

Mission

Inserm Associations



Inserm

Séminaires Ketty Schwartz

Séminaires de formation destinés
aux associations de malades,
de personnes handicapées
et de leurs familles

La recherche clinique en pédiatrie

DOSSIER DOCUMENTAIRE

Formation destinée aux associations de
parents d'enfants malades

Sous l'égide de l'Institut Santé publique

Conception

Françoise Reboul Salze
Mission Inserm Associations



En partenariat avec :

les entreprises
du médicament



EURORDIS

European Organisation for Rare Diseases



Institut de cancérologie
GUSTAVE ROUSSY
VILLEJUIF - www.igr.fr

Avec le soutien de : Direction générale de la santé, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
RECHERCHE CLINIQUE EN PÉDIATRIE, QUELS BESOINS, QUELLES SOLUTIONS ?	5
1. Qu'est-ce que la recherche clinique ? petits rappels	5
2. Pourquoi faut-il des médicaments adaptés aux enfants ?	6
3. La première réponse à ce déficit : les dispositifs européens et français	7
4. La recherche clinique et l'éthique	11
5. Position des associations vis-à-vis des essais cliniques	12
L'ENFANT N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE : COMMENT S'INTÈGRENT LA PHYSIOLOGIE DE L'ENFANT ET SON DÉVELOPPEMENT DANS LES ÉTUDES CLINIQUES	13
1. Introduction : le passage du médicament dans l'organisme	13
2. L'enfant n'est pas un adulte miniature	14
3. Les principales différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte intervenant dans le devenir du médicament dans l'organisme	15
4. Les conséquences à long terme de l'action des médicaments	17
5. Pratiques actuelles (utilisation avec AMM et hors AMM)	19
6. Conclusion	19
COMPRENDRE UN PROTOCOLE : LES POINTS CLÉS NÉCESSAIRES À UNE BONNE MÉTHODOLOGIE ET UNE BONNE PRATIQUE EN PÉDIATRIE	21
1. Les questions que l'on doit se poser à la lecture d'un protocole	21
2. L'essai est-il utile ?	21
3. Comment montrer de façon fiable qu'un traitement apporte un bénéfice ?	23
4. Sur quels critères va-t-on évaluer les résultats ?	29
5. Quel est le nombre de patients nécessaire à l'étude ?	30
6. Les spécificités pédiatriques à bien prendre en compte dans les essais	30
7. Quel est le rapport bénéfice/risque ?	30
8. Comment sont suivis les effets à long terme des enfants ayant participé à des essais ?	31
9. Conclusion	31

PLACE DES PARENTS DANS L'INFORMATION ET LE PROTOCOLE	33
1. Une information transparente	33
2. L'expérience de l'Unapecl	36
3. Avantages collatéraux de l'implication des parents dans la recherche	37
4. Conclusion	37
POUR ALLER PLUS LOIN	49
GLOSSAIRE	41

INTRODUCTION

La nouvelle réglementation européenne sur le médicament pédiatrique conduit à un développement de la recherche clinique chez l'enfant avec une mobilisation de différents acteurs tant scientifiques, associatifs, économiques et administratifs.

Les associations sont porteuses des expériences et des attentes des malades et de leurs familles, et leur expertise permet d'accroître, dans cette recherche, le respect éthique, la faisabilité pratique et l'information des parents/enfants.

Afin de renforcer les bases des connaissances des associations pour une meilleure collaboration à toutes les étapes de la mise en œuvre des essais, les différents acteurs impliqués ont collaboré à la définition d'un programme de formation adapté.

Ce séminaire de formation « Recherche clinique en pédiatrie » a fait l'objet d'un partenariat entre l'Inserm et Les entreprises du médicament (Leem), le Réseau d'Investigations Pédiatriques des Produits de Santé (RIPPS), l'European Organisation for Rare Diseases (Eurordis), l'Institut Gustave Roussy (IGR), l'Association des parents et amis des enfants traités à l'IGR (Isis), et d'un soutien de la Direction Générale de la Santé (DGS) et de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Ce document est issu de la formation conçue et animée par François Faurisson (Eurordis), Behrouz Kassai (CIC Lyon, RIPPS), Françoise Reboul Salze (Mission Inserm Associations), Gilles Vassal (IGR) et Catherine Vergely (Isis).

RECHERCHE CLINIQUE EN PÉDIATRIE, QUELS BESOINS, QUELLES SOLUTIONS ?

François Faurisson (Eurordis)

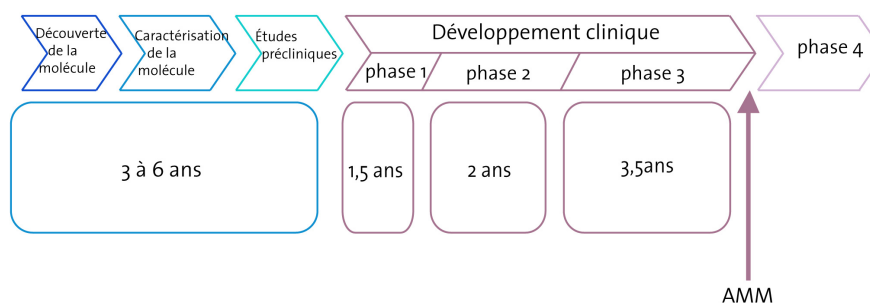
1. Qu'est-ce que la recherche clinique ? petits rappels

La recherche clinique est une recherche menée sur l'homme. Elle fait suite à toutes sortes d'expérimentation en laboratoire et sur des modèles animaux.

La recherche sur l'homme comprend une grande diversité de type d'études, on peut citer :

- Les études épidémiologiques qui permettent d'identifier des caractéristiques d'une maladie à l'échelle d'une population.
- Les études physiopathologiques qui visent à comprendre les mécanismes biologiques et les facteurs qui induisent des troubles ou des maladies. Les études physiopathologiques sont essentielles pour ouvrir de nouvelles pistes de recherche ; en effet, celles-ci visent à comprendre les causes et non uniquement les symptômes ; elles permettent également de trouver des tests de diagnostic plus précoces.
- Les études de nouvelles molécules, des « candidats médicaments » ou de nouveaux dispositifs médicaux, qui conduisent au traitement.

La route est longue entre la découverte d'une molécule potentiellement intéressante et le médicament.



Après un grand nombre d'études de laboratoire et chez l'animal, différentes étapes sont nécessaires pour évaluer chez l'homme le « candidat médicament » et obtenir des autorités de santé, françaises ou européennes, l'autorisation de mise sur le marché (AMM).



* Les essais de phase I ne sont pas menés chez les enfants, de même dans certains cas en oncologie.

** Les estimations budgétaires sont très variables selon les auteurs !

Après l'obtention d'une AMM, le médicament est toujours surveillé. En effet, même si les recherches cliniques sont conduites avec toute la rigueur scientifique possible, elles ne peuvent anticiper tous les aspects d'une utilisation du médicament dans la population générale. Cette surveillance est appelée pharmacovigilance.

La pharmacovigilance vise à garantir la sécurité de l'emploi des médicaments. Les professionnels de santé et les industriels sont dans l'obligation de signaler tout effet indésirable grave ou inattendu au centre de pharmacovigilance régional (CRPV) dont ils dépendent. Le CRPV analyse les informations qui lui sont transmises et les transmet à l'Afssaps. Celle-ci peut être amenée à mettre en place des études et prendre des mesures qui peuvent conduire au retrait du médicament ou simplement à une restriction d'emploi.

Un système de pharmacovigilance existe également à l'échelon européen (Eudravigilance).

2. Pourquoi faut-il des médicaments adaptés aux enfants ?

Actuellement, pour certaines maladies ou certains troubles, les enfants ne bénéficient pas de traitements adaptés à leur âge. C'est surtout le cas pour les maladies graves et rares mais pas uniquement. Les médecins sont souvent amenés à prescrire aux enfants des médicaments conçus pour les adultes, ce qui peut avoir des conséquences graves voire dramatiques.

La physiologie humaine est un système d'une extrême complexité ; notamment chez l'enfant où les organes, le métabolisme, l'immunité évoluent chaque année de la naissance à l'adolescence. Il est donc nécessaire de mener des études spécifiques chez l'enfant pour prendre en compte les paramètres physiologiques particuliers aux tranches d'âge concernées ainsi qu'évaluer les effets à long terme; ces études sont indispensables pour assurer non seulement une efficacité mais aussi une sûreté maximales.

2.1 Il n'y a pas assez de médicaments adaptés aux enfants

Le plus souvent, les enfants présentent des maladies qui ont été identifiées chez l'adulte.

Pour qu'un médecin prescrive un médicament, il faut que celui-ci ait obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM). L'AMM est donné sur la base des résultats des études réalisées : si les études n'ont été réalisées que chez l'adulte, le médicament ne pourra être prescrit que chez l'adulte.

En conséquence, les médecins, s'ils respectent la réglementation, ne traitent pas les enfants malades même s'il existe des médicaments efficaces pour la même maladie chez l'adulte. Souvent, pour ne pas laisser l'enfant sans traitement, les médecins vont procéder à des « bricolages » avec des médicaments pour l'adulte :

- Bricolages thérapeutiques au niveau de l'indication : doses et durée du traitement (comme par exemple évaluer une dose en fonction du poids : cet enfant est 2 fois moins lourd qu'un adulte donc je vais lui donner une demi-dose !)

- Bricolages techniques pour adapter les médicaments à la morphologie ou à l'acceptabilité de l'enfant (comme écraser des comprimés qui seraient impossibles à avaler pour un enfant)
- Bricolage réglementaire : le prescripteur est seul responsable devant la loi d'une prescription hors AMM.

Il existe également de nombreux troubles ou maladies qui sont spécifiques de l'enfance et qui nécessitent des approches diagnostiques ou thérapeutiques particulières. Dans ce cas, il n'est même pas envisageable d'« adapter » une médecine adulte.

2.2 Pourquoi ce manque de médicaments pédiatriques ?

La première explication du manque de motivation des laboratoires pharmaceutiques pour développer des médicaments pédiatriques est l'étroitesse du marché. L'investissement nécessaire est très lourd et la rentabilité n'est pas évidente si la maladie est peu fréquente.

La deuxième concerne les difficultés particulières dans la conduite de la recherche chez des enfants :

- Difficultés techniques : il faut concevoir des appareils adaptés, affiner les méthodes (par exemple, le volume de sang prélevé sera moindre, il faut des techniques d'analyse plus fines).
- Difficultés logistiques pour permettre de concilier la participation de l'enfant au protocole et à sa vie scolaire et familiale.
- Difficultés éthiques ou d'image : l'enfant est considéré comme une personne vulnérable.

C'est ainsi que l'on pourrait comparer le médicament pédiatrique au médicament orphelin.

Médicaments pédiatriques = Médicaments orphelins ?	
Maladies rares	Pédiatrie
Etroitesse du marché Petits effectifs	Etroitesse du marché Petits effectifs
Mécanismes mal connus Peu de molécules candidates à un développement	Mécanismes souvent connus Des molécules déjà utilisées chez l'adulte

3. La première réponse à ce déficit : les dispositifs européens et français

Comme pour les maladies rares, les associations de malades se sont mobilisées pour faire avancer l'adoption d'un règlement européen, « cousin » du règlement sur les médicaments orphelins.

Le Règlement Européen 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique a ainsi pour objectifs de :

- Faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique;
- assurer que les médicaments utilisés en pédiatrie feront l'objet de recherches de grande qualité, offrant toutes les garanties d'efficacité et de tolérance;
- améliorer les informations disponibles sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie.

Il comporte des incitations financières pour les industriels mais également des obligations et un cadre de développement des études.

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2006/l_378/l_37820061227fro0010019.pdf

Cette réglementation a été assortie de recommandations de la Commission Européenne, auxquelles ont collaboré les associations de patients, pour harmoniser l'évaluation éthique des protocoles de recherche clinique chez les enfants au sein des pays de l'Union européenne.

Ethical Considerations for Clinical Trials Performed in Children 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.
http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/docs/paeds_ethics_consultation20060929_en.pdf

3.1 Le règlement pédiatrique européen 1901/2006 : incitations et obligations

► Lorsqu'un industriel souhaite développer un nouveau médicament, il doit élaborer un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) sauf s'il peut démontrer que le médicament n'a pas d'utilité chez l'enfant.

Le PIP est un programme de recherche et de développement qui vise à assurer que les données nécessaires à l'autorisation du médicament pédiatrique seront bien collectées. Il contient notamment un calendrier détaillé du développement du futur médicament et présente les études prévues pour en démontrer l'innocuité et l'efficacité sans oublier l'adéquation de sa formulation ; ces études impliquent des recherches cliniques chez l'enfant dans les différentes catégories d'âges concernées. Le PIP doit être validé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

En conséquence, le dossier d'enregistrement d'un nouveau médicament pour adulte doit inclure des données pédiatriques. En contrepartie, l'industriel bénéficie d'une protection supplémentaire pour sa commercialisation de six mois (cela paraît peu, mais c'est très intéressant pour les industriels !).

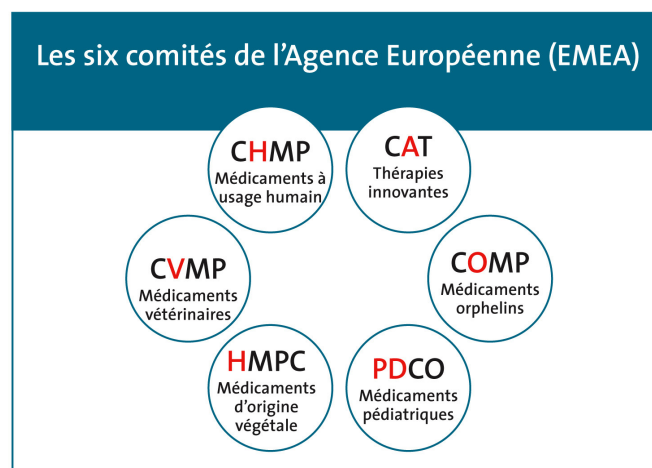
En pratique, le PIP a pour avantages :

- Une collaboration scientifique gratuite entre promoteur et agence du médicament
 - Un engagement des deux partenaires
 - Une extension de la protection de commercialisation
- Si le médicament concerné est déjà commercialisé et encore sous licence de l'industriel, celui-ci pourra obtenir cette incitation de six mois supplémentaire avec le développement d'un PIP pour une indication pédiatrique.
- Si le médicament est dans le domaine public, il existe désormais une autorisation de mise sur le marché spécifique : le PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation). Grâce au développement d'une forme pédiatrique et à l'obtention de ce PUMA, le médicament ancien sera considéré comme une nouvelle molécule et l'industriel bénéficiera de l'exclusivité de 10 ans.
- Pour développer la recherche, le règlement prévoit des financements communautaires et nationaux et le soutien au développement d'un réseau européen d'investigation clinique dans le domaine des médicaments en Pédiatrie (European Paediatric Network).
- Pour améliorer l'accès du public à diverses informations sur les thérapeutiques en pédiatrie, il prévoit l'accès public de deux bases de données :
- La base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EudraCT)
 - La base des médicaments autorisés en pédiatrie en Europe (Eudrapharm)

3.2 Les nouveaux cadres du développement des médicaments

A l'échelon européen

L'agence européenne du médicament s'est structurée pour intégrer un comité dédié aux médicaments pédiatriques, le PDCO (Paediatric Committee).



Le Comité pédiatrique : PDCO (Paediatric Committee)

Le comité pédiatrique a pour missions :

- D'évaluer le contenu des plans d'investigation pédiatriques (PIP) et des éventuels délais et exemptions
- De suivre les PIP: qualité, sécurité et efficacité des produits (en lien avec le comité des médicaments à usage humain CHMP)
- De dresser un inventaire, régulièrement réévalué, des besoins pédiatriques
- De conseiller : création d'un réseau européen d'experts en recherche clinique pédiatrique.

D'autre part, bien que le PDCO n'est pas en charge de l'évaluation des dossiers d'AMM, il peut conseiller le CHMP à sa demande pour les données collectées dans le cadre des PIP

Le comité pédiatrique est composé de :

- 1 représentant de chaque état membre, dont 5 choisis par le CHMP
- 3 représentants des professionnels de santé
- 3 représentants d'associations de malades

Notions de besoins pédiatriques « officiels » (exemption et délais)

Un inventaire des besoins en médicaments pédiatriques a été réalisé de 2001 à 2007 par le CHMP et il a été réévalué par le Comité pédiatrique en 2009.

Il est à noter que l'autorité publique s'implique dans l'orientation des industriels vers les médicaments prioritaires à développer.

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/inventory.htm>

A l'échelon national

L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'AFSSAPS a mis en place également des structures dédiées au médicament pédiatrique.

- Cellule des Médicaments Pédiatriques au sein de la Direction d'Evaluation des Médicaments et des produits Biologiques (DEMEB) : elle coordonne les activités relatives aux médicaments pédiatriques et contribue à l'évaluation des PIP de l'EMA.
- Comité d'Orientation Pédiatrique (COP): il contribue au niveau national à la sécurité d'utilisation des médicaments chez l'enfant tout en favorisant l'amélioration des soins thérapeutiques
- Groupe de Travail Pédiatrique pluridisciplinaire pour l'évaluation des PIP (GT PIPs) : Sa principale mission est de contribuer à l'évaluation des plans d'investigations pédiatriques (PIPs) en fonction des critères établis par le Comité Pédiatrique de l'EMA et selon les délais réglementaires.

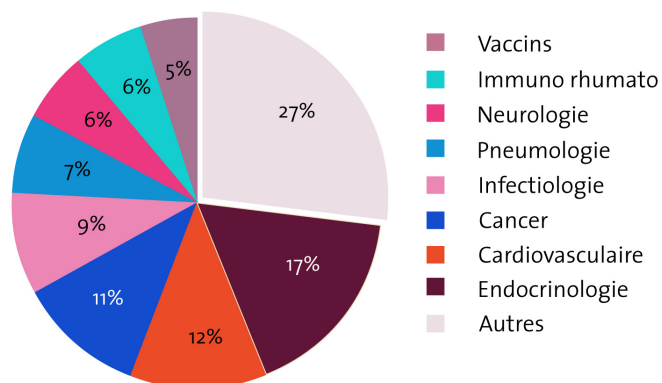
Des représentants d'associations participent désormais au COP et au GT PIP.

[http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)](http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset))

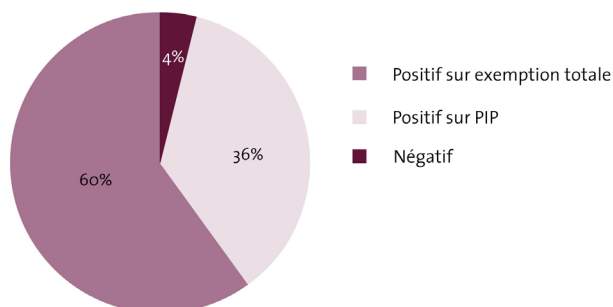
3.3 Bilan de deux ans de cette réglementation (juillet 2009)

Au juillet 2009, 538 dossiers ont été soumis. Parmi ceux-ci, 65% concernaient des PIP ou des demandes d'exemption de PIP pour des produits non encore autorisés chez l'adulte et 31 % des produits déjà commercialisés mais sans l'indication pédiatrique.

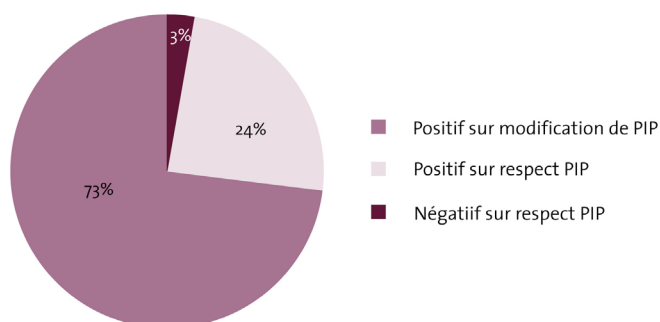
Répartition thématique des produits concernés



Bilan des avis sur les nouveaux dossiers (n:293)



Bilan des avis sur le suivi de dossiers (n:41)



Source : EMA

4. La recherche clinique et l'éthique

Après la Seconde Guerre mondiale, certaines pratiques médicales et expériences scientifiques inhumaines ont été révélées ; des critères de qualité scientifique et des règles éthiques ont été progressivement définis. On peut en citer les principales étapes :

- Le code de Nuremberg, adopté en août 1947, acte fondateur de l'éthique médicale moderne
- La déclaration d'Helsinki, élaborée par l'Association médicale mondiale en juin 1964 et révisée régulièrement
- Apparition, dans certains pays, de comités d'éthique dédiés à la validation de protocoles de recherche clinique
- Développement de standards comme les essais randomisés comparatifs (RCT)
- Publication de directives sur les bonnes pratiques cliniques (GCP, 1985), Conférence d'harmonisation (ICH, 1990), Directive Européenne (2004)

La déclaration d'Helsinki

Paragraphe 3 : Le devoir du médecin est de promouvoir et de sauvegarder la santé des patients, y compris celles des personnes impliquées dans la recherche médicale....

Paragraphe 5 : Le progrès médical est basé sur la recherche qui, en définitive, doit comprendre des études impliquant des êtres humains.....

Paragraphe 7 : L'objectif premier est de comprendre ...et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques. Même les meilleures interventions courantes doivent être évaluées en permanence

Paragraphe 8 : Dans la pratique médicale et la recherche médicale, la plupart des interventions comprennent des risques et des inconvénients.

Paragraphe 9 : La recherche médicale est soumise à des normes éthiques Certaines populations faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. ...

Les trois principaux principes éthiques considérés dans la recherche clinique :

- **L'autonomie**

Le libre choix des individus et/ou de leurs représentants doit être respecté. Les personnes qui sont sollicitées pour participer à une recherche clinique doivent donner leur accord de façon totalement libre et sans pression. Pour pouvoir prendre leur décision, elles doivent obtenir tous les éléments d'information sur la recherche sous une forme compréhensible. On parle de « consentement libre et éclairé ».

- **La bienveillance ou la non malveillance**

Le principe est d'agir avant tout dans l'intérêt des participants à l'étude. Le but est de ne pas nuire même si cela implique des contraintes au niveau expérimental.

- **La justice**

Les résultats de la recherche doivent bénéficier aux participants et/ou à d'autres malades de la même population.

Voir le dossier « La recherche biomédicale et la protection des personnes en France » de Grégoire Moutel, Laboratoire d'éthique médicale et de médecine légale, Faculté de médecine, Université Paris 5

<http://www.ethique.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/937238520af658aec125704b002bded2/d58ce05b3098a503c12570fa004e750f?OpenDocument>

Ces avancées dans la qualité scientifique et méthodologique des protocoles de recherche et dans les considérations éthiques qui y sont inhérentes font que la pratique médicale évolue également.

La notion d'une médecine basée sur les meilleures données scientifiques pour prendre en charge les patients apparaît au Canada dans les années 1980 et est reprise à l'échelon mondial : il s'agit de l'Evidence Based Medicine (EBM). L'EBM est aussi appelée médecine factuelle puisque basée sur les faits, les niveaux de preuves.

Cette médecine repose donc sur l'analyse combinée d'études cliniques qui suivent une méthodologie rigoureuse. Cette analyse doit conduire aux meilleures prises de décision thérapeutique pour les patients. Le processus EBM intègre un niveau de preuve sur un résultat en fonction de la façon dont les protocoles de recherche clinique ont été conduits. Les recommandations des autorités de santé découlent de ces niveaux de preuves.

Voir l'article Wikipedia sur l'EBM :

http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9decine_fond%C3%A9e_sur_les_faits

5. Position des associations vis-à-vis des essais cliniques

Les associations de patients ont une double position :

Elles représentent les malades pour lesquels les études cliniques sont développées. Les associations font remonter auprès des scientifiques et des autorités de santé les attentes des malades.

Elles représentent les malades qui participent à ces études. Elles doivent s'assurer que l'éthique et la protection de la personne sont bien respectées.

Voir les collaborations des associations dans les essais cliniques Inserm :

<http://www.associations.inserm.fr/associations-de-malades/collaborations/recherche-clinique>

Voir l'implication des associations membres d'Eurordis dans la recherche clinique européenne :

<http://stars.eurordis.org/fr/content/impliquer-les-malades-dans-l'assistance-au-protocole>

L'ENFANT N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE : COMMENT S'INTÈGRENT LA PHYSIOLOGIE DE L'ENFANT ET SON DÉVELOPPEMENT DANS LES ÉTUDES CLINIQUES

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

1. Introduction : le passage du médicament dans l'organisme

Une fois une molécule active ou un médicament ingéré, l'organisme va tout faire pour éliminer cet élément étranger. Il est donc important d'étudier le devenir de cette molécule et ses effets au sein de l'organisme, c'est-à-dire ses paramètres **pharmacologiques** qui comprennent la **pharmacocinétique** et les effets **pharmacodynamiques**. La pharmacocinétique étudie « ce que fait le corps aux médicaments » et la pharmacodynamie « ce que fait le médicament au corps ».

La **pharmacocinétique** comprend quatre étapes concernant le cheminement de la molécule (futur médicament potentiel) dans l'organisme : son absorption, sa distribution, son métabolisme (sa transformation en produit éliminable) et son élimination.

Les paramètres pharmacocinétiques vont déterminer la posologie, le **mode d'administration** du futur médicament et sa forme **galénique** (comprimés, gélules, sirop, etc.).

La **pharmacodynamie** s'intéresse à l'effet du futur médicament sur l'organisme et permet ainsi d'établir la relation **dose/efficacité**, et **dose/effet indésirable**.

Le principe actif du futur médicament a un effet qui peut potentiellement être bénéfique pour soigner une maladie mais aussi être toxique pour l'organisme. La posologie doit être établie afin d'assurer une balance **bénéfice/risque** favorable au patient. Toutes ces études pharmacologiques ont pour but de s'assurer que le médicament a une toxicité minimale pour un effet positif optimal.

La difficulté est que ces paramètres pharmacologiques dépendent de la physiologie de l'individu. Nous allons voir que les différences physiologiques entre les enfants et les adultes ne portent pas uniquement sur la taille et le poids : il est donc évident qu'un comprimé destiné à un adulte, même s'il est coupé en deux, n'aura pas les mêmes paramètres pharmacologiques chez un enfant dont le poids est la moitié de l'adulte. Sa toxicité pourra être supérieure, son efficacité peut être moindre.

Il est donc essentiel de mener des études pharmacologiques sur les futurs médicaments, non seulement sur la molécule active mais aussi sur ses excipients, et sur toutes les populations concernées par ce traitement, y compris les enfants.

2. L'enfant n'est pas un adulte miniature

2.1 Des médicaments pour l'adulte, des poisons pour l'enfant

On ne peut oublier les conséquences graves de certains médicaments prescrits aux enfants qui se sont révélés être de véritables poisons.

Ainsi, des antibiotiques comme la sulfanilamide, les tétracyclines, le chloramphénicol, ont parfois provoqué des effets secondaires sévères voire mortels chez les enfants.

De même, certains médicaments prescrits à des femmes enceintes ont eu de graves conséquences chez le fœtus. C'est le cas de la thalidomide prescrite contre les nausées à des femmes qui ont mis au monde des enfants avec des bras ou des jambes atrophiés. C'est le cas du diéthylstilbestrol (DES) qui a été prescrit afin de prévenir les fausses couches. Les enfants de ces mères, les « enfants dystilbène », ont souffert de problèmes de santé. Les filles ont notamment développé des cancers du vagin.

Le fœtus, les enfants ont des systèmes et organes en développement et donc une physiologie différente de celle des adultes.

2.2 Enfants : une population hétérogène

La recherche clinique est dite « pédiatrique » quand elle concerne des personnes de moins de 18 ans. Cette population est donc très hétérogène. La physiologie d'un adolescent de 17 ans, pratiquement un adulte, est très différente de celle d'un nourrisson ou d'un enfant de 6 ans.

Pour tenir compte de la maturation des différents systèmes et organes en fonction de l'âge, une classification a été établie pour la recherche clinique chez l'enfant ; elle n'est pas rigide et peut s'adapter au contexte de la maladie concernée.

<p style="text-align: center;"> Prématurés Enfants nés à terme (0 à 27 jours) Petits enfants (28 jours à 23 mois) Enfants (2 à 11 ans) Adolescents (12 à 18 ans) </p>
--

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite déposer un PIP (Plan d'Investigation Pédiatrique), il doit s'assurer de mener des essais cliniques auprès des différentes sous-populations pédiatriques concernées. Il devra également adapter la formulation galénique du futur médicament en fonction des différentes classes d'âge. Par exemple du sirop pour les plus petits et plutôt un comprimé pour les plus grands. Des formulations spécifiques aux nourrissons doivent aussi être élaborées si nécessaires.

3. Les principales différences physiologiques entre l'enfant et l'adulte intervenant dans le devenir du médicament dans l'organisme

3.1 L'absorption

L'absorption est l'étape qui correspond au passage du médicament dans le sang. Cette étape détermine la quantité de principe actif qui va agir au sein de l'organisme. La voie d'administration a une grande influence et est déterminée pour que le produit soit le moins toxique et le plus efficace possible (voir l'encadré).

Les principales différences physiologiques à considérer pour les enfants sont les suivantes :

La surface de la peau : un enfant de 3 mois a une surface de peau ajustée sur son poids deux fois plus importante que chez l'adulte. Aussi, lors de l'élaboration d'un médicament, il faut tenir compte du rapport poids/surface de peau. La perméabilité de la peau est aussi plus importante chez l'enfant. Les bains d'antiseptiques assez fréquents dans le passé ont eu par exemple des effets nocifs chez l'enfant à la suite de passage dans le sang.

La surface de l'intestin et sa perméabilité sont chez l'enfant là encore plus importantes ; de plus, le transit est plus lent chez l'enfant que chez l'adulte. Ce qui veut dire que les médicaments resteront plus longtemps dans le système digestif de l'enfant que dans celui de l'adulte et auront plus de temps pour passer dans le sang.

Le **temps de transit** du médicament dans l'organisme est plus long chez l'enfant et cela va avoir une conséquence sur son absorption.

La **fonction pancréatique** est immature chez l'enfant de moins d'un an. Certains enzymes sécrétés par le pancréas, nécessaires à l'absorption du principe actif, peuvent être absents chez les bébés.

- **Voie orale**

Le médicament est ingéré par la bouche puis il va être métabolisé dans de nombreux organes comme l'estomac, le foie, l'intestin, le rein, la circulation du sang.

- **Voie sublinguale**

Le médicament placé sous la langue va passer plus rapidement dans les vaisseaux sanguins pour rejoindre la circulation générale.

- **Voie Inhalée**

Un produit inhalé passe par les voies respiratoires supérieures pour atteindre directement les poumons. Cette voie d'administration permet au médicament d'agir là où il est efficace sans passer par les autres organes.

- **Voie intra-veineuse**

L'injection permet au médicament de se retrouver d'emblée dans la circulation générale et donc d'agir rapidement.

- **Voie percutanée (patch)**

Déposé sur la peau, sans effraction, le médicament diffuse à travers la peau pour rejoindre les vaisseaux capillaires et ainsi la circulation générale. Cette voie permet une diffusion progressive et plus lente du médicament.

- **Voie sous-cutanée**

Injecté sous la peau, le médicament diffuse dans les capillaires et rejoint la circulation générale.

- **Voie intra-musculaire**

Injecté dans le muscle, le médicament est ensuite « distribué » vers la circulation générale.

3.2 Distribution

Le médicament diffuse dans tout l'organisme à partir du sang. La distribution dépend du médicament, plus un médicament est lipophile (qui a une affinité pour les graisses), plus il passe facilement dans les cellules et entraîne un effet.

Le corps du nouveau né est constitué à 80% d'eau. Ce n'est qu'entre un et deux ans que la proportion d'eau dans l'organisme rejoint celle des adultes avec 55 à 60% d'eau. La distribution des médicaments hydrosolubles sera plus importante chez le nouveau-né.

Par contre, **le tissu graisseux est moindre chez l'enfant que chez l'adulte.** Aussi les médicaments lipophiles sont moins absorbés dans les tissus et passent davantage dans le sang. Il y a donc un risque de surdosage chez l'enfant.

Quand on essaie d'adapter un médicament conçu pour l'adulte à un enfant en tenant compte uniquement de son poids, on ne prend pas en considération cette différence de la masse grasse et de ce risque de surdosage.

Une autre différence physiologique importante chez le nouveau né et le nourrisson de moins de un an, concerne la faible concentration de leurs protéines plasmatiques dont le rôle est de fixer les médicaments dans le sang. Seuls les médicaments non liés à ces protéines sont actifs. Par conséquent la proportion de la forme active par rapport à la forme inactive peut être plus importante chez l'enfant.

3.3 Le métabolisme

Le foie est l'organe essentiel impliqué dans le métabolisme des médicaments. Il possède tout un arsenal enzymatique. Les médicaments liposolubles y sont transformés par actions enzymatiques successives ; ils sont ainsi métabolisés en des molécules hydrosolubles qui pourront être éliminées dans les urines ou dans la bile. Les molécules éliminées par les voies biliaires rejoignent le système digestif et sont éliminées dans les fèces.

Le foie de l'enfant n'est pas mature, son arsenal enzymatique n'est pas complètement fonctionnel. La jaunisse (ictère) du nouveau né est une manifestation bien connue de l'imaturité enzymatique du foie.

Cette déficience peut parfois être protectrice comme dans le cas du paracétamol. Le foie de l'enfant qui ne peut pas métaboliser le paracétamol comme celui de l'adulte supporte mieux cette molécule. Cet exemple illustre là encore la différence de physiologie entre les enfants et les adultes.

3.4 L'élimination

La plupart des molécules sont éliminées par les reins. Schématiquement, elles sont filtrées par les glomérules du rein qui ont pour fonction de filtrer le sang, c'est la **filtration glomérulaire**. Puis, elles sont sécrétées par les tubules du rein pour former l'urine, c'est la **sécrétion tubulaire**. Chez les enfants, ces deux processus sont diminués, les reins sont encore immatures. La capacité et le flux d'élimination sont donc différents. Certains antibiotiques sont essentiellement éliminés par le rein. A cause de cette immaturité, des effets indésirables ont été observés à la suite de prescriptions d'antibiotiques chez des enfants.

La clairance rénale est la capacité du rein à éliminer une substance. C'est le volume de plasma épuré par unité de temps. La **clairance hépatique** comporte deux volets : la **clairance métabolique** qui est la capacité du foie à extraire le médicament du plasma pour le métaboliser et la **clairance biliaire** qui est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament.

Les autres voies d'élimination sont moins importantes, il s'agit notamment des voies pulmonaire, salivaire et cutanée (transpiration).

La capacité de l'organisme à éliminer un médicament va indiquer la demi-vie de celui-ci : le temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration diminue de moitié.

Et là aussi, les différences entre adultes et enfants sont considérables comme illustrées sur la page suivante :

Demi vie (heures) des médicaments		
	Nouveau-né	Adultes
Caféine	95	4
Carbamazépine	8-28	21-36
Diazépan	25-100	15-25
Indométhacin	14-20	2-11
Lidocaïne	3	1-2
Nortriptyline	56	18-22
Péthidine	22	3-4
Phénazone	30-40	2-4
Phénylbutazone	21-34	12-30
Phénytoïn	21	11-29
Theophylline	24-36	3-9
Tolbutamide	10-40	4,4-9

Les modifications physiologiques et fonctionnelles qui interviennent de la naissance à l'âge adulte sont de mieux en mieux connues chez les enfants non malades. Mais ces connaissances sont insuffisantes pour anticiper l'efficacité et les effets secondaires d'un médicament car l'ensemble des mécanismes qui entrent en jeu, de son absorption à son élimination, forme un système complexe d'interactions.

Il est donc nécessaire de développer des recherches cliniques pharmacologiques très fines des « candidats médicaments » chez l'enfant pour étudier leur devenir et leurs effets dans l'organisme.

4. Les conséquences à long terme de l'action des médicaments

Une des difficultés de la recherche clinique chez l'enfant est qu'il est difficile d'anticiper les conséquences à long terme d'un nouveau médicament.

Les conséquences peuvent être très diverses : plus petite taille à l'âge adulte, infertilité, troubles cardiaques, etc.

La pharmacovigilance, bien organisée en France et contrôlée par l'Afssaps, permet d'apporter des informations sur les effets secondaires d'un médicament commercialisé. Mais les études cliniques avec un suivi à long terme sont nécessaires et encore insuffisantes pour évaluer si l'apparition de troubles chez l'adulte est liée à un traitement dans l'enfance.

4.1 Exemple : usage des corticoïdes chez l'enfant et taille chez l'adulte

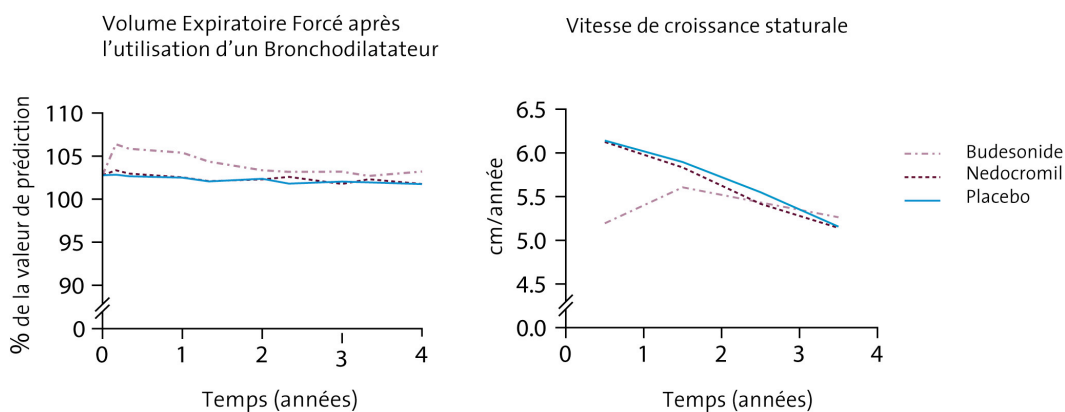
L'effet des médicaments sur la croissance doit être anticipé mais il n'y a pas de bons modèles animaux pour l'étudier.

Voici l'exemple de l'usage de corticoïdes chez l'enfant pour l'asthme et les effets sur leur croissance staturale.

L'étude randomisée a été menée auprès de 1041 enfants âgés de 5 ans à 12 ans souffrant d'un asthme moyen à modéré. 311 enfants ont reçu 200µg de budésonide (corticoïde), 312 enfants 8 mg de nédocromil et 418 enfants ont reçu un placebo deux fois par jour. Les jeunes participants ont été traités sur une durée de quatre à six ans. Tous les enfants utilisaient de l'albutérol pour traiter les symptômes de l'asthme.

Les résultats montrent que les enfants recevant le budésonide étaient hospitalisés moins souvent que les enfants sous placebo. De même, ils ont moins nécessité de soins urgents pour l'asthme et la projection de leur taille à l'âge adulte ne montre pas de différence significative avec le groupe placebo.

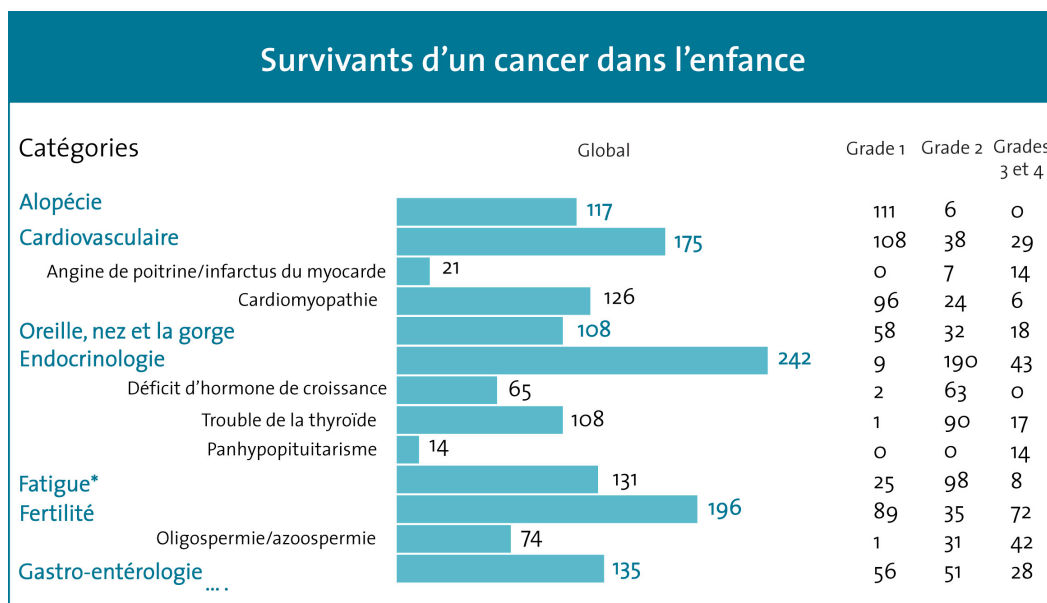
Sur les graphiques, si on ne considère que la première année de prise de budésonide (corticoïde), on observera une baisse de la vitesse de croissance. En suivant ces enfants la deuxième année, on observe que la vitesse de la croissance redevient normale. Quand on étudie la taille à l'âge adulte des enfants ayant pris ce corticoïde, il n'y a pas de différence avec le groupe placebo. Le rapport bénéfice risque est donc en faveur de l'usage de ce corticoïde.



Source : Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000 Oct 12;343(15):1054-63.
 Article complet : <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/15/1054>

4.2 Exemple : le devenir des enfants traités par chimiothérapies

Les enfants qui ont eu un cancer peuvent souffrir à l'âge adulte de différentes pathologies dues à la chimiothérapie. Une étude rétrospective a été menée sur une cohorte de 1362 personnes ayant été suivies pour un cancer pédiatrique dans une institution des Pays Bas entre 1966 et 1996. Les résultats montrent que les traitements induisent des pathologies à l'âge adulte. Les pathologies les plus fréquemment observées touchent notamment à la fertilité, au système endocrine et au système cardiovasculaire.



Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. Geenen MM and coll *JAMA.* 2007; 297(24) : 2705-15.

<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/24/2705>

5. Pratiques actuelles (utilisation avec AMM et hors AMM)

Actuellement pour les maladies pédiatriques fréquentes comme les rhumes, otites, etc. les spécialités médicamenteuses ont une AMM pour leur forme pédiatrique.

En revanche, il n'y a pas d'AMM pour les pathologies graves et rares et pourtant les enfants sont traités...au moyen de prescriptions hors AMM.

Comme l'indique le tableau ci-dessous, en France, les prescriptions hors AMM en médecine de ville concernent majoritairement les nouveaux nés.

Utilisation hors AMM, France		
	Nb de prescription	Hors AMM
Nouveau-né	116	70%
Bébé	1327	27%
Enfants	896	30%
Adolescent	84	35%
Total	2423	31%

Chalumeau M, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 502-5.

Article complet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1718582/?tool=pubmed>

Le fait de prescrire des médicaments hors AMM n'est pas sans conséquence sur la santé de l'enfant. Ainsi, en ambulatoire, le risque de survenue d'un effet indésirable majeur (EIM) est multiplié par quatre.

Dans le cadre de l'hospitalisation, 73% des prescriptions associées à la survenue d'un effet indésirable majeur impliquent des médicaments ne possédant pas d'AMM ou pas d'indication pour l'enfant (plus de 71% sont hors indication pour l'âge du patient). La fréquence des EIM a été plus importante avec les prescriptions hors AMM (6% versus 3,9%). Les effets indésirables ne sont souvent connus qu'au bout d'un certain temps après la prescription grâce au système de pharmacovigilance. Ce qui a permis d'élaborer des restrictions de prescriptions dans le « cadre des prescriptions hors AMM » voire des recommandations.

Il est à noter que si le médecin ne pouvait prescrire que des médicaments avec une AMM, bon nombre de jeunes patients ne recevraient aucun traitement. En l'absence d'étude clinique ce sont les bonnes pratiques ou pratiques d'usage qui ont cours pour soigner les petits patients.

6. Conclusion

Il y a un réel besoin d'informations scientifiquement solides et prouvées par des essais cliniques randomisés pour mesurer les effets bénéfiques et les effets indésirables des médicaments adaptés aux enfants. Ils permettent en effet de déterminer la voie d'administration et la forme galénique adaptée, les relations doses/effets, la cinétique et la balance bénéfice/risque.

Les maladies sévères qui affectent la population pédiatrique sont souvent des maladies rares. Il existe donc des difficultés supplémentaires pour recruter des enfants pour les essais cliniques. Les problèmes d'acceptabilité par les enfants et leurs parents de certaines contraintes voire des investigations invasives, la nécessité de suivi à long terme sont parmi les autres difficultés rencontrées lors de la réalisation des projets de recherche pour les enfants.

Le rôle des associations de patients est primordial pour accroître la connaissance, la faisabilité et l'acceptabilité de ces recherches cliniques pour l'enfant.

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.

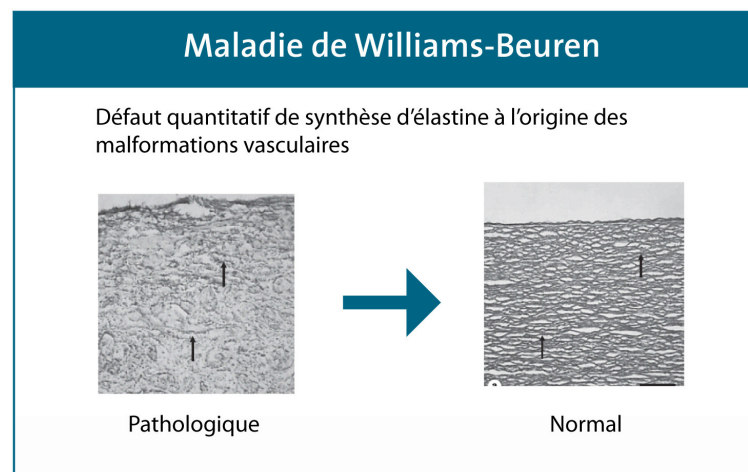
Le diagnostic consiste en une analyse génétique : recherche d'une anomalie particulière sur le chromosome 7 (micro-délétion 7q11.23). Cette anomalie touche un gène permettant normalement la synthèse d'une protéine, l'élastine ; celle-ci joue un rôle dans l'élasticité des parois artérielles. Chez les 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 artérielle 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

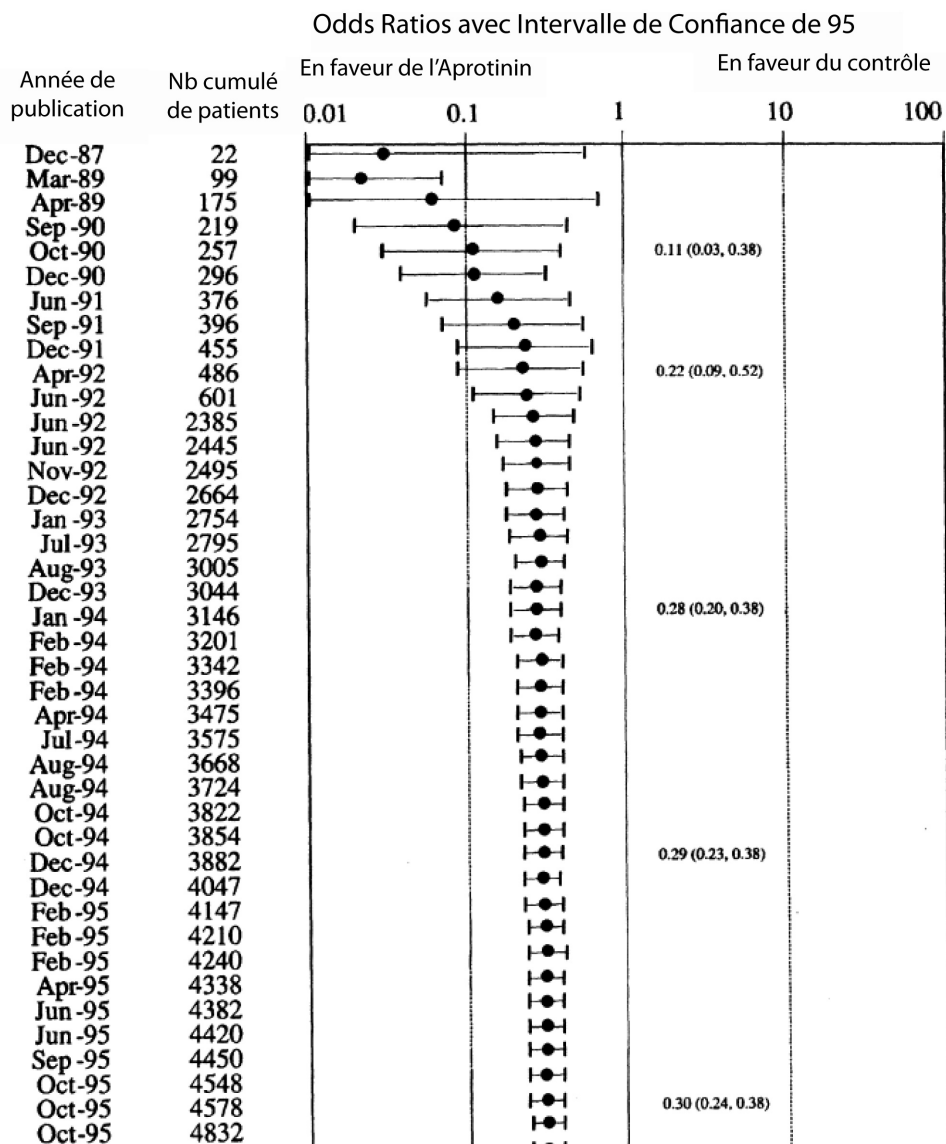
Afin d'éviter des essais cliniques inutiles, il faut rechercher dans la littérature scientifique (les articles publiés) si des études ont déjà été réalisées pour répondre à la question que l'on se pose. Il faut faire une recherche exhaustive sur les données existantes.

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, $p < 0,001$.

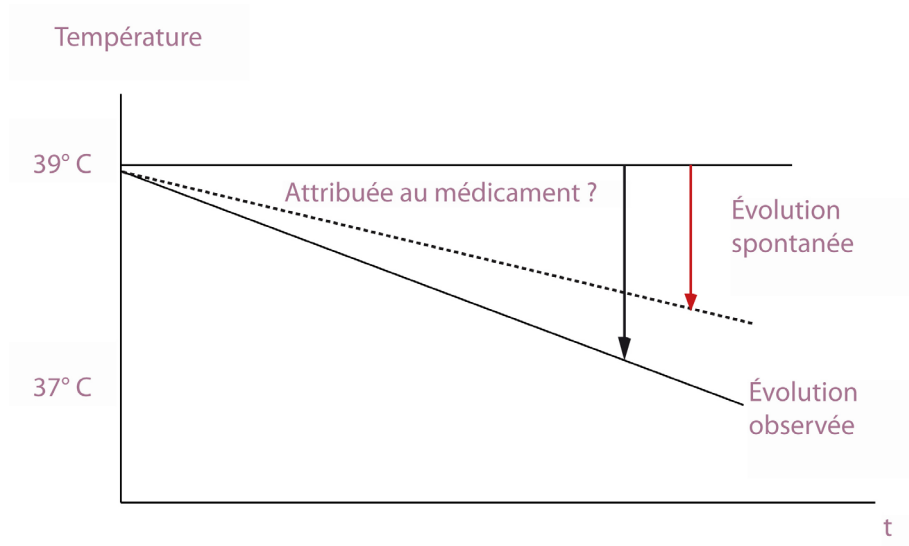
Peut-on conclure que le biguanide est efficace ? Malgré une différence très significative entre les moyennes de glycémie avant et après traitement, la réponse est NON parce qu'il y a des facteurs extérieurs que l'on ne maîtrise pas mais qui peuvent influencer les résultats, par exemple :

- 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

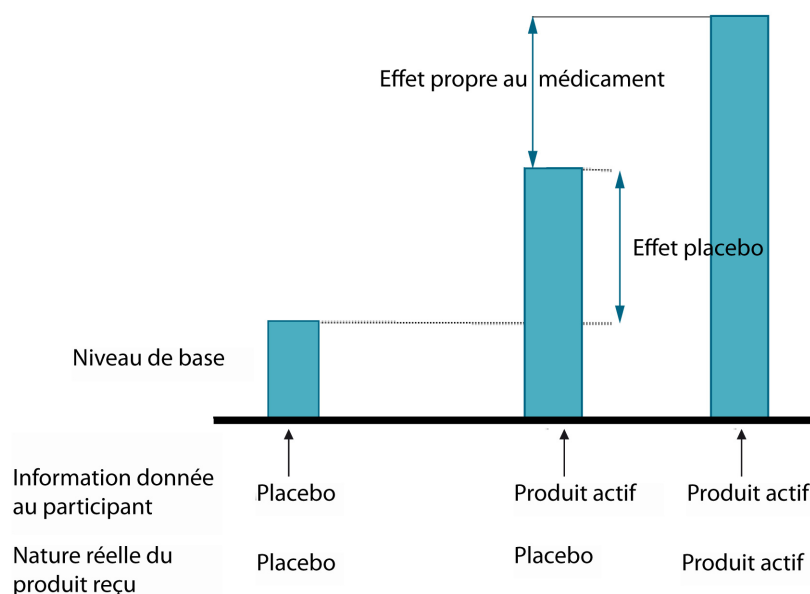
Remarque : En pédiatrie, surtout pour les maladies peu fréquentes, le traitement « de référence » correspond souvent au traitement prescrit dans la pratique courante même hors AMM.

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

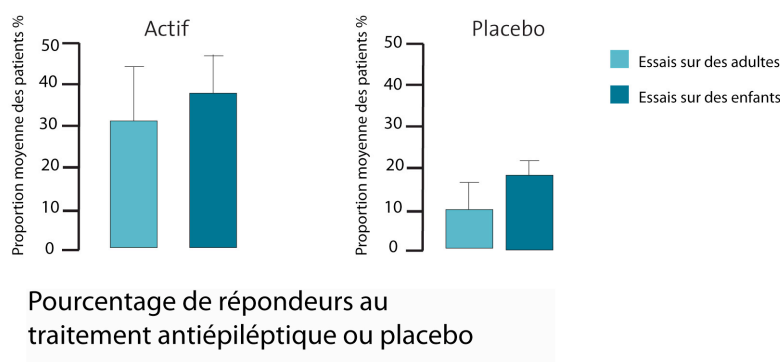
l'effet de base + « l'effet placebo ».

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.

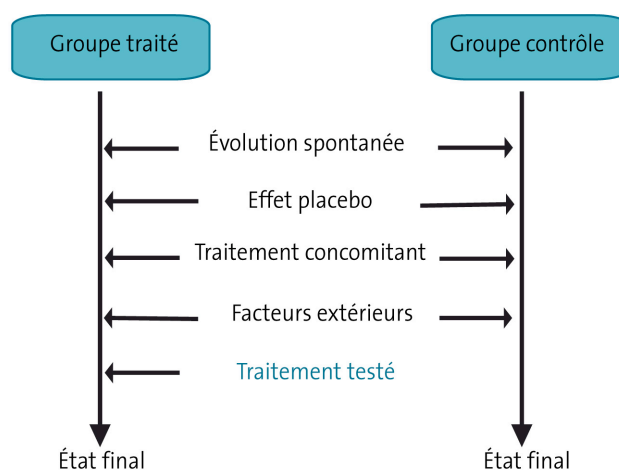
Cette étude montre que cet effet placebo doit être bien pris en compte dans l'élaboration du plan expérimental d'une étude pédiatrique.

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.

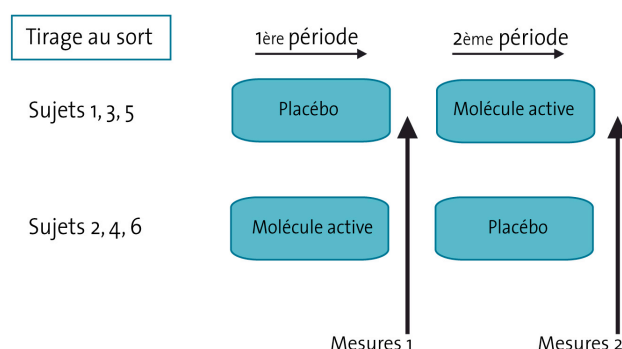
Les groupes sont donc tout à fait comparables, la seule différence vient du traitement testé.

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.

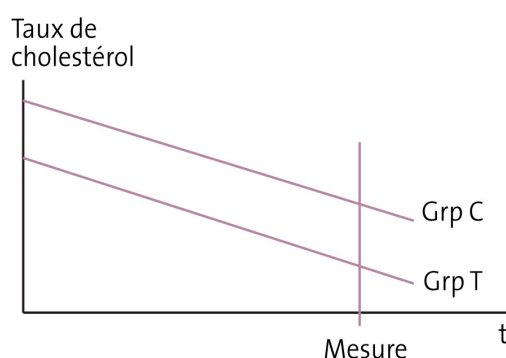
3.6 Comment va-t-on constituer les groupes ?

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

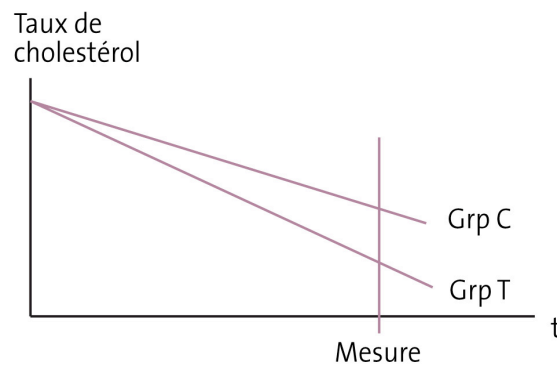
Assurer une compatibilité initiale

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 ?

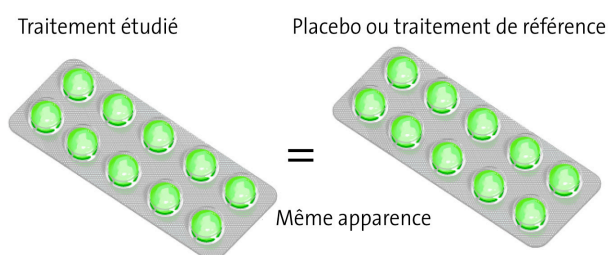
Les deux groupes doivent être suivis de la même façon et être évalués de façon objective.

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 une 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.

PLACE DES PARENTS DANS L'INFORMATION ET LE PROTOCOLE

Catherine Vergely (Unapecl, Isis)

Tout travail de recherche clinique a un devoir d'information. L'écriture du protocole répond à la demande des autorités de clarifier les objectifs et les méthodes mises en œuvre pour faire aboutir la recherche. Dans ce document deux parties sont à l'usage des malades : la notice d'information et le consentement éclairé. La notice d'information est un document qui doit être remis au malade ou à sa famille afin de lui permettre de comprendre l'étude dans laquelle le médecin lui propose d'entrer. Cette notice n'est remise qu'à l'issue d'un entretien d'information au cours duquel le médecin doit répondre à toutes les questions posées par le malade ou son entourage. L'objectif étant de donner une information suffisamment claire pour que le malade lui-même ou ses représentants, ayant parfaitement compris l'objet et le déroulé de l'étude, accepte de participer à cette étude. Il signe alors le document appelé « consentement éclairé » dans lequel il entérine sa participation mais où il reconnaît également que l'information qui lui a été délivrée lui permet de choisir librement son « entrée » dans le protocole.

Dans le cas des études pédiatriques, ce sont les parents et non les enfants qui signent le formulaire de consentement mais l'information doit aussi être dispensée à l'enfant. En effet, bien que non signataire, le consentement de l'enfant doit être recherché et sa décision prévaut sur celle de ses parents. L'opposition de l'enfant prédomine la décision des parents. Il faut donc considérer qu'à l'écrit comme à l'oral, l'adaptation de l'information doit aboutir à des notions claires et transparentes qui induiront une confiance et la signature d'un consentement réellement éclairé.

Dans ce but deux éléments doivent être privilégiés : le dialogue entre les parents, l'enfant et le médecin proposant l'étude et la rédaction du document écrit. Dans ces 2 cas, le niveau de l'information doit être considéré. Le dialogue permet d'évaluer la pertinence du vocabulaire à utiliser tandis que le texte permet de fixer les informations importantes, de prendre un temps de réflexion pour éventuellement échanger pour poser d'autres questions, et d'avoir un élément de référence si nécessaire.

La difficulté reste l'évaluation de l'information à donner et la vérification de la compréhension. C'est pourquoi les associations de malades et de parents d'enfant malade se sont toujours investis pour améliorer, aux côtés des rédacteurs et des soignants, cette information tant sur le fond que sur la forme.

1. Une information transparente

Code de la santé publique Art L1122-2

« I. - Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur.

Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation.»

http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?jessionid=2AA694B3F11ED99C8ABC2C1FA3A96362.tpdj013v_1?idSectionTA=LEGISCTA000006171000&cidTexte=LEGITEX000006072665&dateTexte=20100622

Donner un consentement éclairé nécessite d'obtenir une information lisible, compréhensible et complète. En pédiatrie, obtenir ce résultat est plus complexe du fait de la trilogie parents-enfant-soignants. Les interactions sont multiples et les niveaux d'information extrêmement variés du fait des âges, des niveaux sociaux et d'étude de chacun des acteurs. De plus, les parents savent depuis longtemps qu'il est toujours plus facile de prendre une décision pour soi-même que pour son enfant. En pédiatrie, les conséquences et les risques de l'étude sont toujours un élément décisionnel important pour ces parents. D'autre part, les parents jouent eux-mêmes un rôle dans l'information délivrée à l'enfant.

1.1 Une information lisible et compréhensible pour les parents

Dans la notice d'information, les mots doivent être simples, les phrases courtes et le niveau grammatical ne doit pas dépasser le niveau de la classe de CM1. Rarement l'ensemble de ces recommandations est respecté. L'auteur du texte se met rarement à la portée des parents et des enfants, sans se rendre compte que son langage est loin d'être partagé.

Nous avons de nombreux autres exemples de ce décalage dans notre vie quotidienne. Les différents métiers gardent leur jargon, les différentes générations de nos sociétés créent les leurs pour mieux communiquer, mais entre eux seulement !

Le langage SMS de nos adolescents en est un bon exemple. Soumis à la sagacité du corps médical, ce texte les fait souvent sourire :

A smomen préci y a 6 470 818 671 pers sr ter :
cert preN per
Cert rantr ché E
Cert diz d mansonJ pr san sortir
Dotr fon simp fase a la Vrité
Crt son d ètr maléfik en guer ac le bi
é crt son bi é lut contr le mal
6 M de pers ds le mond 6 M d'ame
é parfoi il en fo qu1

Au bout de quelques minutes, les premiers mots surgissent et peu à peu le message apparaît :

A ce moment précis il y a 6 470 818 671 personnes sur terre
Certains prennent peur.
Certains rentrent chez eux.
Certains racontent Des Mensonges pour s'en sortir.
D'autres font simplement face à la vérité.
Certains sont des êtres maléfiques en guerre avec le Bien,
Et certains sont bons et luttent contre le mal.
Six Milliards de personnes dans le monde, six milliards d'âmes.
Et parfois... il ne vous en faut qu'une seule

Tous y arrivent, mais aucun ne voit dans ce texte la déclaration d'amour d'un jeune homme à une jeune fille.

Cet exemple illustre le fait qu'il faut non seulement pouvoir lire un texte mais aussi en comprendre tous les sens. Le rédacteur et l'interlocuteur doivent toujours élaborer un langage commun compréhensible pour le plus grand nombre et aussi toujours vérifier que le message perçu est bien celui qu'il souhaitait faire passer.

1.2 Objectif : obtenir une information facile à comprendre

Afin que les parents et même l'enfant donnent un consentement réel, il faut que l'information, qui doit étayer leur choix, soit comprise. Or les notions (scientifiques, juridiques...) nécessaires à cette compréhension sont complexes : le professionnel doit mettre son expertise au niveau de ses interlocuteurs : l'enfant et ses parents. Pour l'accompagner dans cette entreprise mais surtout pour que les parents puissent exprimer librement leur choix devant une demande d'inclusion de leur enfant dans un protocole de recherche clinique, nous avons proposé la relecture, par les parents, de tous les documents destinés à d'autres parents.

D'autre part, le partage d'expérience avec d'autres associations européennes de parents dans le domaine de l'information a permis d'analyser les besoins les plus généraux des familles en matière d'information médicale et scientifique.

1.3 Quelles sont les exigences en information des documents destinés aux parents ?

Le document d'information doit s'adresser aux parents et présenter :

- l'objectif de l'étude
- la façon dont elle va être menée
- les interventions complémentaires
- les contraintes et risques pour l'enfant
- les droits des parents et de l'enfant
- les autorisations obtenues des autorités compétentes pour mener la recherche
- l'assurance prise en cas de préjudice pour l'enfant.

Ce formulaire de consentement signé par les titulaires de l'autorité parentale et par l'investigateur de l'étude est le feu vert pour l'entrée de l'enfant dans l'étude.

Or chaque projet de recherche clinique pose une question particulière. Pour y répondre, les schémas expérimentaux, les techniques, les lieux, les participants, la gravité des maladies concernées sont spécifiques. Pour faire passer ce message à des parents et à des enfants, il faut non seulement une information adaptée mais il faut aussi intégrer le déroulé du protocole dans une vie familiale déjà perturbée par la maladie de l'enfant.

Les principes de base sont évidents ...

- Texte simple : texte court, phrases courtes, mots courants, ...
- Notions faciles à comprendre
- Des schémas simples,
- Présentation claire dans la forme
- Et ouverture pour inciter au dialogue

2. L'expérience de l'Unapecl

2.1 Les objectifs et les moyens

La difficulté réside dans le fait qu'il faut concilier les exigences « juridiques » de la notice d'information avec un niveau de compréhension variable. De plus, la décision d'inclure ou non son enfant dans un protocole de recherche clinique ne relève pas exclusivement de l'information reçue. Une part non négligeable de cette décision revient à la difficulté des familles à concilier maladie grave, soins, décision de traitement et vie quotidienne.

Notre objectif est donc de donner un avis « de parent » sur le protocole et les outils d'information. Il s'agit de lire et d'émettre des remarques sur le protocole le plus tôt possible au cours de son élaboration pour en examiner l'intérêt et la faisabilité pour les parents et enfants concernés, puis de corriger les documents d'information et de consentement éclairé pour obtenir la transparence et le compréhension recherchées.

Concrètement, les parents volontaires chargés de cette mission reçoivent une formation sur les notions de base de la recherche clinique. Pour valider le niveau de ces formations, un partenariat avec l'Inserm s'est constitué dès 2004 et plusieurs programmes ont été déclinés sur ce thème:

- Présentation générale de la recherche clinique
- Lecture appliquée d'un protocole et de son document d'information et de consentement
- Recherche et évaluation de l'information biomédicale sur le web

Nous avons donc aujourd'hui à l'Unapecl un comité de lecture constitué de 20 parents qui ont été formés sur 3 ans. Douze sont des parents d'enfant ayant eu un cancer. Les formations de qualité qu'ils ont reçues ont permis de mettre en contact des acteurs de la recherche clinique qui ne se rencontraient pas auparavant : les médecins investigateurs, les promoteurs et les parents. Les échanges permettent de discuter et de progresser ensemble. Une confiance et des apprentissages mutuels se mettent alors en place.

2.1 Les procédures des lectures et des évaluations

- Réception du protocole par mail
- Renvoi par mail à 5 lecteurs avec lettre d'introduction (date limite, grille de lecture)
- Sélection de certains lecteurs sur des critères spéciaux : par exemple protocole en anglais
- Retour des commentaires et corrections : grilles de lecture + textes directement amendés (minimum 3 retours).
- Synthèse des corrections
- Envoi de cette synthèse au coordonnateur de l'étude

2.2 Exemple de corrections

Les corrections portent sur le fond et la forme puis sur la nécessité du protocole lui-même. Par exemple la notice doit être brève, rédigée avec des phrases courtes et faire appel à des notions compréhensibles par un élève de collège. Tout vocabulaire spécialisé doit être défini dans le texte lui-même ou dans un feuillet séparé.

L'expérience de ces parents (25 protocoles ont été relus et corrigés) les a conduits à élaborer des recommandations sur la lisibilité de ces documents. Celles-ci portent sur la cohérence, l'informateur, la signature de l'investigateur, le paraphe, le délai de réflexion, le sommaire, la longueur, le glossaire, la charte de rédaction, la typographie, le titre et l'alias, les objectifs, les contraintes, etc.

Exemple :

~~Le docteur vous a expliqué que~~ Votre enfant, (prénom) est porteur d'une maladie tumorale **appelée** **De récents résultats scientifiques** ~~Les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières années sont le fruit d'études scientifiques qui cherchent à acquérir une meilleure compréhension sur la biologie des tumeurs~~ **ont permis d'améliorer les traitements. Le docteurqui suit votre enfant pense qu'il pourrait participer à une étude de ce type.** ~~Plusieurs études sont actuellement en cours dans le cadre des tumeurs de l'enfant et nous souhaitons participer à de telles recherches.~~

3. Avantages collatéraux de l'implication des parents dans la recherche

Par cette implication nationale et européenne, les parents ont réellement progressé dans leur connaissance et leur réflexion sur les problématiques de la recherche clinique. Les associations de parents, en se mobilisant pour faire aboutir le règlement européen sur les médicaments pédiatriques et en s'associant pour participer aux recommandations éthiques sur la recherche en pédiatrie, ont appris à se connaître et à travailler ensemble.

En France, **les associations très impliquées dans ce domaine sensibilisent et aident celles qui souhaitent également y participer.** C'est ainsi notamment qu'à l'Inserm, le Groupe de Réflexion avec les associations de malade (GRAM) composé de représentants d'associations de malades, de scientifiques et de responsables opérationnels a permis la mise en place d'un collège de relecteurs chargé des essais promus par l'Inserm et la participation des associations au Comité d'Orientation Stratégique et de Suivi des Essais Cliniques (Cossec)

De même à l'AFSSAPS, les associations de parents siègent dans le comité d'orientation pédiatrique mais également dans les commissions de pharmacovigilance et d'autorisation de mise sur le marché.

En Europe, les formations adaptées pour les associations françaises sont aujourd'hui déclinées en Italie, Espagne, Luxembourg, Angleterre, Pays Bas, Allemagne. Les contacts établis lors des discussions les dossiers pédiatriques permettent l'instauration de réseaux de représentation croisée et une vue globale des problématiques de la recherche clinique en pédiatrie.

Au final, l'implication des associations de parents leur ont permis de représenter les enfants malades et leurs parents dans tous les lieux stratégiques où il est important pour elles de faire entendre la voix des malades et de leur famille :

- à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps);
- à l'Inserm;
- à l'Agence européenne du médicament (EMA);
- à la Conférence nationale des comités de protection des personnes (CNCP);
- dans les Comités de protection des personnes (CPP);
- au Leem (Les industriels du médicament) ;
- dans les ministères européens de la santé.

4. Conclusion

La lecture des protocoles participe à la transparence de l'information due aux parents. Elle permet également aux associations de parents de s'impliquer de plus en plus dans la recherche clinique. La démarche de l'Unapecl est pionnière en pédiatrie et tend à se généraliser tant au niveau national qu'au niveau européen. L'objectif de cette démarche est de permettre une information fiable et comprise par le plus grand nombre pour une prise de décision étayée.

POUR ALLER PLUS LOIN...

1. Les sites web conseillés

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : « les actions en pédiatrie de l'Afssaps »

[http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/o](http://www.afssaps.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/o)

European Medicines Agency : « Medicines for children »

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm>

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : « Recherche clinique et en santé »

<http://extranet.inserm.fr/recherche-clinique-et-en-sante>

« Mission Inserm Associations »

<http://extranet.inserm.fr/associations-de-malades>

Réseau d'investigations pédiatriques de produits de santé : « base documentaire »

<http://www.ripps.eu/site/default/base-documentaire.asp>

Les entreprises du médicament : Brochure « Participation d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament : ce que les parents doivent savoir »

<http://www.leem.org/leem-image/leem/document/350.pdf>

Eurordis Rare disease Europe

<http://www.eurordis.org/fr>

Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer :

<http://unapecle.medicalistes.org/>

Centre d'Ethique en Recherche Pédiatrique

<http://www.cerped.fr>

Association Sparadrap

<http://www.sparadrap.org/>

Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (Cengeps)

<http://www.notre-recherche-clinique.fr/>

2. Les principaux répertoires d'essais cliniques

2.1 A l'échelon mondial

ClinicalTrials.gov, créé aux Etats-Unis par le National Institutes of Health (NIH), propose des informations mises à jour régulièrement sur environ 71 000 essais cliniques, aux Etats-Unis et dans plus de 165 autres pays. En anglais.

Pour connaître les essais pédiatriques, il faut faire une recherche avancée « Advanced search », en sélectionnant « Age group : Child (0-17) ».

<http://clinicaltrials.gov/>

2.2 A l'échelon européen

Base européenne des essais cliniques en pédiatrie (EudraCT). Tous les essais cliniques de médicaments menés dans l'Union Européenne sont enregistrés dans la base EudraCT. Cette base inclura également tous les essais menés dans le monde s'ils font partie d'un plan d'investigation pédiatrique. (accès public en attente)

<https://eudract.ema.europa.eu/>

2.3 A l'échelon français

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps)

Le répertoire des essais cliniques autorisés contient des informations relatives aux essais cliniques de médicaments menés en France, hormis certains essais cliniques de phase 1.

[http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/\(offset\)/1](http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoire-public-des-essais-cliniques-de-medicaments/(offset)/1)

Institut National du Cancer (INCA)

Registre des essais cliniques français en cancérologie

Pour les essais pédiatriques, rechercher par spécialité –Pédiatrie

http://www.e-cancer.fr/op_com_etudecliniquev2-it_738-la_1-ve_1.html

3. Pour rechercher les résultats publiés des recherches

Pour rechercher les résultats publiés des recherches

PubMed est la base de données bibliographique de référence dans le domaine biomédical ; elle est produite par la National Library of Medicine. Elle permet l'accès via Internet aux résultats publiés des essais cliniques.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Conseil pour effectuer une recherche d'essai clinique contrôlé :

Sélectionner « Advanced search » ou cliquer sur le lien direct : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Ecrire sa requête : un ou plusieurs mot(s) clé(s) en Anglais et cliquer sur « Limits » au-dessus de la boîte de requête.

Dans la rubrique « Type of article », sélectionner « Randomized Controlled Trial »

Dans la rubrique « Age » : sélectionner la tranche d'âge souhaitée

GLOSSAIRE

Absorption *absorption* : [pharmacocin.] mécanismes par lesquels le médicament atteint la circulation sanguine lorsqu'il est administré par une voie autre qu'intraveineuse, orale par exemple.

Accès compassionnel *compassionate use* : procédure permettant l'accès à un médicament non titulaire d'une AMM. Ce mode d'accès concernait initialement des malades ne remplissant pas les critères d'inclusion d'une étude clinique. Il est aujourd'hui plus diversifié (cf. ATU). Selon les pays, les médicaments sont fournis gratuitement ou non par le laboratoire pharmaceutique.

Adhésion : acceptation réfléchie d'un traitement ou d'une étude. L'adhésion est nécessaire à l'observance*.

Adverse reaction : effet indésirable.*

AFSSAPS : (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) Agence française du médicament. Agence agency : organisme officiel chargé notamment de l'enregistrement de nouveaux médicaments et de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché. L'agence française est l'AFSSAPS, l'agence européenne est l'EMA, l'agence des Etats-Unis est la FDA.

Aliquot : fraction d'un échantillon biologique, sérum, urine, etc, destiné à un dosage ou à être conservé pour contrôle ultérieur.

Amendement au protocole: description écrite d'une modification ou d'une clarification d'un protocole* Les amendements au protocole doivent être validés de la même manière que le protocole initial.

AMM MA : Autorisation de Mise sur le Marché* *Marketing Authorization*.

Analyse de survie : [stat.] méthode destinée à étudier le pourcentage de survie d'une population donnée au cours du temps. Cette méthode peut s'appliquer à la persistance de toute caractéristique dans une population.

Analyse de variance : [stat.] visant à distinguer les diverses origines de variation d'un paramètre.

Animal model : modèle animal*.

ANOVA : [stat.] logiciel d'analyse de variance* (ANALYSIS OF VARIANCE).

Appariement : mode de constitution d'un groupe témoin consistant à rechercher, pour chaque patient traité, un témoin présentant des caractéristiques démographiques et pathologiques proches (sexe, âge, stade de la maladie, etc).

ARC CRA : Attaché de Recherche Clinique*.

Attaché de Recherche Clinique (ARC) *Clinical Research Assistant* : personne, extérieure à l'équipe médicale en charge des soins d'un malade, employée par le promoteur* ou son représentant, pour surveiller et/ou collaborer à la réalisation d'un essai clinique.

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation : procédure de l'AFSSAPS permettant l'utilisation d'un médicament n'ayant pas d'AMM L'ATU peut être accordée à un malade donné (ATU individuelle délivrée à la demande du médecin traitant) ou à un groupe de malades atteints de la même maladie (ATU de cohorte délivrée à la demande du laboratoire produisant le médicament). L'ATU fait partie des modes d'accès dits compassionnels au médicament.

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Marketing Authorization (MA) : l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est délivrée par une agence du médicament après évaluation d'un dossier scientifique portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi. L'AMM précise la composition du médicament, sa forme pharmaceutique et ses conditions d'utilisation, indications, posologies, éventuelles contre-indications et précautions d'emploi. L'AMM peut concerner une nouvelle molécule, une nouvelle forme pharmaceutique d'une molécule déjà présente dans un médicament autorisé ou une nouvelle indication d'un médicament déjà enregistré.

B *ayesian methods* : méthodes bayésiennes*.

Biais : défaut méthodologique dans l'organisation d'une étude, le recueil d'informations, ou l'analyse des données qui fausse les résultats réels.

Bid : deux fois par jour, s'utilise pour la fréquence d'administration d'un médicament

Bioavailability : biodisponibilité*.

Biodisponibilité bioavailability : [pharmacocin.] fraction du médicament atteignant la circulation sanguine après une administration autre qu'intraveineuse. La fraction biodisponible s'exprime en pourcentage.

Blind study : étude en aveugle*.

Bonnes Pratiques Cliniques Good Clinical Practice (GCP) : Standards de conception, de conduite, d'exécution de surveillance, d'évaluation, d'enregistrement, d'analyse et de publication des études cliniques garantissant que les données et les résultats communiqués sont fiables et adéquats et que les droits et la confidentialité dus aux sujets sont respectés.

BPC GCP : Bonnes Pratiques Cliniques*.

Bras : groupe dans une étude (par ex. bras placebo).

C *ahier* d'observation : enregistrement formaté des informations relatives à un sujet participant à une étude clinique. Le cahier d'observation est un document propre à l'étude clinique, habituellement distinct de son dossier médical personnel. Le « cahier d'observation » peut se présenter sous la forme d'un document écrit ou d'un enregistrement électronique.

CPP : Comité de Protection des Personnes. Le CPP est une instance officielle chargée d'analyser et de donner un avis sur les protocoles de recherche impliquant des personnes.

Centre d'étude Study site : centre d'investigation*.

Centre d'investigation : lieu où les différentes activités de l'étude clinique se déroulent.

Chi2 ou χ^2 : [stat.] test utilisé pour comparer deux pourcentages.

Clinical Research Assistant : Attaché de Recherche Clinique*.

Clinical significance : significativité clinique*.

Clinical study : étude clinique*.

Clinical trial : essai clinique*.

CNIL : Commission Nationale Informatique et Libertés. La CNIL contrôle l'utilisation des fichiers informatiques identifiant des individus, notamment à l'occasion d'études cliniques.

Code de Nüremberg : code d'éthique pour la conduite d'études cliniques chez l'homme, édicté en 1947.

Comité d'éthique *Ethics committee* : Dans la recherche biomédicale, le comité s'assure de la protection de la dignité, des droits, de la sécurité et du bien-être des participants actuels ou potentiels.

Comité indépendant de suivi *independent data-monitoring committee* : Comité, indépendant du promoteur et des investigateurs, qui doit être mis en place par le promoteur avant la mise en place d'une étude clinique. Il évalue à intervalles prédéfinis, le déroulement de l'étude, les données de sécurité et les objectifs cliniques et recommande au promoteur la continuation, la modification ou l'arrêt de l'étude.

Comparaison historique *historic comparison* : Comparaison où le groupe témoin n'est pas suivi en parallèle avec le groupe traité, mais constitué rétrospectivement de patients ayant des caractéristiques proches et ayant reçu un traitement de référence ou aucun traitement. Afin d'améliorer la comparabilité entre les 2 groupes, les sujets sont parfois appariés*

Compassionate use : accès compassionnel*.

Compliance : observance*.

Consentement éclairé *informed consent* : Procédure par laquelle un sujet volontaire confirme son accord de participation à une étude clinique donnée, après avoir été informé de tous les aspects de l'étude pouvant peser sur sa décision. Le consentement éclairé doit être attesté par un formulaire écrit, daté et signé par le sujet participant.

Control group : groupe témoin*.

Controlled study : étude comparative*.

Corrélation : [stat.] liaison entre deux variables qui ne préjuge pas de leur lien causal. L'intensité de la corrélation statistique est exprimée par « r » d'autant proche de 1 que la corrélation est importante.

CRA : ARC*.

Critère de substitution *surrogate criterion* : critère évaluant l'efficacité d'un médicament se substituant à un critère clinique tel que la survie, après que l'on ait démontré qu'il lui était étroitement corrélé.

Critère objectif *objective criterion*: critère qui ne peut être influencé par l'investigateur.

Critères d'exclusion *exclusion criteria* : Critères dont la survenue conduit à faire sortir un sujet d'une étude clinique. Ce terme est parfois utilisé à la place de "critères de non inclusion"*.

Critères d'inclusion *inclusion criteria*: critères biologiques, démographiques et/ou pathologiques requis pour qu'une personne participe à une étude.

Critères de non inclusion : critères contre-indiquant l'inclusion d'un sujet dans une étude clinique.

CRO (*Contract Research Organization*). personne ou organisme (privé, public ou académique) mandaté par un promoteur* pour prendre en charge la réalisation d'une partie ou de l'ensemble d'une étude clinique.

Cross-over : une étude en cross over (schéma d'étude croisée) Il s'agit d'une étude dans laquelle chaque groupe de sujets participant reçoit successivement deux ou plusieurs traitements dans des ordres variables, selon le groupe. Les sujets peuvent ainsi être leur propre témoin dans la comparaison des effets des traitements.

D **CI** : Dénomination Commune Internationale*

Déclaration d'Helsinki : ensemble de recommandations et de principes de base qui guident la conduite de la recherche biomédicale impliquant la participation d'êtres humains. Cette déclaration, initialement adoptée à Helsinki en 1964, a été amendée plusieurs fois.

Demi-vie *half-life* : [pharmacocin.] durée nécessaire pour que la concentration sanguine d'un médicament diminue de moitié.

Dénomination Commune Internationale (DCI) : nom attribué une molécule, reconnu par la communauté scientifique internationale. Un médicament a un nom chimique, une dénomination commune internationale (DCI) et un nom de spécialité (nom commercial).

Déviatiion standard *standard deviation* : écart-type*.

Directive 2001/20/CE : Directive de la communauté Européenne définissant les conditions de réalisation des études cliniques en Europe. Cette directive doit s'appliquer dans chaque état membre après transposition dans les lois nationales ; en France, elle s'intègre dans la loi de Santé Publique.

Distribution *distribution* : 1) [pharmacocin.]: ensemble des mécanismes qui régissent les transferts d'un médicament de la circulation sanguine aux différents tissus et organes. 2) [stat.]: répartition des sujets dans une population.

Données démographiques : *demographic data* caractéristiques des sujets participant à une étude telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'activité,....

E **MA** *European Medicines Agency* : Agence européenne du médicament (ancien nom : EMEA).

Ecart type *standard deviation* : [stat.] indicateur de la variabilité d'une grandeur de part et d'autre de sa moyenne. L'écart type est habituellement noté après la moyenne, précédé par le signe « ± ».

Effet indésirable (EI) *adverse reaction*: effet secondaire nocif d'un traitement.

Effet ordre : dans une étude en cross-over*, modification de l'effet d'un traitement selon qu'il a été précédé ou non par un autre traitement

EI : effets indésirables*.

Eligibilité : un sujet est dit éligible pour une étude lorsqu'il remplit les conditions prévues par les critères d'inclusion de l'étude.

Essai clinique *clinical trial* : étude clinique*.

ET : écart type*

Ethics committee : comité d'éthique*.

Etude clinique *clinical study* : toute étude menée sur des personnes volontaires dans le but de répondre à des questions spécifiques en matière de santé.

Etude clinique multicentrique *multicentric clinical study* : étude clinique menée avec le même protocole dans plusieurs centres d'investigation et donc conduite par plusieurs investigateurs.

Etude comparative : étude expérimentale dans laquelle deux ou plusieurs groupes sont comparés. Elle comporte

un groupe témoin ou groupe « contrôle ».

Etude contrôlée *controlled study* : étude comparative*.

Etude en aveugle *blind study* (synonyme : étude en insu) : étude au cours de laquelle le sujet participant ou l'investigateur, ou les deux (double aveugle ou double insu) sont incapables de discerner le traitement reçu au titre de l'étude. Contraire : étude « en ouvert ».

Etude en ouvert *open study* : étude dans laquelle les sujets participants et les investigateurs savent quel traitement reçoit chaque sujet. Contraire d'une étude en aveugle.

Etude préclinique *preclinical study* : étude menée avant l'administration à l'homme du produit testé. Elles peuvent porter sur les propriétés physiques, chimiques pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques des produits. Ces études peuvent être réalisées **in vitro** ou **in vivo**. Les études précliniques **in vivo** sont réalisées sur des animaux.

Événement indésirable *adverse reaction* : tout événement de nature médicale survenant chez un sujet recevant un médicament, même si le lien causal à la prise du médicament n'est pas établi.

Ex vivo : locution latine « hors du vivant » désigne les activités de laboratoire réalisées sur un organe un tissu ou des cellules prélevés chez un être vivant. S'oppose à **in vivo***.

Exclusion : synonyme de sortie d'essai. Les critères d'exclusion (de sortie d'essai) doivent être précisés dans le protocole de l'étude. Critère d'exclusion : terme parfois utilisé pour désigner un critère s'opposant à la participation à une étude, le terme de critère de non-inclusion est préférable.

Excrétion : [pharmacocin.] ensemble des mécanismes qui désigne la dégradation et/ou l'élimination de l'organisme d'un médicament. (voir pharmacocinétique).

Forme pharmaceutique : forme physique sous laquelle se présente un médicament (comprimé, sirop, solution injectable, etc.). Outre la quantité de principe actif, la forme pharmaceutique décrit les excipients et la présentation du médicament.

Galénique : forme galénique, voir forme pharmaceutique*.

Gaussienne : [stat.] distribution gaussienne (synonyme distribution normale), répartition de valeurs suivant une loi mathématique dite loi normale. Sa représentation graphique présente une forme de cloche, symétrique autour de la moyenne, ou courbe de Gauss. De très nombreuses données biologiques se répartissent dans la population selon une loi gaussienne.

GCP *Good Clinical Practice* : Bonnes Pratiques Cliniques*

Générique : médicament identique ou équivalent à celui d'une marque, mais produit et vendu sous sa dénomination commune internationale (DCI).

Good Clinical Practice (GCP) : Bonnes Pratiques Cliniques.

Groupe contrôle *control group* : groupe témoin*.

Groupe de traitement *treatment group* : dans une étude clinique comparative*, ensemble des participants recevant le même traitement.

Groupe témoin : groupe de sujets participant à une étude clinique qui ne reçoivent pas de traitement, ou reçoivent un traitement de référence, ou un placebo.

Half life : demi-vie*.

Healthy volunteer : volontaire sain.

ICH : *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Conférence internationale pour l'harmonisation des pratiques et des termes utilisés dans l'enregistrement de médicaments destinés à l'homme.

IM : intramusculaire désigne le mode d'administration d'un médicament par injection dans un muscle.

In vitro : locution latine «dans le verre » désigne les activités de laboratoire réalisées dans les tubes. S'oppose à « in vivo* ».

In vivo : locution latine «dans le vivant » désigne les activités de laboratoire effectuées sur des êtres vivants. S'oppose à « in vitro* ».

Incidence : pourcentage de personnes nouvellement atteintes par une maladie pendant une période donnée dans une population, ramené à l'effectif total de la population. Voir prévalence*.

Independent data-monitoring committee : comité indépendant de suivi.

Indication : circonstances médicales justifiant l'administration d'un traitement. L'indication précise la pathologie traitée (nature de l'affection, stade d'évolution, échec éventuel d'autres traitements, etc) et les caractéristiques des sujets susceptibles de recevoir le traitement (âge, sexe, éventuelle grossesse, etc).

Informed consent : consentement éclairé*.

Intention de traiter (ITT) intention to treat : choix méthodologique consistant à attribuer les résultats d'un traitement à tout participant dès lors que ce traitement lui a été attribué dans l'étude, que le traitement ait été administré ou non.

Investigateur investigator : personne qualifiée qui assume les responsabilités de la qualité scientifique et éthique d'une étude clinique se déroulant dans un (des) centre(s) d'investigation donnés, à titre personnel ou pour le compte d'une organisation ou d'une société. Dans certains cas un investigateur principal (ou coordinateur) peut être désigné comme responsable d'une équipe d'investigateurs.

Investigational product : produit expérimental*.

ITT intention to treat : intention de traiter*.

IV intraveineux : désigne le mode d'administration d'un médicament par injection dans une veine La biodisponibilité d'un médicament injecté par voie intraveineuse est par définition de 100.%.

EEM : « Les Entreprises du Médicament » : association des industries pharmaceutiques en France (anciennement SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique).

MA : AMM*

MA : Marketing Authorisation AMM*

Marketing Authorization : Autorisation de Mise sur le Marché.*

Métabolisme metabolism : [pharmacocin.] ensemble des mécanismes par lesquels une substance peut être modifiée dans l'organisme. (voir pharmacocinétique*).

Méthodes bayésiennes *bayesian methods* : [stat.] méthodes, applicables à une étude clinique. Elles se caractérisent par une évaluation continue des résultats permettant une éventuelle adaptation des objectifs aux résultats déjà acquis, notamment dans la recherche de doses efficaces.

Méthodes d'analyse séquentielles *sequential methods* : [stat.] méthodes programmant des évaluations répétées en cours d'étude. Les méthodes séquentielles visent à réduire la durée d'une étude (et le nombre de ses participants) en concluant précocement (à l'efficacité, à l'inefficacité ou l'impossibilité d'une quelconque conclusion pour un nombre donné de participant).

Modèle animal *animal model* : reproduction chez l'animal d'une situation pathologique observée chez l'homme. Les modèles animaux peuvent être expérimentaux (exemple : pneumonie bactérienne par inoculation) provenir de la sélection de lignée (exemple : rats diabétiques) ou de manipulation génétique (exemple : souris chez lesquelles on a reproduit une anomalie chromosomique responsable de la mucoviscidose humaine).

Multicentric clinical study : étude clinique multicentrique.

Nocebo *nocebo* : (du latin « nocebo » je nuis) l'effet nocebo désigne la survenue d'un effet indésirable attribué à la prise d'un produit sans activité pharmacologique propre (cf placebo).

Normale : 1) en biologie, s'applique à une valeur ou une fourchette de valeurs habituellement observées chez des sujets en bonne santé. 2) [stat.], synonyme de gaussienne.

NS : non statistiquement significatif*

Objective criterion : critère objectif*.

Observance : respect des traitements prescrits au titre d'un traitement conventionnel ou d'un essai clinique.

OD : *once a day*, une fois par jour, s'utilise pour la fréquence d'administration d'un médicament.

OMS WHO : Organisation Mondiale de la Santé.

Open study : étude en ouvert.

P : [stat.] *p* désigne la probabilité pour qu'un événement observé (différence, corrélation, etc) soit lié au hasard de l'échantillonnage et non à une réalité généralisable à l'ensemble de la population. Le seuil le plus souvent retenu pour qualifier une différence de « significative » est de $p=0.05$: la probabilité que la différence observée soit due au hasard est alors égale ou inférieure à 5%. D'autres seuils peuvent être utilisés.

Pathophysiology : physiopathologie*.

PD : pharmacodynamie*.

Pharmacocinétique *pharmacokinetics* : branche de la pharmacologie qui étudie les phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion des médicaments (voir ces mots).

Pharmacodynamie *pharmacodynamics* : branche de la pharmacologie qui étudie les interactions entre un médicament et les structures vivantes : réponses aux effets pharmacologique, biochimique, physiologique et thérapeutique de l'organisme.

Pharmacologie *pharmacology* : discipline qui s'occupe des caractéristiques, des effets, de l'utilisation des médicaments et de leur interaction avec les organismes vivants.

Pharmacovigilance : surveillance, recueil et analyse d'imputabilité des effets indésirables des médicaments.

Phase 1 : les études de phase 1 portent sur la tolérance et la pharmacocinétique d'un nouveau produit à des doses proches de celles envisagées en thérapeutique. Elles sont généralement menées chez le volontaire sain, et portent sur de petits effectifs (20 à 80 sujets).

Phase 2 : les études de phase 2 abordent l'efficacité et la tolérance du produit sur de petits nombres de malades atteints de la maladie à traiter. A ce stade on cherche à déterminer le type de malades qui pourront être traités par le produit, les relations dose/effet et le schéma thérapeutique envisagé.

Phase 3 : C'est pendant la phase 3 que sont menées les études multicentriques d'efficacité et de tolérance portant sur de grands effectifs, pouvant atteindre plusieurs milliers de malades. Elles doivent apporter la preuve de l'intérêt thérapeutique et de l'innocuité du produit afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Certains sous-groupes d'âge ou de formes particulières de la maladie peuvent également être étudiés lors de cette phase.

Phase 4 : Alors que les études des 3 premières phases sont constitutives du dossier soumis pour la demande d'autorisation de mise sur le marché, les études de phase 4 se déroulent après la mise sur le marché du médicament. Elles visent à préciser dans les conditions réelles d'utilisation, les doses à utiliser ou certains schéma thérapeutiques. C'est également en phase 4 que les effets indésirables rares peuvent être détectés lors de l'utilisation du médicament à large échelle.

Phases : la mise au point d'un médicament s'effectue selon 4 phases. (cf Phases 1,2,3,4).

Physiopathologie *pathophysiology* : ensemble des mécanismes biologiques caractérisant les mécanismes de développement d'une maladie.

PK : pharmacocinétique (PharmacoKinetics).

PK/PD : définit les relations entre les propriétés pharmacocinétiques* d'un médicament et ses effets .

Placebo *placebo* : (du latin « placebo » je plais) 1) forme pharmaceutique qui ne contient pas de principe actif. Dans les études en aveugle (insu) il est généralement réalisé pour ne pas pouvoir être discerné de la forme active, par son aspect, sa couleur ou son goût. 2) l'« effet placebo » désigne un effet bénéfique lié à la prise d'un produit sans activité pharmacologique propre. On lui oppose l'« effet nocebo » qui désigne un effet indésirable imputé à la prise d'un produit sans d'activité pharmacologique propre.

PO « per os » : administré par voie orale.

Preclinical study : étude préclinique*

Prévalence : pourcentage de personnes atteintes simultanément par une maladie dans une population, ramené à l'effectif total de la population. Voir incidence.

Princeps : médicament original commercialisé par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité pendant plusieurs années.

Produit étudié : produit expérimental.

Produit expérimental *investigational product* : formulation pharmaceutique* d'un principe actif ou d'un placebo étudié ou utilisé dans une étude clinique. Les produits expérimentaux peuvent être des produits ayant reçu une autorisation de mise sur le marché s'ils sont utilisés ou associés d'une manière différente de la forme enregistrée, ou sont utilisés pour des indications non enregistrées, ou lorsqu'ils sont utilisés pour acquérir des données complémentaires de l'utilisation enregistrée.

Promoteur *sponsor* : individu, institution ou entreprise qui assume la responsabilité de la mise en place du déroulement et/ou du financement d'une étude.

Protocole *protocol* : document décrivant les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation pratique d'une étude clinique. Le protocole fournit également le contexte et la justifica-

tion de l'étude ainsi que les documents de référence éventuellement en annexe. Le terme « protocole » englobe le protocole initial et ses éventuels amendements.

Qualité de vie : bien être des personnes participantes au cours ou à l'issue de l'étude clinique. L'amélioration de la qualité de vie des personnes peut constituer un objectif principal ou secondaire de l'étude.

R&D : Recherche et développement research and development, part de l'activité d'une entreprise ou d'une institution consacrée à la recherche et à la mise au point d'innovation. Elle s'oppose à la production, la commercialisation, la publicité.

Randomisation *randomisation* : tirage au sort*.

RD rare disease : maladie rare.

Recherche académique : recherche menée par des équipes universitaires. Les termes « recherche académique » et « recherche institutionnelle » s'opposent à recherche industrielle.

Recherche institutionnelle : recherche menée par des organismes de recherche non industriels, le plus souvent publics. Les termes « recherche académique » et « recherche institutionnelle » s'opposent à recherche industrielle.

Research participant : sujet participant.

Route : voie d'administration (intramusculaire, orale, locale, ...).

SAS : nom commercial d'un logiciel de statistique fréquemment utilisé dans l'analyse de données biologiques ou cliniques.

SC subcutaneous : sous-cutané désigne le mode d'administration d'un médicament par injection sous la peau.

SD standard deviation : écart type*.

Sequential methods : méthodes d'analyse séquentielles*.

Significativité clinique *clinical significance* : décrit une modification de l'état clinique d'un sujet participant considérée comme importante, liée ou non au traitement. Les critères de significativité clinique doivent être définis dans le protocole. La significativité clinique diffère de la significativité statistique : une différence établie au plan statistique peut apparaître insignifiante en termes de bénéfice thérapeutique. Inversement une différence potentiellement appréciable pour l'état des malades peut être insuffisamment documentée, en raison d'une variabilité trop importante ou d'un nombre de sujets trop faible, pour être statistiquement significative.

Significativité statistique *statistical significance* : preuve apportée par un test statistique qu'un événement ou une différence observée sur un échantillon de sujets ne peut être attribué au hasard que avec une probabilité considérée comme négligeable. Le seuil de significativité retenu pour les tests statistiques envisagés doit être défini dans le protocole, il est habituellement est de 5%). La significativité statistique diffère de la significativité clinique*.

Sortie d'étude : un sujet participant à une étude peut en sortir pour des raisons personnelles ou à cause d'un événement incompatible avec le maintien dans l'étude. Les critères de sortie d'étude (exclusion) doivent être décrits dans le protocole.

Sous groupe *subgroup* : Sous-ensemble de sujets participants à l'étude présentant des caractéristiques démographiques ou pathologiques communes. Les éventuels sous groupes doivent être définis avant l'analyse des résultats d'une étude.

Sponsor : promoteur*.

Standard deviation : écart type*.

Statistical significance : significativité statistique*.

Statistical test : test statistique*.

Student : test de Student voir test t.*

Sujet participant *research participant* : personne qui participe à une étude clinique.

Surrogate criteria : critères de substitution*.

Test statistique *statistical test* : méthode mathématique permettant d'évaluer la probabilité pour qu'un événement soit dû au hasard ou à une réalité généralisable à l'ensemble de la population.

Test t t test : [stat.] test t est utilisé pour comparer les moyennes d'un paramètre entre deux groupes de traitement.

tid : trois fois par jour, s'utilise pour la fréquence d'administration d'un médicament.

Tirage au sort *randomisation* : lors d'une étude comparative, l'attribution d'un traitement à un sujet donné par tirage au sort permet d'éviter un déséquilibre entre les groupes traités, par exemple par l'attribution plus fréquente d'un des traitements aux malades les plus gravement atteints.

Toxicologie *toxicology* : étude des éventuelles propriétés toxiques d'une substance pour un être vivant ou sa descendance.

Treatment group : groupe de traitement*.

Variance *variance* : [stat.] variabilité d'un paramètre dans une population autour de sa moyenne.

Volontaire sain *healthy volunteer* : personne en bonne santé acceptant de participer à une étude clinique pour des motifs autres que médicaux, qui ne retire pas des bénéfices de santé de sa participation.

vs : "versus" : contre, oppose deux termes par exemple injection intraveineuse vs administration orale.

Wash out : [pharmacocin.] dans une étude clinique, la période de wash out est une période pendant laquelle les sujets ne reçoivent aucun médicament actif sur la maladie considérée afin de s'assurer que les effets observés par la suite ne sont pas dus à un traitement précédent.

Le nouveau règlement européen sur le médicament pédiatrique implique le développement, dans tous les pays de l'Union, de la recherche clinique chez l'enfant, ce qui mobilise différents acteurs, tant scientifiques, associatifs, économiques qu'administratifs. Les associations sont porteuses des expériences et des attentes des malades et de leurs familles. Leur expertise permet d'accroître, dans cette recherche, le respect éthique, la faisabilité pratique et l'information des parents/enfants. Afin de renforcer les bases de connaissances des parents et de leurs associations pour une meilleure collaboration à toutes les étapes de la mise en œuvre des essais cliniques, les différents acteurs impliqués ont collaboré à la définition d'un programme de formation adapté.

Programme

- ▶ Le contexte de la recherche clinique pédiatrique.
François Faurisson (Eurordis)
- ▶ L'enfant n'est pas un adulte en miniature. Comment s'intègrent la physiologie de l'enfant et son développement dans les études de recherche clinique.
Gilles Vassal (IGR)
- ▶ Les points clés du protocole en pédiatrie.
Behrouz Kassai (CIC-Lyon, RIPPS)
- ▶ L'information pertinente à délivrer aux parents et aux enfants sur le protocole.
Catherine Vergely (ISIS)
- ▶ L'actualité de la recherche clinique pédiatrique sur le Web.
Françoise Reboul Salze (Mission Inserm Associations)

Comité éditorial

Bernard Delorme, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) - Dominique Donnet-Kamel, Mission Inserm Associations - François Faurisson, European Organisation for Rare Diseases (Eurordis) - Behrouz Kassai, Centre d'investigation clinique (CIC Lyon), Réseau d'investigations pédiatriques des produits de santé (RIPPS) - Catherine Lassale, Les entreprises du médicament (Leem) - Claire Levy-Marchal, Institut Santé publique - Gérard Pelé, Direction générale de la santé (DGS) - Françoise Reboul Salze, Mission Inserm Associations - Gilles Vassal, Institut Gustave Roussy (IGR), Catherine Vergely, Association des parents et amis des enfants traités à l'IGR (Isis)

Document en accès libre sur le site de l'Inserm

www.associations.inserm.fr

(rubrique documentation)