

Essais cliniques pédiatriques: un domaine en pleine évolution

Pietro Scalfaro, Lausanne

Die deutsche Fassung dieses Artikels wird folgen

Glossaire

FDA : Food and Drug Administration
EMA: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
CRO: Clinical Research Organisation
GCP: Good Clinical Practice

Introduction

A l'ère de la médecine fondée sur les preuves, il ne paraît plus défendable de traiter les enfants avec des thérapeutiques non étudiées de façon appropriée selon les normes en vigueur, en particulier quant à leur sécurité et leur efficacité. Ceci a d'autant plus d'importance qu'il s'agit d'une population en constante évolution du fait des changements et spécificités biopsychosociales propres à chaque âge. Pareille complexité ne trouve guère d'équivalent chez le patient adulte, pour lequel cependant bien plus de données sont en général disponibles. Afin de conduire un traitement chez l'enfant, le pédiatre est donc soit contraint d'extrapoler des données générées chez l'adulte, ou alors de patienter de nombreuses années après la mise sur la marché de nouveaux médicaments jusqu'à ce qu'une expérience préliminaire, venant en général des centres hospitaliers, puisse l'aider lors de l'introduction du nouveau traitement chez ses patients.

Si l'on considère à titre d'exemple, la situation américaine, on constate que pour 2000 produits enregistrés et autorisés pour l'utilisation chez des patients adultes, environ 80% ne présentent pas d'information spécifique aux enfants. Cet état de fait reflète souvent tout simplement l'absence d'essais pédiatriques conduits selon les normes de qualité (bonnes pratiques cliniques, Good Clinical Practice GCP). Ces résultats sont indispensables afin que l'autorité compétente (FDA) puisse donner une approbation pour

la mise sur le marché d'un médicament dans une indication pédiatrique. Il existe bien entendu les essais conduits par des investigateurs particuliers, académiques ou non, et qui sont accessibles dans la littérature. Cependant du fait de l'absence d'intérêt des firmes pharmaceutiques, ces données n'ont pas été soumises aux autorités telle la FDA. Ce double standard entre le monde adulte et celui des enfants ne peut plus persister. Il y a presque 40 ans le problème avait déjà été identifié et le terme «orphelins thérapeutiques» fut créé¹⁾. Il décrit le fait que les enfants malades sont souvent des orphelins, lorsqu'il s'agit d'établir à qui revient la responsabilité de financer et conduire et enfin évaluer un traitement dans une indication pédiatrique pour ensuite faire valoir ces résultats devant la communauté scientifique et face aux autorités. Bien que les grands principes pour les essais pédiatriques puissent être acceptés par une grande partie des acteurs, ils cachent néanmoins une réalité très complexe avec des rôles et des tâches qui une fois explicités ou définis, risquent de faire apparaître des divergences, voir des intérêts contradictoires (Fig. 1). Les législations américaines et européennes ont beaucoup évolué ces dernières années. Aussi bien aux USA qu'en Europe la tendance est à vouloir imposer également chez l'enfant l'obligation d'évaluer tout nouveau médicament. Cette obligation qui vise l'industrie pharmaceutique, afin qu'elle mène des essais aussi chez les enfants, peut bien entendu cacher bien des risques, alors même que l'intention originale était de promouvoir les intérêts des enfants. Les divers cas très médiatisés des derniers mois n'en sont que des exemples les plus parlants (le biais de publication sur les inhibiteurs de la reprise de la sérotonine dans le traitement de la dépression de l'adolescent illustre ce risque).

Cet article vise à donner un aperçu de la situation actuelle et des implications futures. Les essais cliniques pédiatriques sont bien établis pour certaines maladies (comme en oncologie) et à leurs débuts dans d'autres.

Dans tous les domaines les intervenants se voient confrontés à une multitude d'aspects qui sont d'ordre éthique, légal et scientifique, pour ne mentionner que les plus émergents. Le pédiatre peut et doit jouer un rôle central dans ce débat, auquel toutes les personnes prodiguant des soins aux enfants vont, espérons-le, participer.

Bref survol historique des essais cliniques

Au cours du siècle passé on a assisté à un vaste changement sur la façon avec laquelle des nouveaux traitements sont reconnus pour l'usage pédiatrique, tant en termes d'efficacité que de toxicité. On en obtient une idée lorsqu'on lit le récit passionnant de William A. Silverman²⁾ sur un traitement empirique administré en 1944 aux enfants avec une poliomyélite aiguë et qui consistait à les envelopper dans des draps chauds et humides pour les soulager des spasmes musculaires, en passant par les grandes catastrophes comme celle de la thalidomide³⁾, pour arriver enfin au présent avec un foisonnement impressionnant de publications. Ainsi sur 492'000 articles reliés à des essais cliniques et cités dans PubMed, 21% environ (103'981) ont été indexées avec le mot-clé de l'âge pédiatrique (0-18 ans). Cependant 72'386 concernent les adolescents (âge 13-18 ans) qui souvent peuvent être assimilés à des adultes, pour ce qui est des questions liées à la pharmacocinétique ou à la pharmacodynamique, contrairement aux autres âges pédiatriques. D'une période d'optimisme démesuré avec un chemin trop court entre la découverte en laboratoire d'une nouvelle molécule et son utilisation chez le patient (l'introduction rapide de certains antibiotiques avec une recommandation d'usage pédiatrique en est un exemple) on est passé à la situation actuelle, où ce même chemin ne fait que s'allonger avec des normes de plus en plus exigeantes, associées à une lourdeur administrative et une méfiance grandissantes de l'opinion publique envers l'industrie pharmaceutique. On ne peut que souhaiter que cette véritable «révolution» des essais cliniques puisse bénéficier aux enfants malades.

Contexte actuel

Une étape importante vers l'amélioration des conditions d'essais cliniques fut la déclaration d'Helsinki qui, comme document offi-

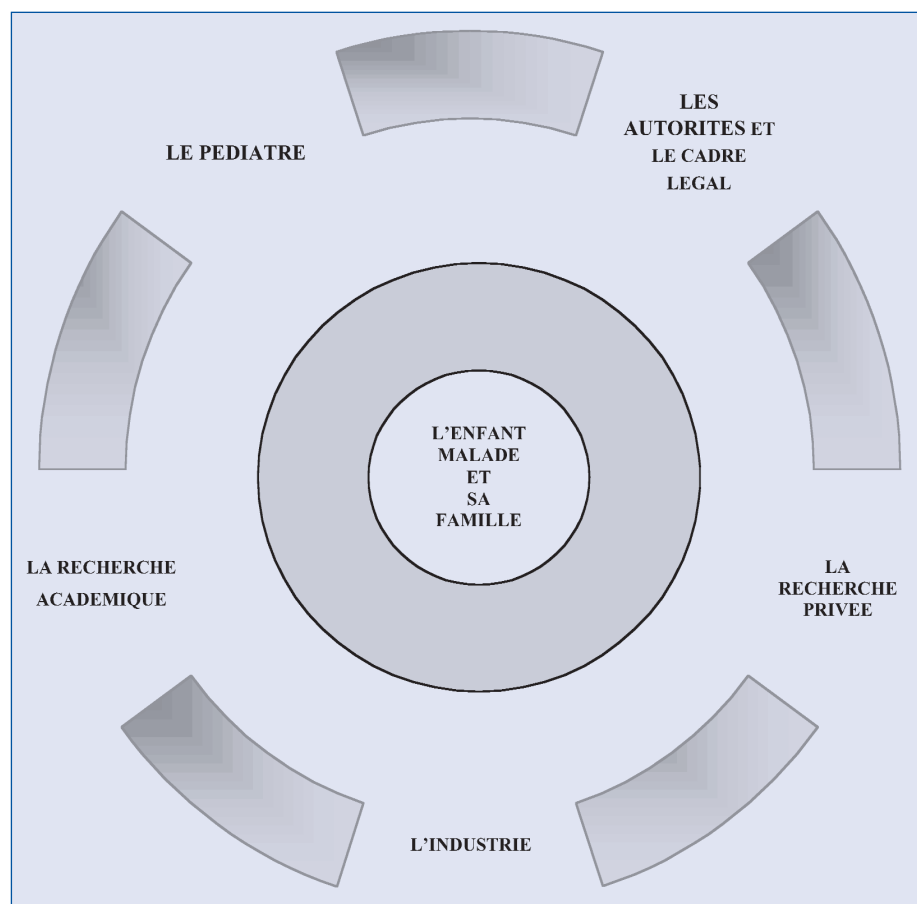


Figure 1: L'enfant malade au centre de multiples acteurs.

Une définition des rôles et intérêts des acteurs et leur convergence pourra contribuer à un progrès véritable dans la mise à disposition de nouvelles thérapies pour la prise en charge de l'enfant malade.

ciel de l'Association Médicale Mondiale adopté en 1964 et révisé plusieurs fois depuis, reste la référence en la matière⁴). La conduite des essais en vue d'un développement complet est un concept relativement récent et l'approche systématique et rigoureuse doit maintenant répondre aux normes de qualité, telles que définies par les bonnes pratiques cliniques⁵). Une non adhésion à ces normes, que ce soit par négligence ou volontairement et qu'elle soit imputable aux investigateurs ou au sponsor de l'étude, peut entraîner une invalidation des résultats. D'autre part alors même que nombreux essais se font selon ces critères de qualité, il reste des questions sur la transparence complète et l'interprétation des résultats. En témoignent les révélations récentes sur les coxibés et les antidépresseurs^{6), 7)}. Il n'est donc guère étonnant que malgré un cadre légal bien défini (en Suisse par la «Loi sur les produits thérapeutiques»⁸⁾) des compléments et précisions tels qu'élaborés par l'Académie Suisse des Sciences médicales et la FMH soient en consultation⁹⁾. Ces directives concernent les relations ent-

re le corps médical et les fournisseurs du marché de la santé. Dans le domaine de la recherche clinique elles visent à promouvoir l'objectivité, la qualité et la transparence, à éviter les dépendances et à gérer en connaissance de cause les conflits d'intérêts.

Vers une globalisation des essais cliniques

Dans un monde global les grandes sociétés pharmaceutiques ne sont pas liées à des pays particuliers. Le développement d'un nouveau médicament se planifie en effet à une échelle mondiale. Le pays dans lequel une étude est conduite n'est plus relevant, du moment qu'elle répond aux exigences légales et d'ICH et que les résultats peuvent être comparés entre les différents pays. Le choix du pays est le plus souvent fait sur des éléments fournis par des établissements de recherche privés (CRO) qui, mandatés par l'industrie pharmaceutique, peuvent réaliser de petites études de quelques dizaines de volontaires à des grandes études multicen-

triques recrutant de milliers de patients. C'est une industrie en soi qui s'est mise en place et s'est fortement développée au cours des dernières années. Elle présente un chiffre d'affaires de 7-8 milliard d'US\$, occupe des dizaines de milliers de médecins, infirmières et scientifiques. Il n'est guère étonnant que lorsqu'on prend en compte les dépenses moyennes pour un médicament enregistré avec succès qui atteignent plusieurs centaines de millions de US\$, le sponsor ne néglige pas les efforts pour optimiser le retour de ses investissements. Les CROs sont à priori indépendantes des sponsors et doivent répondre aux normes légales et ICH en place dans leur pays. Elles n'ont pas d'intérêt financier ou commercial direct avec un nouveau médicament à l'étude. Il existe une grande compétition entre ces sociétés et entre pays pour décrocher des contrats d'études. De ce fait de plus en plus souvent les essais cliniques sont «exportés» vers les pays avec un grand nombre de patients, avec des équipes qui travaillent aux normes GCP et qui permettent l'obtention de données scientifiquement solides, tout en coûtant un prix bien inférieur à celui des pays occidentaux. Ainsi de nombreux essais cliniques sont déjà réalisés dans les pays de l'Europe de l'Est, en Asie et en Amérique latine.

Rôle des agences réglementaires

Dans ce contexte général vient s'inscrire la tendance récente des autorités américaines (FDA) et européennes (EMA) qui veulent amener l'industrie pharmaceutique à inclure des essais pédiatriques dans leur plan de développement de tout nouveau médicament et ceci même avant de donner une autorisation de mise sur le marché¹⁰⁾. Une proposition de loi élaborée par la Commission Européenne est actuellement en consultation auprès du parlement européen et pourrait entrer en vigueur en 2006 déjà. Il n'est donc guère étonnant que les enfants malades soient en train de devenir une «cible» pour des essais cliniques avec toutes les questions non résolues que cela peut cacher. Entre les opposants à ce que les enfants ne soient pas réduits à des sujets d'expérimentation et les partisans qui y voient enfin une chance de sortir du statut d'orphelins thérapeutiques, le débat bat son plein^{11), 12)}. Reste que de nombreux essais sont menés. Rien que dans les dossiers soumis à la FDA suite à des demandes expressément formulées par cette agence, des données por-

tant sur 40'000 enfants ont été fournies. Aussi sur le site qui répertorie tous les essais cliniques conduits sur sol américain, on peut identifier 2059 études qui recrutent actuellement des enfants sur un total de 5777 d'essais pédiatriques enregistrés¹³⁾. Il n'y pas de base de données équivalente en Europe, bien que plusieurs pays, dont la Suisse, y songent.

Conclusion

Face à ses multiples aspects qui touchent l'enfant malade et les essais cliniques et au vu du contexte complexe et en pleine mutation, le pédiatre peut et doit jouer un rôle déterminant comme défenseur et promoteur des intérêts de ses malades. Les questions auxquelles il peut contribuer à trouver une réponse sont¹⁴⁾: Quelle est ma responsabilité dans ce domaine et comment protéger l'individu tout en contribuant à une amélioration des connaissances? Quelles actions faut-il entreprendre pour améliorer les connaissances sur les traitements destinés aux enfants malades? Quelle rôle peut jouer un pays ou une région européenne dans un monde de recherche clinique globalisée? Comment contribuer à mettre des priorités selon les besoins des malades et pour éviter de voir de plus en plus des études se concurrencer?

Correspondance:

Dr P. Scalfaro
Spécialiste FMH en pédiatrie
et médecine intensive
Av. Montgibert 24
1005 Lausanne
pscalfar@swiss-paediatrics.org

Références

- 1) Shirkey H. Therapeutic orphans. *J Pediatr* 1968; 72(1): 119-20.
- 2) Silverman WA. Medicine's dilemma at the end of the twentieth century. In: Silverman WA, ed. *Where's the Evidence*: Oxford Medical Publications; 1998.
- 3) Taussig HB. A study of the German outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *JAMA* 1962; 180: 1106-14.
- 4) Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale: Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964. (Accessed 2005, at www.wma.net/e/policy/b3.)
- 5) Guideline for Good Clinical Practice, International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (Accessed 2005, at www.ich.org.)
- 6) So A, de Goumoens P. [Do coxibs pose a cardiovascular risk?]. *Rev Med Suisse* 2005; 1(2): 168-70, 72.
- 7) Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004; 363(9418): 1341-5.
- 8) Confédération Suisse. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques). 15 décembre 2000.
- 9) Collaboration corps médical - industrie. Directives de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) et de la Fédération des Médecins Suisses (FMH). *Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri* 2005; 86(02): 115-21.
- 10) Proposal for a regulation on medicinal products for paediatric use and amending Council Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (presented by the Commission). 2005. (Accessed at pharmacos.eudra.org/F2/Paediatrics/docs)
- 11) Gill D. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 53-7.
- 12) Saint Raymond A, Brasseur D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(1): 45-51.
- 13) ClinicalTrials.gov offers up-to-date information for locating federally and privately supported clinical trials for a wide range of diseases and conditions. (Accessed 2005, at clinicaltrials.gov.)
- 14) European Forum for Good Clinical Practice. (Accessed 2005, at www.efgcp.org/.)