

Des médicaments au service de l'humanité

LA RECHERCHE D'AUJOURD'HUI, LES MÉDICAMENTS DE DEMAIN

DES MÉDICAMENTS POUR L'ENFANT



FÉDÉRATION EUROPÉENNE
D'ASSOCIATIONS ET D'INDUSTRIES
PHARMACEUTIQUES

Introduction

Le cinquième de l'ensemble de la population de l'Union européenne est âgé de moins de 16 ans. Dans l'Union européenne comptant 25 Etats membres, cela représente quelque 100 individus.

Comme chez l'adulte, avec la mise au point de médicaments capables de guérir ou de soulager les pathologies de l'enfant, des progrès ont été réalisés dans de nombreux domaines thérapeutiques entrant dans le champ de la pédiatrie. Par exemple, des succès majeurs ont été remportés en matière d'hématologie, d'oncologie, de transplantations cardiaque et rénale, de vaccination, ou encore dans le traitement de l'asthme, des maladies infectieuses, de prise en charge de la détresse respiratoire et de l'infection à VIH. Les développements pharmacologiques qu'ont connus le traitement

d'affections telles que le diabète, les troubles neuropsychologiques et la mucoviscidose, ou la prise en charge de la douleur sont également à l'origine d'une amélioration de la santé de l'enfant.



Toutefois, un nombre non négligeable de médicaments prescrits en médecine infantile n'ont pas été conçus, ni évalués, dans la perspective d'un usage pédiatrique¹. Diverses tribunes scientifiques, médicales, politiques et publiques ont déjà souligné cette absence, en Europe, de médicaments adaptés à la physiologie de l'enfant. Le Sommet de l'Union européenne, qui s'est tenu à Nice en juillet 2000, a attiré l'attention des responsables de la Communauté sur ce problème de santé publique.

Toutes les parties prenantes susceptibles de jouer un rôle pour que les enfants puissent enfin

bénéficier de médicaments ayant fait l'objet d'études ciblées doivent unir leurs forces pour atteindre cet objectif. Cela vaut autant pour les institutions européennes, les gouvernements nationaux et les autorités réglementaires que pour la communauté scientifique et médicale, les organisations professionnelles, les associations de patients, les instances académiques, l'industrie du médicament, etc.

Par la voix de l'EFPIA (Fédération européenne d'Associations et d'Industries Pharmaceutiques), leur porte-parole depuis plus de 25 ans, les entreprises du médicament en Europe s'emploient déjà activement à améliorer les traitements médicamenteux pour tous, notamment pour les enfants de tous âges. En outre, elles partagent totalement cette volonté de mettre à la disposition des enfants un plus grand nombre de médicaments spécifiquement conçus pour eux.

Le présent document se propose de décrire la situation actuelle de la thérapeutique pédiatrique (Section I) et les obstacles auxquels se heurte la recherche en pédiatrie (Section II), ainsi que les divers défis que doivent relever toutes les parties prenantes, en particulier les entreprises du médicament (Section III).

La thérapeutique pédiatrique aujourd'hui

Parmi les médicaments utilisés dans les services de pédiatrie ou prescrits par le médecin généraliste, nombreux sont ceux qui n'ont pas été développés, ni évalués, dans la perspective d'un usage pédiatrique et qui sont prescrits hors du cadre des indications autorisées ("prescription hors AMM"). En raison de l'absence de formulations acceptables adaptées à leur âge et à leur poids corporel, les enfants se trouvent exposés au risque de développer des réactions médicamenteuses indésirables et sont rarement en situation de pouvoir tirer parti des avancées thérapeutiques dont bénéficient les adultes.

L'utilisation de médicaments hors AMM chez l'enfant dans l'Union européenne

L'emploi chez l'enfant de médicaments dépourvus d'AMM et hors AMM² inquiète aujourd'hui la Communauté européenne, ce que confirme la récente publication de très nombreuses enquêtes menées à ce sujet sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne³.

Sur la base de l'expérience hospitalière, on a pu déterminer le nombre de prescriptions de médicaments dépourvus d'AMM ou hors AMM en pédiatrie, en fonction des pratiques locales/nationales et des maladies. Les données rapportées reflètent les écarts observés en matière d'utilisation de la forme appropriée (voie orale *versus* usage parentéral, comprimés *versus* gélules⁴), de tranches d'âge (les nouveau-nés sont les plus concernés, avec 65 %), de posologie, de fréquence d'administration ou d'indications. On remarquera non sans intérêt la cohérence des informations fournies par ces études. Le *British Medical Journal*⁵ a publié une étude internationale (Royaume-Uni, Suède, Allemagne, Italie et Pays-Bas) qui en est une parfaite illustration et dont les résultats sont les suivants: Sur une période de 4 semaines, il a été administré sur prescription médicale 2 262 médicaments à 624 enfants âgés de 4 jours à 16 ans dans 5 hôpitaux. Trente-neuf pour cent des médicaments prescrits l'ont été en dehors du cadre des indications autorisées. Les deux tiers des enfants (421, 67 %) se sont vus prescrire un médicament dépourvu d'AMM ou hors AMM pendant leur hospitalisation. Les catégories d'utilisation hors AMM les plus fréquentes concernaient la dose et la fréquence d'administration, puisqu'elles représentaient à elles seules plus de la moitié des utilisations hors AMM; venaient ensuite la forme du médicament et l'âge de l'enfant.

En pratique de ville, dans le cabinet du généraliste, le tableau diffère quelque peu de celui dépeint par les enquêtes en milieu hospitalier. Les prescriptions hors AMM y sont monnaie courante, tandis que l'emploi de médicaments sans AMM y est moins répandu qu'à l'hôpital. On peut observer un certain nombre de différences entre les enquêtes et entre les pays (33 % de prescriptions sans AMM et hors AMM en France, *versus* respectivement 15 % et 22 % au Royaume-Uni⁷).

La tolérance des médicaments chez l'enfant

La dysplasie dentaire imputable à la tétracycline ou la mort du nouveau-né secondaire au syndrome gris induit par le chloramphénicol sont autant d'exemples historiques d'effets indésirables dus à l'absence de données pédiatriques.

Plus récemment, on a attribué la différence significative constatée entre le taux d'hospitalisation des adultes et celui des enfants à la plus forte proportion d'utilisation non autorisée ou de mauvais usage de traitements médicamenteux chez l'enfant⁸. De même, la FDA a examiné les taux d'hospitalisation pour 5 maladies graves (asthme, Sida, cancer, pneumonie et infections rénales)⁹. Dans chaque cas, les taux d'hospitalisation se sont avérés plus élevés chez l'enfant que chez l'adulte.

Si pour tous les médicaments utilisés en pédiatrie on dispose d'un maximum de données sur les réactions médicamenteuses indésirables (RMI), tel n'est pas le cas lorsqu'il s'agit des réactions associées à une utilisation hors AMM ou sans AMM¹⁰. Toutefois, une étude récente a suggéré que les médicaments employés dans un contexte non autorisé ou hors AMM puissent exposer à un plus grand risque de RMI que les molécules dont l'utilisation est conforme à l'AMM¹¹.

Les formes pédiatriques disponibles

De nombreux médicaments utilisés chez le nourrisson et l'enfant ne sont pas commercialisés sous une forme satisfaisante, comme par exemple une formulation liquide adaptée¹². Divers éléments sont responsables de cette carence, notamment les difficultés que pose le développement de formules à usage pédiatrique. La récente publication des résultats d'une enquête européenne portant sur la dispensation extemporanée et les pratiques d'injection en pédiatrie a souligné la nécessité de formulations à usage pédiatrique¹³.

Des formules à usage pédiatrique sont indispensables pour les raisons suivantes:

- la plupart des enfants de moins de 6 ans (et de nombreux enfants plus âgés) sont dans l'incapacité d'avaler des comprimés,



- l'aspect, l'odeur et le goût du médicament peuvent largement compromettre l'observance,
- l'enfant ne possède pas la coordination nécessaire pour utiliser certains dispositifs comme le font les adultes, p. ex. les inhalateurs à poudre sèche, et
- la masse musculaire de l'enfant étant peu développée, les injections intramusculaires peuvent se révéler très douloureuses.

L'absence de formulations pédiatriques adaptées est l'une des principales raisons qui conduisent à l'utilisation des médicaments hors AMM chez l'enfant¹⁴.

Les besoins névralgiques

La demande en produits pédiatriques satisfaisants se fait tout particulièrement sentir dans des pathologies telles que le Sida et le cancer – mais ce n'est là bien sûr qu'un exemple parmi d'autres des besoins de la population pédiatrique.

Le développement de médicaments susceptibles de traiter l'infection à VIH est à l'évidence de la plus haute importance, et doit être considéré à la lumière des données épidémiologiques.



- Fin 2002, 42 millions de personnes étaient infectées par le VIH; on estime à 3,2 millions le nombre d'enfants de moins de 15 ans porteurs du VIH dans le monde.
- On estime à 800 000 le nombre total de nouveaux cas d'infection à VIH parmi les moins de 15 ans dans le monde entier pour la seule année 2002.
- Plus d'un demi-million d'enfants (610 000) sont morts du Sida en 2002.
- En l'an 2000, on comptait dans le monde 21,8 millions de malades morts du Sida, dont 4,3 millions d'enfants.

Poursuivre l'effort de développement de nouvelles molécules et des thérapeutiques existantes pour combattre l'infection à VIH en pédiatrie doit être une priorité.

Le cancer est un autre domaine crucial où des traitements médicamenteux adaptés font défaut.

L'incidence du cancer chez l'enfant et l'adolescent se situe entre 10 et 15 cas pour 100 000, ce qui représente chaque année environ 1 800 nouveaux cas en France et 12 000 nouveaux cas en Europe. Les malignités diagnostiquées avant l'âge de 19 ans correspondent à 1 % de l'ensemble des cancers qui affectent l'être humain. Plus de 60 affections malignes différentes peuvent se développer chez l'enfant, 70 % d'entre elles sous la forme de tumeurs solides et 30 % sous forme de leucémies, ces dernières étant les

plus fréquentes (30 %), suivies par les tumeurs cérébrales (20 %), les lymphomes (11 %), les neuroblastomes (8 %) et les sarcomes osseux (5 %) et des tissus mous (7 %). Dans l'Union européenne, la prévalence de chacune de ces affections est inférieure à 1 pour 2 000¹⁵.

Ces trente dernières années, le traitement des cancers de l'enfant a considérablement progressé. Dans un environnement favorable, les protocoles thérapeutiques actuels (chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie) s'accompagnent de taux de guérison supérieurs à 70 %. Cependant, certaines tumeurs métastatiques (neuroblastome, sarcomes osseux et des tissus mous) ou cérébrales (médulloblastome, épéndymome et tumeurs gliales) sont associées à des taux de guérison inférieurs à 50 %. De nouveaux traitements sont manifestement indispensables.

Ainsi, on estime que les thérapies existantes sont dans l'incapacité de guérir près d'un enfant sur trois. Chaque année en Europe, le cancer est responsable du décès d'environ 3 800 enfants et adolescents (de moins de 19 ans). Le développement de nouvelles thérapeutiques est l'un des principaux objectifs qu'entend poursuivre l'oncologie pédiatrique dans les dix années à venir, avec la volonté d'augmenter les taux de guérison tout en réduisant la toxicité des traitements.

La thérapeutique pédiatrique aujourd'hui – conclusions

Il est manifeste qu'aujourd'hui de nombreux médicaments employés en thérapeutique pédiatrique ne sont pas destinés à être utilisés chez l'enfant et n'ont donc pas reçu l'AMM correspondante, ou sont prescrits hors du cadre des indications autorisées.

La priorité absolue en pédiatrie est donc une information adéquate sur les médicaments utilisés chez l'enfant: les enfants présentent des caractéristiques qui varient avec l'âge et il est indispensable que la forme galénique d'un médicament à usage pédiatrique soit adaptée à ces caractéristiques de manière à garantir une administration aisée et sûre. C'est pourquoi, compte tenu du fait qu'un enfant n'est pas «un adulte en miniature» et ne réagit donc pas de la même manière aux médicaments, des essais cliniques s'imposent. Cette recherche clinique, qui a pour but de fournir des informations utiles (rapport risques/bénéfices, posologie) aux autorités réglementaires et, en bout de chaîne, aux médecins prescripteurs, doit être conduite dans le respect des principes scientifiques et éthiques les plus stricts.

Le développement clinique est par conséquent essentiel en pédiatrie, afin que les enfants puissent bénéficier de traitements efficaces, adaptés à leur poids corporel et à leur âge. Ainsi, non seulement la thérapeutique pédiatrique gagnera en efficacité, mais les risques de réactions indésirables s'en trouveront réduits.

Les obstacles à la recherche pédiatrique

L'opinion du public sur la recherche clinique chez l'enfant a évolué ces dernières années. Les bénéfices potentiels non négligeables des nouveaux médicaments capables de préserver et d'améliorer la qualité de vie sont dorénavant clairement perçus, et il est admis que priver longtemps et inutilement les enfants de traitements innovants et efficaces est contraire à l'éthique.

En outre, nul n'ignore que dans la situation actuelle, lorsque le corps médical est amené à utiliser des médicaments pour lesquels il ne dispose d'aucune information sur leurs effets chez l'enfant ou dans la tranche d'âge concernée, il se trouve contraint à la prescription sous leur responsabilité individuelle et hors AMM, ce qui n'est pas non plus sans implications éthiques.

Personne ne nie que des études cliniques sont primordiales, et à la volonté de protéger l'enfant des essais inutiles s'oppose de plus en plus la nécessité de mener chez celui-ci les essais cliniques indispensables. Cette recherche s'effectuera dans le respect le plus strict de règles officielles établies à l'échelon de l'Union européenne.

Dans sa résolution de décembre 2000, le Conseil «Santé» de l'Union européenne a souligné que: *«en ce qui concerne leur traitement, les enfants présentent des caractéristiques qui varient avec leur âge et qui ne permettent pas dans la plupart des cas de les assimiler à des adultes. En particulier,*

Les enfants ne sont pas des adultes en miniature

D'une part, les enfants ont sur le plan médical des besoins spécifiques qui nécessitent le développement de médicaments conçus spécialement pour eux. D'autre part, il est indispensable d'adapter les molécules développées pour l'adulte avant de les administrer à l'enfant.

Au cours de son développement, l'enfant franchit différentes étapes qui impliquent des variations du poids, de la surface corporelle, de la physiologie, des fonctions rénale et hépatique, ou encore des fonctions cognitives et immunitaires. Ces changements influent sur l'impact potentiel des médicaments sur l'enfant (p. ex. aspects pharmacocinétiques/pharmacodynamiques). Il est donc nécessaire de mener des essais cliniques dans cette population spécifique, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments.



un médicament administré à l'enfant présente des spécificités en termes de pharmacocinétique, d'efficacité et d'effets indésirables. De plus, un médicament destiné à l'enfant nécessite une présentation pharmaceutique adaptée, assurant une administration facile et sûre”.

Produire des médicaments évalués spécifiquement pour un usage pédiatrique et dont la forme et la posologie sont adaptées à la population cible n'est pas sans soulever des difficultés, tant au niveau du développement galénique qu'à celui des essais cliniques. La recherche chez l'enfant représente un véritable défi aux plans scientifique, technique, pratique et éthique¹⁶, qui comporte pour le promoteur des études une prise de risque supplémentaire.

Les problèmes propres à la recherche pédiatrique sont exposés en détail dans la ligne directrice adoptée par l'ICH relative à la recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique (ICH, thème E11)¹⁷, et certains d'entre eux sont résumés ci-après:



Quand lancer un programme de développement pédiatrique?

Le choix du moment opportun pour lancer un programme de développement pédiatrique est difficile. Il dépend en effet de nombreux facteurs, à savoir le type de médicament, la nature de la pathologie, les problèmes de tolérance, et enfin l'efficacité et la tolérance des options thérapeutiques de remplacement chez l'enfant. La réalisation d'essais cliniques en pédiatrie n'est pas nécessairement de circonstance pendant que se décide l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments destinés essentiellement à une utilisation chez l'adulte et dont l'activité chez l'enfant reste à déterminer. Ceci soulève également la question de la conduite d'essais cliniques chez l'enfant avant même de bien connaître le profil de tolérance du médicament en question.

Les formules à usage pédiatrique

Il est indispensable de développer des formules à usage pédiatrique spécifiques pour permettre une administration précise et faciliter l'utilisation du médicament et pour améliorer l'observance du traitement par les patients. Comme l'indique la ligne directrice adoptée par l'ICH¹⁸:

- *“Dans le cas de l'administration par voie orale, l'acceptabilité de différents types de formulations, de saveurs et de couleurs peut varier d'une région à l'autre. Plusieurs formulations, comme des liquides, des suspensions et des comprimés à croquer, peuvent être nécessaires ou souhaitables pour les patients pédiatriques de différents âges. Il peut également être nécessaire d'offrir ces diverses formulations à différentes concentrations.»* Le développement de tels produits peut s'avérer difficile et le risque d'échec est élevé (par exemple: l'impossibilité de masquer l'amertume d'un produit, l'instabilité d'une solution après reconstitution, etc.). Qui dit formulations acceptables, dit également dispositif d'administration adapté et sûr dont la fabrication peut poser des problèmes.
- *“Quant aux formulations injectables, on doit trouver des concentrations appropriées de médicaments permettant une administration exacte et sûre de la dose. Dans le cas des produits médicinaux présentés en flacons à usage unique, il faut envisager la mise au point de flacons à dose unique adaptés à la dose.”*
- *“La toxicité de certains excipients peut varier d'un groupe d'âge à l'autre chez les enfants ainsi qu'entre les populations pédiatrique et adulte ; par exemple, l'alcool benzylique est toxique chez le nouveau-né prématuré. Selon la nature du principe actif et des excipients, l'utilisation appropriée du produit médicamenteux chez le nouveau-né pourra nécessiter une nouvelle formulation ou des renseignements appropriés concernant la dilution d'une formulation existante. [...]”*

Les études pharmacocinétiques

La réalisation d'études pharmacocinétiques chez l'enfant est souvent source de problèmes. Dans cette population, ces études sont généralement conduites chez des patients ayant développé la maladie. Ceci peut avoir pour effet de générer une variabilité inter-patients supérieure à celle observée chez des volontaires en bonne santé. Il se peut également que le consentement éclairé des parents soit plus difficile à obtenir. Les études pharmacocinétiques menées chez l'enfant demandent en outre que soient prises en compte diverses considérations d'ordre pratique.

Par exemple, la volume de sang prélevé doit être minimisé, ce qui représente un défi tant au plan de la technique qu'à celui de la méthodologie. La ligne directrice élaborée par l'ICH énumère les diverses stratégies que l'on peut adopter à cette fin:

- utiliser des techniques de dosage sensibles pour les molécules-mères et les métabolites, afin de diminuer le volume de sang nécessaire pour chaque échantillon,
- recourir à des laboratoires experts dans la manipulation de faibles volumes de sang,
- chaque fois que possible, faire coïncider la collecte des échantillons destinés à l'analyse pharmacocinétique avec les prélèvements de sang prévus dans le cadre des examens biologiques de routine,
- utiliser des cathéters à demeure (avec anesthésie locale à l'introduction des cathéters IV), et
- utiliser les données pharmacocinétiques de la population étudiée afin de limiter le nombre d'échantillons à recueillir auprès de chaque patient.

En outre, l'évaluation de la pharmacocinétique exige le développement de méthodes non invasives, ou peu invasives, (salive, urine ...).

Les études d'efficacité et de tolérance

- Comme le soulignent les lignes directrices de l'ICH, lorsque des études d'efficacité s'avèrent nécessaires, il peut être utile de développer, valider et utiliser des critères d'évaluation différents pour chaque sous-groupe d'âge et de niveau de développement. L'évaluation de symptômes subjectifs tels que la douleur nécessite l'utilisation d'instruments de mesure adaptés aux différentes tranches d'âge composant la population des patients.
- Chez l'enfant, le profil des événements indésirables peut se révéler différent: certains effets indésirables et certaines des interactions médicamenteuses qui se manifestent chez les patients pédiatriques peuvent fort bien ne pas être identifiés lors des études conduites chez l'adulte. En outre, le processus dynamique de la croissance et du développement peut ne pas laisser apparaître un effet indésirable (à court terme), et ne survenir qu'à un stade ultérieur de la croissance et de la maturation de l'enfant. Des études de suivi à long terme peuvent être nécessaires (p. ex. en cas de cancer, plus de 2 enfants cancéreux sur 3 survivant alors sans maladie et devenant des adultes actifs) pour déterminer les effets éventuels sur la maturation et le développement du squelette, du comportement, et au niveau cognitif et sexuel, et pour détecter les signes de cardiotoxicité, les séquelles rénales ou les métastases.

La classification des populations pédiatriques en fonction de l'âge

Dans la majorité des développements sur une population pédiatrique, les essais cliniques portent sur plusieurs tranches d'âge¹⁹.

Le prématuré

L'étude de médicaments destinés à cette population représente un défi particulier compte tenu du spectre spécifique des pathologies qui l'affectent, de la rapidité du développement des fonctions organiques et des différences entre celles-ci (y compris dans ce sous-groupe), de la singularité de la réponse individuelle au traitement et de la nécessité de formuler les médicaments de sorte qu'ils puissent être administrés en toute sécurité en dépit de la petite taille de ces enfants.

Le nouveau-né à terme (de 0 à 27 jours)

Cette population est plus mature que les prématurés, mais les volumes de distribution des médicaments peuvent se révéler différents de ceux calculés pour les patients pédiatriques



plus âgés, sans oublier que la barrière hémato-encéphalique n'est pas arrivée à complète maturité. En outre, l'absorption orale peut être moins facilement prévisible que chez l'enfant plus âgé et les mécanismes de clairance hépatique et rénale sont immatures et évoluent rapidement.

Le nourrisson et le petit enfant (de 28 jours à 23 mois)

Cette période est caractérisée par la rapidité du développement mental, physique et immunitaire. L'élimination des médicaments peut se faire à une vitesse supérieure à celle observée chez l'adulte. Le développement ne s'effectuant pas au même rythme chez tous les enfants, la variabilité de la réponse au traitement peut être considérable, même à âge égal.

L'enfant (de 2 à 11 ans)

Compte tenu de la variation et la variabilité remarquables du développement dans cette tranche d'âge, le recrutement des patients doit s'effectuer de manière à assurer la représentation de tous les âges entrant dans cette catégorie. L'apparition de la puberté, elle-même extrêmement variable, est annonciatrice d'une période d'accélération de la croissance et de bouleversements susceptibles de modifier la réponse au médicament et les doses nécessaires.

L'adolescent (de 12 à 16/18 ans)

À l'âge de la maturation sexuelle, les médicaments peuvent interférer avec l'action des hormones sexuelles et freiner le développement. Cette période est aussi celle où la croissance demeure rapide et où le développement neurocognitif se poursuit. Ce groupe de jeunes adultes recherchant un équilibre entre indépendance et responsabilité, leur empressement (ou plutôt le peu d'empressement) qu'ils montrent à prendre un traitement pourtant indispensable devient un vrai problème. Perfectionner ou développer des médicaments afin qu'ils aient de meilleures chances d'être pris conformément aux instructions du médecin est un défi de plus à relever.



Les aspects éthiques

La population pédiatrique constitue un sous-groupe vulnérable. L'obligation d'agir dans l'intérêt de l'enfant nécessite que celui-ci soit préservé des risques potentiels que comporte la recherche – et l'on se trouve alors confronté à un dilemme, à savoir peser les risques associés à la recherche et ceux qu'implique la prescription de médicaments qui n'ont fait l'objet d'aucune étude dans la population pédiatrique d'intérêt. Les essais cliniques menés chez l'enfant doivent être valides sur le double plan scientifique et éthique, tout en garantissant un faible rapport risques/bénéfices et en se conformant aux normes en vigueur, notamment à celles plus particulièrement applicables aux populations pédiatriques²⁰.

Le comité d'éthique joue un rôle crucial dans la protection des personnes participant à la recherche biomédicale. S'agissant de la protection d'enfants participant à des essais cliniques, les membres du comité doivent posséder l'expertise nécessaire en matière de pédiatrie.

Un patient pédiatrique est légalement incapable de donner un consentement éclairé. Le consentement éclairé doit être recueilli auprès des parents/représentants légaux et, en fonction de l'âge de l'enfant, celui-ci peut également être amené à formuler son assentiment ou son consentement (en fonction de son degré de compréhension et de son expérience). Lorsqu'il s'agit de communiquer des informations suffisantes, adéquates et intelligibles aux parents et, finalement, à l'enfant en attente de traitement, on peut s'interroger quant à la réelle capacité de ces personnes à exprimer un consentement véritablement éclairé. Ceci peut notamment se révéler problématique si ce consentement est sollicité en situation d'urgence, ou au moment où est porté à leur connaissance le diagnostic d'une maladie au pronostic particulièrement sombre (comme le cancer).

Minimiser le risque et la détresse

Tout doit être mis en oeuvre pour minimiser les risques auxquels se trouve exposé l'enfant participant à une étude clinique. À cette fin, les investigateurs conduisant l'étude doivent être spécialement formés et suffisamment qualifiés pour traiter les patients pédiatriques. Cette exigence vise également à minimiser la gêne et la détresse que pourrait éprouver le patient.



Les protocoles et les recherches doivent être spécifiquement conçus pour une population pédiatrique – et ne pas se limiter à une refonte de protocoles s’adressant à une population adulte. Conformément aux directives de l’ICH, dans cette perspective il convient d’accorder une attention particulière à différents aspects d’ordre pratique, comme la conduite des études dans un cadre familial et un environnement physique adapté dans lesquels l’enfant trouvera un mobilier, un matériel ludique, des activités et une alimentation adaptés à la tranche d’âge considérée.

Les aspects financiers

Le coût est très variable, car il dépend de la nature de la pathologie, de l’ampleur du programme de recherche à mettre en œuvre et de la durée des essais. En règle générale, le coût direct par patient est comparable à celui des essais menés chez l’adulte. Cependant, le coût indirect peut se révéler très supérieur en raison des difficultés d’exécution des études nécessaires, déjà soulignées plus haut. Le prix de revient des formes galéniques pédiatriques, développées spécialement pour les différentes tranches d’âge, est élevé. Toutefois, ce n’est pas tant le coût de la recherche en pédiatrie, mais plutôt le plus haut degré de risque et de difficulté associé à la conduite de telles études chez l’enfant qui constitue le principal obstacle.

Les obstacles à la recherche pédiatrique - conclusions

Le développement de médicaments spécialement adaptés à l’enfant, avec posologie et formules appropriées, nécessite la plupart du temps la conduite d’études spécifiques approfondies. Quoiqu’il en soit, celles-ci sont nécessaires dans les nombreux cas où il est impossible d’extrapoler la tolérance et l’efficacité chez l’enfant à partir des données collectées au cours des essais menés dans la population adulte. Elles sont encore plus indispensables si l’on considère la nécessité de déterminer la posologie adéquate pour chaque tranche d’âge (afin d’éviter tout «sous-traitement» ou «sur-traitement»). Comme l’affirme fréquemment la communauté scientifique: «les enfants ne sont pas des adultes en miniature».

Malgré les difficultés pratiques auxquelles sont confrontés les promoteurs et les chercheurs dans la conduite d’études chez l’enfant (p. ex. partir du petit nombre d’enfants porteurs d’une maladie donnée, ou encore recruter ces patients), celles-ci sont néanmoins la clé de l’élaboration et de l’amélioration de la thérapeutique pédiatrique.

Des défis pour tous, en particulier pour les entreprises du médicament

Les entreprises du médicament en Europe s'emploient déjà activement à améliorer les traitements médicamenteux pour les enfants de tous âges.

Toutefois, les obstacles déjà évoqués, auxquels s'ajoutent les contraintes liées à la gestion des ressources, ainsi que les risques encourus par le promoteur en raison de facteurs tels que la responsabilité qui découle de la conduite d'études chez l'enfant, n'incitent pas à entreprendre un programme de recherche dans les indications pédiatriques²¹.

Les principaux éléments proposés par la Commission incluent:

- création d'un organe dédié aux aspects scientifiques et réglementaires pédiatriques au sein de l'Agence européenne du médicament
- création du "paediatric investigation plan" ou plans d'investigation pédiatrique
- un cadre et des obligations réglementaires
- des modèles incitatifs sous forme de protection de la propriété industrielle (PI) lorsque les données pédiatriques portent sur des médicaments qui sont toujours sous telle protection
- des autorisations de mise sur le marché spécifiques lorsqu'une utilisation pédiatrique est identifiée pour un médicament déjà sur le marché et sans protection
- création d'un mécanisme de financement de la recherche axée sur la pédiatrie portant sur des médicaments ne tombant plus sous protection de la PI
- création d'un réseau pan-européen de pédiatres spécialisés en recherche clinique chez l'enfant
- des moyens de communication permettant l'accès à l'information sur les développements pédiatriques et leur exploitation, incluant bases de données

Il est temps pour l'Europe d'apporter une contribution substantielle à ce mouvement qui, dans le monde entier, semble vouloir permettre aux enfants de bénéficier de médicaments mieux adaptés et plus efficaces. Pour ce faire, les activités scientifiques et de recherche conduites par les universités et l'industrie européennes doivent être soutenues et encouragées adéquatement.

La nécessité de mesures plus efficaces a déjà été soulignée par le Conseil «Santé» de l'Union européenne dans sa résolution de décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques, et réitérée en décembre 2003²².

Ce besoin a de nouveau été évoqué dans le cadre du groupe de haut niveau de l'innovation et de la diffusion des médicaments (G-10) qui, en mai 2002, a recommandé que la Commission et les Etats membres mettent en place une stratégie efficace en termes d'incitations à la recherche et de soutien du développement et de la commercialisation de médicaments orphelins et pédiatriques²³.

La Commission européenne a travaillé à l'élaboration d'une proposition de réglementation sur les médicaments pédiatriques (voir l'encadré).

Les entreprises du médicament accueillent favorablement la mise en place de mesures communautaires adaptées au marché et au système réglementaire

pharmaceutiques européens. Toutefois, elles s'avouent préoccupées par les retards supplémentaires dans la concrétisation de cette initiative. A mesure que le temps s'écoule, des occasions de développer de nouveaux médicaments passent et les enfants se trouvent privés de thérapeutiques plus adaptées.

Conclusions

Permettre aux enfants européens d'avoir accès à des médicaments plus efficaces et mieux adaptés, afin d'améliorer leur santé et leur bien-être, doit être un objectif prioritaire commun à tous les États membres.

Les instances gouvernementales, la communauté scientifique, les professionnels de santé, les patients et leur famille, ainsi que l'industrie, sont conscients des problèmes actuels et tous s'accordent à reconnaître qu'il est urgent de trouver une solution.

Les entreprises du médicament croient fermement qu'il est impératif de mettre en oeuvre des mesures qui donneront aux activités de recherche et développement pédiatriques en Europe l'impulsion nécessaire.

- 1 On estime que plus de 50 % [des médicaments utilisés chez l'enfant], en particulier en médecine spécialisée, n'ont jamais été réellement évalués dans la perspective d'un usage pédiatrique. Commission européenne, Direction générale «Entreprise», «Document de consultation sur les médicaments pédiatriques: 'Better Medicines for Children - Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products'» (Bruxelles, 28 février 2002).
- 2 L'utilisation hors AMM renvoie aux médicaments utilisés dans une indication, dans une tranche d'âge, à une posologie, selon une voie d'administration hors du cadre des termes de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit Sutcliffe, A G, «Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain», *BMJ* 2003; 326: 64-65.
- 3 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Use of «off-label» and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit.» - *Lancet* 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. «Unlicensed drug use in children in the UK» - *Paediatric Perinat Drug Ther* 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study» - *BMJ* 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. «Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study» - *Acta Paediatrica* 1999; 88: 965-968; Conroy S, McIntyre J, Choonara I. «Unlicensed and off label drug use in the neonate.» - *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142-F145; Conroy S et al «Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries.» - *British Medical Journal* 2000, 320: 79-82; Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. «Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice» - *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501; Wilton LV, Pearce G, Mann RD «The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice.» - *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1999; 8: 537-545; Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G et al. «Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians» - *Arch Dis Child* 2000; 85: 502-505; Martin R et al «Unlicensed and off label drug use for paediatrics patients» - *Letter to the British Medical Journal*, July 1998, 317, 204.
- 4 Nahata MC «Paediatric drug formulations: a rate limiting step» – *Paediatrics* 1999, 104: 607-609.
- 5 Conroy S, McIntyre J, Choonara I. «Unlicensed and off label drug use in the neonate.» - *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F142-F145; Conroy S et al «Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries.» - *British Medical Journal* 2000, 320: 79-82.
- 6 Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G et al. «Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians» - *Arch Dis Child* 2000; 85: 502-505.
- 7 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. «Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice» - *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501; Wilton LV, Pearce G, Mann RD «The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice.» - *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1999; 8: 537-545.
- 8 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Use of «off-label» and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit.» - *Lancet* 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. «Unlicensed drug use in children in the UK» - *Paediatric Perinat Drug Ther* 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study» - *BMJ* 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. «Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study» - *Acta Paediatrica* 1999; 88: 965-968.
- 9 The Pediatric Exclusivity Provision - January 2001 Status Report to Congress - Department of Health and Human Services - US Food and Drug Administration: 14
- 10 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. «Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice» - *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
- 11 Wilton LV, Pearce G, Mann RD «The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice.» - *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1999; 8: 537-545.
- 12 Nahata MC «Paediatric drug formulations: a rate limiting step» – *Paediatrics* 1999, 104: 607-609.
- 13 Mc Intyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. «Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice» - *Arch Dis Child* 2000; 83: 498-501.
- 14 Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Use of «off-label» and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit.» - *Lancet* 1996; 347: 549-550; Turner S, Nunn AJ, Choonara I. «Unlicensed drug use in children in the UK» - *Paediatric Perinat Drug Ther* 1997; 1: 52-55; Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. «Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study» - *BMJ* 1998; 316: 343-345; Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. «Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study» - *Acta Paediatrica* 1999; 88: 965-968.
- 15 Vassal G. – document interne – juin 2001.
- 16 As reiterated in Sutcliffe, A G, «Testing new pharmaceutical products in children – A positive step, but ethical concerns remain», *BMJ* 2003; 326: 64-65.
- 17 La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des médicaments à usage humain – Directive tripartite harmonisée sur la recherche clinique de médicaments dans la population pédiatrique (ICH, thème E11) est disponible à: <http://www.ich.org>
- 18 Ligne directrice sur la recherche clinique de médicaments dans la population pédiatrique (ICH, thème E11), p. 3.
- 19 Remarque: la classification selon l'âge adoptée en Europe est différente de celle généralement retenue aux États-Unis.
- 20 Exemple de règles régissant les aspects éthiques et méthodologiques des essais cliniques chez l'enfant définies par les institutions européennes: Note d'orientation relative à la recherche clinique sur des produits médicinaux chez l'enfant (CPMP/ICH/2711/99 - adoptée en juillet 2001); Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain; L121, 1.5.2001, p34.
- 21 Ceci découle des résultats d'une étude visant à évaluer le nombre et les caractéristiques des médicaments homologués en Europe par l'EMA pour un usage pédiatrique par le biais de la procédure centralisée entre janvier 1995 et septembre 2001 – rapporté in: Ceci A, Felisi M, Catapano M et al, «Medicines for children licensed by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products», *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 495-500. Selon cette étude (extraits): Le pourcentage médian de médicaments autorisés pour un usage pédiatrique dans ce laps de temps est égal à 35 % de l'ensemble des médicaments disponibles dans le commerce. Seuls 16 médicaments ont été autorisés pour une utilisation chez l'enfant de moins de 2 ans (11 %), dix d'entre eux étant des vaccins. Trenteneuf médicaments ont été homologués sur la base d'au moins un essai clinique (27 essais de phase III, 6 de phase II, 6 de phase I), tandis que huit principes actifs ont été autorisés sans la moindre recherche pédiatrique. L'étude conclut qu'en vertu de la procédure centralisée, plusieurs principes actifs ont été autorisés pour un usage pédiatrique et qu'en conséquence des maladies graves et mettant en jeu le pronostic vital comme le Sida et le diabète sont dorénavant traitables. Cependant, le nombre de médicaments dédiés à l'enfant demeure faible (notamment dans des classes ATC aussi importantes que l'oncologie et la neurologie). Parallèlement, rare sont les médicaments qui font l'objet d'études spécifiques chez l'enfant.
- 22 Le Conseil a invité la Commission «à faire dans les meilleurs délais des propositions appropriées, sous forme d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien en matière de recherche clinique et de développement, en tenant compte des aspects éthiques des essais cliniques chez les enfants, pour que les nouveaux médicaments et les médicaments déjà commercialisés pour les enfants soient pleinement adaptés aux besoins spécifiques de cette partie de la population, et en tenant compte également des normes reconnues au niveau international en matière de protection des mineurs à l'égard de la recherche médicale scientifique». Résolution du Conseil relative aux médicaments pédiatriques, 14 décembre 2000, *Journal officiel des Communautés européennes*, C-17, p.1 (19/01/2001); en 2003, le Conseil a réitéré son invitation à la Commission à «présenter une série de mesures d'encouragement, réglementaires et autres mesures d'appui, afin de stimuler la mise au point et la commercialisation de médicaments pédiatriques». Union Européenne – Résolution du Conseil du 2 décembre 2003 Médicaments et santé publique: les défis - Priorité aux patients, 2 décembre 2003, *Journal officiel de l'Union européenne*, C-20, p.2 (24/01/2004).
- 23 G-10 Medicines - Groupe de haut niveau de l'innovation et de la diffusion des médicaments – Recommandations en vue d'une action (rapport), recommandation IX «Incitations à la recherche». Disponible à: <http://dg3.eudra.org/F3/g10/docs/G10-Medicines.pdf>

Nous remercions les membres du Groupe ad hoc «Pédiatrie» de l'EFPIA pour leur contribution à la version originale «Medicines for Children»

© EFPIA

Fédération européenne d'Associations
et d'Industries pharmaceutiques
Rue du Trône 108
Leopold Plaza Building
B-1050 Bruxelles, Belgique
Tél : + 32 2 626 2555
Fax : + 32 2 626 2566
Site Internet: www.efpia.org

Préparé par: Dr. Daniel Vasmant

Assisté par: Louis-Nicolas Fortin

Traduction préparée par la Direction
Communication de LEEM, supervisée
par le Dr. Jean-Marie Muschart (HCS)
Coordination: Marie-Claire Pickaert

Crédit photographique:

Aucune photographie publiée dans
cette brochure ne peut être utilisée
sans l'accord préalable de l'EFPIA.

En aucun cas leur utilisation
à des fins commerciales et/ou promo-
tionnelles ne pourra être autorisée.

Conception: Megaluna, Bruxelles

Impression: Arte-Print, Bruxelles

Des médicaments pour l'enfant est dif-
fusé à la condition qu'aucune partie de
la publication (photographies compri-
ses) ne soit reproduite ni résumée sans
l'accord préalable de l'EFPIA (Fédéra-
tion européenne d'Associations et
d'Industries pharmaceutiques).

Deuxième édition (mise à jour) -
août 2004