



L'évolution naturelle est confondue avec l'effet du traitement ce qui implique que l'on risque de surévaluer l'effet du traitement.

Pour maîtriser tous les facteurs qui risquent d'influer sur les résultats, il faut comparer le groupe de patients que l'on veut étudier à un **groupe témoin** dit « **groupe contrôle** ».

3.3 L'étude comparative : quel comparateur choisir ?

L'étude est dite comparative parce le groupe étudié est comparé à un groupe « contrôle ». Le groupe contrôle sera placé dans les mêmes conditions que le groupe étudié ; on va pouvoir ainsi mesurer la part de l'évolution naturelle, de l'effet placebo, des différents facteurs extérieurs. Le groupe « contrôle » donne une référence sur la base de laquelle les cliniciens calculent l'effet réel du traitement.

Quel comparateur choisir ?

- Si un traitement « de référence » existe pour la maladie concernée : le groupe qui servira de comparateur, le groupe contrôle, prendra le traitement de référence.
- Si aucun traitement n'existe pour la maladie concernée, le groupe contrôle prendra un placebo

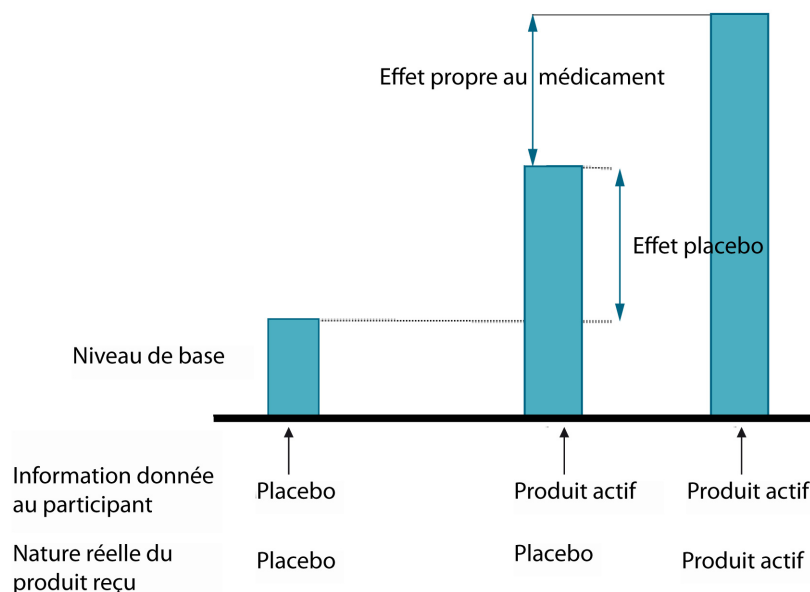
Remarque : En pédiatrie, surtout pour les maladies peu fréquentes, le traitement « de référence » correspond souvent au traitement prescrit dans la pratique courante même hors AMM.

Ce n'est donc pas un traitement de référence scientifiquement prouvé. Néanmoins, les médecins rechignent à utiliser un placebo chez l'enfant même si le traitement donné dans le groupe contrôle n'est pas plus sûr pharmacologiquement que le traitement étudié.

L'avantage d'une étude comparative avec un groupe placebo, c'est qu'elle nécessite moins de participants : l'effet observé du médicament est plus grand comparé à un placebo que comparé au traitement de référence.

L'effet placebo

L'effet placebo permet d'obtenir un effet positif même en l'absence de produit actif, il est donc utile d'un point de vue thérapeutique. Mais du point de vue de l'expérimentation, c'est un élément parasite dont on cherche à se débarrasser.



Nous voyons sur la figure qu'un produit **placebo** (qui ne comporte pas de molécule active) aura quand même un effet :

- si le participant sait que c'est un placebo, on obtiendra un **effet de base** qui peut être dû à différents facteurs
- si le participant **croit que c'est le produit actif** : l'effet observé ne sera toujours pas dû au produit actif mais

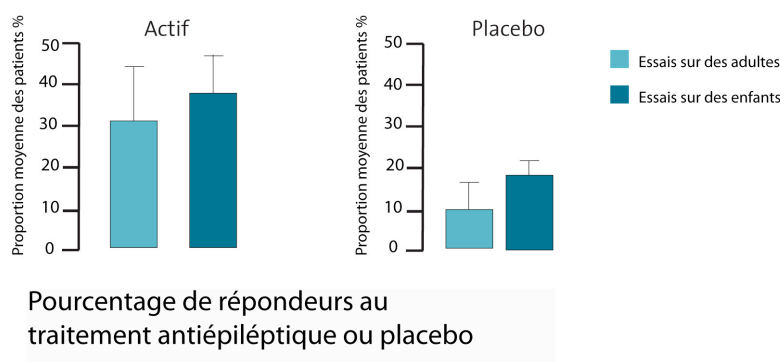
l'effet de base + « l'effet placebo ».

L'intérêt de comparer le groupe prenant la molécule active à un groupe placebo est de pouvoir mesurer l'effet propre de cette molécule sans le confondre à l'effet placebo.

Mais, l'effet placebo peut avoir aussi ses effets secondaires : l'effet nocebo. Ces effets secondaires peuvent être des maux de tête, une somnolence, des nausées, etc.

Pour pouvoir mesurer l'effet placebo, il faut que le **produit placebo soit indiscernable du produit actif** : même apparence, même posologie.

L'effet placebo est plus important chez les enfants. Voici une figure issue d'une étude française (*Rheims S and coll., PLoS Med. 2008 Aug 12;5(8):e166*) ayant comparé l'effet placebo pour un antiépileptique chez les adultes et les enfants.



L'étude dirigée par le Pr Ryvlin montre que lorsqu'on prend comme critère d'analyse la diminution d'au moins 50 % de la fréquence des crises d'épilepsie sous traitement, le taux moyen de répondeur sous placebo chez l'adulte est de 10 % alors qu'il est de 20 % chez l'enfant. La réponse au placebo est donc deux fois plus importante chez l'enfant que chez l'adulte.

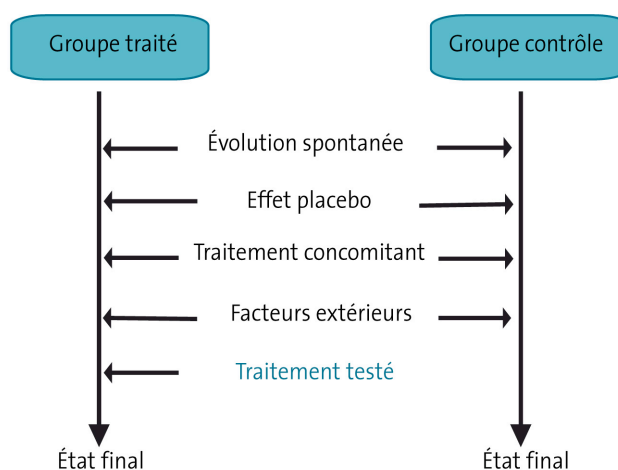
Cette étude montre que cet effet placebo doit être bien pris en compte dans l'élaboration du plan expérimental d'une étude pédiatrique.

3.4 Le plan expérimental utilisant la comparaison de groupes parallèles

C'est le plan le plus classique et le plus simple : on compare deux groupes l'un traité avec le produit actif, l'autre avec le médicament de référence ou le placebo (groupe contrôle). Les deux groupes sont mis dans les mêmes conditions dès l'entrée dans l'essai et pendant toute la durée de l'étude.

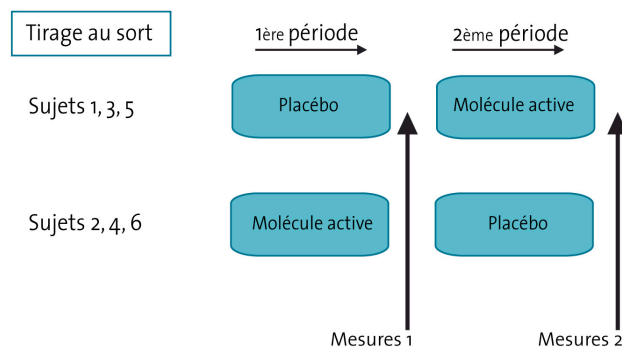
Les groupes sont donc tout à fait comparables, la seule différence vient du traitement testé.

Comparaison groupes parallèles



3.5 Le plan expérimental utilisant l'essai croisé

Dans un essai croisé, les 2 groupes comparés reçoivent le produit actif et le produit contrôle (traitement de référence ou placebo) de façon séquentielle. Chaque enfant participant est de fait son propre contrôle.



Les groupes sont constitués par tirage au sort mais tous les participants vont recevoir la molécule testée : soit dans la première période, soit dans la seconde. C'est un organisme indépendant qui effectue le tirage au sort et attribue un numéro par patient. Le médecin ne sait pas s'il donne le produit testé ou le placebo à son patient.

L'avantage de cette méthode est de nécessiter moins de participants ; de plus, s'il n'existe pas de traitement de référence et que le contrôle est un placebo, aucun enfant inclus dans le protocole ne sera sans le produit actif. L'inconvénient réside dans le fait que l'état du patient doit être le même au début des deux périodes de traitement. Ce qui veut dire que ce type d'étude n'est applicable que pour des maladies stables dans le temps.

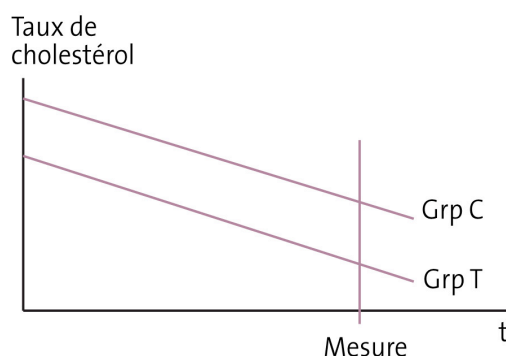
3.6 Comment va-t-on constituer les groupes ?

Le problème est d'assurer la comparabilité des groupes. Il faut éviter certains écueils :

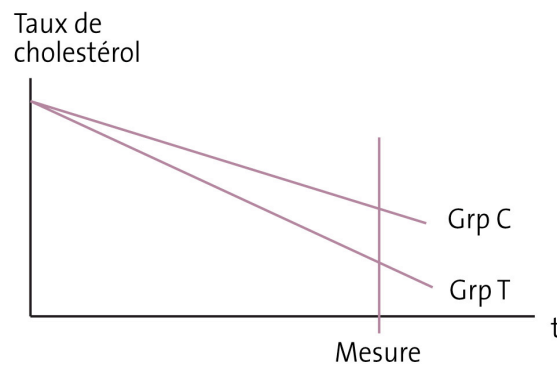
Assurer une compatibilité initiale

Pour que la différence observée à la fin de l'essai ne soit due qu'au traitement étudié, il faut dans un premier temps s'assurer que les groupes ne présentent pas de différences au début de l'étude.

Sur la figure ci-dessous, on observe que dès le début de l'étude, le groupe contrôle (Grp C) a un taux moyen de cholestérol supérieur à celui du groupe traitement (Grp T). A la fin de l'étude, on ne pourra savoir si la différence observée est due à l'effet du traitement ou à la différence du départ.



Ci-dessous, les groupes Grp C et Grp T sont identiques au départ avec le même taux de cholestérol. A la fin de l'étude, la différence observée entre les deux groupes pourra être attribuée au traitement testé.



Eviter le mauvais groupe contrôle

- Comparaison « historique »

Par exemple, un groupe de patients recevant le traitement étudié pourrait être comparé à un groupe de patients qui, durant l'année précédente, ont été traités avec le traitement de référence.

Les groupes contrôles « historiques » sont de mauvais groupes contrôles. Il y a beaucoup de facteurs non maîtrisables : comment ont été recrutés les patients l'année précédente ? la prise en charge des patients était-elle la même ?

La caractéristique majeure d'un groupe contrôle est qu'il doit être absolument identique au groupe traité. **Les patients du groupe contrôle doivent être contemporains des patients du groupe traités.**

- Comparaison « géographique »

Par exemple, un groupe de patients traités dans un service hospitalier A par le traitement standard, comparé au groupe de patients du service B traités par le nouveau traitement.

Là encore, il peut y avoir des différences qui faussent les résultats dans la sélection et la prise en charge des patients dans les deux services.

Si l'essai est réalisé dans plusieurs sites hospitaliers (essai multi-centrique), le tirage au sort pour l'attribution des groupes est indépendant et centralisé. Il n'y a pas de « site placebo » versus « site traitement ».

Assurer une allocation aléatoire des participants dans les groupes

La constitution des groupes ne doit dépendre ni du patient et de ses parents, ni de la maladie, ni du médecin, ni du médicament. Seul un tirage au sort ou randomisation donne l'assurance, qu'en moyenne, les deux groupes seront comparables.

Il faut que le tirage au sort soit fait de façon judicieuse pour que les médecins ne puissent pas le contourner et attribuer à son patient un groupe plutôt qu'un autre :

Par exemple, il ne faut pas qu'il soit basé :

- sur les jours de la semaine : lundi groupe A, mardi groupe B, etc.
- sur des numéros de dossier : numéros pairs groupe A, numéros impairs groupe B

Un médecin pourrait facilement attendre un mardi ou un numéro impair pour inclure un patient donné.

A côté du problème de comparabilité des groupes, les parents sont sensibles et inquiets sur cet aspect du protocole, il ne faudrait pas qu'ils aient des soupçons de « favoritisme » ou qu'ils puissent penser que le médecin pourraient choisir le groupe que eux préféreraient.

3.7 Comment va-t-on maintenir la comparabilité des groupes ?

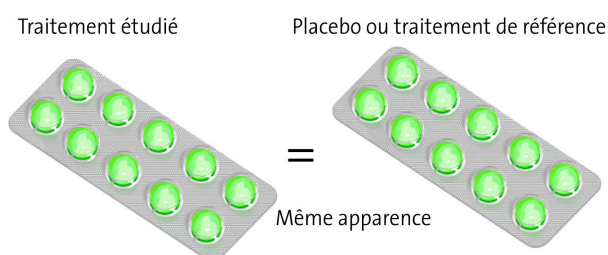
Les deux groupes doivent être suivis de la même façon et être évalués de façon objective.

Ils ne doivent être différents que par la molécule active testée qu'ils reçoivent ou non. Ainsi on peut effectuer des mesures tout au long du suivi qui seront interprétables.

Le **double insu** ou **double aveugle** évite toute différence dans le suivi et l'évaluation des deux groupes : ni les patients/parents participants quel que soit leur groupe d'attribution, ni les médecins de l'étude ne connaissent la nature réelle du produit reçu.

Les patients du groupe traité sont donc indiscernables des patients du groupe contrôle. Ainsi, tout ce qui peut interférer avec l'effet du traitement (traitement concomitant par exemple) est appliqué de façon symétrique aux deux groupes.

Il est important que le traitement étudié ne soit pas discernable du traitement de référence ou du placebo : le conditionnement sera fait à l'identique.



La fabrication d'un placebo coûte très cher. Les laboratoires privés n'en fabriquent pas car ils doivent alors arrêter tout leur processus de fabrication. Le placebo est donc fabriqué par la pharmacie centrale des hôpitaux.

Toutefois, il peut arriver que certains effets secondaires du traitement étudié ne permettent pas de « garder l'insu ». Ainsi dans l'exemple précédemment cité, les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren traités par Minoxidil deviennent plus poilus et cela se voit ! (cf 2.1)

Une **étude en ouvert** est une étude où le patient et le médecin connaissent la nature du traitement. Il s'agit par exemple des traitements chirurgicaux

Une **étude en simple insu ou simple aveugle** est une étude où seul le médecin connaît la nature du traitement

Une **étude en double insu ou double aveugle** est une étude où ni le médecin, ni le patient ne connaissent la nature du traitement.

4. Sur quels critères va-t-on évaluer les résultats ?

Si on définit à l'avance des critères de jugement multiples, en multipliant les analyses dans tous les sens, on dilue les résultats et on court le risque de conclure à tort à l'efficacité d'un traitement testé. En revanche avec un seul critère de jugement, un critère de jugement principal, l'interprétation des résultats est solide avec un risque d'erreur contrôlé.

Le **critère de jugement principal** doit être pertinent, non discutable et facilement reproductible.

L'objectif thérapeutique peut être par exemple dans le cas de maladie très grave d'améliorer la survie globale. Le critère de jugement principal sera ici le décès (quelle que soit la cause).

Le critère de jugement principal peut concerner l'amélioration de la qualité de vie par l'usage d'échelles. La qualité de vie est un critère subjectif. L'échelle utilisée doit donc être très pertinente et adaptée à la maladie traitée. Il en existe peu pour la population pédiatrique.

Un essai clinique pose une question, formule une hypothèse avec un objectif principal et un critère de jugement principal et le cas échéant des **critères de jugement secondaires**.

Les critères de jugement secondaires pourront donner des tendances, des idées à explorer par la suite.

Pour reprendre l'exemple de l'essai Minoxidil chez les enfants atteints du syndrome de Williams-Beuren :

- Un objectif : évaluer l'effet du Minoxidil sur la structure cardiovasculaire de l'enfant souffrant du syndrome, l'objectif thérapeutique étant d'améliorer la structure cardiovasculaire
- Une hypothèse : le Minoxidil augmente le taux d'élastine ce qui permettrait une prévention des sténoses et une amélioration de la tension artérielle
- Un critère de jugement principal : l'épaisseur de la carotide (si elle diminue, le traitement est efficace)

5. Quel est le nombre de patients nécessaire à l'étude ?

Le nombre de participants dépend de la puissance statistique de l'étude. La puissance de l'étude, c'est la loupe en quelque sorte. Plus la différence est faible, plus la loupe devra être puissante. Il faut ainsi déterminer le nombre de participants nécessaire pour montrer une différence statistiquement significative de l'effet du traitement étudié.

Si le nombre des participants à une étude n'est pas assez élevé, la puissance statistique sera insuffisante et les résultats non concluants. On risque ainsi de passer à côté d'un traitement efficace.

6. Les spécificités pédiatriques à bien prendre en compte dans les essais

Les **tranches d'âge concernées par le traitement doivent être toutes représentées dans l'essai** si la pathologie les concerne toutes (nourrissons, petits enfants, enfants scolarisés, adolescents).

L'acceptabilité par les enfants (prévention de la douleur, le nombre d'actes pratiqués et leur lourdeur...). Concernant la douleur, le recours à l'hypnose donne de bons résultats.

Le confort du petit patient et sa **qualité de vie** doivent être préservés au maximum. Aussi, il est important de bien décrire tous les actes pratiqués, le nombre de prélèvements mais aussi la quantité de sang qui ne doit généralement pas dépasser 5% du volume total chez les enfants toutes les deux semaines.

La faisabilité pratique : il y a la scolarité de l'enfant mais aussi la disponibilité des parents, l'encadrement, les horaires, les régimes dont l'impact pour les familles peut être différent d'une maladie à l'autre. Tout doit être prévu à l'avance pour que l'étude soit faisable et acceptable du point de vue de l'enfant et de ses parents.

L'essai ne peut se faire sans **l'information et le recueil du consentement éclairé signé des parents mais aussi de l'assentiment de l'enfant**. Si la notice d'information écrite destinée à l'enfant n'est pas obligatoire juridiquement, elle est recommandée dès l'âge du primaire. Elle doit bien sûr être adaptée à la compréhension de l'enfant sans provoquer chez lui un stress supplémentaire. Si l'enfant refuse d'entrer dans l'étude, le médecin ne peut pas l'inclure.

7. Quel est le rapport bénéfice/risque ?

Évaluer le rapport bénéfice/risque n'est pas facile. Il dépend la gravité des risques que l'on est capable de prévoir au regard du bénéfice attendu.

Par exemple, un essai clinique d'une nouvelle molécule pour traiter le rhume est inadmissible s'il y a un risque de toxicité hépatique. **Le risque encouru est disproportionné**.

Dans la pratique, on est confronté à des problèmes plus subtils :

Exemple d'une étude clinique :

Traitement préventif par anticoagulant chez les patients hospitalisés. On observe :

- la fréquence des hémorragies passe de 8,6% sous placebo à 12,6% avec la dose de 40 mg d'énoxaparine
- la fréquence des événements thromboemboliques veineux passe de 14,9% sous placebo à 5,5% avec la dose de 40 mg d'énoxaparine

Les résultats montrent une diminution de 10 pourcent des thromboses veineuses (bénéfice) et une augmentation de 4 pourcent des hémorragies (risque). Cet essai clinique permet de mesurer les deux.

La question qui se pose est de savoir si les hémorragies et les événements thromboemboliques veineux sont aussi graves l'un que l'autre. La réponse est oui. **Dans ce cas on compare deux événements de même poids.** La balance est donc en faveur des bénéfices.

Parfois, le rapport bénéfice/risque peut même être évalué différemment selon le médecin et les patients/parents : le bénéfice d'une probabilité de survie de 3 mois face au risque de faire un AVC et donc d'être paralysé peut être perçu différemment selon les personnes.

8. Comment sont suivis les effets à long terme des enfants ayant participé à des essais ?

Les progrès des traitements des cancers pédiatriques sont très importants si bien qu'actuellement la proportion de survivants à long terme s'élève à 70-75%. En Europe, environ un adulte sur mille est un survivant d'un cancer soigné dans l'enfance. Ceci a incité les études pour identifier les effets des traitements du cancer sur le long terme sachant que l'enfant est dans un période de croissance et de maturation des organes et des systèmes. En connaissant ces effets sur le long terme, il est possible de chercher à modifier les schémas thérapeutiques chez l'enfant afin de diminuer les risques tout en maintenant leur efficacité.

Les services d'oncopédiatrie sont bien organisés en France et ils peuvent travailler en réseau. Ce n'est malheureusement pas le cas pour toutes les maladies nécessitant la recherche de nouveaux traitements adaptés aux enfants. Les études de suivi de ces enfants à l'âge adulte sont insuffisantes.

9. Conclusion

Pour juger de l'intérêt d'un protocole du point de vue des parents d'enfant malade ou de leur association, il faut vérifier les points principaux qui ont été présentés à savoir :

- si le contexte justifie l'étude clinique
- si l'objectif de la recherche est convaincant
- s'il n'y a pas d'autres essais disponibles pour y répondre
- si la méthodologie paraît adaptée pour y répondre : essai comparatif avec un nombre d'enfants prévu suffisant et un critère d'évaluation pertinent
- si les contraintes, les risques et la qualité de vie de l'enfant sont bien pris en compte
- dans le cas d'un placebo, s'il n'existe pas de traitement de référence évalué par un essai clinique randomisé
- si les résultats de cette étude pourront être utiles à tous les enfants concernés.