

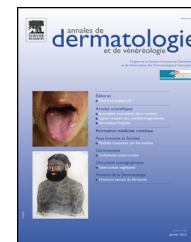


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MÉDECINE BASÉE SUR LES PREUVES

La recherche clinique en pédiatrie

Highlight on clinical research in pediatrics

A. Maruani^{a,*}, M. Carriot^b, A.-P. Jonville-Béra^c,
G. Lorette^a, V. Gissot^b, association Recommandations
En Dermatologie (aRED)

^a Unité de dermatologie pédiatrique, service de dermatologie, hôpital Trousseau, université François-Rabelais Tours, CHRU de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex, France

^b Centre d'investigation clinique, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex, France

^c Service de pharmacologie clinique, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex, France

Reçu le 11 février 2015 ; accepté le 26 mars 2015



**Association Recommandations
en Dermatologie**

La recherche clinique ne présente pas les mêmes caractéristiques et les mêmes contraintes éthiques et réglementaires, selon qu'elle soit interventionnelle (par exemple essai médicamenteux ou étude diagnostique) ou non interventionnelle (étude d'observation, sans nouveau test). À la différence de l'adulte, peu d'études cliniques

de recherche interventionnelle sont réalisées en population pédiatrique, en dehors de certaines thématiques : les cancers (hémopathies malignes en particulier), les troubles neuropsychiatriques et les maladies infectieuses [1,2]. Il a été mis en évidence que ce n'était pas les affections posant le plus de problèmes thérapeutiques et les plus lourdes à gérer qui faisaient l'objet du plus grand nombre d'essais cliniques [3].

Pourquoi promouvoir la recherche en population pédiatrique ?

La carence en essais pédiatriques est dommageable, car elle prive l'enfant d'une évaluation correcte des thérapeutiques auxquelles on l'expose. Ainsi pour la plupart des médicaments qui n'ont pas été évalués en pédiatrie, on se contente d'extrapoler les posologies utilisées chez l'adulte à l'enfant, en adaptant la dose au poids ou à la surface corporelle. Or l'enfant n'est pas un adulte en miniature, car il y a des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres à chaque étape du développement [4]. L'absence de leur prise en compte peut se traduire par une efficacité insuffisante (liée à une posologie trop faible) ou à des effets indésirables (liés à une posologie trop élevée ou à une sensibilité particulière). Ainsi, le volume de distribution rapporté

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : annabel.maruani@univ-tours.fr (A. Maruani).

au poids est plus grand chez l'enfant que chez l'adulte expliquant, pour certains médicaments, la nécessité de doses unitaires plus élevées par rapport à l'adulte. De même, une posologie plus élevée peut être nécessaire en raison d'une activité plus importante de certaines voies métaboliques [1,5–7]. Seules les études cliniques permettent de prendre en compte ces particularités pharmacologiques et permettent de définir un schéma posologique optimal chez l'enfant. Enfin, les effets indésirables sont plus rares que chez l'adulte, mais certains sont spécifiques à l'enfant et leurs caractéristiques (incidence, profil...) ne peuvent être correctement évaluées que dans le cadre d'une étude clinique [8].

Pour ces raisons, les instances médicales internationales, en particulier le National Institute of Health (NIH), l'American Academy of Pediatrics (AAP) et la Commission européenne, ont reconnu comme une priorité la réalisation d'essais thérapeutiques dans la population pédiatrique [9–11].

Particularités réglementaires de la recherche en population pédiatrique

La recherche clinique chez l'enfant est soumise à la même réglementation que chez l'adulte, à quelques exceptions près. Comme pour l'adulte, elle est soumise à la réglementation éthique imposée par la Déclaration de Helsinki, qui stipule notamment que le traitement « contrôle » auquel est comparée une intervention, dans un essai thérapeutique, doit être le meilleur traitement à proposer; ceci suppose que le placebo ne devrait pas être le comparateur systématique, ce qui est pourtant très souvent le cas [12]. Comme pour l'adulte, plusieurs instances sont obligatoirement sollicitées pour valider le protocole avant le début de l'étude, afin d'en valider la sécurité, le respect de l'anonymat des personnes qui s'y prêtent et les aspects éthiques: l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [13], la Commission nationale informatique et liberté (CNIL), le Comité de protection des personnes (CPP), etc. Comme pour l'adulte, les acteurs de la recherche clinique doivent s'engager à mener le protocole selon les bonnes pratiques cliniques (BPC), qui sont l'ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales (articles L. 1121-1 et R. 1121-1 du Code de la santé publique). Enfin, comme pour l'adulte, il n'y a pas de recherche clinique sans consentement, ainsi que l'indique la loi du 9 août 2004, article L. 1122-1-1: « Aucune recherche biomédicale ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli après que lui a été délivrée l'information ». Toutefois chez l'enfant mineur non émancipé, la Déclaration de Helsinki expose la notion de consentement de l'enfant par proxy, à savoir que les représentants légaux de l'enfant l'autorisent à participer à la recherche, car le consentement éclairé d'un mineur seul n'est pas reconnu. L'accord des deux parents est généralement sollicité, ce

qui complique d'ailleurs les inclusions d'enfants dans les protocoles de recherche. Chacun des deux parents doit recevoir l'information relative à l'étude par un personnel de recherche formé à l'étude. En l'absence de parent ou si les parents n'ont pas l'autorité parentale, cet accord peut être donné par le titulaire de l'autorité parentale; si l'enfant n'a qu'un seul représentant légal, l'accord de ce dernier suffit (il faudra alors fournir, en plus du consentement, une attestation écrite de ce représentant stipulant qu'il est bien le seul représentant légal). Enfin, dans certains cas, le consentement d'un parent peut suffire, mais ceci doit être mentionné dans le protocole et validé par le CPP. Il s'agit des cas où:

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

L'accord de l'enfant, mineur non émancipé, doit être aussi demandé, quand il est en âge de le donner. Un consentement spécifique, en des termes compréhensibles par l'enfant et adapté à son âge (les tranches d'âge de 7–10 ans, 11–14 ans, 12–17 ans sont souvent regroupées) doit être prévu, et l'enfant doit recevoir une information de la part de l'investigateur [10,14,15]. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre au refus ou à la révocation de l'acceptation de l'enfant (article L. 1122-2, modifié par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 – art. 89 JORF 11 août 2004). Toutefois, le consentement seul de l'enfant ne peut en aucun cas suffire.

Une autre particularité réglementaire de la recherche pédiatrique est l'interdiction d'indemniser les enfants pour une participation à la recherche clinique, en Europe – elle est autorisée dans certains pays, dont les États-Unis, avec des clauses particulières. Cependant, les frais engendrés du fait de la participation à l'étude (exemple: frais de transport pour une visite supplémentaire) sont pris en charge par le promoteur de l'étude.

L'objectif de cette restriction est bien entendu de protéger l'enfant contre la dérive utilisant l'indemnisation comme appât financier [15,16]. Toutefois un petit cadeau peut être offert, d'une valeur n'excédant pas 5 à 10 euros (un ticket de cinéma par exemple). Ceci doit cependant être validé par le CPP et doit figurer dans le protocole.

Identifier les freins à la recherche en population pédiatrique

La recherche interventionnelle en population pédiatrique est freinée par plusieurs éléments [1]. Un premier est la faible motivation des promoteurs, car l'essai pédiatrique est coûteux, laborieux (du fait des nombreux freins qui sont évoqués ci-dessous) et moins rentable, car visant une population cible moins nombreuse. L'industrie pharmaceutique concentre davantage les essais sur la population adulte de

ce fait. Il a en effet été montré qu'il y a une plus forte proportion d'essais pédiatriques promus par les institutions que par l'industrie (58,6% chez l'enfant versus 35,0% chez l'adulte), contrairement aux essais chez l'adulte [3].

Un autre frein à la conduite d'essais pédiatriques est la difficulté à recruter des sujets enfants, imposant ainsi des effectifs souvent plus faibles [17]. Les raisons expliquant les difficultés de recrutement sont nombreuses, liées à la fois aux médecins traitants et pédiatres qui suivent les enfants et conseillent les parents, et aux parents eux-mêmes [18,19]. Les médecins traitants se sont en effet déclarés plus réticents à inclure les patients dans des essais que les médecins associés à la recherche, probablement par sentiment de responsabilité accrue vis-à-vis de l'enfant, et par méconnaissance des protocoles de recherche. Les parents eux-mêmes sont freinés par la crainte des effets secondaires potentiels de nouveaux traitements, et acceptent moins facilement des nouveaux traitements dans des pathologies graves, par exemple cancéreuses [20,21]. Ils peuvent aussi être freinés par un sentiment de culpabilité, celui d'accepter que leur enfant serve de « cobaye », considérant que pour leur enfant, le bénéfice individuel prime largement sur l'intérêt collectif; la considération de bénéfice collectif est davantage ressentie dans la recherche chez l'adulte [20,21]. Ce frein est encore majoré dans les études cliniques sur des enfants volontaires sains. Les essais où, après randomisation, l'enfant est susceptible de recevoir un placebo sont plus mal perçus par les parents [21,22]. Pour pallier ce problème, certains promoteurs et investigateurs préfèrent construire leur protocole avec un schéma comportant une randomisation déséquilibrée au détriment du bras placebo (par exemple, 2 enfants randomisés dans le groupe « nouveau traitement » pour 1 enfant dans le groupe placebo), mais ce déséquilibre a des répercussions sur le plan méthodologique [23]. Enfin, un des freins trouvés chez les parents limitant potentiellement l'inclusion de leur enfant dans un protocole de recherche est la crainte de le surmédicaliser, de générer chez lui une anxiété voire une phobie vis-à-vis du corps médical, d'autant que le protocole comprend des examens invasifs, comme des prises de sang ou des biopsies [21,22].

Aider à la levée des freins

La réflexion sur la levée des freins en recherche clinique pédiatrique, bien amorcée, doit être poursuivie. À l'étape de la rédaction du protocole de recherche biomédicale, les moyens de limiter les freins, tout en préservant la qualité méthodologique de l'essai seraient, de façon non exhaustive :

- préférer chaque fois que possible un comparateur de type « traitement utilisé en pratique courante » plutôt qu'un placebo, en utilisant des designs proches de ceux proposés dans les essais dits « pragmatiques », très adaptés à la pédiatrie [24];
- éviter les examens invasifs non indispensables;
- constituer systématiquement un comité de surveillance indépendant garantissant un suivi attentif des risques éventuels pour les enfants inclus (l'étude étant interrompue si le rapport bénéfice/risques devient

défavorable), et informer les parents de son existence [21,22];

- rédiger des formulaires de consentement détaillés, mentionnant en particulier les bénéfices et les risques liés à l'étude, lisibles et compréhensibles [10,14,21,22].

À l'étape du recrutement, il a été montré que la proposition du protocole par les investigateurs directement impliqués dans la recherche améliorerait le recrutement, vraisemblablement par la précision de leurs explications [21]. L'adhésion des médecins suivant l'enfant (pédiatre ou médecin généraliste) devrait aussi être améliorée pour favoriser le recrutement, en les informant directement de l'étude (par courrier postal, e-mail ou téléphone), et plus généralement en les sensibilisant davantage aux problèmes de la recherche en pédiatrie. Pour favoriser le recrutement, il a aussi été prouvé qu'une grande disponibilité de l'équipe de recherche est un atout majeur. Il est obligatoire de fournir une adresse e-mail ou un numéro de téléphone, que ce soit celui de l'investigateur, d'un attaché ou d'un infirmier de recherche clinique (ARC ou IRC), mais ceci n'est pas un gage de contact rapide. La nécessité de fournir un interlocuteur privilégié disponible et réactif doit être prise en compte pour aider au recrutement [21,22]. Bien que la recherche clinique soit distincte du soin, il est utile, pour diminuer l'appréhension des parents, de leur expliquer que l'inclusion de leur enfant dans un protocole de recherche biomédicale s'accompagnera d'un meilleur accès à l'investigateur, d'un suivi plus rapproché et plus détaillé, pouvant favoriser indirectement le soin [22]. Quels que soient l'intervention et le comparateur, expliquer aux parents, qu'à tout moment l'enfant peut arrêter le traitement s'il est jugé inefficace (par exemple en cas de groupe placebo) voire sortir de l'essai, est un élément pouvant les rassurer. Enfin, le temps passé et les frais engendrés peuvent être des freins au recrutement [1,21,22]. Pour contrer cela, il est important d'avoir une souplesse d'horaires et une attente limitée lors des visites. Le remboursement des frais de transport doit être prévu dans la grille budgétaire du protocole, si possible. Enfin, l'accès gratuit aux produits à l'étude, qui est une obligation, peut aider au recrutement, en particulier s'il s'agit de produits non remboursés par la sécurité sociale, comme c'est souvent le cas pour les produits topiques en dermatologie.

En conclusion, la prise de conscience sur la nécessité de conduire des essais cliniques chez l'enfant a conduit à en identifier les freins, qu'il est important de connaître pour les contrer.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803–11.

- [2] Bourgeois FT, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD. Association between pediatric clinical trials and global burden of disease. *Pediatrics* 2014;133:78–87.
- [3] Bourgeois FT, Murthy S, Pinto C, Olson KL, Ioannidis JP, Mandl KD. Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden. *Pediatrics* 2012;130:285–92.
- [4] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – Drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–67.
- [5] Klassen TP, Hartling L, Craig JC, Offringa M. Children are not just small adults: the urgent need for high-quality trial evidence in children. *PLoS Med* 2008;5:e172.
- [6] Contopoulos-Ioannidis DG, Baltogianni MS, Ioannidis JP. Comparative effectiveness of medical interventions in adults versus children. *J Pediatr* 2010;157:322–30.
- [7] Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med* 2002;347:1462–70.
- [8] Jonville-Béra AP, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:207–10.
- [9] NIH policy and guidelines of the inclusion of children as participants in research involving human subjects. <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>. [accès le 22 janvier 2015].
- [10] Shaddy RE, Denne SC, The Committee on Drugs and Committee on Pediatric Research. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 2010;125:850–60.
- [11] European Commission [accès le 22 janvier 2015] Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for directive 2001/20/EC. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population; 2008 ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/docs/ethical-considerations-paediatrics_en.pdf.
- [12] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. [http://www.who.int/bulletin/archives/79\(4\)373.pdf](http://www.who.int/bulletin/archives/79(4)373.pdf). [accès le 22 janvier 2015].
- [13] <http://ansm.sante.fr/>. [accès le 22 janvier 2015].
- [14] Caldwell PH, Dans L, de Vries MC, Newman Ba Hons J, Sammons H, Spriggs M, et al. Standard 1: consent and recruitment. *Pediatrics* 2012;129S3:S118–23.
- [15] Spriggs M, Caldwell PH. The ethics of paediatrics research. *J Paediatr Child Health* 2011;47:664–7.
- [16] Grady C. Payment of clinical research subjects. *J Clin Invest* 2005;115:1681–7.
- [17] Thomson D, Hartling L, Cohen E, Vandermeer B, Tjosvold L, Klassen TP. Controlled trials in children: quantity, methodological quality and descriptive characteristics of pediatric controlled trials published 1948–2006. *PLoS One* 2010;5 [pii:e13106].
- [18] Caldwell PHY, Butow PN, Craig JC. Paediatricians' attitudes toward randomised controlled trials involving children. *J Pediatr* 2002;141:798–803.
- [19] Amiel P, Moreau D, Vincent-Genod C, Alberti C, Hankard R, Ravaut P, et al. Noninvitation of eligible individuals to participate in pediatric studies: a qualitative study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:446–50.
- [20] Van Stuijvenberg M, Suur MH, de Vos S, Tjiang GC, Steyerberg EW, Derksen-Lubsen G, et al. Informed consent, parental awareness, and reasons for participating in a randomised controlled study. *Arch Dis Child* 1998;79:120–5.
- [21] Sureshkumar P, Caldwell PHY, Lowe A, Simpson JM, Williams G, Craig JC. Parental consent to participation in a randomised trial in children: associated child, family, and physician factors. *Clin Trials* 2012;9:645–51.
- [22] Welton AJ, Vickers MR, Cooper JA, Meade TW, Marteau TM. Is recruitment more difficult with a placebo arm in randomised controlled trials? A quasi-randomised, interview-based study. *BMJ* 1999;318:1114–7.
- [23] Dibao-Dina C, Caille A, Giraudeau B. Unbalanced rather than balanced randomized controlled trials are more often positive in favor of the new treatment: an exposed and non-exposed study. *J Clin Epidemiol* 2015 [sous presse].
- [24] Ware JH, Hamel MB. Pragmatic trials—guides to better patient care? *N Engl J Med* 2011;364:1685–7.