

**LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ  
L'ENFANT EN FRANCE**

*Rapport présenté par :*

*Le docteur Françoise LALANDE et Bernadette ROUSSILLE,*

*Membres de l'Inspection générale des affaires sociales*

*Rapport n° 2003 126  
Octobre 2003*

L'IGAS a été chargée par le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées de procéder à une analyse critique du dispositif des essais cliniques menés en France sur les mineurs de moins de 18 ans, qu'il s'agisse des essais de médicaments, de dispositifs médicaux, de cosmétiques ou de recherches à visée purement cognitive. Cette étude a été lancée à la suite de l'affaire de l'hôpital d'Avicenne et en raison des choix à faire en matière de politique du médicament pédiatrique. Elle devait également tenir compte du fait que le cadre juridique actuel de la recherche clinique (fondé sur la loi HURIET) devait être modifié en application de la nouvelle directive européenne.

Les rapporteurs ont rencontré des représentants de toutes les parties concernées (administrations, promoteurs industriels et institutionnels, investigateurs, associations d'usagers...), et se sont rendus dans divers sites d'expérimentation, afin d'appréhender au mieux le dispositif, de comprendre ses forces et ses faiblesses et d'émettre quelques recommandations.

\* \* \*

Les essais cliniques chez l'enfant (ECE) posent à la société une sorte de **dilemme** :

- depuis les atrocités nazies, le monde a pris conscience qu'il fallait protéger par la loi les mineurs de toute expérimentation abusive et limiter la recherche clinique chez l'enfant aux cas où elle ne peut être menée par aucun moyen (notamment par des extrapolations à partir de l'adulte), en faisant ainsi une activité *subsidaire* ;
- par ailleurs, les méthodes et les produits à visée diagnostique et thérapeutique utilisés chez l'enfant, et notamment les médicaments, ne sont pas toujours suffisamment testés ni *éprouvés*, pour limiter les risques qu'ils font courir, notamment à long terme, ni bien *adaptés dans leur forme galénique* aux enfants, ce qui suppose de conduire davantage de recherches pédiatriques.

Il est donc essentiel de trouver un équilibre entre ces deux objectifs de protection opposés.

### **I - Les positions des différents protagonistes reflètent ces exigences contradictoires.**

▶ ***L'industrie pharmaceutique***, confrontée à une baisse de sa rentabilité et à un certain ralentissement de l'innovation, cherche à explorer des marchés nouveaux sur des créneaux étroits, mais rentables et éthiquement acceptables, et les médicaments pédiatriques correspondent à ces critères.

▶ ***Les usagers et les associations de parents*** (et notamment d'enfants cancéreux) veulent une plus grande transparence pour accepter de laisser inclure leurs enfants dans les essais, voire pour faire valoir un droit à l'essai thérapeutique. D'autres associations, plus marginales, remettent en cause un système qui transforme leurs enfants en « cobayes ».

► **L'administration** (ministère de la santé et AFSSAPS, les deux autorités de tutelle) est accusée de multiplier les contraintes sur les promoteurs, alors qu'elle veut aussi promouvoir le médicament pédiatrique et limiter l'usage hors AMM des produits. La directive européenne sur les essais cliniques de médicament reflète cette attitude et vise à orienter les ECE dans le sens d'un meilleur rapport bénéfices/ risques et d'une plus grande transparence.

► **La recherche institutionnelle** (organismes de recherche, université, hôpitaux) a investi ce champ depuis, notamment, l'institution il y a dix ans du programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) : en hématologie ou oncologie, la recherche publique est devenue majoritaire. Toutefois, elle reste faible (la pédiatrie ne représente que 8,6 % des recherches financées), insuffisamment pourvue en professionnels dédiés à cette mission et menacée notamment par la réduction du temps médical à l'hôpital.

## **II - Il existe un contraste entre une organisation aux fondements solides et un fonctionnement insuffisamment performant, en décalage avec les besoins concrets des enfants.**

► Constituant un moyen privilégié de faire avancer la médecine, fondé sur des concepts bien définis, structuré par une méthodologie extrêmement rigoureuse et légitimé sur le plan éthique par un cadre juridique précis, le système des ECE apparaît comme une **construction solide** dont les contours sont clairs. Sur un total de 2081 essais cliniques, 222 ont été menés en 2002 chez les mineurs (126 essais de produits et de dispositifs médicaux, 96 essais cognitifs). En dix ans, le nombre des recherches cliniques chez l'enfant en France a augmenté de 7 % pour les essais de médicaments, et a été multiplié par plus de 6 pour les essais cognitifs, alors même que le nombre total des essais cliniques chez l'adulte régressait. La proportion d'essais promus par l'industrie pharmaceutique est de 76 % pour les essais de médicaments

**Ces chiffres relativisent quelques idées reçues** : certes les ECE ne représentent que 11 % du total des essais menés en France pour une population de moins de 18 ans qui regroupe 22 % de la population. Mais ce décalage s'explique en partie par les restrictions imposées par la législation et par la faible incidence de la maladie chez l'enfant, y compris dans des pathologies graves comme les cancers (1800 nouveaux cas par an). Les cancers font l'objet d'environ 15 % des ECE, beaucoup plus que leur part en terme de morbidité. Le pourcentage de promoteurs industriels dépasse celui de l'industrie pharmaceutique dans le secteur des adultes (73 %), alors même qu'il est convenu de déplorer, y compris au ministère de la santé, une faible implication des industriels dans le domaine des ECE

► **Cependant, l'objectif de protection des enfants n'est pas suffisamment atteint**, du fait des **carences du suivi** des ECE et de défauts de qualité. Si l'administration a une bonne connaissance des flux d'essais lancés chaque année, elle ne connaît pas en revanche le nombre des enfants qui y sont réellement soumis. Les chiffres, tout à fait incertains, pourraient recouvrir une fourchette de 20 000 à 80 000 mineurs. Le suivi des effets indésirables graves, ramené à chaque essai, est insuffisamment structuré et les contrôles sont trop rares.

Les "pertes en ligne" des ECE sont considérables. Environ un tiers des essais ne sont pas lancés, ne sont pas terminés ou sont effectués dans des délais qui dépassent largement ceux annoncés (jusqu'à 8, 10 ans). Dans un autre tiers des cas, et bien que l'essai ait été terminé, les résultats ne sont pas exploités ou ne donnent pas lieu à publication, notamment quand le résultat est négatif.

► Enfin *les essais cliniques n'ont pas nécessairement pour finalité de répondre aux besoins concrets des enfants.*

*La galénique*, en particulier pour les enfants petits, reste souvent inadéquate. De ce fait, les pharmacies hospitalières consacrent une partie importante de leur activité à préparer des médicaments pédiatriques de manière à répondre à la demande des médecins hospitaliers.

Par ailleurs, le système s'est construit de façon à *favoriser davantage l'innovation en soi que l'efficacité ou la couverture des besoins non couverts*. Le cas de l'oncopédiatrie démontre pourtant que l'on peut obtenir des progrès considérables en utilisant mieux les molécules existantes. L'organisation d'études multicentriques a contribué à faire passer le taux de guérison des enfants atteints de cancer, d'un taux de 25 à 30 % dans les années 70 à plus de 75 % en l'an 2000. Ces succès ont été essentiellement obtenus en utilisant mieux des produits qui étaient connus depuis plusieurs dizaines d'années.

Enfin, un grand nombre de pédiatres plaident pour la réalisation d'études permettant de *suivre au long cours des mineurs* ayant reçu des médicaments et notamment :

- les enfants prématurés et les nouveaux-nés traités en réanimation ;
- les enfants de moins de 3 ans traités par des produits agissant sur le système nerveux central ;
- les enfants ayant reçu des traitements actifs sur la croissance ;
- les enfants atteints de cancers et traités par chimiothérapie et radiothérapie.

### **III - L'IGAS formule un certain nombre de propositions, pour remédier à ces insuffisances, tout en préservant l'équilibre du système :**

► *protéger mieux les enfants, en diminuant les essais inutiles et les risques des essais*

- Il est nécessaire qu'avant leur lancement, les essais fassent l'objet *d'un filtrage rigoureux* par les autorités administratives sur le plan de leur pertinence, de leur faisabilité et de l'absence de redondance avec d'autres expériences biomédicales. Ils seront aidés en cela par une banque de données européennes dont la mise en place est prévue par la directive. Celle-ci devrait permettre, par ailleurs, un suivi précis et soigneux des effets indésirables graves et inattendus.
- *Un certain nombre d'essais pourraient être évités* par une appréciation préalable réaliste des possibilités d'inclusion et par un effort, en amont, pour exploiter toutes les données sur l'adulte par la technique des méta-analyses et de la modélisation du passage de l'adulte à l'enfant. Les études les plus utiles, car les plus spécifiques à l'enfant, portent sur la pharmacocinétique. Le recours aux nouvelles méthodologies d'essais à petits effectifs permettrait également d'augmenter la performance.

- *Les risques* des essais devront être systématiquement évalués au préalable, à l'aide d'échelles de risques par exemple.

▶ *augmenter le nombre et la qualité des essais utiles et efficaces*

- *Les priorités de santé* des mineurs devraient figurer clairement et de façon détaillée dans les appels d'offre. Pour remédier aux insuffisances du marché du médicament pédiatrique, il serait nécessaire de procéder à des essais destinés à obtenir un médicament pédiatrique adapté et évalué dans chaque classe thérapeutique. Cela exige que les firmes pharmaceutiques y soient incitées au niveau européen.
- La qualité dans la conduite technique des essais peut être garantie par des *Comités de surveillance et de suivi*, qui existent déjà la plupart du temps dans les essais multicentriques et seraient à mettre en place dans certains essais cliniques de moins grande envergure.

▶ *d'une façon générale créer un contexte plus favorable à la recherche biomédicale chez l'enfant*

Cela passe par le développement de la *culture scientifique* du public et l'affectation à la recherche de moyens et de personnels qualifiés, tout spécialement dans les hôpitaux, mais aussi par *l'adaptation de l'organisation hospitalière* pour garantir les meilleures conditions de soins et de recherche aux enfants atteints des maladies les plus graves.

▶ *rationaliser l'encadrement administratif:*

- La tutelle sur les essais à caractère cognitif est assurée actuellement par la Direction générale de la santé, mais c'est l'AFSSAPS qui assure la tutelle sur les essais portant sur les produits et les dispositifs médicaux. *L'ensemble des essais devrait être placé sous la responsabilité d'une seule autorité administrative.* Le rapport propose que ce soit l'AFSSAPS qui exerce ce rôle, car elle est mieux équipée pour cela.
- A la faveur de la directive européenne prochainement transposée par la loi sur la politique de santé publique, les CCPPRB voient leurs attributions s'accroître et deviennent des instances délibératives. Dans cette perspective, il convient de s'interroger *sur les moyens nouveaux à allouer à ces instances.*

▶ *démocratiser le système*

- La création d'un *répertoire national des recherches biomédicales* autorisées accessibles notamment sur Internet permettrait de combattre le déficit de transparence caractéristique de notre système français.
- *L'information écrite* des parents et des enfants impliqués dans des recherches devrait être substantiellement améliorée grâce à une attention plus grande portée par les CCPPRB à cette question et grâce à la consultation préalable d'associations de patients qui devraient être représentées dans ces instances.

- Si le recueil du consentement mérite d'être allégé dans le cas de recherches au cours desquelles ne sont pratiqués que des actes usuels ne comportant aucun risque, la question du *consentement explicite de l'enfant* lui-même à partir de 11/14 ans mérite d'être mise à l'étude.

Au total, le rapport appelle à une dynamisation de la recherche clinique chez l'enfant, de manière à déboucher sur des produits de santé mieux adaptés aux besoins réels, tout en procédant à un meilleur accompagnement qualitatif des ECE afin que ne soient menés que des essais utiles, efficaces et présentant un minimum de risques.

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1. LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT : UN SYSTEME CLAIR DONT LES DETERMINANTS SONT EN COURS D'EVOLUTION.....</b>	<b>5</b>
1.1 LA STRUCTURE DE BASE DES ECE, SOLIDE ET CLAIREMENT ÉTABLIE, COMPORTE DES LIMITES INTRINSÈQUES.....	5
1.1.1 <i>Un système cohérent et bien établi.....</i>	5
1.1.1.1 Une définition claire .....	5
1.1.1.2 Une méthodologie rigoureuse .....	6
1.1.1.3 Des objectifs légitimes .....	7
1.1.1.4 Un cadre juridique solide .....	8
1.1.2 <i>Des limites intrinsèques.....</i>	11
1.2 LES DÉTERMINANTS DU SYSTÈME SONT EN PLEINE ÉVOLUTION .....	12
1.2.1 <i>Des besoins de santé très ciblés.....</i>	12
1.2.1.1 Les indicateurs de santé des mineurs sont globalement satisfaisants .....	13
1.2.1.2 Mais la médecine reste impuissante et insuffisante dans certains domaines .....	16
1.2.2 <i>Des administrations sanitaires plus vigilantes.....</i>	19
1.2.2.1 En matière juridique et éthique .....	19
1.2.2.2 En matière de sécurité sanitaire .....	23
1.2.3 <i>Une industrie pharmaceutique confrontée à un besoin de mutation .....</i>	23
1.2.4 <i>Une recherche institutionnelle qui s'est renforcée mais qui reste fragile.....</i>	25
1.2.4.1 La montée en puissance et en organisation de la recherche institutionnelle .....	25
1.2.4.2 Des éléments de fragilisation .....	28
1.2.5 <i>Une demande sociale pressante mais ambiguë.....</i>	29
1.2.5.1 La mobilisation des associations de patients autour de l'ECE .....	29
1.2.5.2 Les positions du médiateur de la République et de la défenseure des enfants .....	34
1.2.5.3 L'émergence de la thématique du médicament pédiatrique dans le débat public .....	35
<b>2. LES ECE : UN DISPOSITIF DONT L'ACTIVITE, QUOIQUE IMPORTANTE, NE REPOND QUE PARTIELLEMENT AUX BESOINS DES ENFANTS ET A DES EXIGENCES DE QUALITE.....</b>	<b>37</b>
2.1 UNE ACTIVITÉ IMPORTANTE EN TERME DE NOMBRE D'ESSAIS LANCÉS CHAQUE ANNÉE .....	37
2.1.1 <i>Les nouveaux essais cliniques déclarés à l'AFSSAPS chaque année.....</i>	37
2.1.1.1 Médicaments et cosmétiques .....	38
2.1.1.2 Dispositifs médicaux.....	42
2.1.2 <i>Les essais cliniques déclarés à la DGS .....</i>	43
2.1.2.1 Nombre total.....	43
2.1.2.2 Promoteur.....	43
2.1.2.3 Domaine .....	43
2.1.3 <i>L'ensemble des essais cliniques pédiatriques.....</i>	44
2.2 MAIS UN SUIVI ET UNE RÉALISATION IMPARFAITS, QUI N'ASSURENT PAS AU DISPOSITIF LES GARANTIES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ SOUHAITABLES.....	45
2.2.1 <i>Du côté de l'administration, une connaissance des essais cliniques en cours et un suivi imparfaits .....</i>	45
2.2.1.1 Le stock : une connaissance insuffisante, des contrôles sérieux mais trop peu nombreux.....	45
2.2.1.2 Le suivi des effets indésirables : une organisation et des moyens inadaptés .....	47
2.2.2 <i>Du côté des promoteurs et des investigateurs, des pertes en ligne considérables et un défaut de transparence.....</i>	50
2.2.2.1 Un certain nombre d'essais ne sont pas menés à terme ou subissent d'importants retards .....	50
2.2.2.2 Les résultats ne sont pas toujours rendus publics .....	53
2.2.2.3 Les défauts de transparence.....	54
2.2.3 <i>Les raisons pour lesquelles certains essais ne sont pas terminés ou pas rendus publics.....</i>	59
2.2.3.1 Les problèmes de faisabilité technique .....	59
2.2.3.2 Les défauts de qualité et de moyens.....	61
2.2.3.3 Les obstacles liés au consentement à l'essai.....	65
2.3 PLUS GRAVE : LES ESSAIS CLINIQUES N'ONT PAS POUR FINALITÉ DE RÉPONDRE NÉCESSAIREMENT AUX BESOINS CONCRETS DES ENFANTS.....	67
2.3.1 <i>Les essais cliniques passent à côté d'un certain nombre de vrais besoins.....</i>	68
2.3.1.1 Au titre de l'orientation des recherches biomédicales en général.....	68
2.3.1.2 Dans le domaine du médicament, le système s'est construit de façon à favoriser davantage l'innovation que l'efficacité ou la couverture des besoins non couverts .....	69

2.3.2	<i>L'insuffisance du suivi ne permet pas d'anticiper des conséquences potentiellement graves</i> .....	74
<b>3.</b>	<b>AMELIORER L'UTILITE ET LA PERFORMANCE DU DISPOSITIF DES ECE</b> .....	<b>77</b>
3.1	CRÉER UN CONTEXTE PLUS FAVORABLE À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE CHEZ L'ENFANT .....	77
3.1.1	<i>Favoriser la recherche scientifique en général</i> .....	77
3.1.1.1	Développer la culture scientifique en France .....	78
3.1.1.2	Préserver le capital de recherche de notre pays .....	78
3.1.1.3	Professionnaliser la recherche biomédicale .....	78
3.1.1.4	Faciliter les partenariats public/privé .....	79
3.1.2	<i>Améliorer les conditions dans lesquelles la recherche se déroule dans les hôpitaux</i> .....	80
3.1.2.1	Favoriser une organisation hospitalière plus rationnelle .....	80
3.1.2.2	Mieux régler le problème des préparations hospitalières pour l'enfant .....	81
3.1.3	<i>Repenser l'organisation administrative du marché du médicament pédiatrique</i> .....	82
3.2	AMÉLIORER LE RÔLE D'ACCOMPAGNEMENT DE L'ADMINISTRATION ET DES CCPPRB.....	83
3.2.1	<i>Mieux contrôler et connaître les essais lors de leur lancement</i> .....	83
3.2.1.1	Un filtrage préalable strict .....	83
3.2.1.2	Une meilleure exploitation des études en cours ou terminées .....	84
3.2.1.3	Une organisation administrative clarifiée.....	84
3.2.1.4	Des décisions plus rapides .....	85
3.2.2	<i>Mieux suivre les essais en cours</i> .....	86
3.2.3	<i>Mettre en place le rapport annuel et le suivi des résultats</i> .....	86
3.2.3.1	Assurer soigneusement le suivi des effets indésirables sur l'enfant .....	86
3.2.3.2	Porter les publications et les résultats à la connaissance des autorités de contrôle et du public .....	86
3.2.4	<i>Connaître les effets à long terme des produits de santé</i> .....	86
3.2.4.1	Mieux évaluer les effets à long terme sur l'enfant .....	87
3.2.4.2	Suivre et contrôler les populations sur de longues durées .....	87
3.3	DANS CE CONTEXTE, FAVORISER LES NOUVEAUX ESSAIS LÀ OÙ ILS SONT LE PLUS NÉCESSAIRES.....	87
3.3.1	<i>Orienter la recherche institutionnelle</i> .....	88
3.3.2	<i>Créer les conditions d'une promotion industrielle mieux orientée vers les besoins des enfants</i> ...	88
3.3.2.1	Le système américain : intérêt et limites .....	88
3.3.2.2	Les projets européens et la position française .....	89
3.3.2.3	Les observations de la mission : .....	90
3.4	EVITER LES ESSAIS INUTILES OU PEU PERFORMANTS.....	91
3.4.1	<i>Diminuer les "pertes en ligne"</i> .....	91
3.4.2	<i>Développer les alternatives aux essais cliniques classiques</i> .....	92
3.5	DÉMOCRATISER LE SYSTÈME .....	92
3.5.1	<i>Développer l'information</i> .....	93
3.5.1.1	L'information grand public .....	93
3.5.1.2	L'information des intéressés : parents et enfants .....	93
3.5.1.3	L'information des professionnels .....	94
3.5.2	<i>Améliorer les conditions du consentement</i> .....	94
3.5.3	<i>Faciliter la participation des usagers</i> .....	95
3.6	CONCLUSION.....	95

## ANNEXES

## INTRODUCTION

Le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées a demandé à l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) de mener une enquête sur les problèmes posés par la recherche clinique chez l'enfant.

A la suite d'une réunion avec le cabinet du ministre, une note de cadrage a été établie le 10 février 2003, pour préciser la mission de l'IGAS (annexe 1). Il s'agissait de « *procéder à une analyse critique du dispositif des essais cliniques chez l'enfant en France, en examinant notamment les aspects éthiques, juridiques, organisationnels et économiques expliquant leur rareté ou induisant des dysfonctionnements, en particulier au regard de la mise à disposition rapide de traitements adaptés aux enfants* » et de faire des recommandations pour améliorer le dispositif et notamment des propositions de modifications législatives. Celles-ci devaient figurer dans une note intermédiaire qui a été remise au cabinet le 24 mars 2003 et qui figure en annexe 2 du présent rapport.

La mission a procédé par :

- rencontres avec les grandes institutions concernées par les essais cliniques chez l'enfant : administrations centrales du ministère, AFSSAPS, EMEA (l'agence européenne du médicament installée à Londres), Leem (les entreprises du médicament, ancien syndicat national de l'industrie pharmaceutique), services du conseiller social de Washington, Inserm, AP-HP ;
- enquêtes sur place auprès de promoteurs (laboratoires pharmaceutiques, services de recherche publique) et de services hospitaliers, de centres d'investigation clinique, de centres spécialisés dans le cancer des enfants, etc. Des investigations spécifiques ont été menées auprès de plusieurs CCPPRB (Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale). Quatre sites ont fait l'objet d'études spécifiques : Paris, Marseille, Lille, Tours.
- contacts et réunions avec des sociétés savantes (société française du cancer de l'enfant, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer) et avec un certain nombre d'associations généralistes (Ligue contre le cancer) ou spécialisées (Isis, Amétist).

On trouvera en annexe 3 la liste des personnes consultées par la mission.

La problématique du rapport est construite autour du **dilemme que posent à la société les essais** cliniques chez le mineur de moins de 18 ans :

- pour des raisons d'ordre éthique et de sécurité sanitaire, la recherche clinique auprès de l'enfant ne doit être réalisée qu'à titre subsidiaire et limitée aux cas où elle ne peut être strictement menée par un autre moyen, notamment par une transposition ou une modélisation des essais chez l'adulte ;

- cependant les méthodes et produits à visée diagnostique et thérapeutique utilisés chez l'enfant doivent être suffisamment testés et mises en adéquation avec les besoins de l'enfant.

Il convient de trouver un équilibre entre ces deux exigences contradictoires et de protéger l'enfant à la fois contre toute expérimentation abusive et contre toute tentation de sous-estimer sa spécificité biomédicale.

La question des essais cliniques chez l'enfant (ECE) est devenue un problème d'actualité à la fois en raison d'**une demande sociale nouvelle** portant sur la qualité des médicaments délivrés aux enfants (mesures prises aux Etats-Unis faveur du médicament pédiatrique et projets européens, notamment) et d'un problème spécifique, en région parisienne, de prise en charge des enfants cancéreux. La question de fond est celui de la prise en charge des enfants malades et de la production des médicaments pédiatriques les mieux adaptés. Cette question relève avant tout de la sphère économique, mais elle renvoie aussi aux autres déterminants des recherches biomédicales : le cadre juridique et l'organisation de la recherche biomédicale en général. Les essais cliniques sont un point de passage obligé à la jonction de ces aspects, sanitaires, sociaux, économiques et juridico-administratifs.

Il a été demandé à l'IGAS de se pencher sur cette question des ECE. La mission s'est attachée à positionner le problème des essais chez l'enfant par rapport à celui des essais chez l'adulte. En réalité, il s'avère que **les essais cliniques chez l'enfant (ECE) ne recèlent pas de spécificités fortes**, sauf dans le domaine de l'éthique : ils possèdent un dynamisme propre, plus grand peut-être que celui des essais cliniques chez les adultes -contrairement aux idées communément reçues- et aussi ils mettent en exergue les limites et les défauts du dispositif des essais cliniques en général. Les ECE s'inscrivent parfaitement dans le contexte de la recherche biomédicale actuelle : les essais cliniques en général sont à un tournant de leur histoire après une période glorieuse au cours de laquelle ont été réalisées des innovations importantes dans le domaine du médicament et où les essais cliniques ont servi de fondement à l'"evidence based médecine", contribué à faire progresser la réflexion éthique et à faire évoluer la relation médecin- malade dans le sens d'un consentement plus éclairé. Sous l'influence de facteurs économiques (mondialisation de l'industrie pharmaceutique, crise de l'innovation, réduction très récente des moyens de la recherche institutionnelle) et de facteurs sociaux (une certaine persistance du thème de "l'enfant cobaye" coexistant paradoxalement avec des revendications quant au "droit à l'essai" et quant à la nécessité d'évaluer véritablement le médicament pédiatrique à l'instar du médicament de l'adulte), la base éthico-juridique et l'orientation des ECE connaissent actuellement des mutations considérables.

Nous examinerons dans un premier temps l'architecture et l'organisation des ECE en France : **c'est un système clair dont les déterminants sont en cours d'évolution** (chapitre 1).

Dans une deuxième partie, la mission observe comment le dispositif fonctionne dans la réalité et s'il va dans le sens de ces nouvelles exigences : **c'est un dispositif dont l'activité, quoique importante, ne répond que partiellement aux besoins des enfants et aux exigences de qualité** (chapitre 2).

Nous verrons enfin, dans une troisième partie, **qu'il est nécessaire et possible d'améliorer l'utilité et la qualité du dispositif** (3).

## **1. LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT : UN SYSTEME CLAIR DONT LES DETERMINANTS SONT EN COURS D'EVOLUTION**

Les essais cliniques chez l'enfant (ECE) relèvent d'une analyse systémique : c'est un ensemble cohérent et complexe de finalités, de procédures, d'activités, de moyens et de résultats, placé au confluent d'enjeux d'éthique, de santé publique, de recherche, mais aussi de politique économique. Il n'est donc pas étonnant que ce sujet soit devenu l'objet d'une demande sociale particulière. Dans cette partie seront examinés la structure du système, ses bases et ses principaux déterminants. On réfléchira particulièrement aux facteurs d'évolution qui peuvent en infléchir l'organisation.

### **1.1 La structure de base des ECE, solide et clairement établie, comporte des limites intrinsèques**

#### *1.1.1 Un système cohérent et bien établi*

L'expérimentation chez l'homme est liée à la pratique médicale et aux avancées de la médecine. Théorisée en 1865 par Claude Bernard dans *l'introduction à l'étude de la médecine expérimentale* comme la voie royale du progrès médical, cette méthode vise à prouver de manière irréfutable, avant leur généralisation, la validité et la qualité de nouvelles thérapeutiques et de toute innovation. Les expériences biomédicales, ou essais cliniques, sont devenus des symboles de la « *sound science* » et de l'« *evidence based medicine* ». Elles sont d'ailleurs devenues obligatoires avant toute mise sur le marché de nouveaux produits de santé.

L'essentiel des grandes avancées médicales de notre époque est lié à l'expérimentation, qu'il s'agisse des vaccins, de la pénicilline, de la cortisone, ou encore des molécules contre le cancer, pour ne prendre que quelques exemples.

##### *1.1.1.1 Une définition claire*

On se référera à la définition de l'article L.1121 du code de la santé publique (CSP) et au projet de loi de santé publique qui a été déposé au Parlement : « *ce sont les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* ». Le champ de l'essai clinique s'étend des recherches purement cognitives (physiologiques, génétiques, psychologiques, voire épidémiologiques etc) aux programmes faisant intervenir des substances ou des matériels médicaux, en passant par les études sur les cosmétiques. La notion de recherche biomédicale ne s'applique pas aux expérimentations faites à titre individuel ni aux études statistiques comportant de simples collectes d'informations.

Ainsi, du point de vue des données administratives nationales, les grandes catégories de recherche biomédicale sont :

- les recherches déclarées à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits santé (AFSSAPS) : elles ont trait aux médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques et aux produits de thérapie génique et cellulaire (énumérés par les articles L.5311-1 et L.1211-1 du CSP) ;

- les recherches déclarées à la Direction générale de la santé (DGS) du ministère de la santé : le champ de ces essais est défini négativement comme ce qui n'est pas déclaré à l'AFSSAPS. Il peut s'agir d'expérimentations cognitives, d'essais portant sur des nutriments, des équipements de protection, etc.

### *1.1.1.2 Une méthodologie rigoureuse*

La méthodologie des essais, construite au fil du temps sur la base d'une expérience internationale, est extrêmement rigoureuse : elle est fondée sur l'étude de la réaction de groupes homogènes de volontaires ou de malades à certains stimuli, produits ou dispositifs. Dans certains types d'essais, elle utilise la comparaison de groupes de populations, l'un traité, l'autre non traité par le produit ou la technique qui fait l'objet de la recherche. Pour éviter que la différence observée ne résulte du hasard, elle utilise des techniques statistiques visant à garantir le caractère significatif des résultats ; enfin pour établir un lien de causalité entre le traitement et son effet, elle garantit par tirage au sort et par des procédures d'insu que les groupes sont comparables à tous points de vue, hormis pour le traitement reçu : d'où le terme d'essai thérapeutiques "randomisés". Tout biais dans la production et l'interprétation des résultats qui pourrait être lié à la subjectivité des cliniciens ou des entreprises pharmaceutiques, par exemple, est en principe éliminé.

Les essais cliniques portant sur des produits déclarés à l'AFSSAPS ont pour objectif de mettre en évidence leurs effets sur l'homme et d'évaluer les services qu'ils peuvent rendre en matière de prévention, de diagnostic ou de traitement. Ils interviennent après des essais en laboratoire et sur l'animal. Ce processus s'échelonne sur une durée de 5 à 10 ans.

Suivant la phase de développement du produit, l'on distingue plusieurs étapes à l'issue desquelles, à chaque fois, l'expérimentation peut être arrêtée :

- les études de phase 1 correspondent théoriquement aux premiers essais sur un petit nombre de volontaires, le plus souvent sains. Ils doivent permettre de fixer le seuil de tolérance du produit et de savoir si le traitement est dangereux (essais de toxicité) ;

- les essais de phase 2 ont pour but de préciser les conditions d'efficacité du produit (en particulier en termes de dose réponse). Ils précisent la pharmacocinétique d'une molécule (modalités d'absorption et métabolisme), sa pharmacodynamique et/ou son activité biologique. Ils sont généralement conduits sur de petites populations de malades ;

- les essais de phase 3 s'effectuent sur des populations de malades plus larges (de plusieurs dizaines à plusieurs milliers). Ils permettent de mesurer l'efficacité réelle du produit et ses complications éventuelles. Ce stade consiste à comparer les résultats du groupe qui bénéficie du nouveau produit à un groupe témoin qui reçoit le traitement habituel de référence ou un produit placebo ;

- les essais de phase 4 interviennent après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils doivent permettre d'apprécier, à grande échelle, les effets secondaires du médicament. Leurs

objectifs sont la pharmacovigilance et la définition exacte des modalités de prescription. Dans les faits, beaucoup d'essais de phase 4 visent également à faire mieux connaître les médicaments par les médecins utilisateurs et à les engager plus avant dans une habitude de prescription. La déclaration de Manille de 1981 considère que ces essais sont "un élément de conduite thérapeutique" et doivent être soustraits du champ des recherches biomédicales. Certains les analysent comme de "l'achat de prescription". La mission ne les a pas, à proprement parler, inclus dans le champ de ses investigations.

Les essais cliniques chez les enfants posent des problèmes méthodologiques particuliers, on le verra plus loin, car il est difficile de constituer des groupes homogènes d'enfants suffisamment nombreux pour répondre aux exigences scientifiques : les enfants sont moins malades que les adultes et ils se subdivisent en plusieurs sous-catégories d'âge. Ils sont particulièrement sensibles à la douleur et réactifs à la multiplication des examens. Ils sont moins légitimes à inclure dans des études pour des raisons éthiques.

### *1.1.1.3 Des objectifs légitimes*

La recherche biomédicale vise, on l'a vu plus haut, à faire progresser la médecine et la santé publique. Mais pourquoi faudrait-il procéder à des essais chez les enfants de manière spécifique ?

Comme le disait Claude Bernard, «*l'enfant n'est pas un adulte en miniature*» : il a des caractéristiques physiologiques, psychologiques et biologiques qui lui sont propres et qui changent à l'intérieur même de la période de l'enfance. Il suscite des préoccupations particulières, ne serait-ce que les effets à long terme des traitements auxquels il est soumis ou le souci de mieux connaître, dans un but préventif, éducatif et curatif, son développement neurologique et cognitif ainsi que tous les phénomènes liés à la croissance et à l'apprentissage.

L'enfant a des problèmes qui lui sont propres : prématurité éventuelle, période de la naissance, croissance, puberté et des pathologies spécifiques, celles liées par exemple aux maladies génétiques qui jusqu'ici ne lui permettaient pas en général d'atteindre l'âge adulte. La métabolisme, la durée de vie d'un médicament, par exemple, ne sont pas les mêmes chez le petit enfant immature que chez l'adulte et ne sont pas non plus identiques chez les petits enfants et les adolescents. L'enfant a besoin de posologies et de formulations adaptées à son âge et à ses capacités (difficultés à avaler des comprimés ou des gélules par exemple). Il lui faut aussi du matériel adapté à son âge : seringues, cathéters, poches de nutrition parentérale etc. Dans les faits, la plupart des pharmacologues s'accordent à dire que les périodes les plus spécifiques, où la transposition des résultats de l'adulte à l'enfant est la plus aléatoire, sont les premiers âges de la vie (< trois ans).

Dans ce rapport, la notion d'enfant recoupe une période de la vie, de la naissance à l'âge de dix-huit ans et se cale par conséquent sur le statut juridique du mineur. Du point de vue des catégories d'essais sur les produits de santé, les règles de Bonnes pratiques cliniques, établies internationalement, distinguent cinq niveaux d'âge différenciés du point de vue biologique : les enfants prématurés, les enfants nés à terme (0 à 27 jours), les petits enfants (28 jours à 23 mois), les enfants (deux à onze ans) et les adolescents (de 12 à 18 ans). Sur le plan juridique, il existe quelques aspects particuliers suivant les âges, particulièrement à partir de 16 ans pour la contraception et l'IVG.

#### 1.1.1.4 Un cadre juridique solide

Pour un sujet à forte connotation éthique comme l'expérimentation sur l'homme, le cadre juridique, et dans une moindre mesure les règles de bonnes pratiques, sont des déterminants essentiels. Leur rôle est encore plus affirmé dans le cas des enfants, à cause de leur situation d'incapacité juridique mais aussi en référence à une histoire traumatisante, marquée par les expérimentations dans les camps de concentration nazi.

Les textes internationaux remontent en effet à l'après guerre : le code de Nuremberg a vu le jour en 1947, suivi de la déclaration d'Helsinki en 1964, de la déclaration de Manille en 1981 spécialement sur les enfants, puis de recommandation européenne de 1975, recommandations du conseil de l'Europe en 1990, convention d'Oviedo sur les droits de l'homme et la biomédecine. C'est dans ce cadre que s'inscrit la mise en place du cadre juridique français ou des autres cadres nationaux (on se référera au rapport de l'IGAS rédigé en 1991<sup>1</sup>).

##### a) En France : la loi du 20 décembre 1988 et les autres textes

► Avant la loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988 (et malgré quelques dispositions du code de déontologie médicale et un avis du Comité consultatif national d'éthique crée en 1983), les professionnels de l'industrie pharmaceutique étaient confrontés à une contradiction majeure qui nuisait au développement de la recherche clinique française : avec l'ordonnance de 1967 et l'arrêté de 1975 subordonnant les autorisations de mise sur le marché (AMM) à des évaluations faites par les fabricants pour vérifier « l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emplois et son intérêt thérapeutique », ils étaient à la fois contraints de procéder à des essais et empêchés de le faire s'ils voulaient respecter les principes fondamentaux du droit sur l'indisponibilité du corps humain, situation qui les exposait, personnellement, à des risques juridiques.

Cette grande loi, modifiée en 1990, en 1994, en 2002 et en cours de remaniement, vise à concilier l'intérêt collectif que présente le développement de la recherche médicale avec l'intérêt des personnes qui s'y prêtent. Elle a marqué un tournant majeur, en rendant licite l'expérimentation humaine sous condition, et en excluant toute notion de contrat. Dans le même mouvement, elle a organisé la protection des personnes qui s'y prêtent.

Ce n'est qu'à ce titre que le statut des mineurs se différencie de celui des adultes au regard des essais. Pour le reste, l'expérimentation sur l'enfant n'est licite que si elle respecte les mêmes conditions et procédures que chez l'adulte. Ces aspects ne présentant pas de spécificités pour les mineurs, on renverra au rapport de l'IGAS cité plus haut, ainsi qu'à des ouvrages à caractère plus général. Nous nous tiendrons ici à l'essentiel.

► Les enfants bénéficient par rapport aux adultes de protections supplémentaires. Ainsi les recherches « sans bénéfice individuel direct » (SBID) sont en principe interdites, sauf si :

- elles ne présentent aucun risque sérieux pour la santé,
- elles peuvent être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap,
- elles ne peuvent pas être réalisées autrement.

<sup>1</sup> « L'expérimentation sur l'homme : la loi du 20 décembre 88 modifiée dite loi HURIET. Bilan d'application et perspectives ».

Dans la pratique, des essais SBID sont pratiqués chez des enfants sains à des fins cognitives, dans des lieux spécialement autorisés et après examen médical. Contrairement à celles menées chez les adultes, de telles recherches ne peuvent donner lieu au versement d'une quelconque indemnité. Des essais SBID se pratiquent également pour tester la toxicité de médicaments dans le cadre d'essais de phase 1 chez des enfants atteints de maladies graves en situation d'échec thérapeutique. Mais cette distinction entre recherches "sans bénéfice individuel direct" et avec "bénéfice individuel direct", délicate à établir, perd de son importance avec la nouvelle directive européenne et les projets de modifications législatives en cours (voir plus loin).

L'autre grande règle est celle du *consentement* qui doit être recueilli préalablement à toute recherche, être libre, éclairé, exprès et écrit. La loi organise les modalités de son recueil : une information orale préalable précise sur les objectifs, les bénéfices attendus et les contraintes de la recherche et sur l'avis rendu par le Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPPRB), puis la remise d'un document écrit.

S'agissant des enfants, les personnes habilitées à donner leur consentement sont les deux titulaires de l'autorité parentale. L'article L.1122 du CSP dispose que le consentement du mineur « *doit être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement* ». Le consentement explicite du mineur n'est pas requis, même s'il est convenu qu'il a la possibilité de signer son consentement, s'il le souhaite, ce qui se produit parfois. Il ne possède donc en propre qu'une compétence négative : il n'a pas le droit de participer à un essai non autorisé par ses parents. Sa capacité juridique apparaît comme minorée en comparaison des droits qui lui sont donnés à partir de quinze ans en matière de contraception, d'interruption volontaire de grossesse et qui lui sont reconnus par la loi du 4 mars 2002 en matière de droit au secret et au consentement aux soins.

► Les essais sont placés sous la responsabilité de deux opérateurs clairement identifiés :

- le promoteur, qui prend l'initiative de la recherche et en a la responsabilité. Il doit par une lettre d'intention informer l'autorité administrative compétente de son projet, accompagné de l'avis d'un CCPPRB. Il doit également l'avertir de tout effet indésirable survenu à l'occasion de la recherche et, depuis 1994, de tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes concernées.

- l'investigateur (en règle générale un médecin), qui « dirige et surveille la réalisation de la recherche ». Il est chargé d'informer le participant à la recherche et de recueillir son consentement.

► Deux types de contrôle sont prévus :

- un contrôle éthique du CCPPRB,
- un contrôle administratif par les autorités sanitaires (DGS, AFSSAPS).

Le CCPPRB donne un avis sur :

- la pertinence du projet et sa rigueur scientifique, suivant le principe que ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique (déclarations d'Helsinki et de Manille),
- la qualité de l'information et du recueil du consentement,

- l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens,
- la qualification du ou des investigateurs.

Les CCPPRB jouent dans le dispositif français un rôle charnière, à l'articulation des deux objectifs poursuivis par la loi, le développement d'une recherche biomédicale de qualité et la protection des participants à la recherche. Ils sont particulièrement vigilants et rigoureux sur les essais portant sur les mineurs, même si ceux-ci ne représentent qu'une faible part (environ 15 %) de leur travail.

La mission a interrogé les présidents ou représentants de quatre CCCPPRB et examiné certains dossiers concernant des enfants. Elle a pu constater le sérieux de leur travail : demande d'informations complémentaires aux promoteurs et aux investigateurs, allers et retours pour améliorer la qualité du document d'information aux parents, fiche d'instruction du rapporteur. Les comités se montrent vigilants sur la question des risques encourus par l'enfant, sur la multiplication des examens, et sur les documents d'information délivrés aux parents.

L'autorité sanitaire, quant à elle, peut suspendre ou interdire toute recherche. Par ailleurs elle autorise les lieux de recherche SBID et ses inspecteurs peuvent contrôler sur place ou sur dossiers.

► Deux autres types de législation interviennent également :

- les lois sur le traitement des données nominatives informatisées,
- le code pénal.

S'agissant de la première, les personnes incluses dans des recherches biomédicales sont également protégées des atteintes à leur vie privée par la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978, complétée par celle du 1<sup>er</sup> juillet 1994 relative au traitement des données nominatives ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé. Cette protection repose sur un système d'autorisation de la CNIL et sur l'information du mineur et de ses parents sur leur droit à l'opposition, à l'accès aux données et à leur rectification.

Concernant le code pénal, l'ensemble de ces protections, y compris la dernière sont adossées à des sanctions pénales qui peuvent être lourdes : ainsi une recherche illégale sur un enfant encourt une pénalité de 3 ans de prison et de 300.000 F ( 45 000 euros) d'amende.

*b) à l'étranger...*

Dans les grands pays développés (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Etats-Unis), le droit positif est régi par les déclarations universelles et les règles de bonnes pratiques de l'ICH ("International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use") : des guides sur les essais cliniques en général (note for guidance on good clinical practice) ou sur les enfants ("guidance for industry. E11 clinical investigation of medicinal products in the pediatric population"). Ce cadre facilite la réalisation d'études multicentriques internationales.

Sur les recherches sur l'enfant, les sensibilités sont variables : l'Allemagne n'admet que les expériences avec bénéfice individuel direct comprises dans un sens très restrictif. Elle exige que le mineur soit en mesure de comprendre la nature, le bénéfice et la portée de l'expérimentation et de donner son accord par écrit. En Espagne, aucun essai ne peut être

entrepris si la substance n'a pas été évaluée chez l'adulte. Aux Etats-Unis, les IRB/IEC (institutionnal review boards/independant ethic committes) ne peuvent agréer que des recherches comportant « un risque minime, à moins qu'elles présentent un bénéfice direct pour le mineur ou qu'elles soient susceptibles d'aboutir à l'explication de pathologies très graves ». La note de "guidance" E11 de la FDA de décembre 2000, qui régit tous les essais industriels, précise que les enfants suffisamment mûrs (selon les lois locales) doivent signer un consentement écrit. La FDA a mis en place un "pediatric ethics working group" qui émet des avis sur des sujets comme le volontariat chez les enfants ou les essais contre placebo.

### ***1.1.2 Des limites intrinsèques***

Bien que faisant l'objet d'une sorte de consensus en France comme à l'étranger, le système des essais cliniques est pourtant critiqué par certains médecins, certaines associations de patients et par un certain nombre d'organisations non-gouvernementales du type tiers-mondiste. Il est mis en cause par certains économistes et sociologues comme étant à l'origine de freins susceptibles de stériliser l'innovation pharmaceutique.

Il comporte en réalité des limites intrinsèques qui sont celles de toute méthode scientifique appliquée à l'être humain, la science tendant à faire de l'homme concret une abstraction et, suivant l'expression de Jacques Lacan, à *forclure* le sujet. En effet, la méthode de l'essai clinique, technique avant tout statistique, comporte, comme toute démarche scientifique appliquée à l'être humain, un caractère artificiel, rigide et instrumentalisant.

La population soumise aux essais est sélectionnée pour être homogène et comparable. En sont le plus souvent exclues les personnes qui présentent des particularités comme les femmes enceintes, les femmes allaitantes, les personnes âgées (ainsi que le remarque un récent rapport de la Cour des Comptes), les malades présentant des polyopathologies et les enfants. L'essai clinique façonne son objet : il ne reflète pas la « vraie vie ». A cet égard, le principe même des essais cliniques est parfois récusé au nom de la singularité de l'individu auquel on ne saurait appliquer les résultats d'études statistiques.

La méthode doit être appliquée dans son intégralité. Elle implique que soient mis en œuvre du début à la fin des protocoles prédéterminés, ce qui induit une certaine rigidité dans la conduite des traitements : la marge du médecin pour tenir compte des réactions individuelles est limitée. Le retrait du malade, théoriquement possible, peut-être de nature à fausser toute l'étude.

La méthode suppose un certain temps pour que les patients puissent être inclus en nombre suffisant et pour qu'ils soient suivis pendant un laps de temps significatif. Ainsi, dans les cancers des enfants par exemple, les essais durent souvent cinq à huit ans, alors que les parents sont impatients de profiter très vite des résultats des recherches.

Dans le même ordre d'idées, arrêter prématurément un essai si la supériorité d'un bras de la recherche semble s'affirmer sur l'autre (par exemple essai d'une nouvelle molécule par opposition à l'application du seul protocole de référence) serait une démarche contraire à la rigueur scientifique : les effets d'un protocole ne peuvent être évalués que sur une période suffisamment longue. Des exemples montrent ainsi qu'un bras cru meilleur à 2 ans peut être plus mauvais à 5 ans.

La méthode comporte des modalités complexes. La technique du tirage au sort est souvent incomprise. Les parents souhaitent que leur enfant soit dans le bras le plus prometteur, c'est-à-dire bénéficie du nouveau traitement en cours d'expérimentation et non pas du traitement standard. Le test d'un nouveau médicament versus placebo suscite encore plus de réserves et a fait, pour cette raison, l'objet de recommandations internationales.

Selon certains auteurs<sup>2</sup> cités par François Lemaire<sup>3</sup>, les essais cliniques avec bénéfice individuel direct reposent sur un malentendu, "*la therapeutic misconception*" qui consiste en une croyance excessive et infondée dans les bénéfices que procure la recherche, alors même que « la légitimité de la recherche sur l'homme ne se fonde pas sur le bénéfice que le sujet qui s'y prête en tirerait, mais bien au contraire sur l'incertitude que l'essai va s'efforcer de lever ».

\* \* \*

**Au total, les fondements des essais sont édifiés solidement.** Non seulement la légitimité et la légalité des essais cliniques –et dans cet ensemble, des essais sur les enfants– sont globalement peu contestées, mais les concepts sont bien posés et les méthodes de travail internationalement reconnues.

**La spécificité des essais réalisés sur les mineurs** n'apparaît ni sur le plan conceptuel ni sur le plan méthodologique, mais bien **dans le domaine de l'éthique et de la clinique**.

Nous allons maintenant mettre ces éléments en relations avec les facteurs qui, structurant le dispositif, sont susceptibles de le faire évoluer avant d'examiner, au chapitre suivant, comment le dispositif ainsi structuré fonctionne dans la réalité.

## 1.2 Les déterminants du système sont en pleine évolution

Plusieurs facteurs influencent l'organisation et le fonctionnement des ECE. Ils répondent à des logiques sanitaires, sociales, à des contraintes économiques et à des stratégies d'opérateurs et connaissent, à l'heure actuelle, des évolutions fortes.

Nous partirons des besoins de santé des jeunes Français, avant d'analyser les mutations en cours dans le domaine juridico-administratif. Nous suivrons ensuite les changements qui interviennent dans la sphère des opérateurs, l'industrie pharmaceutique et la recherche institutionnelle.

La question des essais thérapeutiques, auparavant très technique et réservée au monde des professionnels, a été portée dans le débat public. La question du médicament pédiatrique est désormais inscrite à l'ordre du jour.

### 1.2.1 Des besoins de santé très ciblés

Globalement les enfants français sont en bonne santé. Les problèmes et les insuffisances sont concentrés sur des secteurs limités.

<sup>2</sup> Appelbaum et col. Hastings cent report. 1987.

<sup>3</sup> Rapport sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche médicale : de la loi HURIET et à la directive européenne.

### 1.2.1.1 Les indicateurs de santé des mineurs sont globalement satisfaisants

Tant les données épidémiologiques que les statistiques de consommation médicamenteuse attestent de la bonne santé des enfants, alors même que le médicament pédiatrique fait l'objet d'un usage spécifique.

#### a) la santé des mineurs est dans l'ensemble bonne

Toutes les données épidémiologiques convergent : en France, les enfants se portent bien. Le taux de mortalité est faible (50 décès annuels pour 100 000 enfants de moins de quinze ans), le taux de mortalité infantile est parmi les plus faibles au monde (4,73 pour 1000 naissances) en 1999, versus un taux de 59 pour 1000 à l'échelle mondiale en 1995. De plus, la tendance de fond est à l'amélioration de la situation, notamment grâce à la récente chute de la mort subite du nourrisson. Selon le dernier rapport du Haut comité de la santé publique sur la santé en France en 2002, « le nombre annuel de décès d'enfants de moins d'un an est passé entre 1980 et 1997 de 9000 à 3400, ce qui représente plus de 5000 vies gagnées chaque année ».

Si l'on raisonne en termes de morbidité, les enfants de 0 à 14 ans apparaissent en bonne santé<sup>4</sup> « leurs parents déclarent en moyenne moins d'une maladie ou troubles de santé par enfant et la plupart des affections en cause sont bénignes ». Les principales affections ont été en 1998, les maladies aiguës de l'appareil respiratoire (22 % des enfants), les maladies des dents (20 %), et les problèmes ophtalmologiques (17 %). Le Haut comité estime que « la pathologie infectieuse bénigne, notamment respiratoire et O.R.L, mobilise des moyens considérables, mais ne suscite pas assez de réflexions en termes de prévention ». Par ailleurs, la fréquence des allergies, de l'asthme (8 % des pathologies déclarées) et du diabète a augmenté depuis une quinzaine d'années, avec une prévalence du surpoids et de l'obésité de 14 % chez les garçons et de 18 % chez les filles, selon une étude récente de l'Institut national de la veille sanitaire (INVS), auprès d'un échantillon d'enfants de 7 à 9 ans. A l'adolescence, ce sont les accidents, les difficultés psychiques et les problèmes comportementaux, y compris alimentaires, qui dominent le tableau.

Les maladies graves et chroniques sont relativement rares dans l'enfance. Pour les moins de quinze ans, les admissions en « affections de longue durée » (ALD) représentent 4 % de l'ensemble des entrées, alors que cette classe d'âge représente 18 % de la population. Dans cette catégorie des ALD, les pathologies ou handicaps mentaux graves (retards mentaux et troubles du comportement) représentent près de 30 % des cas, l'insuffisance respiratoire chronique sévère 15 %, cependant que les tumeurs malignes pèsent d'un poids de 6 % (1 800 nouveaux cas en moyenne par an), les déficiences sévères, motrices, intellectuelles et sensorielles faisant le reste.

#### b) Leur consommation médicamenteuse correspond globalement à ce constat

La question des médicaments est au cœur des essais cliniques, puisque les progrès dans ce domaine dépendent largement d'eux. En règle générale, les enfants et les adolescents sont de faibles consommateurs de médicaments.

Dans une étude portant sur la consommation médicale, publiée en 2001<sup>5</sup> mais menée sur l'année 1997, le CREDES évalue à 678 F (103,5 euros) par an la consommation

<sup>4</sup> La santé en France 2002. Documentation française.

<sup>5</sup> CREDES n° 1345 mai 2001. « La consommation médicale en 1997 » A. ALIGON, L. COM-RUELLE et al.

pharmaceutique d'une personne de moins de 16 ans, pour une moyenne, tous âges confondus, de 2 023 F (309 euros) par an. La consommation d'un mineur est donc, en valeur, le tiers de celle d'un adulte. Dans les tranches d'âge pédiatriques, les moins de 2 ans sont les plus forts consommateurs (1 105 F/an/personne), tandis que la consommation médicale atteint un minimum entre 15 et 24 ans<sup>6</sup>.

Dans une étude plus ancienne<sup>7</sup>, les tranches d'âge allant de 0 à 19 ans représentaient 12 % des dépenses pharmaceutiques et 29 % de la population, alors que les tranches d'âge supérieures à 60 ans, qui ne représentaient que 18 % de la population, atteignaient 48,6 % des dépenses de médicaments. A dix ans d'intervalle au cours des années 70, 80 et 90, ces proportions reste inchangées.

Plus récemment (novembre 2001), une étude<sup>8</sup> a montré que si la tranche d'âge 0-14 ans comptait pour 19 % de la population, elle recevait 16,6 % des prescriptions médicales en médecine de ville, mais ne comptait que pour 5% des dépenses de médicaments.

Plusieurs raisons peuvent expliquer cet écart : la plupart des prescriptions faites pour les mineurs correspond à des épisodes aigus transitoires, et non à des maladies chroniques comme pour beaucoup de patients plus âgés et est donc faite pour des durées courtes, d'autre part, compte tenu du poids des enfants, les quantités de médicaments sont plus faibles, enfin les produits prescrits sont relativement peu coûteux, parce qu'il s'agit souvent de médicaments anciens et tombés dans le domaine public. On ne sait malheureusement pas la part de chacune de ces explications dans le phénomène.

Mais surtout, comme l'expliquent Andrée et Arié MIZRAHI, « *c'est leur faible nombre de maladies qui explique la faible consommation médicale des jeunes. Si l'on considère les dépenses en soins de ville par maladie (et non par personne), l'influence de l'âge disparaît et tend même légèrement à diminuer, ce qui revient à dire qu'un jeune souffrant de trois maladies dépense en soins à peu près le même montant qu'un adulte plus âgé souffrant aussi de trois maladies. Evidemment la nature de ces maladies se modifie avec l'avancée en âge* »<sup>9</sup>.

Les consommations de médicaments des personnes de moins de 20 ans<sup>10</sup> sont :

- extrêmement faibles pour les médicaments cardio-vasculaires, les diurétiques, les anti-hémorragiques et anti-fibrinolytiques, les thérapeutiques des voies urinaires, les antidiabétiques ;
- moyennes pour les hypnotiques et psychotropes, les sédatifs et antispasmodiques, les traitements digestifs ;
- fortes pour les anti-infectieux, les antibiotiques, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les thérapeutiques de l'appareil respiratoire, les thérapeutiques locales en ORL, ophtalmologie ou dermatologie, les vitamines.

<sup>6</sup> CREDES n° 1115 mars 1996. « Aspects économiques et sociologiques des consommations médicales des jeunes ». A. et A. MIZRAHI.

<sup>7</sup> CREDES n° 1030 décembre 1994. « La consommation pharmaceutique. Evolution 1970-1980-1991 ». Th. LECOMTE

<sup>8</sup> D. VASMANT. A partir de l'étude permanente de la prescription médicale IMS Health. CMA août 2001.

<sup>9</sup> CREDES n° 1115 mars 1996 déjà cité. « Aspects économiques et sociologiques des consommations médicales des jeunes ». A. et A. MIZRAHI. Page 13.

<sup>10</sup> CREDES n° 1030 décembre 1994 déjà cité.

En ce qui concerne les adolescents<sup>11</sup>, sur 100 consultations de médecins de ville, près du quart ont pour motif une affection ORL (rhume, angine, pharyngite, trachéite, laryngite), 7 % un motif administratif (surveillance sportive, visite systématique), 8 % sont motivées par la contraception chez les jeunes filles. Les maladies de la peau génèrent 12 % des consultations (acné surtout). Viennent ensuite les affections ophtalmologiques, les troubles de l'appareil digestif, les maladies infectieuses ou pulmonaires (bronchites, asthme), les lésions traumatiques, les troubles mentaux (angoisse, dépression, anxiété) et du sommeil.

Les médicaments ayant une AMM pédiatrique répondent, pour l'essentiel, à ces types de pathologies. C'est également dans ces domaines, que sont menés, comme on le verra plus loin, la majorité des essais cliniques pédiatriques promus par les industriels. Aussi en médecine de ville, l'essentiel des besoins médicamenteux concernant les enfants apparaît-il relativement couvert, même si cet usage n'est pas toujours strictement conforme à l'AMM. C'est en revanche à l'hôpital que les problèmes sérieux sont constatés.

### *c) les médicaments sont utilisés partiellement hors AMM*

Une des particularités dénoncées de la consommation médicamenteuse chez les enfants est que la prescription médicamenteuse se fait, de manière fréquente, en dehors des indications figurant sur les Autorisations de mise sur le marché (AMM) ou les Résumés des caractéristiques des produits (RCP).

Les publications anglo-saxonnes décrivent deux circonstances d'usage non conforme : *off-label et unlicensed*. Pour les médicaments « *off-label* », l'utilisation de médicament chez l'enfant ne respecte pas les conditions strictement prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM), en terme de présentation, de posologie, de voie d'introduction, d'indications<sup>12</sup> ou d'âge d'utilisation. Quant aux médicaments « *unlicensed* », ils sont, eux, dépourvus d'AMM.

L'utilisation hors AMM est d'autant plus fréquente et délicate que l'on se trouve :

- en milieu hospitalier plutôt qu'en ambulatoire,
- chez le nouveau né, le prématuré ou le très jeune enfant,
- dans les services de réanimation.

Le taux de prescription hors AMM se situe entre 10 %<sup>13</sup>, et 90 % selon que ces circonstances sont ou non réunies.

C'est ainsi qu'une étude portant sur 1 419 enfants de moins de 16 ans en Haute-Garonne<sup>14</sup> entre octobre 2000 et janvier 2001, relevait que dans 18,9 % des prescriptions examinées, il y avait au moins un produit prescrit hors AMM (dont 11,5 % pour une indication différente ; 4,7 % pour un dosage différent ; 1,1 % pour une tranche d'âge différente) et que 42 % des patients étaient exposés au moins une fois à une prescription « hors AMM ».

<sup>11</sup> CREDES 2002 ; « *adolescents : état de santé et recours aux soins en 1998* ». L. AUVRAY, P. LEFUR.

<sup>12</sup> Il en est de même chez l'adulte (notamment âgé) mais ces problèmes y sont insuffisamment documentés.

<sup>13</sup> « *Off-label and unlicensed drug use among french office based paediatricians* » M.CHALUMEAU, J.M.TRELUYER, B.SALANAVE et al. Arch Dis Child 2000 ; 83 : 502-505.

<sup>14</sup> « *Adverse drug reactions and off-label drug use un paediatric outpatients.* » Br.J.Clin Pharmacol 54, 665-670 B. HOREN, J.L. MONTASTRUC et M. LAPEYRE-MESTRE.

Dans une étude menée « un jour donné » en 1999 chez des pédiatres de la région parisienne et de France métropolitaine<sup>15</sup>, sur 2 522 prescriptions, 33 % impliquaient un usage hors AMM d'au moins un produit. Sur 100 prescriptions non expressément conformes, l'âge était en cause dans 65 % des cas, l'indication dans seulement 23 %, le dosage dans 10 % et la voie d'administration dans 7 %. Au total, ce sont 56 % des patients qui recevaient au moins un médicament « hors AMM ». C'était surtout les produits à usage local qui étaient en cause (gouttes dans les yeux et les oreilles, crèmes ou pommades). Les médicaments ne disposant d'aucune AMM étaient en revanche rares (moins de 4 %).

En 1996, une étude menée au Royaume Uni chez 609 enfants ayant fait l'objet de 2013 prescriptions<sup>16</sup> montrait des prescriptions non conformes à l'AMM dans 25 % des cas (un quart d'entre elles environ pour des indications non validées) pour 36 % des enfants

A l'hôpital, le problème est plus aigu, puisque, selon une autre étude<sup>17</sup>, 56 % des médicaments utilisés à l'hôpital Robert Debré n'avaient pas d'AMM en pédiatrie. Ce taux peut atteindre des niveaux encore plus élevés en néo-natologie et en réanimation. C'est ainsi qu'une étude menée dans 59 services de réanimation pédiatrique en mars 1998<sup>18</sup> avait montré, sur 2383 prescriptions concernant 588 petits enfants, que 94 % n'étaient pas conformes à une AMM (dans 65 % des cas il manquait une information sur la posologie ; dans 28 % des cas, l'indication n'était pas prévue par l'AMM ; dans 9 % des cas, la voie d'administration n'était pas conforme et dans 2 % des cas, il y avait une contre-indication chez l'enfant).

En néonatalogie, une étude anglaise<sup>19</sup> montrait que 90 % des nouveaux nés admis en soins intensifs recevaient un médicament « hors AMM ».

L'inadaptation constatée à l'hôpital est d'autant plus préoccupante qu'elle concerne la petite fraction d'enfants, qui souffrent de pathologies rares ou sévères. C'est donc essentiellement dans ce cadre que l'on constate les véritables difficultés.

Cet usage « hors AMM », même s'il est plus dénoncé chez les enfants que dans d'autres catégories de population, n'est pas non plus une spécificité des enfants. Ainsi qu'on l'a vu plus haut, cette pratique touche toutes les catégories de personnes écartées des essais cliniques, parce que trop singulières ou trop fragiles : personnes âgées (ainsi que le dénonce à bon droit la Cour des comptes dans un récent rapport<sup>20</sup>, alors que ces dernières sont –au contraire des enfants- de très forts consommateurs de médicaments), femmes enceintes, femmes allaitantes, malades porteurs de poly-pathologies, etc.

### *1.2.1.2 Mais la médecine reste impuissante et insuffisante dans certains domaines*

Comme ailleurs, certaines maladies restent hors des possibilités de la thérapeutique. Par ailleurs, d'une façon générale, le médicament pédiatrique présente des carences.

<sup>15</sup> Arch Dis Child 2000 ; 83 :502-505 M.CHALUMEAU, J.M. TRELUYER, B.SALANAVE et al.

<sup>16</sup> BMJ 1998 ; 316 : 343-45 S. TURNER ; A.LONGWORTH ; A.J. NUNN ; I. CHOONARA.

<sup>17</sup> Arch, Pédiatr 2000 ; 7 :825-32 J.E FONTAN ; D. COMBEAU ; F. BRION.

<sup>18</sup> Thérapie 1999. G.PONS, C.LASSALE, E.ESCHWEGE 54 : 423-32.

<sup>19</sup> Br Clin Pharmacol. 49 ; 93-97 C.CONROY, J.Mc INTYRE, I. CHOONARA.

<sup>20</sup> Citer référence.

*a) Des affections rares et sévères restent dépourvues de traitements efficaces*

Chaque année, sur les 4 millions d'enfants de moins de 15 ans en France, il meurt environ 5000 enfants.

Il convient de distinguer trois âges :

- les enfants de moins d'un an,
- les enfants de 1 à 15 ans,
- les mineurs de 15 à 18 ans.

Pour les premiers (moins d'un an), la moitié environ des 3400 décès de cette période surviennent au cours de la première semaine de vie. Les principales causes de décès sont liées aux affections dont l'origine se situe dans la période périnatale. Ensuite viennent les anomalies congénitales, puis les "symptômes, signes et états morbides mal définis" (au sens de la classification internationale des maladies). Loin derrière, se situent les « maladies du système nerveux et des organes des sens ». Sans parler, comme certains néo-natologistes, d'une régression sanitaire (qui pourrait être liée en partie aux progrès de la lutte contre la stérilité), on relève des indices inquiétants : en 2001, les grossesses multiples en augmentation touchaient 4,2 % des enfants, la prématurité entre 33 et 37 semaines avait, selon l'Association des utilisateurs de dossier informatisé en gynécologie (AUDIPOG) dépassé le niveau des 7 %. Ainsi le nombre de prématurés est passé de 44 000 en 1995 à 56 000 en 2001. En matière de grands prématurés, les spécialistes de l'AUDIPOG jugent la situation alarmante : leur nombre a dépassé les 10 000 en 2001. Or il est établi que le développement de ces enfants peut être perturbé du fait des séquelles physiques et neuropsychiques qui leur sont associés.

Pour la deuxième catégorie (enfants de un à quinze ans), les principales causes de décès sont les tumeurs, avec une incidence de 30 % plus élevée chez les garçons. Elles représentent 20 % des décès de cette catégorie d'âge, quasiment à égalité avec les accidents (domestiques et de la circulation), suivies des maladies génétiques et de maladies rares. Les cancers de l'enfant ont une incidence, dans cette tranche d'âge, de 1 500 à 1 800 nouveaux cas par an. Ils présentent une grande hétérogénéité avec 30 % d'hémopathies malignes et 70 % de tumeurs solides, celles-ci comprenant plus de 40 sous-types histologiques. Certaines pathologies tumorales solides sont spécifiques de l'enfant. Si en moyenne, le taux de guérison en 2002 était de 75 %, certains cancers sont malheureusement résistants aux traitements, ou plus difficiles à traiter que d'autres. D'après la Société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) transformée en Société française des cancers de l'enfant (SFCE), les cancers dont le taux de guérison reste inférieur à 70 % sont les suivants : leucémies aiguës myéloblastiques, ostéosarcomes métastatiques, tumeurs d'Ewing, neuroblastomes métastatiques, tumeurs cérébrales. Tous les cancers de l'enfant, quels que soient les taux de survie, appellent des progrès qualitatifs : réduction de la durée des traitements, désescalade de doses (exemple des essais sur la leucémie myéloblastique), lutte contre la douleur, diminution des complications à long terme.

Les maladies génétiques et maladies rares sont caractérisées selon l'expression de M. Barataud par "l'errance diagnostique" : affections neuro-musculaires graves, maladies métaboliques, hémophilie, maladies lysosomales, chondrodysplasies, hémoglobinopathies..., toutes maladies pour lesquels il n'existe pas de traitement curatif. Près de la moitié des maladies rares apparaissent dès l'enfance. Pour les quelques centaines d'enfants atteints chaque année par ces affections, le seul espoir réside dans les progrès de la science. Les succès initiaux des essais de thérapie génique conduits à l'hôpital Necker par le professeur

Alain Fisher pour traiter des très jeunes enfants atteints d'un déficit immunitaire sévère rare (DICS-X) ont fait penser qu'il était possible de corriger cette maladie. L'expérience a été interrompue en raison de la survenance de deux leucémies parmi les 10 enfants traités, mais cette expérience a permis à ces petits enfants de vivre à domicile sans aucun traitement. Ces leucémies font l'objet d'une enquête scientifique pour tenter de comprendre leur origine exacte, et afin de développer à l'avenir des protocoles de thérapie génique capables de prévenir ces risques.

Enfin, pour la troisième catégorie (mineurs de 15 à 18 ans), la situation jusque là favorable des petits Français commence à se dégrader pour rejoindre ce qui constitue la grande spécificité de notre situation sanitaire : l'importance de la mortalité prématurée liée aux morts violentes, accidents et suicides, causes qui ne devraient spécialement retenir l'attention des chercheurs.

*b) le domaine du médicament pédiatrique présente des carences*

Les affections courantes ne sont pas toujours traitées conformément aux règles établies. On l'a vu, un grand nombre d'entre elles sont traitées hors AMM, ce qui ne signifie pas forcément qu'elles soient incorrectement prises en charge. Une initiative comme celle de la publication du "Vidal pédiatrique", sous la direction de Mme Autret-Leca (GNP guide national des prescriptions chez l'enfant), fut extrêmement précieuse pour les professionnels, en balayant systématiquement tous les médicaments au regard des indications, contre-indications ou non-indications pédiatriques, et formulant des recommandations d'usage et de posologie sur la base des AMM ou des RCP lorsque ceux-ci mentionnent l'enfant, ou, dans le cas contraire, les formulant sur la base d'enquêtes auprès de spécialistes reconnus. On ne peut que regretter l'absence de réédition de ce document depuis deux ans.

Par ailleurs, à la demande de la DGS, le Comité d'orientation pédiatrique de l'AFSSAPS a procédé à un état des lieux des besoins en médicaments dans un certain nombre de classes thérapeutiques. De nombreux manques théoriques apparaissent ainsi car des médicaments essentiels ne comportent aucune donnée ni aucune indication pédiatrique ou des indications insuffisantes, voire des contre-indications, ce qui veut dire qu'ils ne sont pas utilisés chez les enfants ou que leur posologie est empirique et peut varier d'un prescripteur à l'autre. Ce document permet de mettre en évidence le fait que, dans chaque grande catégorie thérapeutique, il n'existe pas forcément au minimum un médicament pédiatrique évalué et adapté, notamment dans sa formulation (par exemple un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antiviral spécifique, un antalgique morphinique retard etc).

Enfin, des médicaments correctement évalués ou formulés font défaut dans des maladies graves. Le Comité d'orientation pédiatrique a formulé un certain nombre de besoins prioritaires dans le domaine du traitement du cancer : ainsi la nécessité d'une forme pharmaceutique orale adaptée à l'enfant pour le traitement d'entretien de la leucémie aigüe lymphoblastique (mercaptopurine), ou de certaines tumeurs solides (étoposide). Sur le traitement des lymphomes B, comme des tumeurs solides et de la maladie d'Hodgkin, des études d'efficacité et de sécurité d'emploi sont requises pour un certain nombre de molécules (rituximab, ifosfamide, cyclophosphamide, cisplatine, cardioxane, carboplatine).

Prenons d'autres exemples :

- dans le secteur des maladies cardio-vasculaires, l'utilité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion adapté à l'enfant est soulignée. Le Comité formule une demande de mise à disposition d'une forme orale adaptée et estime nécessaires un complément de dossier et des études pharmacocinétiques et cliniques dans l'insuffisance cardiaque ;
- dans le traitement des maladies gastro-entérologiques, apparaît le besoin d'une forme orale d'inhibiteur de la pompe à protons adaptée à l'enfant pour le traitement du reflux gastro-oesophagien et de l'ulcère ;
- s'agissant des médicaments antalgiques et anesthésiques, le Comité recense 29 médicaments et exprime des demandes d'études et de complément de dossiers pour 17 d'entre eux. Le besoin d'une forme injectable d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, la nécessité d'au moins un antalgique de palier 2 administrable chez le nourrisson de moins de douze mois, la nécessité d'une étude pharmacocinétique pour les formes immédiates et retard d'antalgique de palier 3 chez l'enfant de moins de six mois sont formulées comme des exigences prioritaires.

\* \* \*

**Au total**, comme l'on peut s'y attendre dans un pays économiquement et culturellement développé, les indicateurs de santé des enfants sont globalement satisfaisants. Ils placent la France dans les tous premiers rangs de l'échelle mondiale. Certains domaines apparaissent néanmoins insuffisamment pris en compte :

- en termes d'âge de la vie : la période périnatale et l'adolescence ;
- en termes de potentiel de prévention: la nutrition, les accidents, les risques environnementaux, les pathologies mentales et psychologiques ;
- en termes de potentiel de guérison : les affections graves et sévères, principalement les maladies génétiques, les cancers, le SIDA, la polyarthrite rhumatoïde juvénile, encore pour partie dépourvus de médicaments et de dispositifs médicaux correctement évalués, efficaces et indolores à court et à long terme.

C'est dans ce domaine que se situent les priorités des essais cliniques chez l'enfant.

### ***1.2.2 Des administrations sanitaires plus vigilantes***

Sous l'influence des autorités européennes notamment, les règles régissant les ECE sont amenées à évoluer prochainement d'une manière assez conséquente. Les questions de sécurité prennent de plus en plus d'importance.

#### *1.2.2.1 En matière juridique et éthique*

La directive de 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 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, introduit d'importantes modifications dans le champ du médicament. La portée de cette directive, qui devait être transposée en droit interne avant le 1<sup>er</sup> mai 2003 et doit être appliquée avant le 1<sup>er</sup> mai 2004, est d'autant plus grande que le ministère de la santé en France y voit une opportunité pour adapter la loi HURIET dans son ensemble. Deux rapports récents avaient préconisé des modifications substantielles : le rapport 2002-1001 au Sénat de M. Claude HURIET et le rapport du Professeur François LEMAIRE en 2002.

Les principaux changements introduits par la directive et les textes en préparation en France concernent deux aspects de la loi Huriet : la protection des personnes et les modalités d'organisation des recherches. Ils seront succinctement présentés sur les aspects qui concernent l'expérimentation chez les mineurs et sur la base de la version présentée en Conseil des ministres en mai 2003. Ce projet de loi relatif à la politique de santé publique devrait être présenté à l'automne 2003 devant l'Assemblée nationale. On trouvera en annexe 2 la note de l'IGAS présentant un certain nombre de propositions de modifications, à la suite d'une demande du cabinet du ministre sur le fondement de la version du 3 mars 2003 transmise par la Direction générale de la santé.

#### *a) La protection des personnes*

La directive restreint le champ de l'expérimentation humaine aux "recherches non interventionnelles". Il s'agit des essais ou expérimentations dans lesquels « tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière usuelle et lorsque aucune procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée ». Le projet de loi de santé publique se donne pour objet : « *les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales* ».

La directive fait disparaître la distinction, fondamentale en droit français, entre "recherches avec bénéfice individuel direct" et "recherches sans bénéfice individuel direct". Ce changement d'importance n'a pas manqué d'alerter certains défenseurs des droits des enfants, en raison de la protection particulière qu'accordait la loi Huriet dans les recherches sans bénéfice individuel direct. Le critère discriminant devient celui du rapport bénéfices/risques, défini de manière particulièrement stricte pour les enfants. La directive demande que " *le bénéfice direct soit plus grand que les risques*" et que soient minimisés " *la douleur, les désagréments, la peur et tout autre risque prévisible lié à la maladie et au niveau de développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés* ». Le projet de loi de santé publique français élargit ce principe, prévu par la directive européenne pour les seuls mineurs, à tous les groupes de population et indique très clairement que l'intérêt de l'être humain « *prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société* ».

Le projet d'article L.1121-7 ajoute pour les mineurs des dispositions encore plus protectrices au regard du rapport bénéfice/risque et précise que « *les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales... que si des recherches d'efficacité comparable* » ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures (la directive disait quant à elle que la recherche devait être « *telle qu'elle ne pouvait être conduite que sur des mineurs* »).

On peut se demander comment il sera procédé à l'évaluation de la balance bénéfices/risques renforcée et comment sera comprise la notion "d'efficacité comparable". L'appréciation de ces

critères devrait nécessiter de la part des CCPPRB et des autorités sanitaires une vigilance renforcée. Il leur sera nécessaire de comparer chaque projet de recherche avec d'éventuelles recherches d'efficacité comparable. Faute de quoi les garanties spécifiques des mineurs resteraient lettre morte. Par ailleurs l'importance donnée à l'évaluation du rapport bénéfice/risque renforce la responsabilité des promoteurs dans les recherches présentant un niveau de risque élevé. D'ores et déjà, l'AP-HP a mis au point une classification des recherches en fonction de quatre niveaux de risque prévisible. Les recherches présentant un risque prévisible élevé font l'objet d'un monitoring particulièrement attentif de la part des assistants de recherche clinique (ARC).

Concernant *l'information*, le projet de loi va plus loin que la directive : l'article L.1122-1 crée l'obligation pour l'investigateur d'informer les personnes sur les « *éventuelles alternatives médicales* » et « *le cas échéant, les modalités de prise en charge médicale prévue en fin de recherche* ». Ces nouvelles obligations sont lourdes et peuvent être sources de contentieux. Le même article contient une disposition nouvelle : « *pour des personnes admises dans un établissement... à d'autres fins que celle de la recherche, l'information est délivrée et le consentement recueilli par un médecin indépendant de l'équipe qui assure la prise en charge du patient* ». Dans la pratique sera-t-il nécessaire pour un investigateur de faire appel aux collègues d'un autre service par exemple, pour informer le malade ? Cette mesure, qui est théoriquement intéressante dans la mesure où elle permet de dissocier la proposition de recherche de la proposition de soins, apparaît en réalité difficilement applicable...

En revanche, cet article introduit un assouplissement par rapport à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades. L'obligation d'informer la personne sur les résultats globaux de la recherche est remplacée par un droit d'être informé de ces mêmes résultats, ce qui permet d'éviter aux personnes qui ne le souhaitent pas (en particulier les parents) d'être éventuellement confrontés à un passé douloureux.

L'article L.1122-2 élargit l'obligation à toutes les personnes concernées par le consentement, au-delà même de l'investigateur, d'informer le mineur « capable de discernement ». Le texte ne modifie pas le fait que ce sont les (deux) titulaires de l'autorité parentale qui donnent le consentement. En revanche la mention figurant dans l'ancien article L.1122-2 de la loi Huriet ne figure pas dans la nouvelle version de l'article : "*le consentement du mineur ou du majeur protégé par la loi doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté*". Pourtant la directive européenne dans son article 4 sur les essais cliniques sur les mineurs disposait qu'un essai clinique sur mineurs ne pouvait être entrepris que si « *le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié, au sujet de laisser, des risques et des bénéfices* ».

Le projet de loi introduit dans son article L.1123-7 une notion nouvelle, « *la nécessité éventuelle d'un délai de réflexion... entre l'information des personnes et le recueil de leur consentement* ». Cette disposition qui renforce le rôle des comités de protection des personnes en matière d'évaluation des modalités de recueil du consentement, peut avoir un effet positif sur la protection des mineurs.

A noter pour finir que le projet de loi interdit le versement à tout mineur non seulement d'une indemnité financière compensatrice des contraintes, mais même de tout avantage en nature (bonbons, jouets, CD) alors que la directive prévoyait seulement qu'« *aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations* ». Dans le cas d'études

cognitives où l'attention de l'enfant peut être requise, c'est une interdiction peut être excessive.

L'ensemble de ces dispositions -qui ne sont pas encore applicables dans notre pays- sont présentées comme allant dans le sens d'une protection plus affirmée des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. En tout état de cause, elles atténuent la spécificité des garanties données aux mineurs au profit de garanties supérieures censées bénéficier à tous. Elles présentent parfois un caractère formel et contraignant qui risque de renforcer, sans effet pratique, les contraintes administratives pesant sur les médecins et les investigateurs. C'est leur mode d'application qui décidera de l'intérêt de ces modifications législatives.

#### *b) Les procédures*

Le statut administratif des recherches biomédicales est profondément changé : l'actuel régime de déclaration est remplacé par un régime d'autorisation. Un essai ne peut avoir lieu que s'il fait l'objet à la fois d'un avis favorable du CCPPRB et d'une autorisation (qui peut être tacite) de l'autorité compétente dans un délai maximum de soixante ou de quatre vingt dix jours suivant les cas.

Les Comités perdent donc leur caractère consultatif et deviennent des instances délibératives. Ils prennent le nom de Comités de protection des personnes. Leur interlocuteur n'est plus l'investigateur mais le promoteur. Leurs missions sont renforcées. Ils doivent se prononcer sur la qualité de l'évaluation des bénéficiaires et des risques attendus, celle-ci constituant désormais le critère essentiel. Ils acquièrent aussi la possibilité nouvelle, on l'a vu, de fixer un délai de réflexion entre l'information des personnes et le recueil de leur consentement. Les effets indésirables graves doivent désormais leur être déclarés, tout comme à l'autorité compétente. Par ailleurs, l'article L.1123-6 institue la possibilité de créer des comités spécialisés nationaux. Il n'est pas certain que l'on ait mesuré, en termes de moyens nécessaires, toutes les conséquences de ces modifications...

La Directive européenne prévoit en outre la création d'une base de données accessible aux autorités compétentes des Etats membres, à l'Agence européenne et à la Commission. Cette banque sera destinataire une fois par an, de la part des promoteurs, d'un rapport récapitulatif tous les effets indésirables graves survenus et d'un rapport concernant la sécurité des participants aux recherches. Le nouvel article L.1121-9-1 qui transpose l'article 11-1 de la directive prévoit que l'autorité nationale compétente transmette des informations à l'organisme gestionnaire de la base de données européenne : AFSSAPS et DGS devront donc bientôt gérer une base de données nationales. Le projet de loi prévoit la création d'un répertoire national des recherches biomédicales autorisées accessibles au public : ces mesures, on le verra, sont susceptibles d'améliorer considérablement notre dispositif d'essais chez les enfants, comme chez les adultes.

\* \* \*

**Au total ce nouveau cadre**, susceptible d'être amendé au cours du débat parlementaire, mais seulement dans une mesure compatible avec la directive européenne, **introduit des nouveautés importantes**, moins sur le plan éthique (on l'a vu la distinction entre les recherches BID et sans BID tendait à s'estomper) que **sur le plan de la gestion et de l'efficacité** : il ouvre le système à la connaissance du public, favorise l'échange de données

entre les pays, rationalise le processus de lancement des recherches et cherche à éviter des recherches redondantes ou inutiles.

### *1.2.2.2 En matière de sécurité sanitaire*

Les essais cliniques ont donné lieu à la création de nombreux manuels, guides et recommandations pour en faciliter la mise en place, l'interprétation et la lecture critique.

Avant même la loi HURIET, le ministère de la santé avait publié en 1987 un avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques de médicaments intitulé "bonnes pratiques cliniques".

Actuellement, les documents de base sont internationaux, issus de l'International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use » (ICH). Des guides sur les essais cliniques en général (note for guidance on good clinical practice publiée en janvier 1997), un document spécifique à la population pédiatrique (note for guidance on clinical investigation of medical products in the paediatric population) a été diffusé par l'EMA le 27 juillet 2000.

Ce dernier document insiste sur la pertinence d'études sur la population pédiatrique, tout spécialement dans le cas de maladies sévères pour lesquels de nouveaux produits peuvent représenter une avancée importante. Il souligne que, lorsqu'un produit peut être utilisé par les enfants dans les mêmes indications que pour les adultes, il peut suffire d'extrapoler les données d'efficacité des études faites sur les adultes. Mais dans un certain nombre de cas, il est nécessaire de procéder à des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques. La minimisation du risque et de la douleur doit être tout particulièrement recherchée. La note met l'accent sur la nécessité de différencier les essais suivant les cinq niveaux d'âge évoqués plus haut.

Ces textes, précieux sur le plan de la méthodologie et de la pratique (des listes et des modèles de documents utiles sont joints) garantissent une rigueur et une harmonisation particulièrement utiles dans les cas, de plus en plus fréquents, d'études multicentriques et internationales

### **1.2.3 Une industrie pharmaceutique confrontée à un besoin de mutation**

Il s'agit là d'un acteur majeur des expériences biomédicales. On trouvera en annexe 4 une étude approfondie réalisée par la mission sur les évolutions actuelles de l'industrie pharmaceutique.

L'industrie pharmaceutique, longtemps modèle de prospérité et de progrès, se trouve confrontée depuis quelques années à des obstacles qui rendent ses perspectives moins favorables :

*a) d'une part, on constate une relative pénurie de nouvelles molécules dans le "pipe-line" des essais cliniques. On relève un certain ralentissement de l'innovation, qui se traduit par une diminution des AMM en Europe et aux USA (en France -25 % entre 1992 et 2002). Le nombre total d'essais cliniques connaît une érosion (en France -25 % également de diminution entre 1992 et 2002) contrastant avec, semble-t-il, un nombre de plus en plus grand de sujets inclus*

dans les essais. Le nombre de « blockbusters<sup>21</sup> » potentiels diminue, alors que de nombreuses licences d'exclusivité sont sur le point d'expirer.

Plusieurs types d'explications sont données à cette situation :

- Selon P. PIGNARRE, et de plus en plus d'analystes financiers<sup>22</sup>, si l'industrie pharmaceutique se trouve ainsi « *confrontée à un problème de rendement décroissant* », c'est « *qu'aujourd'hui, en terme de recherche, les laboratoires sont dans l'impasse* ». Les méthodes actuelles de Recherche développement, fondées sur le « screening » préalable de millions de molécules envoyées, après la phase pré-clinique, dans le « pipe line » des essais cliniques, sont plus adaptées à la mise au point de variants (les « me too ») qu'à la découverte de véritables innovations constituant d'indéniables progrès thérapeutiques.

- Selon le LEEM (les entreprises du médicament, ex-syndicat national de l'industrie pharmaceutique) au contraire, l'innovation persiste, mais elle connaît un palier temporaire. En attendant les découvertes que devraient apporter -peut être plus tardivement que prévu à l'origine- les biotechnologies et notamment la génomique, il faut protéger la propriété intellectuelle et obtenir un bon niveau de prix pour les produits récents, et faire en sorte d'encourager le plus possible la prolongation des licences d'exclusivité, car ces mesures sont les seules garants d'un haut niveau de recherche-développement, lui même garant, selon le syndicat national, de la capacité d'innovation.

En tous cas, la rentabilité est en baisse. Les analystes financiers ne conseillent plus ces valeurs ni comme des valeurs refuges, ni comme des valeurs à haut rendement, comme auparavant.

b) d'autre part, la compétition entre entreprises (notamment grands groupes et fabricants de génériques) s'intensifie, au moment où les financeurs de la santé se montrent, dans le monde entier, plus attentifs au service médical rendu par les médicaments et ont pris des mesures drastiques pour réduire le coût des dépenses de santé ;

Enfin l'éthique et les profits du secteur pharmaceutique sont contestés par des associations de malades, des organisations non gouvernementales et une grande partie des pays les plus pauvres de la planète, au moment même où la rentabilité décroît.

Les méthodes utilisées classiquement par l'industrie pharmaceutique pour se développer n'ont plus le même impact qu'avant :

- l'accroissement de la force de vente se heurte aux contraintes de la démographie médicale: les médecins ne pourront plus accorder qu'un plan restreint aux visiteurs médicaux ;

- la concentration du secteur n'a pas eu le succès annoncé, notamment en raison de la difficulté de fusionner les déséquilibres de recherche provenant d'entreprises différentes ;

- les biotechnologies qui portent principalement sur des produits ciblés (par exemple : protéines solubles, anticorps monoclonaux ou, fragments d'anticorps, d'ARN, d'ADN ou de cellules pour la thérapie génique ou la thérapie cellulaire) tardent à assurer le

<sup>21</sup> Médicaments vedette, faisant plus d'un milliard de \$ de chiffre d'affaires mondial.

<sup>22</sup> Cf avis de Loïc GONNET, analyste chez Bryan, Garnier & Co, publié dans le journal « le revenu » déjà cité.

relais. Les entreprises de biotechnologies qui ont survécu à la crise tentent de se développer directement et se montrent de moins en moins faciles à racheter.

Les entreprises cherchent donc de nouveaux créneaux, qui se révèlent plus ciblés. Les marchés grand public de médicaments étant largement couverts, il faut envisager des créneaux plus petits, mais plus rémunérateurs. Plus grande innovation, plus forte valeur ajoutée, acceptation d'un prix plus élevé de la part des financeurs, meilleure acceptabilité éthique, telles sont désormais les qualités recherchées. Les médicaments pédiatriques correspondent à ces critères et pourraient permettre à l'industrie pharmaceutique de retrouver des marges moins contraignantes.

Selon une publication présentée par America's pharmaceutical companies<sup>23</sup>, les entreprises pharmaceutiques implantées aux USA ont donc développé environ 200 médicaments qui intéressent les enfants à un titre ou un autre. Sur ces 200 médicaments, 32 concernent le cancer, 16 la mucoviscidose, 24 les vaccins, 16 les maladies infectieuses, 11 les maladies mentales, 10 le SIDA, 10 l'asthme, 10 les maladies génétiques, 1 la croissance.

Mais, pour investir dans certains créneaux plus étroits, les entreprises pharmaceutiques souhaiteraient être aidées. Elles se livrent donc à un plaidoyer sur ce sujet auprès des autorités nationales et européennes, et auprès des prescripteurs, pour que les modalités très favorables mises en œuvre aux USA soient également déclinées de ce côté de l'Atlantique.

#### ***1.2.4 Une recherche institutionnelle qui s'est renforcée mais qui reste fragile***

Elle a considérablement progressé au cours des dix dernières années, notamment dans les CHU. Mais des éléments de fragilisation importants sont apparus récemment.

##### *1.2.4.1 La montée en puissance et en organisation de la recherche institutionnelle*

Depuis dix ans la recherche menée dans les organismes de recherche publique, les universités et les hôpitaux s'est renforcée en moyens humains et financiers. Elle s'est structurée et professionnalisée. Mais elle reste faible et menacée.

##### *a) La mise en place de nouveaux financements : le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)*

Après la loi de 1991 portant réforme hospitalière qui avait réaffirmé la vocation du service public hospitalier à concourir à la recherche médicale, odontologique et pharmaceutique, un état des lieux avait fait apparaître une insuffisance globale de la recherche clinique en France.

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), créé en 1993, donna une impulsion considérable à cette activité. Son objectif était double : développer les connaissances médicales pour déboucher sur des innovations thérapeutiques et des améliorations de santé publique, et mobiliser l'hôpital autour de l'évaluation de nouvelles méthodes thérapeutiques et diagnostiques en organisant la recherche clinique. Depuis, chaque année, une circulaire ministérielle indique les priorités de l'exercice et fait un appel à projet, selon une double enveloppe nationale (thématisée) et régionale (non thématisée), cette dernière étant à répartir

<sup>23</sup> New medicines in development for children 2002.

par les CHU aux hôpitaux de leur secteur. Les projets sont ensuite soumis au Comité national de recherche clinique qui les instruit en faisant appel à des experts et en retient en moyenne un pourcentage de 25 à 30 %.

Ce programme s'est également traduit par la création de Délégations à la recherche clinique (DRC) au sein des CHU. De composition tripartite (équipe médicale- équipe soignante-université), elles jouent un rôle d'incitation à l'émergence de projets, aident à la mise en forme des dossiers, suivent la réalisation des recherches et participent à leur évaluation finale.

Depuis 1993, les crédits cumulés attribués au titre des PHRC représentent plus de 226 millions d'euros, les projets et les dotations en personnel étant financés pour une durée de 3 à 4 ans. Les notifications annuelles ont triplé, passant de 12,2 millions d'euros en 1993 à 36,3 millions d'euros en 2002.

Au cours des neuf années de son existence, le PHRC a favorisé les orientations suivantes :

- quant à la nature des recherches et par ordre décroissant en financement obtenu, essais thérapeutiques, évaluation de stratégies thérapeutiques et diagnostiques, études de physiopathologie humaine, évaluation de technologies médicales innovantes, stratégies de prévention. Par ailleurs, les études d'impact sur les résultats obtenus par le système de soins constituent une préoccupation des PHRC ;
- quant aux thématiques, à partir de 1998, les PHRC renvoient aux priorités identifiées par la Conférence nationale de santé. Toxicomanie, douleur, psychiatrie, gériatrie ou des priorités du type thérapie cellulaire, génétique, microchirurgie, robotique. Le sujet "pédiatrie" est apparu dans la circulaire de 2003, deux ans après le thème des maladies orphelines.

Les tableaux figurant en annexe montrent l'ampleur et la diversité des ECE financés au titre des PHRC : 137 recherches pédiatriques sur un total de 1 593 projets, soit 8,6 %.

Quelques exemples peuvent en illustrer la richesse et la diversité. En retenant, de manière aléatoire, le premier essai figurant sur la liste de chaque année, on trouve ainsi :

- en 93, protocole multicentrique d'évaluation des implants cochléaires,
- en 94, mise au point de greffons artériels cryopréservés en transplantation hépatique,
- en 95, étude des déterminants du contrôle de glycémie chez l'enfant diabétique,
- en 96, étude des effets de la supplémentation en glutamine chez le nouveau-né prématuré,
- en 97, essai sur l'intérêt d'une nouvelle méthode de mesures de la capacité de diffusion du CO pour mieux diagnostiquer certaines pathologies chez le petit enfant,
- en 98, étude du rôle de l'hormone de croissance chez les enfants minces et chez les enfants obèses,
- en 2000, analyse de l'impact d'un programme de soins de développement sur le sommeil de l'enfant prématuré,
- en 2001, génotypage des rotavirus impliqués dans les affections nosocomiales notent communal,
- en 2002, évaluation de l'effet de la durée des prises en charge globales spécialisées sur le développement psychologique du jeune enfant autiste.

On note aussi l'existence de recherches-action ou d'études de cohortes, conformément aux objectifs de la politique publique d'aide à la recherche clinique.

Les PHRC font l'objet d'une évaluation publiée six ans après chaque exercice. Ainsi le dernier rapport publié, qui concerne le PHRC 1994, montre que 80 % des projets retenus ont abouti à publication et 4 % d'entre eux seulement ont été interrompus.

A cet égard, la classification de la qualité des publications basée sur « l'impact factor » c'est-à-dire le rapport entre le nombre de citations d'une publication dans une revue de référence au nombre total de citations, apparaît comme étant défavorable à la pédiatrie en tant que discipline au détriment de disciplines plus larges (chirurgie) ou plus fondamentales (biochimie). C'est une raison qui pourrait rendre compte d'un déficit de recherches en pédiatrie (et d'ailleurs aussi en gériatrie).

#### *b) les autres financements*

Sans qu'il soit possible de fournir des chiffres globaux, la recherche clinique institutionnelle est financée d'abord sur des budgets hospitaliers et universitaires et sur des appels d'offres lancés par des ministères (en début 2003 le ministère de la recherche a lancé une action thématique dans le domaine des sciences de la vie), ou par des agences comme l'AFSSAPS (programme de pharmacologie clinique).

Sont également financeurs et promoteurs directs, de grands organismes comme l'INSERM (86 projets promus depuis 1996) et le CNRS (45 projets en 2002, essentiellement en neuropathologie, soit 7 % de l'ensemble des essais cognitifs déclarés à la Direction générale de la santé). Les autres promoteurs institutionnels non hospitaliers sont l'ANRS (Association nationale de recherche sur le sida), l'INRA (sur l'alimentation).

On ne saurait passer sous silence la contribution à titre de financeurs ou de promoteurs de grandes associations comme l'Association française des myopathies ou Vaincre la mucoviscidose ou encore la Fondation pour la recherche médicale, la Fondation de France, la Fondation France Télécom (recherches sur l'autisme) et bien sûr la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) qui présente l'intégralité de ses essais sur son site internet.

#### *c) Les efforts de structuration et de professionnalisation*

Non seulement le PHRC s'est manifesté comme une source de financement nouvelle très importante, mais il a contribué à structurer l'ensemble du dispositif de recherche clinique. Il l'a redynamisé et professionnalisé. Il l'a aussi crédibilisé davantage pour des études multicentriques internationales et vis à vis de l'industrie pharmaceutique.

Pour illustrer les efforts de professionnalisation du secteur, il est intéressant de présenter de nouvelles structures qui permettent de mettre en commun des moyens de sources diverses avec de nouveaux professionnels : ce sont les centres d'innovation technique (CIT) et les centres d'investigation clinique (CIC).

Les premiers ont été créés en 2001 avec le Ministère de la recherche pour développer les essais sur les dispositifs médicaux et inciter les PME à en pratiquer. Trois CIT existent à

l'heure actuelle, spécialisés dans les ultrasons, les biomatériaux et les recherches sur le handicap, ce dernier secteur étant encore délaissé.

Une autre innovation majeure consiste en la création de CIC (centres d'investigation clinique), financés et pilotés en commun par l'INSERM et les CHU (sur financement PHRC de 300 000 F par an pendant quatre ans). Les CIC mettent à disposition des investigateurs des personnels spécialisés dans la recherche et un espace spécifique dédié aux explorations en ambulatoire ou en hospitalisation des personnes qui se prêtent à des essais cliniques. Ils ont pour mission d'apporter un soutien logistique et technique à la conception et à la réalisation des projets.

En 2002, il existait 21 CIC dans quatorze CHU : 472 études étaient en cours. Parmi celles-ci, 52 études portaient sur des enfants (soient 11 %). Les principales catégories de recherche concernaient la physiologie et la physiopathologie (44 %), les études thérapeutiques (35 %), les études génétiques- banques d' ADN (13 %). L'essentiel des études pédiatriques étaient sans bénéfice individuel direct (69 %).

Du point de vue des thématiques, 27 % des essais portaient sur les maladies génétiques, 18 % sur les troubles du métabolisme, 12 % sur la pneumologie 10 % sur la neuropsychiatrie, 6 % sur les maladies infectieuses et 4 % sur le cancer. Il est intéressant de noter que sur 120 enfants dont l'inclusion était prévue, seulement 31 avaient pu être inclus dans les essais.

Pour concrétiser le type de services rendus par un CIC, le bilan en matière de production de connaissances nouvelles du plus grand CIC pédiatrique, celui de Robert Debré est évocateur. Pour 2002, une étude multicentrique a permis de mettre en évidence des lésions d'un type nouveau dans le diabète de type 1 de l'enfant. Les troubles de la croissance dans la maladie de Crohn et la polyarthrite juvénile ainsi que l'influence d'une corticothérapie prolongée furent mieux compris. L'absence de relations entre un retard de croissance intra-utérin et la puberté précoce fut établie. Dans la myopathie de Duchenne, un nouvel aspect du métabolisme protéique fut observé. Dans le domaine important de la douleur chez l'enfant, il fut démontré que l'instillation intravésicale de morphine, après une opération du reflux vésico-urétral, était inopérant. Il est probable que certaines de ces découvertes se traduiront par des innovations thérapeutiques et ce précisément dans des pathologies sévères où des gains peuvent être obtenus par ces méthodes.

#### 1.2.4.2 *Des éléments de fragilisation*

La Commission Européenne, comme l'opinion publique française, s'alarme sérieusement depuis quelques mois de l'écart croissant entre la recherche européenne et la recherche aux Etats-Unis: alors que ceux-ci consacrent à la recherche 2,8 % de leur PIB, le rapport du budget de la recherche au PIB en Europe n'est que de 1,9 %. La France compte 6 chercheurs pour 1000 actifs, alors qu'on en dénombre 8 aux Etats-Unis, 9 au Japon et 13 en Finlande. En France, les signes d'une "spirale du déclin", suivant l'expression d'un article du Monde<sup>24</sup>, se multiplient : "*budgets en baisse, impact des publications en recul, dépôt de brevets en chute libre*".

La baisse des effectifs de chercheurs dans des organismes comme le CNRS, l'INSERM et les universités, due à la multiplication des départs à la retraite d'ici 2012, risque fort de ne pas être compensée en raison de la raréfaction des vocations scientifiques et de la fuite des

<sup>24</sup> Le Monde du 9 avril 2003.

cerveaux. Cela concerne avant tout la recherche fondamentale, mais la recherche clinique, organiquement liée à celle-ci, en subit d'ores et déjà les répercussions : les chercheurs dans ce domaine ne sont pas légion. La recherche « au chevet du patient », longue et aléatoire, est moins valorisante que la recherche en laboratoire.

Par ailleurs, sur le terrain, des tensions graves et quotidiennes apparaissent entre le temps médical et le temps de l'investigation clinique, en raison notamment de la crise de la démographie médicale, des 35 heures, de l'inclusion des gardes dans le temps de travail et aussi des exigences croissantes des patients qui réclament aux soignants de plus en plus de disponibilité relationnelle et d'explications. On sent bien que cette situation ne peut que fragiliser la recherche clinique, la prise en charge médicale et soignante des malades étant, évidemment, prioritaire.

### ***1.2.5 Une demande sociale pressante mais ambiguë***

La demande sociale s'exprime principalement à travers des associations, de plus en plus fortes est souvent relayées par les médias. On présentera ici également les positions de la Défenseure des enfants et du médiateur car elles reflètent pour partie les revendications des individus et des groupes.

#### *1.2.5.1 La mobilisation des associations de patients autour de l'ECE*

L'émergence des patients sur la scène de la santé publique, avec le développement des associations de malades sur le front des maladies génétiques, invalidantes ou chroniques, puis au début des années 1980 avec les associations de malades du SIDA, a changé la donne des essais thérapeutiques.

Juridiquement, les droits des malades sont apparus dans la législation française à travers la loi portant réforme hospitalière du 31 juillet 1991 dans une section intitulée « des droits du malade accueilli dans un établissement hospitalier », puis dans l'ordonnance du 24 avril 1996 portant réforme de l'hospitalisation publique et privée qui exigeait la publication dans les établissements de santé de « la Charte du patient hospitalisé » et prévoyait la représentation des usagers dans leur Conseil d'administration. C'était avant tout le patient hospitalisé qui était reconnu. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé va plus loin en affirmant les droits fondamentaux des personnes face au système de santé et en reconnaissant aux associations de malades et d'usagers une représentation dans différentes instances du système de santé ainsi que le droit d'ester en justice (Article L.1114-2 du CSP).

Sept mille associations de patients ont été recensées par Bernard Tricot en 2001 contre quelques centaines au début des années 80. D'après Patrick Chiché dans un article de la revue hospitalière de France, 47 dispositions du CSP les mentionnent, leur donnant une place pleine et entière de partenaires de la politique de santé.

Les associations de parents d'enfants malades se sont constituées dans la double mouvance des associations de malades et des associations de parents d'enfants handicapés, de grandes institutions comme la Ligue contre le cancer ne s'interdisant pas par ailleurs de s'occuper des enfants. Dans le seul domaine du cancer, on en recense plusieurs dizaines, généralistes (Apache) ou spécialisées (rétinoblastome, maladies du sang par exemple). Nous traiterons

particulièrement de celles-ci, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) les ayant auditionnées en novembre 2002, et la mission ayant enquêté auprès de quelques-unes d'entre elles. Nous en retiendrons quatre qui correspondent à des typologies différentes :

- l'association ISIS,
- l'association APAESIC,
- la Ligue nationale contre le cancer,
- l'association AMETIST.

#### a) *L'association ISIS*

Créée en 1989, cette association anime un collectif de 34 associations d'enfants atteints de cancer. Elle est installée à l'institut Gustave Roussy et représente un millier d'adhérents. Son champ d'action est large, puisqu'elle est à la fois gestionnaire (elle s'occupe de la maison des parents et d'un réseau de soins) et militante (actions en faveur de l'allocation de présence parentale et de la reconnaissance de l'enfant handicapé). Ses objectifs affichés sont :

- d'augmenter les taux de guérison des pathologies de mauvais pronostic ;
- d'améliorer la qualité de vie pendant le traitement ;
- d'améliorer la qualité de la guérison et de limiter les séquelles.

Sur le thème des essais cliniques, ses revendications ont trait à la question du médicament pédiatrique et à l'information des familles. Cet organisme proteste contre le retard de l'application en pédiatrie des nouvelles thérapeutiques appliquées aux adultes : *« le développement de chaque nouvelle molécule doit être envisagé pour les maladies pédiatriques. Les préoccupations communes des médecins, des industriels et des parents doivent trouver la réponse dans des études précoces d'efficacité. Ces études doivent être menées en même temps que les études pratiquées chez l'adulte pour les chimiothérapies et pour les traitements associés (antiémétiques, antalgiques, facteurs de croissance hématopoiétiques). Elles doivent être menées d'emblée chez l'enfant lorsque des traitements comme le transfert de gènes seront spécifiques des maladies pédiatriques »*. Une grande importance est accordée aux traitements de confort, qui doivent être également évalués. Concernant les médicaments déjà utilisés en oncologie pédiatrique, elle réclame des AMM *« où apparaissent les indications pour les formes pédiatriques »*. Pour éviter l'apparition de séquelles lourdes liées à des médicaments comme les anthracyclines qui ont montré une toxicité cardiaque chez l'adulte, il lui faut des études d'évaluation et d'efficacité spécifiques à la fois sur le court et sur le long terme.

D'une façon générale, le groupement ISIS souhaite des mesures incitatives pour l'évaluation et le développement des formes pédiatriques de médicaments et *« un vrai partenariat entre les industriels, les pédiatres et les associations de parents, chacun apportant une information fiable »*. Dans le domaine de l'information, ISIS insiste sur la qualité du document remis qui doit également mentionner les séquelles. Une véritable alliance thérapeutique doit être construite entre l'enfant, le parent et le soignant (notamment les infirmières, dûment informées est formées), la difficulté la plus grande étant de faire durer la relation de confiance du binôme parent- enfants avec l'équipe soignante.

Pour ce qui a trait au consentement, l'association constate que le consentement est plutôt "sidéré" dans le cas du cancer de l'enfant, les circonstances ne permettant guère aux parents, accablés par la révélation du diagnostic, de donner un consentement "éclairé". Elle s'appuie sur l'étude du docteur Chantal AUBERT-FOURMY dont il sera question plus loin. Elle ne

réclame pas de changement sur l'exigence de signature par les deux parents et ne pense pas qu'il soit nécessairement utile que l'enfant signe son consentement, sauf s'il le désire. Le retour d'information aux parents, s'ils le souhaitent devrait être assuré, sur la base d'une présentation des résultats globaux mais pas des résultats individuels. Elle souhaite que l'information sur les essais soit accessible au public, notamment par Internet.

*b) L'association des parents et amis des enfants soignés à l'institut Curie (APAESIC)*

Créée en 1985 et proche d'Isis, cette association publie sur son site internet une protestation contre la mise en examen du professeur Zucker pour défaut de recueil du consentement libre et éclairé des deux parents avant un essai clinique. Elle fustige « *la réaction et l'entêtement [d'une] famille dont l'enfant a été suivie pendant cinq ans à l'institut Curie* ».

Avec une autre association « *réseau des malades* » qui intervient davantage en province, les propositions qu'elles ont toutes deux adressé à la DHOS traitent de l'information des parents, qui doit être claire, écrite (avec un livret d'information sur la maladie) et adaptée (fiche technique avec des termes non médicaux, tableau comparatif de traitements, effets secondaires précisés). L'information doit être progressive : il convient de dissocier annonce du diagnostic et proposition de l'essai.

*c) la Ligue contre le cancer*

Association généraliste contre le cancer qui revendique 600 000 bénévoles, cette association a développé depuis 1998, en lien avec la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), un programme visant à « *faire du malade un sujet actif dans la démarche d'élaboration des protocoles essais thérapeutiques* ». Elle a mis en place des comités de patients (où participent suivant les cas des parents d'enfants) dont le rôle, défini dans une Charte, consiste à relire, à travers une grille de dix critères, les protocoles d'essais de la FNCLCC et des Centres de lutte contre le cancer. Ces comités, qui seront prochainement regroupés en une fédération, proposent aux promoteurs des améliorations de la fiche d'information du patient et lui font toutes suggestions pour améliorer les explications donnée sur le traitement et la surveillance ainsi que le confort des patients.

Ils éditent le bulletin « *Trait d'union* » et ont revu en trois ans 30 protocoles et proposé plusieurs centaines de modifications, suivies dans 70 % des cas. Par ailleurs, tous les essais en cours à la FNCLCC sont publiés sur le site de celle-ci.

*d) L'association assistance aux malades en traitement intensif en spécialités tumorale (AMETIST)*

Cette association, qui affiche l'objectif général de « *donner à chaque patient la possibilité d'accéder aux soins adaptés à son cas, quel qu'en soit le coût* » s'inscrit dans un registre très particulier, en rupture avec les autres associations. Son site internet "SOS.cancer" fournit un grand nombre d'informations techniques sur les cancers des os et des parties molles de l'enfant. Il présente l'association comme intimement liée à l'unité de cancérologie dirigée par la Dr DELEPINE.

L'unité fonctionnelle d'oncologie médicale de l'adolescent et du jeune adulte de l'hôpital Avicenne en Seine-Saint-Denis dirigée par le Dr Nicole DELEPINE, pédiatre, est depuis sa création en 1999 l'objet d'une intense polémique entre médecins (il y a eu un procès en

diffamation) et entre associations. L'affaire est fortement médiatisée et oppose aux défenseurs de madame DELEPINE, ceux qui estiment que la situation de cette unité, installée dans un hôpital pour adultes, est inadaptée et que les méthodes du praticien sont contestables.

► Pour ces derniers, la situation du service est anormale parce qu'elle accueille, dans un lieu médicalement et physiquement inadapté, des enfants « *dont certains sont en bas âge* ».

Un rapport de l'IGAS a montré qu'administrativement, ce service ne correspondait pas au projet médical de l'établissement et que les effectifs de personnels et les locaux étaient en inadéquation avec le nombre et la qualité des patients accueillis : une quarantaine de nouveaux patients chaque année dont 30 enfants de moins de quinze ans<sup>25</sup>. En 2001 son chef de service a refusé d'en assurer la responsabilité.

Les résultats médicaux de ce service ne seraient pas, selon ses détracteurs, probants. Le professeur Robert SOULHAMI, un oncologue américain qui a évalué le contenu des publications du Dr DELEPINE à la demande de médecins de l'IGR, estime que *"les articles sont de niveau médiocre, les données sélectionnées souvent trompeuses. Prétendre obtenir des taux de guérison dépassant les 10 % paraît incompatible avec tous ceux obtenus par tout autre centre à travers le monde"*<sup>26</sup>.

Les pratiques professionnelles de Mme DELEPINE feraient l'objet de contestations : doses de méthotrèxate jugées excessives, prise en charge de la douleur et soins palliatifs estimés insuffisants, reproche d'acharnement thérapeutique.

► De leur côté, les défenseurs de ce service, des parents qui s'expriment dans la presse et l'association AMETIST, jugent cette unité extrêmement précieuse car les traitements y seraient personnalisés, par opposition à tous les autres services qui appliqueraient des protocoles standard de façon « *identique et automatique* ». Ils pensent que les résultats y seraient supérieurs en termes de vies sauvées et de qualité de vie. On y éviterait notamment des amputations qui étaient annoncées aux parents dans d'autres services. C'est la seule alternative aux traitements standard qui soit ouverte en région parisienne. Ils estiment que, non seulement il convient de sauver ce service, mais qu'il faut le développer et le transférer dans un environnement plus favorable.

Cette polémique douloureuse a donné lieu à des manifestations, à une lettre ouverte au président de la République, ou encore suscité des titres de journaux comme *"il faut sauver la petite Orlane"*<sup>27</sup>. Elle a relancé la question de la légitimité des essais thérapeutiques sur les enfants car Mme DELEPINE se déclare opposée à leur pratique. Par son site, ainsi que par des documents donnés à la mission IGAS et au ministère, AMETIST se livre à une analyse et à une critique approfondies des essais thérapeutiques randomisés et des traitements standardisés.

La thématique d'AMETIST se retrouve dans l'ouvrage de Pierre LACOMBE et Loïc DUFOUR, intitulé « *Enfants cobayes* », qui estime que les ECE *"sont devenus un dogme, que les médecins qui dirigent des recherches et appliquent les traitements peuvent être mis dans des conflits d'intérêt, que les résultats des essais peuvent volontairement ne pas être publiés,*

<sup>25</sup> Rapport sur la prise en charge sanitaire et les recherches biomédicales dans les services ayant une activité d'oncologie pédiatrique en région parisienne. IGAS. Février 2002.

<sup>26</sup> Cité par le Point du 17 janvier 2003.

<sup>27</sup> France Soir du 31 mars 2003.

*c'est-à-dire qu'ils sont parfois occultés et que les protocoles sont trop rigides"*. Ce livre parle « d'information au compte-goutte ». Les parents ne sont pas informés par exemple de la possibilité de refuser l'inclusion de leur enfant dans un essai ; ils sont tenus dans l'ignorance des alternatives thérapeutiques possibles, le tirage au sort ne leur est pas expliqué, le document écrit qui leur est remis est plus un texte administratif (à valeur de «couverture juridique») qu'un document à visée pédagogique, l'équipe soignante pratique la rétention du dossier médical etc. Les propos de Mme DELEPINE sont fréquemment repris dans cet ouvrage. Ainsi dit-elle : *"pour les maladies que l'on sait traiter, il n'est pas éthique d'effectuer des essais randomisés"*. Partant d'un petit nombre de cas particuliers, les auteurs font le procès des essais cliniques en général.

Selon AMETIST, *« il est constant, comme le démontrent des études menées entre autres aux Etats-Unis<sup>28</sup> que l'inclusion des patients dans des essais multicentriques obère les chances de guérison de 20 à 30 % »*. Les essais thérapeutiques randomisés ne prennent pas en compte, au moment des inclusions dans les essais, les spécificités du malade (l'état de la tumeur au moment du diagnostic, la résistance immunologique du patient, l'éventuelle qualité des marges d'exérèse etc.).*« Les chercheurs, sans jamais voir le patient, déterminent le protocole à suivre, calibré selon l'âge et le poids de l'enfant »*. Les essais sont lourds (ils ne peuvent tester qu'une nouvelle association de molécules à la fois) et très lents (en moyenne huit ans), ce qui ne permet pas d'intégrer les éventuelles innovations apparues sur le marché. Les essais et les traitements standardisés ne permettent pas, selon AMETIST de *«faire évoluer le traitement de l'enfant en dépassant le cadre rigide »* de ce qui était prévu, les doses sont évaluées de manière simpliste, prenant seulement en compte le poids et la taille de l'enfant. Les essais multicentriques alignent les résultats des meilleurs sur les équipes les moins performantes. *« Quant aux essais monocentriques, ils donnent des résultats inférieurs au même traitement appliqué directement sur les malades hors essais »<sup>29</sup>*. L'essai ne constitue pas une recherche : *« il ne reprend que des associations ayant été expérimentées par d'autres »*, il n'apporte une certitude que sur de petits groupes de malades. *« Ainsi, dans le cadre des tumeurs osseuses, comme l'ostéosarcome, comment expliquer que depuis plus de vingt ans, les résultats n'ont pas été améliorés malgré les nombreux essais réalisés ? De multiples exemples démontrent que ces essais retardent en fait la mise en place des découvertes en matière de recherche »*.

Par ailleurs, le président de l'association observe que les résultats d'un certain nombre d'essais ne sont pas publiés. Ainsi en serait-il, d'après lui, pour les essais OS 87 et OS 94 sur l'ostéosarcome. L'association dénonce *« une situation monopolistique des traitements qui ne permet pas l'émulation des différentes équipes médicales »* et fustige le rôle de la Société française d'oncologie pédiatrique.

AMETIST et l'union des familles laïques (UFAL) qui s'exprime sur le même site, dénoncent aussi la pression exercée sur les parents au moment de l'annonce du diagnostic et de la proposition d'expérimentation. Le président d'AMETIST a remis à la mission une liste de *« dix mesures d'urgence pour la transparence et la réalisation responsable des essais thérapeutiques en cancérologie infantile »*. En résumé, pour lui :

- aucun essai ne doit être réalisé si le gain espéré ne dépasse pas 10 %. L'un des bras thérapeutiques doit obligatoirement être le meilleur traitement connu ;

<sup>28</sup> Document remis à la mission.

<sup>29</sup> Références non citées.

- tous les essais thérapeutiques doivent être publiés et évalués. Leur mode de financement doit être clairement indiqué dans le protocole ;
- le malade doit disposer « *d'une version écrite complète du protocole de l'essai précisant le but, le tirage au sort éventuel clairement exprimé, les différents traitements utilisés avec la totalité des complications connues* » etc. Son dossier doit lui être remis sur simple demande ;
- les résultats intermédiaires de l'essai doivent être transmis à une autorité indépendante au minimum tous les ans.

Au-delà des aspects inutilement agressifs et polémiques, parfois tendancieux, AMETIST soulève des questions qui correspondent à des problèmes réels et méritent d'être analysés de près.

Au total, quels sont le pouvoir et le rôle des associations de patients dans le domaine des ECE ?

Le rapport de recherche de Janine Barbot intitulé « *les interventions des associations d'usagers dans l'évaluation des médicaments. Le cas de l'épidémie à VIH* », remis en 2000 à la MIRE, à l'INSERM et au CNRS montre à quel point des associations thématiques sont potentiellement susceptibles d'agir en profondeur sur le secteur des essais cliniques : véritables partenaires critiques des firmes pharmaceutiques et des autorités sanitaires, les associations sont intervenues pour recruter des volontaires, modifier la méthodologie des essais et obtenir des mises sur le marché très rapides. Elles ont sans doute contribué, non sans quelques excès, aux avancées thérapeutiques considérables du secteur, avec notamment en 1996 le lancement des antirétroviraux.

#### 1.2.5.2 *Les positions du médiateur de la République et de la défenseure des enfants*

Ces autorités administratives ont remis en janvier 2002 des propositions visant à améliorer la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales. Concernant particulièrement les mineurs, elles proposent de :

- « *confirmer les définitions des phases d'essais des médicaments chez l'être humain* », en particulier pour lever les confusions qui existent souvent entre les essais de phase 1 et les essais de phase 2 et le concept de phase 1/2 ;
- traduire le terme « *essai randomisé* » et interdire, en cas de protocole à deux "bras" qu'il y ait un bras expérimentant un placebo ;
- améliorer la qualité d'information. Le promoteur doit créer des outils de communication adaptés à plusieurs niveaux de compréhension, présenter au CCPPRB le document qui servira à recueillir le consentement des intéressés (ce qui est le cas), faire traduire les documents dans la langue du malade. Il doit indiquer clairement ce qu'il advient, lorsque les parents refusent que leur enfant soit inscrit dans un protocole. Il doit proposer aux personnes soumises à l'essai (ou à leurs ayants droits en cas de décès) de recevoir ultérieurement, si elles le souhaitent, les conclusions générales des essais ;
- aménager les conditions du consentement. En cas de conflit entre les parents, entre les parents et l'enfant, ou en cas d'impossibilité de recueillir l'avis des deux parents, c'est l'opinion de l'enfant qui devrait l'emporter, dès qu'il dispose de la capacité du

discernement. En cas de conflit persistant, il appartiendrait au juge des enfants de déterminer sa capacité du discernement.

- à défaut d'introduire dans la composition de chaque CCPPRB des représentants d'associations malades, tout protocole devrait être soumis pour avis consultatif et préalable à la réunion, à une association de patients concernés par cette affection ».

Une partie de ces demandes sont d'ores et déjà prises en compte dans les textes actuels ou devraient l'être dans les textes d'application de la directive. Mais certaines (avis du juge, réunion préalable d'un comité de parents concernés, etc.) risqueraient d'introduire des freins à la recherche, sans commune mesure avec les avantages escomptés.

### 1.2.5.3 *L'émergence de la thématique du médicament pédiatrique dans le débat public*

A travers leur activité de défense des malades, les associations ont fait émerger dans le débat public la question des essais cliniques et celle du médicament pédiatrique. Ces problèmes sont désormais à l'ordre du jour et la question du médicament pédiatrique est désormais inscrite dans l'agenda social. Sa genèse est liée à la question des maladies orphelines : ce n'est pas un hasard, car les maladies graves de l'enfant sont des maladies orphelines – et à certains égards fort heureusement.

La question des insuffisances du médicament pédiatrique a été soulevée dès l'origine autour du problème des maladies orphelines. Aux Etats-Unis, ce mouvement avait débouché, dès 1983, sur une réglementation destinée à favoriser la production de médicaments dits « orphelins ». En Europe, cette question fut soulevée plus tard et ne donna lieu que le 16 décembre 1999 à l'adoption d'un règlement européen, avec un programme « maladies rares » pour la période 1999- 2003.

En France, la mission administrative des médicaments orphelins, placée au ministère de la santé, vit à cette époque sa compétence élargie au médicament pédiatrique : elle fut chargée en juin 2000 d'entreprendre des actions dans ce domaine. Une résolution demandant à la Commission Européenne de proposer des mesures législatives susceptibles « *d'assurer un développement précoce et réfléchi des médicaments destinés aux enfants* » fut votée le 14 décembre 2000, à l'initiative de la France, par le Conseil des ministres européens. Il est vrai qu'aux Etats-Unis un ensemble de mesures obligatoires (Paediatric Rule) ou incitatives (Paediatric Exclusivity) avait doté dès 1997 la FDA de moyens pour intervenir en faveur de l'évaluation et de la production du médicament pédiatrique.

Dans notre pays, le débat sur ce thème, très présent sur les sites Internet de professionnels de la santé, n'a pas encore été porté dans la grande presse mais a incité les autorités sanitaires, et notamment l'AFSSAPS à créer un Comité d'orientation pédiatrique et à procéder à un état des lieux des besoins pédiatriques dans médicaments.

En définitive, dans le domaine du médicament pédiatrique et des essais chez l'enfant qui sont des thèmes connexes, la demande sociale est moins pressante qu'elle ne l'était, entre 1985 et 1998, sur les médicaments contre le sida, mais elle connaît actuellement une montée en charge et va dans le sens de l'exigence d'un droit à la recherche biomédicale, à l'instar de ce qui se passe aux Etats-Unis où un certain nombre de communautés revendiquent leur part dans les essais cliniques (femmes, migrants, toxicomanes etc).

**En conclusion de ce premier chapitre, on observe que :**

Le système des ECE est construit sur des fondements solides. En butte à de multiples facteurs de changement, il n'est nullement remis en question dans son principe.

Mais **l'émergence du thème du médicament pédiatrique** fait apparaître les contradictions inhérentes à la démarche même des essais : la coexistence de la recherche et du soin est source d'ambiguïtés, la rigueur scientifique peut aller à l'encontre de certaines exigences éthiques, les contraintes administratives entraînent des rigidités qui, pour certains auteurs, ne peuvent qu'aggraver une crise de l'innovation qui se manifeste aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique.

Cette nouvelle demande éthique et sociale d'une évaluation du médicament pédiatrique et parallèlement, **la nécessité d'une nouvelle stratégie de "niche"** pour donner une issue à la crise de l'industrie pharmaceutique font naître une convergence d'objectifs : celle d'un fonctionnement du dispositif des ECE plus performant et plus orienté vers une amélioration de la prise en charge médicale des mineurs.

Nous allons voir maintenant, dans une deuxième partie, comment le dispositif fonctionne dans la réalité et s'il va dans le sens de ces nouvelles exigences.

## **2. LES ECE : UN DISPOSITIF DONT L'ACTIVITE, QUOIQUE IMPORTANTE, NE REPOND QUE PARTIELLEMENT AUX BESOINS DES ENFANTS ET A DES EXIGENCES DE QUALITE**

Le nombre des essais cliniques chez les mineurs fait l'objet de critiques contradictoires :

- d'une part, la plupart des interlocuteurs affirme qu'il est trop faible, et justifie ce jugement par le fait que nombre de médicaments sont utilisés chez l'enfant sans avoir obtenu pour cela d'autorisation explicite, à l'issue d'expérimentations pédiatriques ;
- d'autre part, la loi –et surtout la nouvelle directive européenne- entend protéger les mineurs de tout abus et limiter la recherche clinique chez l'enfant aux cas où elle ne peut être menée par un autre moyen (notamment par des essais cliniques chez l'adulte), en faisant ainsi une activité *subsidaire*.

Dès lors, il ne faut pas s'étonner que la fraction des essais cliniques qui sont menés chez les mineurs de moins de 18 ans (11 %) ne reflète que partiellement la part que les mineurs occupent dans la population (22 %) : ce serait le contraire qui serait étonnant, d'autant que le poids des mineurs au sein de la population malade est faible, les enfants étant, pour la plupart, en bonne santé (cf. supra).

En outre le taux de participation des promoteurs industriels dans les essais cliniques de médicament s'avère plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

Mais ce qui est en question, plus que leur nombre ou la nature de leur promoteur, c'est l'intérêt de ces essais, la qualité de leur exécution et de leurs résultats, leur capacité à répondre aux besoins de santé réels des enfants. Le chapitre 2 aborde ainsi les aspects quantitatifs et qualitatifs des ECE.

On verra, dans une première partie, que la quantité d'essais cliniques lancés chaque année (flux d'entrée) est importante et bien contrôlée (2.1), mais que le suivi du stock des recherches cliniques en cours est très insuffisant pour anticiper d'éventuelles complications et qu'il existe d'importantes pertes en ligne (2.2), enfin que les essais cliniques menés ne répondent pas nécessairement aux véritables problèmes de santé des enfants (2.3).

### **2.1 Une activité importante en terme de nombre d'essais lancés chaque année**

Le flux d'entrée des nouveaux essais cliniques est régulier, important, bien connu et contrôlé par l'administration, qu'il s'agisse de l'AFSSAPS pour les produits de santé, ou de la DGS pour les essais cognitifs ou les produits nutritionnels.

#### ***2.1.1 Les nouveaux essais cliniques déclarés à l'AFSSAPS chaque année***

On a vu qu'en matière d'expérimentation sur l'homme, l'AFSSAPS a pour champ de contrôle :

1° les essais de médicaments, (spécialités pharmaceutiques, produits sanguins stables, produits de thérapie génique ou cellulaire) ;

2° les essais de cosmétiques ;

3° les essais de dispositifs médicaux (qui vont du petit matériel ou du consommable aux gros équipements).

Dans la description qui suit, on regroupera médicaments et cosmétiques, avant de traiter des dispositifs médicaux.

### 2.1.1.1 Médicaments et cosmétiques

#### a) nombre total

Le nombre de nouveaux essais de médicaments et de cosmétiques menés sur les mineurs est compris entre 100 et 120 par an. Les recherches se répartissent comme suit : spécialités pharmaceutiques «classiques » 96 %, produits sanguins stables 3 %, produits de thérapie génique et cellulaire 1 %. Malgré les espoirs -sans doute prématurés- qu'ils ont suscités dans les maladies génétiques et cancéreuses notamment, il faut souligner le faible pourcentage des essais de thérapie génique et cellulaire menés chez l'enfant. En effet, de 1994 à 2000, 60 déclarations d'essais de thérapie cellulaire et 45 de thérapie génique ont été déposées auprès de l'agence. Un seul de ces essais concernait les enfants. Les cosmétiques représentent moins de 10 % du total.

**TABLEAU 1**  
**Nombre d'essais de médicaments et de cosmétiques chez l'enfant déclarés à l'AFSSAPS**

Type produit	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Médicament*	97	115	82	110	105	15
- dont produit sanguin stable	4	3	1	1	8	
- dont thérapie génique ou cellulaire	0	1	0	0	3	
Produit cosmétique	3	2	14	10	12	2
<b>Total essais enfants</b>	<b>100</b>	<b>117</b>	<b>96</b>	<b>120</b>	<b>117</b>	<b>17</b>

Source : AFSSAPS

La proportion des essais cliniques de médicaments menés chez les mineurs par rapport à l'ensemble des essais a augmenté sur une longue période (10 ans), passant ainsi de 6 à 9 %, alors que le nombre total d'essais de médicaments menés en France a, au contraire, diminué d'environ un quart en 10 ans (- 29% de 1991 à 2001 et - 25 % de 1992 à 2002).

**TABLEAU 2**  
**Proportion d'essais cliniques de médicaments réalisés chez les mineurs par rapport à l'ensemble**

Nombre d'essais de médicaments	1992	1994	1996	1998	1999	2000	2001	2002	ρ2002 /1992
Menés sur des mineurs	98	105	82	97	115	82	110	105	+ 7 %
Total essais médicaments	1641	1519	1467	1479	1391	1333	1169	1227	- 25 %
% essais mineurs/total essais	6 %	7 %	6 %	7 %	8 %	6 %	9 %	9 %	Nd

Source AFSSAPS<sup>30</sup> et ancienne DPHM<sup>31</sup>

Le pourcentage d'essais cliniques menés chez les personnes de moins de 18 ans (9 % en 2001 et 2002) par rapport à l'ensemble des essais cliniques de médicaments menés sur l'homme est à rapprocher du pourcentage de 16,6 % de prescriptions constatées chez les moins de 14 ans,

<sup>30</sup> Pour les années 1994 et 96, références trouvées dans l'article Thérapie 1999 ; 54 : 423-432. G.PONS et al.

<sup>31</sup> Rapport IGAS n° 93 121 : bilan d'application de la loi HURIET.

et des 5 % représentés par cette même tranche d'âge dans les dépenses pharmaceutiques (cf.supra).

Selon des éléments d'enquête recueillis par Agnès SAINT REMOND, de l'EMEA, les autres pays européens, semblent avoir une proportion d'essais pédiatriques moins élevée qu'en France.

C'est le cas en Allemagne, très opposée à l'autorisation des expérimentations chez les enfants. Le nombre total des essais cliniques de médicaments y est comparable à celui constaté en France à la même époque, mais le pourcentage des essais menés chez les enfants est deux fois plus faible (environ 4%).

**TABLEAU 3**  
**Proportion des essais cliniques de médicaments chez les mineurs en Allemagne**

Type essais cliniques	1998	1999	2000	2001	2002
Essais cliniques adultes et mineurs	1301	1324	1426	1320	1349
Essais cliniques enfants	12	54	69	50	49
% essais enfants	1 %	4 %	5 %	4 %	4 %

Source : EMEA

Le taux rapporté en Italie est du même ordre que le taux allemand : de janvier 2000 à mai 2003, 1637 essais cliniques de médicaments ont été déclarés chez l'adulte, et 76 chez l'enfant (total 1713) soit un taux de 4 %.

S'agissant de la proportion d'essais cliniques pédiatriques de médicaments menés en Suède, elle semble se situer autour de 6 à 7 % : en 1991, 35 essais cliniques pédiatriques sur 589 essais totaux soit 6 % ; en 2000, 22 sur 498 soit 4 %.

#### b) promoteurs

Dans les essais de médicaments, et contrairement à ce qui a été dit par de nombreux interlocuteurs à la mission, les promoteurs industriels restent largement majoritaires. En effet, sur 567 essais de médicaments ayant débuté entre janvier 1998 et février 2003, 418 soit 74 %, ont été menés par des établissements pharmaceutiques, 116 soit 20 % par des établissements de santé (93 par des CHU : AP-HP, AP-HM, notamment et 23 par des centres de lutte contre le cancer (CLCC) ou par la fédération des CLCC), seulement 12 par des organismes de recherche, soit 2 %, et 21 par diverses autres entités à but non lucratif (4 %).

**TABLEAU 4**  
**Promoteurs des essais cliniques de médicaments et produits cosmétiques réalisés chez les enfants**

Promoteur	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total	%
Etablissements pharmaceutiques	74	71	72	100	89	12	418	74 %
Hôpitaux*	14	29	16	14	15	5	93	16 %
Centres de lutte contre le cancer	6	8	2	2	5	0	23	4 %
Organismes de recherche (INSERM, ANRS, Institut Pasteur, CNRS)	1	3	3	1	4	0	12	2 %
Autres **	5	6	3	3	4	0	21	4 %
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>117</b>	<b>96</b>	<b>120</b>	<b>117</b>	<b>17</b>	<b>567</b>	<b>100%</b>

Source : AFSSAPS

\* : essentiellement CHU (dans l'ordre AP-HP, AP-HM, HCL, autres CHU), et un seul CHG

\*\* : sociétés savantes et Laboratoire français de fractionnement, bien qu'il s'agisse aussi d'un établissement pharmaceutique

La proportion d'essais de médicaments réalisée par les industriels chez les enfants semble augmenter ces dernières années par rapport à ce qu'elle est chez l'adulte. En effet, en 2000, 75 % des essais de médicaments sont effectués chez les enfants par des promoteurs industriels contre 76,9 % chez l'adulte ; en 2001, respectivement 83 % contre 75,4% et, en 2002, 76 % contre 73 %.

**TABLEAU 5**  
**Type de promoteurs d'essais de médicaments chez les adultes et chez les mineurs en 2002**

	Mineur	Adulte
Promoteur industriel	89/117 soit 76 %	73 %
Promoteur institutionnel	28/117 soit 24 %	27 %

Source AFSSAPS

Il n'est donc pas exact que les industriels se désintéressent de ce champ, bien au contraire.

*c) Domaine, discipline*

Les essais cliniques pédiatriques se répartissent selon les disciplines médicales correspondant aux domaines pathologiques observés chez l'enfant, c'est-à-dire que les affections pulmonaires, allergiques, infectieuses, neurologiques, mentales sont bien représentées, ainsi que les questions d'antalgie ou d'analgésie. Seule exception notable : l'hématologie-cancérologie. Il y a en effet beaucoup plus d'essais cliniques réalisés dans ces pathologies graves, qui fournissent -avec les accidents- l'essentiel des décès dans ces tranches d'âge, que leur poids en terme de morbidité ne ferait attendre.

**TABLEAU 6**  
**Répartition des essais cliniques de médicament en fonction du type de pathologie chez l'enfant et l'adulte**

Pathologies	Enfant 2000	Enfant 2001	Adulte 2002
Dermatologique (y compris cosmétique)	22 %	16 %	4,9 %*
Neuro-psychique	14 %	8 %	15,9 %
Hématologie –cancérologie**	16 %	13 %	20,4 %
Infectieux	10 %	18 %	8,3 %
Pneumologie et allergologie	14 %	13 %	4,1 %
Divers	24 %	32 %	46,4 %
- dont			
antalgie, analgésie		(8 %)	(6 %)
endocrinologie		(7 %)	(8,5 %)
maladie génétique		(3 %)	
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>120</b>	<b>1227</b>

Source : AFSSAPS

\* non compris cosmétiques

\*\* y compris hématologie non maligne (hémostase, anémies...)

*d) Phase de l'essai*

Ces données sont schématiques car un certain nombre d'essais sont à cheval sur deux phases.

**TABLEAU 7**  
**Phase des essais cliniques de médicament en 2000**

	<b>Adulte</b>	<b>Enfant</b>
Phase I	26 %	3,6 %
Phase II	22 %	13,7 %
Phase III	32 %	49,5 %
Phase IV	15 %	16,5 %
Non déterminée	5 %	16,7 %

Source AFSSAPS

Ces données sont approximatives en raison de la forte proportion de "non déterminée".

On observe que les études de phase 3 occupent une place considérable chez l'enfant. Les études de phase 1 (volontaires sains) sont beaucoup plus rarement entreprises chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui était prévisible, compte tenu des questions éthiques et juridiques qu'elles soulèvent<sup>32</sup>.

En revanche, on ne s'attendait pas à trouver peu d'essais de phase 2 (de pharmacocinétique ou de dose effet notamment), puisque les enfants étant différents des adultes au plan métabolique dans certaines tranches d'âge, ce type de recherche pouvaient apporter des renseignements utiles.

#### *e) Utilisation de placebo*

Ce point ayant fait l'objet de plaintes de parents, relayées par la défenseure des enfants, la mission a porté son attention sur les études avec placebo pratiquées en pédiatrie.

Environ une étude sur 4 conduites chez l'enfant comporte en effet une branche avec placebo. Ces études s'observent exclusivement dans les essais de cosmétiques et les affections dermatologiques, allergiques (asthme, rhinites, urticaire), neuro-psychiques (notamment l'épilepsie ou les anomalies du comportement ou de l'humeur) ou dans la symptomatologie de la douleur, de la constipation, ou encore dans des études de prévention des maladies virales (y compris HIV, hépatite, méningite), mais avant toute infection avérée, ou dans la prévention de malformations et le retard psycho-moteur. On ne constate aucun essai dans des pathologies avérées potentiellement léthales.

Ces circonstances correspondent aux cas où le placebo est admis par les textes internationaux : c'est-à-dire lorsqu'il n'existe pas de produit ou de méthode éprouvée ou que l'essai contre placebo vient en complément d'un traitement de fond. On n'observe donc pas d'anomalie. Les CCPPRB rencontrés se montrent d'ailleurs très attentifs à ces questions.

---

<sup>32</sup> En 2002, dans son avis n° 73, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et la santé a attiré l'attention sur le fait « qu'une recherche clinique ne doit jamais conduire à oublier que l'être humain auquel elle s'adresse, a droit [...] à la considération due à une personne dont l'autonomie de jugement est menacée par la situation de fragilité dans laquelle elle se trouve ».

**TABLEAU 8**  
Utilisation de placebo dans les essais de médicament ou de cosmétique

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nbre d'essais avec placebo	24	19	28	33	29	4
Nombre total d'essais cliniques	100	117	96	120	117	17
Pourcentage d'essais pédiatriques avec placebo	24 %	16 %	29 %	28 %	25 %	24 %

Source : AFSSAPS

### 2.1.1.2 Dispositifs médicaux

#### a) nombre total

Malgré la diversité du secteur biomédical, le nombre d'essais cliniques de dispositifs médicaux est beaucoup plus restreint que celui des médicaments. Il a cependant connu une croissance indéniable en 10 ans, puisqu'il n'y avait que 37 essais cliniques portant sur les dispositifs médicaux en 1992<sup>33</sup>, contre 223 en 2002, soit une multiplication par 6.

Toutefois, la part des essais en pédiatrie reste faible (4 %). D'une part, les indications sont rares, d'autre part, à l'exception de quelques dispositifs adaptés, il n'existe pas d'offre spécifiquement pédiatrique.

**TABLEAU 9**  
Nombre d'essais cliniques de dispositifs médicaux

Nombre essais cliniques	1999	2000	2001	2002	2003 (deux premiers mois)	Total
Chez l'enfant	4	7	7	9	2	29
Chez l'enfant et l'adulte	206	171	182	223	33	815
Pourcentage	2 %	4 %	4 %	4 %		4 %

Source AFSSAPS

#### b) promoteur

La promotion de ce type d'essais se partage pratiquement à égalité entre industriels et institutionnels. Les promoteurs industriels sont multiples : 10 pour 14 essais cliniques. Parmi les promoteurs institutionnels, on compte 14 CHU (AP de Marseille : 5 fois, AP-HP 3 fois, CHU de Caen 2 fois, CHU de Lille, Grenoble, Montpellier 1 fois) et une seule université, l'UFR de Rennes.

**TABLEAU 10**  
Type de promoteurs d'essais cliniques de dispositifs médicaux chez l'enfant

Promoteurs	1999	2000	2001	2002	2003 (deux premiers mois)	Total
Industriels	2	3	3	5	1	14
Institutionnels	2	4	4	4	1	15
Total	4	7	7	9	2	29

Source AFSSAPS

<sup>33</sup> Rapport IGAS déjà cité.

*c) discipline, domaine*

Par ailleurs, sur les 29 essais cliniques pédiatriques comptabilisés en 4 ans et deux mois, on compte 5 essais SBID, 24 essais avec bénéfice direct. Les pathologies ou domaines en cause sont : ORL 6 fois, réanimation 4 fois, ophtalmologie 3 fois, orthopédie 3 fois, hémato-cancérologie 3 fois, cardiologie 2 fois, imagerie 2 fois, dialyse 1 fois, reconstruction plastique 1 fois, endocrinologie 1 fois.

## **2.1.2 Les essais cliniques déclarés à la DGS**

### *2.1.2.1 Nombre total*

Contrairement aux essais cliniques portant sur le médicament, le nombre total des essais cognitifs a fortement augmenté en 10 ans, passant de 123 en 1992 à 631 en 2002 (x 6,5). La part des essais cliniques pédiatriques s'est accentuée également, passant de 11 en 1992 à 96 en 2002 (x 8,7) et représentant désormais 15 % de l'ensemble des essais cognitifs (adultes et enfants), un pourcentage sensiblement supérieur à celui que représente les essais de médicaments (9 %).

### *2.1.2.2 Promoteur*

Au prix d'un important travail, mais faute d'une banque de données appropriée établie depuis l'origine de cette mission, la DGS n'a pu fournir le détail des essais cliniques pédiatriques que pour l'année 2002.

Comme il est normal dans ce type d'expérimentation, qui se rapproche de la recherche fondamentale, les promoteurs institutionnels prennent une part prépondérante.

**TABLEAU 11**  
**Essais cognitifs chez l'enfant et l'adulte en 2002. Répartition par promoteurs**

	<b>Enfants</b>	<b>adultes et enfants</b>	<b>Pourcentage</b>
Promoteurs industriels	12		
Promoteurs institutionnels	84		
- (dont CHU et CHG)	(64)		
- (dont organismes de recherche)	(14)		
- (autres)	(6)		
Total essais cliniques	96	631	15 %

*Source DGS*

Un essai a été suspendu, aucun essai n'a été refusé, aucun effet indésirable grave n'a été déclaré.

### *2.1.2.3 Domaine*

En 2002, les essais cognitifs se répartissent ainsi : physiologie et physiopathologie 45 ; génétique 27 ; épidémiologie 10, nutrition 5 (il s'agit de produits à visée nutritionnelle, qui ne sont pas du domaine de contrôle de l'AFSSAPS) ; sciences comportementales 5 et stratégies

thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, rayonnements par exemple) 8, soit un total supérieur à 100 %, certains essais étant à cheval sur plusieurs disciplines.

**TABLEAU 12**  
**Discipline des essais cliniques**

Neurologie	18
Hémato-cancérologie	16
Pneumologie	11
Psychiatrie	10
Endocrinologie	8
Dermatologie	7
Néo-natologie	7
Rhumatologie	7
Infectiologie	6
Hépto-gastro-entérologie	4
Cardiologie	2
Médecine du sport	2
Odontologie	2
Ophtalmologie	2
ORL	2
Urologie	2
Gynécologie	1
Réanimation	1

Source DGS

Deux domaines sont fortement investis : la neurologie et l'hémato-cancérologie, dont on a vu plus haut l'importance également au regard des essais de médicaments.

### 2.1.3 L'ensemble des essais cliniques pédiatriques

Au total tous essais compris en 2002, les essais cliniques effectués chez les mineurs sont au nombre de **222 sur 2081 essais cliniques. Ils représentent 11 % de l'ensemble des essais.**

**TABLEAU 13**  
**Total des essais cliniques réalisés en 2002**

Thème	Enfant	Adultes et enfants	Pourcentage
Médicaments	105	1227	9 %
Cosmétiques	12	Nd	
Dispositifs médicaux	9	223	4 %
Essais cognitifs	96	631	15 %
Total	222	2081	11 %

Source AFSSAPS et DGS

Les industriels et les institutionnels se partagent presque à égalité la promotion des essais cliniques. La part des promoteurs institutionnels reflète fort logiquement l'importance que la société accorde aux problèmes de santé des enfants, compte tenu de leur impact futur, de leurs particularités et de l'attachement particulier qu'ils suscitent.

**TABLEAU 14**  
**Promoteurs d'essais cliniques chez les mineurs en 2002**

Type d'essais cliniques	Promoteurs industriels	Promoteurs institutionnels
Médicaments et cosmétiques	89	28
Dispositifs médicaux	5	4
Essais cognitifs	12	84
Total	106	116

*Source AFSSAPS et DGS*

## **2.2 Mais un suivi et une réalisation imparfaits, qui n'assurent pas au dispositif les garanties d'efficacité et de sécurité souhaitables**

Tandis que le lancement d'un essai clinique apparaît comme une activité fortement encadrée et contrôlée par l'administration, qui mesure bien le flux d'entrée et en connaît les caractéristiques, la poursuite de l'essai – et l'ensemble du stock des essais cliniques en cours – échappe en grande partie à sa vigilance (2.2.1).

Pourtant, le nombre d'essais cliniques ouverts et non terminés se révèle, dans les hôpitaux, considérable. Nombre d'entre eux ne seront jamais achevés, ou resteront inexploités et les effets à long terme du produit étudié ne seront pas toujours connus. Certains essais se révéleront ainsi au mieux inutiles, au pire néfastes (2.2.2).

Les raisons de ces malfaçons sont multiples, et tiennent d'une part à des problèmes techniques de faisabilité, à des raisons d'ordre juridique et à des défauts de qualité (2.2.3).

### **2.2.1 Du côté de l'administration, une connaissance des essais cliniques en cours et un suivi imparfaits**

Alors que les flux sont bien repérés au moment du lancement des essais, l'organisation du suivi des essais en cours présente des lacunes.

#### *2.2.1.1 Le stock : une connaissance insuffisante, des contrôles sérieux mais trop peu nombreux*

##### *a) une mauvaise connaissance du stock des essais cliniques en cours*

► A l'heure actuelle, par les déclarations d'intention des promoteurs d'essais cliniques (article R.2032 du CSP), l'autorité administrative compétente -AFSSAPS ou DGS selon les cas- a connaissance de l'objectif, de la date de début envisagée et de la durée prévisionnelle de la recherche, ainsi que de l'identité du promoteur et des investigateurs, du ou des lieux de recherche, du nombre prévu de personnes concernées et de la phase de l'essai, de l'avis du CCPPRB et les conditions d'assurance lui sont transmises. S'il s'agit d'un médicament (article R.2033), l'AFSSAPS reçoit également les principaux renseignements concernant celui-ci : forme, composition, posologie, galénique, dénominations diverses, etc.

L'Autorité administrative compétente a également connaissance des modifications substantielles (article R 2037), et théoriquement, des arrêts prématurés de la recherche.

L'ensemble de ces données (à l'exception de l'identité des investigateurs, ce qui est gênant pour l'inspection et le contrôle) est enregistré sur une banque de données ACCESS.

Mais les autorités sanitaires ne savent pas quand l'essai commence réellement, combien de personnes sont vraiment incluses, si l'essai se déroule normalement ou s'enlise, s'il se termine et quels résultats en sont tirés (y compris les résultats négatifs), lorsque les résultats de ces essais ne sont pas fournis à l'appui d'une demande d'AMM.

Il n'est donc pas possible d'avoir une idée, même approximative, du nombre de personnes réellement inclus dans les essais. Les évaluations se situent dans une fourchette de 20 000 à 80 000 enfants. Le calcul peut se faire de deux manières :

- à partir du nombre d'essais annuels (soit environ 220) multiplié par la durée moyenne des essais (4 à 5 ans) et le nombre moyen d'enfants inclus (20 à 80) ;
- à partir des chiffres avancés sur le nombre d'adultes inclus dans des essais thérapeutiques, soit, suivant les auteurs de 400 000 à 800 000.

De toute façon, ces chiffres sont à prendre avec de grandes réserves. Il n'a pas été non plus possible au niveau national de savoir la proportion des essais qui aboutissent et sont utiles et ceux qui n'apportent rien et sont au mieux inutiles, au pire, nuisibles.

► Or, le nombre des essais cliniques en cours (c'est-à-dire « commencés, mais non terminés ») s'avère considérable : dans les hôpitaux visités par la mission (cf. infra), le stock des essais pédiatriques est largement plus élevé que le flux annuel de nouveaux essais, témoignant :

- d'une durée largement supérieure à une année ;
- et de l'inachèvement ou de l'abandon de nombreux essais.

Mais l'autorité compétente, après le début de l'essai, n'exerce ensuite que de rares contrôles, à moins que des anomalies ne lui soient spontanément déclarées...

La directive européenne en cours de transposition a introduit, dans son article 11, l'obligation pour le promoteur de déclarer la fin d'un essai clinique de médicament. Dans son article 12, elle incite les autorités compétentes à agir si elles ont des raisons de penser que « l'essai ne répond plus aux obligations qui incombent au promoteur, à l'investigateur ou à tout intervenant ». Elle a introduit également l'obligation pour les Etats membres de renseigner une banque de données des essais cliniques. Lorsque ces mesures, et la base de données correspondante, seront mises en œuvre, cela constituera un grand progrès, pour permettre d'arrêter à temps des essais inutiles, pour éviter les recherches redondantes, pour faire en sorte que tout essai mené à bien soit exploité, etc. En attendant, la perte en ligne est massive (2.2.2) tout en restant méconnue de l'administration. La traçabilité des essais n'est pas assurée.

#### *b) des contrôles rigoureux, mais peu nombreux*

La Direction de l'inspection et des établissements de l'AFSSAPS possède un département chargé du contrôle sur place des essais cliniques.

Depuis qu'il existe, ce département a conduit 7 inspections sur des essais spécifiquement pédiatriques, sur un total approximatif d'environ 400 inspections<sup>34</sup>. Les principaux problèmes constatés portaient sur le recueil du consentement et sur la qualité du monitoring des essais cliniques.

Les domaines d'inspection ont été variés, portant tantôt sur le rôle du promoteur, tantôt sur celui de l'investigateur, tantôt sur le CCPPRB. Dans le cadre de l'affaire liée au Docteur DELEPINE, plusieurs contrôles ont eu pour cadre des centres de lutte contre le cancer.

**TABLEAU 15**  
**Inspections des essais cliniques pédiatriques**

Type d'inspection	Année	Type de sujet contrôlé	Thème
Inspection essai clinique	2003	FNCLCC (promoteur)	Sarcome d'Ewing
Inspection essai clinique	2001	AP-HP (investigateur)	Thérapie génique
Inspection essai clinique	2001	CCPPRB	Ostéosarcomes
Inspection essai clinique	2001	CLCC (service clinique)	Sarcome d'Ewing
Inspection essai clinique	2001	CLCC (promoteur)	Ostéosarcome
Inspection essai clinique	2001	CLCC (service clinique)	Ostéosarcome
Inspection en vue AMM	1998	Université Pérou	Diarrhée aiguë

Source AFSSAPS

Les contrôles sont minutieux, conformes aux bonnes pratiques d'inspection. Mais pour être menés à bien, ils nécessitent beaucoup de temps. Compte tenu des effectifs limités dont elle dispose, la direction ne peut lancer qu'un nombre restreint d'inspections. En particulier, le choix des inspections est souvent guidé par l'existence d'indices ou d'anomalies et ne se fait pas de façon systématique. On ne peut donc pas en tirer des informations de type statistique.

Néanmoins, la directive exige, de la part des promoteurs, un rapport annuel sur la sécurité des participants. Sur ce point particulier, elle vise à une obligation de suivi par l'autorité administrative.

#### 2.2.1.2 *Le suivi des effets indésirables : une organisation et des moyens inadaptés*

Il existe deux types de déclaration d'effets non souhaités ou indésirables :

1° durant un essai clinique (article L.1223-8 du CSP deuxième alinéa), le promoteur doit informer, dès qu'il en a connaissance, l'autorité administrative compétente de « tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables et susceptibles d'être dues à la recherche ». Il doit également signaler « [tout] fait nouveau... lorsque ce fait nouveau est susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ».

2° par ailleurs, au cours de l'utilisation thérapeutique d'un médicament, le système national de pharmacovigilance a pour mission de surveiller le risque d'effet indésirable (article 5144-1 du CSP). Pour un médicament (article 5144-3), la pharmacovigilance s'exerce après l'AMM ou l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Toutefois, si un essai clinique porte sur un médicament possédant déjà une AMM, c'est la première filière de remontée des effets indésirables qui doit s'appliquer.

<sup>34</sup> Par exemple, en 2000, 23 dossiers ont généré 47 inspections (aucun dossier pédiatrique cette année là).

► S'agissant du premier type d'effets indésirables (article L 1223-8), il n'existe pas à l'heure actuelle de banque de donnée permettant de croiser, face à chaque essai clinique, la nature et l'importance des effets déclarés. L'AFSSAPS est en effet pénalisée par la faiblesse de ses systèmes d'information, concernant le cœur même de son métier<sup>35</sup>. Or les déclarations d'effets indésirables en cours d'essais cliniques ne cessent d'augmenter. Leur nombre a été multiplié par 11,3 en 9 ans.

**TABLEAU 16**  
**Nombre de déclarations d'effets indésirables en cours d'essais (adultes et enfants)**

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Médicaments	4 867	9 500	13 000	23 768	31 907	33 963	41 905	44 214	55 169
Dispositif médicaux								95	210

Source : rapport annuel AFSSAPS

Mais comme ces effets sont classés par médicaments, et non par essais, et comme la notion d'inclusion de mineurs n'est pas enregistrée de façon séparée, il est impossible de savoir (autrement que par un travail manuel rétrospectif démesuré) combien d'enfants sont concernés par ces effets, et quels sont les essais les plus à risque. Or on a vu que ces deux questions étaient tout particulièrement sensibles chez l'enfant.

Bien entendu, ceci ne signifie pas qu'aucun suivi ne soit effectué. L'unité essais cliniques de la Direction de l'évaluation du médicament et des produits biologiques (DEMEB) à l'AFSSAPS, gère en effet au jour le jour avec sérieux le courrier très important qui lui parvient et y répond par les mesures immédiates qu'elle juge appropriées. La mission a pu constater qu'un certain nombre de suites avait été menées, par exemple :

**TABLEAU 17**  
**Exemples de suivi d'évènements indésirables observés chez des enfants au cours d'essais cliniques**

Effet observé	Produit testé	Conséquences de l'évaluation AFSSAPS
Malaise, somnolence	Co...	0
Hypoxémie réfractaire	Ib...	Suspension
Convulsions, mydriase	Ka...	Modification note patient
Hémorragie pulmonaire, hémorragie intraventriculaire	Lu...	0
Perforation duodénale	M...	En cours
Syndrome méningé	Té...	Suspension
Choc anaphylactique, pneumonie, insuffisance cardiaque fatale	Ba...	En cours
Hypokaliémie grave	Fu...	Demande de mise en place immédiate de l'amendement prévu par le promoteur
Hémorragie oculaire, baisse de la vision	Fl... (implant oculaire)	Demandes d'explication pour l'inclusion d'enfants présentant de l'arthrite juvénile, étant donné le risque connu

Source AFSSAPS

Mais il est impossible de vérifier a posteriori, sans une recherche manuelle forcément limitée, si le suivi est total et adéquat et si, à long terme, des complications non prévues ne surviennent pas, comme par exemple dans le cas du phénobarbital ou de l'adriamycine.

<sup>35</sup> Cf. rapport IGAS/IGF N° 2002121.

Lorsque ces problèmes sont largement médiatisés, il n'en est pas de même. Ainsi la survenue de leucémies lors de l'expérimentation de thérapie génique dans un déficit immunitaire sévère a été largement commentée.

► S'agissant du second type d'effets indésirables (déclarations dans le cadre de la pharmacovigilance), ces effets sont classés par produits en cause, et il n'est pas possible de connaître la proportion d'enfants atteints.

Or le nombre de déclaration d'effets indésirables augmente et le phénomène n'est pas que national ; l'EMA a enregistré un accroissement des déclarations d'effets indésirables (ADR) : 26 000 en 2000, 34 000 en 2001, 43 000 en 2002, même si cette augmentation témoigne vraisemblablement plus de l'amélioration de la connaissance des procédures que d'un accroissement des risques.

La mission IGAS n'a donc pas pu se faire une idée du nombre d'effets indésirables dus à des médicaments survenant chez les enfants, faute de recueil exhaustif de ces données.

Il existe dans la littérature d'assez rares données sur des effets indésirables (adverse drug reactions ADR) survenus dans l'utilisation chez l'enfant de médicaments, hors du cadre strict de l'AMM. Mais d'un côté, ces ADR sont rares, d'un autre côté, la part du mauvais usage et celle des carences du médicament pédiatrique ne sont pas clairement déterminées.

La plupart des effets indésirables constatés dans les hôpitaux pédiatriques portent sur des questions de formulation, de présentation ou de conditionnement, entraînant des sur ou des sous-dosages, éventuellement des accidents.

Les autres types d'effets indésirables sont rares. Selon une étude déjà citée menée en Haute Garonne<sup>36</sup>, sur 1419 enfants de moins de 16 ans, l'incidence des effets indésirables était de 1,41 % pour l'ensemble de la population et de 2 % chez les patients exposés à une prescription hors AMM, différence très modeste (0,59 %) mais néanmoins significative. Aucun des effets indésirables constatés dans cette étude n'a été grave (y compris lorsque le produit était utilisé hors des indications de l'AMM).

D'après une étude menée par des auteurs italiens<sup>37</sup> selon une méthode de méta-analyse à partir de 37 publications, le taux d'ADR variait de 4,37 % à 16,78 % selon les études ; le taux moyen estimé se situant autour de 9,5 %. Deux études seulement étudiaient simultanément l'influence d'un usage « hors AMM » avec la survenue d'ADR. La première montrait que 30 % des médicaments entraînant une ADR étaient prescrits hors AMM (ce qui ne permet pas de montrer une nette augmentation). Dans la plus récente de ces deux études, on retrouvait des ADR dans 6 % des cas de prescription hors AMM mais dans seulement 3,9 % des cas de prescriptions conformes à l'AMM. De plus les effets indésirables sévères étaient plus souvent associés à une prescription non conforme.

Dans une autre étude française, 25 % des prescriptions impliquées dans une ADR étaient hors AMM, mais comme dans une autre étude les mêmes auteurs retrouvaient un taux de prescriptions hors AMM entre 10 et 33 %, il est difficile de dire s'il y a ou non un surcroît d'effets indésirables.

---

<sup>36</sup> Br J Clin Pharmacol. 2002 «Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients » B.HOREN ; J.L. MONTASTRUC et M. LAPEYRE-MESTRE, 54, 665-670.

<sup>37</sup> Br J Clin Pharmacol 2001 ; 52,77-83 P. IMPICCIATORE, I. CHOONARA, A. CLARKSON et al.

Il est possible que, dans certains cas, cet écart très faible constaté entre le taux des effets indésirables dans les prescriptions conformes à l'AMM et dans celles qui ne le sont pas soit dû au fait que les enfants sont sous-dosés (par suite du calcul par règle de trois, qui ne tient pas compte des spécificités de l'enfant). Cette question du sous-dosage a notamment été évoquée en antibiothérapie et pour les chimiothérapies anticancéreuses, dans la polémique du service de l'hôpital Avicenne rappelée plus haut.

Dans une étude anglaise relativement récente<sup>38</sup>, un tiers des médicaments impliqués dans des ADR chez les enfants avaient été prescrits hors des recommandations de l'AMM (166 patients âgés de 1 jour à 15 ans avaient donné lieu à 862 épisodes impliquant des médicaments. 268 de ces ADR avaient lieu pour des prescriptions hors AMM).

\* \* \*

Au total, les **effets indésirables retrouvés par la pharmacovigilance chez l'enfant sont relativement peu nombreux**, soit qu'ils soient mal déclarés, soit que leur survenue soit moins fréquente que chez l'adulte, soit les deux.

La question d'une éventuelle surmortalité des enfants soumis à des essais cliniques, posée par l'association AMETIST et évoquée dans le rapport du professeur F. LEMAIRE, ne peut donc avoir de réponse claire, du fait des lacunes du suivi : on ne peut ni démentir, ni confirmer cette affirmation, et c'est évidemment fâcheux.

### ***2.2.2 Du côté des promoteurs et des investigateurs, des pertes en ligne considérables et un défaut de transparence***

Le défaut de suivi de l'administration se combine à un certain nombre de déficiences du côté des promoteurs : essais en déshérence, absence de résultats publiés.

#### *2.2.2.1 Un certain nombre d'essais ne sont pas menés à terme ou subissent d'importants retards*

La mission s'est rendue dans plusieurs CHU et centres de lutte contre le cancer (CLCC) pour observer comment étaient menés les recherches cliniques sur l'enfant et quelles étaient les difficultés rencontrées.

#### **► dans les services cliniques des CHU**

Chaque année, les essais multicentriques qui sont déclarés à l'AFSSAPS de façon unitaire sont « déclinés » dans chaque CHU où se trouve un praticien investigateur. Cela représente donc un nombre considérable d'essais et de sites d'essais. Ces essais s'étalant sur plusieurs années, le CHU constitue donc un lieu d'expérimentations foisonnantes. Toutefois, on constate que les directions de la recherche clinique des CHU ne sont bien informées que des recherches cliniques dans lesquelles leur CHU se porte lui-même promoteur. Elles ignorent souvent au moins partiellement les essais multicentriques, dans lesquels leur CHU n'est pas promoteur et où l'investigateur principal n'appartient pas au CHU. Ceci explique des décalages parfois considérables, comme à Marseille, entre le nombre d'essais menés dans un

<sup>38</sup> Lancet 1996, vol 347, 549-550 S. TURNER, A. GIL, T. NUNN.

seul service (35 pour le seul service d'oncologie pédiatrique) et le nombre donné par la DRC. A Paris, le nombre d'essais pédiatriques annuels nouveaux promus par l'AP-HP est bien connu : il est de 12,8 en moyenne entre 1998 et 2002.

Les pharmacies intérieures apparaissent souvent mieux informées que les directions de recherche clinique.

**TABLEAU 17**  
**Flux de nouveaux essais pédiatriques, selon année de lancement**

	1998	1999	2000	2001	2002
CHU de Lille	8	14	11	12	6
AP-HM	6	13	14	18	20
CHU de Tours	Nd	16	14	11	12
Hôpital Robert Debré*	29	35	31	32	32

Source : Directions de ces divers établissements

\* L'hôpital Robert Debré est l'un des hôpitaux pédiatriques de l'AP-HP

Si l'on compare le flux moyen annuel de ces établissements avec le stock des essais cliniques en cours, on constate que la durée moyenne des essais pédiatriques dépasse largement un an (entre 4 et 10 ans).

**TABLEAU 18**  
**Quelques exemples de recherche clinique pédiatrique dans les CHU**

	Flux moyen annuel	Stock moyen d'essais en cours
CHU de Lille	10 environ	40 environ
AP-HM	14 env	?
CHU de Tours	11 env	71
Hôpital Robert Debré	34 env	Ordre de grandeur : la centaine

A Lille, le flux annuel moyen de nouveaux essais pédiatriques est de 10 environ. Le stock d'essais en cours en 2002 chez l'enfant est de 38, contre 357 chez l'adulte. 143 essais cliniques ont été clôturés chez l'enfant depuis 1993.

A Tours, la pharmacie de l'hôpital pour enfants Gatien de Clocheville a enregistré diverses données permettant de mieux comprendre les difficultés.

**TABLEAU 19**  
**Essais cliniques pédiatriques au CHU de Tours**

	1998	1999	2000	2001	2002
Protocoles pédiatriques en cours au 31/12	58	65	60	65	71*
Nombre de nouveaux enfants inclus	67	66	85	59	28
Nombre d'essais pédiatriques nouveaux	Nd	16	14	11	12
Nombre d'essais pédiatriques clôturés	9	19	6	6	6

Source : rapport activité pharmacie de l'hôpital de Clocheville CHU de Tours

\* dont 15 protocoles non actifs depuis le 31/12/2000

Durant l'année 2002, par exemple, on note qu'il n'y a eu aucune inclusion d'enfant dans certains essais, que près d'une recherche clinique sur 5 est en déshérence et ne montrent aucun signe d'activité depuis plusieurs années, qu'il existe un déficit d'environ un quart entre le flux des essais commencés et le flux des essais terminés.

L'AP-HP relève que la fréquence des amendements intervenant pour prolonger un essai est le reflet d'un déficit d'inclusions. Cette institution donne quelques exemples de difficultés

d'inclusion dans des recherches cliniques sur des antalgiques : 23 sur 25 ; 16 sur 400 ; 3 sur 30.

Dans tous les hôpitaux, on observe que la durée moyenne des essais est de plusieurs années (entre 4 et 10), en général très supérieure à celle annoncée.

►►  *dans les centres de lutte contre le cancer (CLCC)*

Les CLCC ont fait de très importants efforts de transparence et de rigueur, pour mieux connaître la situation des essais cliniques et pour en informer les intéressés.

► A l'Institut Curie, où 30 essais cliniques sont en cours en 2002, le nombre d'enfants inclus fin 2002 se monte à 262. En outre, 8 essais non interventionnels (au sens de la directive européenne sur les essais cliniques) ont été effectués.

Sur les 30 essais réputés « en cours », on observe le niveau d'avancement suivant :

- dans 5 cas, il n'y a eu aucune inclusion, après plusieurs années. Les recherches cliniques n'ont jamais débuté alors que les essais avaient été déclarés à l'AFSSAPS et avaient reçu un avis favorable du CCPPRB ;
- dans 15 cas, les recherches cliniques ont soit démarré plus tard qu'annoncé, soit les inclusions ne se font pas au rythme prévu. La recherche prend du retard et dans 8 cas, ce retard est sérieux ;
- dans 10 cas, l'essai clinique ne subit pas de retard et se déroule normalement. Dans certains cas même (3), les objectifs d'inclusion sont dépassés et plus élevés que prévus.

► Les constats sont identiques à l'Institut Gustave Roussy (IGR).

Sur 99 essais cliniques, en cours, 16 essais concernent des mineurs. L'IGR promeut une partie de ces essais (10 dont 4 chez l'enfant). En outre, 23 études non interventionnelles sont menées (dont 10 chez l'enfant).

Parmi les essais cliniques pédiatriques en cours, un quart n'ont jamais été commencés et n'ont connu aucune inclusion, un autre quart dépasse ou atteint sans difficultés ses objectifs, et enfin la moitié connaissent des retards, parfois importants.

► S'agissant de la FNCLCC, qui publie l'état des inclusions dans les essais qu'elle promeut, deux essais –concernant le sarcome d'Ewing- connaissent un bon rythme d'inclusion.

►►  *dans les CIC*

Les données fournies par l'INSERM permettent de confirmer ces tendances, s'agissant des essais institutionnels ; les essais pédiatriques représentant 17 % de ceux financés par l'INSERM dans le cadre de 5 appels d'offre successifs.

Dans 45 % des cas, la durée des essais dont l'INSERM s'est porté promoteur est supérieure à 3 ans. Seulement 19 % des essais cliniques pédiatriques sont achevés dans l'année de leur début.

A la demande de la mission, l'INSERM s'est livré à un examen détaillé des études pédiatriques réalisées dans les CIC. En 2001 comme en 2002, la file active des sujets inclus dans ces études correspond à 1/3 des sujets prévus (33/102 en 2001 et 31/120 en 2002, avec un écart type élevé).

Par ailleurs le turn over des études paraît variable, puisque :

- sur les 21 études nouvelles débutées en 2000, 4 se sont terminées en 2000 ; 2 en 2001 ; 4 en 2002 et 11 sont toujours en cours [au 28/03/2003] ;
- sur les 17 études nouvelles en 2001, 3 se sont terminées en 2001 ; 2 se sont terminées en 2002 ; 12 sont toujours en cours.

### 2.2.2.2 *Les résultats ne sont pas toujours rendus publics*

A l'issue de la réalisation proprement dite de l'essai –et de l'inclusion du nombre de sujets nécessaires au protocole- une recherche clinique ne prend tout son intérêt que si l'ensemble des données cliniques et paracliniques exigées sont collectées, traitées et publiées.

Malheureusement il n'en est pas toujours ainsi. Plusieurs cas de figures existent, en fonction des facteurs suivants :

- le caractère terminé et abouti de la recherche proprement dite ;
- l'intérêt des résultats ;
- la nature du promoteur, propriétaire de ces mêmes résultats.

a) Si l'essai n'a pas été terminé, faute d'un nombre suffisant de malades, a fortiori si aucun malade n'a pu être inclus ou si les données sont incomplètes ou d'interprétation hasardeuse, il n'est généralement fourni aucun bilan, aucune publication de cette situation, ce qui est dommage, car on aurait pu tirer de cet échec, pour la suite, des recommandations de méthodes ou de moyens...

b) Si le promoteur est un organisme de recherche institutionnel et que la recherche est dépassée ou déjà publiée, ou que les résultats comportent des biais importants, le chercheur peut ne pas vouloir ou ne pas pouvoir la faire publier. Certaines disciplines rencontrent en outre des difficultés à se faire reconnaître.

C'est ainsi que dans le rapport d'évaluation du PHRC de 1994, publié en 2001 par la DHOS (dernier en date disponible), il est noté que 6 projets sur 226 ont été perdus de vue, 13 sur 226 ont été arrêtés, 177 sur 226 soit 78 % ont abouti à une publication après un délai de 5 à 6 ans, 12 sur 226 ont fait l'objet d'une publication orale ou d'un poster, 13 sur 226 ne se prêtant pas à publication. Dans certaines disciplines, le taux de non-publication atteint des records : c'est le cas des recherches portant sur la psychiatrie, le handicap et le vieillissement (taux de publication 2,5 %).

S'agissant de protocoles aussi sélectionnés et choyés que les PHRC, qui comportent en outre des obligations de compte rendu assez contraignantes, 22 % des recherches ne font néanmoins pas l'objet de publication. Ce taux constitue un plancher, l'absence de publication étant vraisemblablement plus fréquente en moyenne. Ainsi une étude menée par M. CHAPUIS à Lyon à partir de la totalité des protocoles approuvés par des CCPPRB au cours de l'année 1994 fait apparaître que 29 % des essais ont donné lieu à publication sept ans après leur

lancement. Cette étude encore en cours montre que ces délais sont de 5 ans lorsqu'il s'agit de confirmer des résultats (« confirmatory studies ») contre 7 ans pour des études comportant des résultats négatifs.

c) Si le promoteur est un industriel, les résultats ne sont rendus publics que si celui-ci le veut bien. Même si les essais sont dûment terminés et leurs résultats exploitables, l'entreprise peut ne pas avoir intérêt à les faire connaître.

Lorsque les résultats des essais cliniques sont fournis à l'autorité compétente en vue d'une AMM (article R 5133 du CSP), l'obligation de fournir les résultats porte sur ceux qui tendent à démontrer une efficacité et non le contraire.

Certes les promoteurs industriels sont tenus de déclarer à l'autorité compétente les effets indésirables, mais quand les résultats ne sont pas ceux escomptés (efficacité restreinte ou nulle, même type de complications que la molécule de référence), les promoteurs industriels, qui en sont propriétaires, n'ont aucune raison de souhaiter leur explicitation et leur diffusion.

Même si, par le biais des analystes financiers, une partie de ces échecs filtre néanmoins lorsqu'il s'agit de molécules attendues, cette absence de valorisation d'une expérimentation menée sur l'être humain pose problème, surtout lorsqu'il s'agit d'enfants :

- il peut se trouver que l'essai soit refait, et quand il s'agit d'une chimiothérapie ou d'un médicament agressif, cela fait courir un risque inutile à des enfants ;
- le résultat négatif aurait pu donner lieu à des recommandations de surveillance ou d'interdiction explicites, ou à une limitation des indications.

Il conviendrait donc de trouver un moyen de concilier à la fois l'intérêt du promoteur (c'est-à-dire la propriété industrielle de l'inventeur, au besoin en le dédommageant) et la protection des personnes qui se prêtent aux recherches.

Il faut savoir que, dans la recherche-développement pharmaceutique, le taux d'échec est extrêmement élevé. Ce phénomène est tout à fait compréhensible : la phase de recherche biomoléculaire proprement dite ne débouche que sur un très faible nombre de nouveaux produits, la recherche préclinique en élimine ensuite un pourcentage important et la période de développement clinique fait de même, spécialement dans les phases 2 et 3. Au total, 11 % des molécules entrées entre 1996 et 1998 en essais de phase 1 sont in fine mises sur le marché. Le pourcentage de succès est d'ailleurs en baisse (cf. supra) puisqu'il se situait à 23 % en 1994-1996<sup>39</sup>. D'après une autre source<sup>40</sup>, le coût des échecs de développement d'une molécule représente 73 % des dépenses de développement d'un médicament. Mais l'échec fait partie du processus de recherche et peut être fécond lorsqu'il est analysé et qu'il fait l'objet d'échanges.

### 2.2.2.3 *Les défauts de transparence*

Il s'agit là d'un sujet crucial et sensible, d'abord pour des raisons éthiques mais aussi pour des raisons d'efficacité de la politique de recherche. Or notre dispositif pêche à la fois du point de

<sup>39</sup> IBM Consulting déjà citée.

<sup>40</sup> Eurostaf déjà cité.

vue de l'accessibilité collective des informations relatives aux essais et du point de vue de l'information délivrée à titre individuel.

*a) au niveau collectif*

La liste des essais en cours, celle des essais prévus, a fortiori les résultats des essais, ne sont pas mis à disposition des professionnels ni du grand public. Seul les essais en cours portant sur les maladies orphelines, l'hépatite C, le cancer et le sida peuvent être accessibles sur Internet. Les autres essais ne sont connus que des autorités compétentes (DGS, AFSSAPS).

À cet égard, notre pays se distingue des Etats-Unis et de nos principaux voisins. A titre d'exemple, il est souvent plus facile, pour connaître les essais français sur le cancer, d'aller sur le site du National Cancer Institute (NCI) que d'en obtenir la liste en France. La raison avancée par l'administration française tient principalement au respect du secret industriel. En fait, tant le LEEM que les firmes contactées par la mission ne s'opposent nullement par principe à cette transparence, à condition d'être consultés au préalable. Le projet de loi de santé publique prévoit d'ailleurs la création de répertoires de recherches biomédicales autorisées.

La situation d'opacité actuelle crée à la fois de la méfiance et la frustration des personnes directement intéressées (ou de leurs parents), soit qu'elles participent ou aient participé à un essai, soit qu'on leur propose d'être inclus dans une expérimentation, soit qu'elle souhaite participer à une recherche.

Cette absence de transparence pour le public s'accompagne, à l'intérieur même du système, d'un défaut de circulation de l'information (les CCPPRB n'ont pas accès aux données de l'AFSSAPS et de la DGS) et, on l'a vu, d'un déficit grave en matière de traitement des données : les essais thérapeutiques composent une vaste forêt vierge où les arbres seraient photographiés au moment de leur première pousse, mais deviendraient invisibles par la suite...

*b) au niveau individuel*

Sur la question de l'information et du consentement qui ont fait l'objet de nombreux travaux et d'avis nationaux et internationaux, la mission se réfère à cinq sources principales :

- sa propre enquête sur le terrain,
- un article du docteur E. AUTRET<sup>41</sup>,
- une enquête réalisée en 1997 et en 2000 auprès de familles par la Dr Chantal AUBERT-FOURMY<sup>42</sup>,
- une recherche de la MIRE publiée en 2000<sup>43</sup>,
- une enquête récente réalisée dans le cadre d'un DEA par H. CHAPPUY auprès de 66 enfants de quinze mois à 18 ans et de leurs parents et présentée au XIIIe colloque de la Conférence nationale des CCPPRB tenue en mai 2003.

<sup>41</sup> Consentement aux essais de médicaments en pédiatrie. Annales de pédiatrie, n° 8, 1994.

<sup>42</sup> Congrès et d'oncologie pédiatrique, Paris, janvier 2001.

<sup>43</sup> « Enquête sur les pratiques et conceptions de l'information et du recueil du consentement dans l'expérimentation sur l'être humain ». Équipe de recherche sous la direction de Philippe Amiel et sous la présidence du professeur Anne FAGOT-LARGEAULT.

### 1) *L'information avant consentement*

Les théories de la communication montrent que l'information est par nature sélective et orientée. Dans le cas de l'information au malade, la loi HURIET et le décret portant code de déontologie médicale ont d'ailleurs expressément prévu la possibilité de tenir le malade dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic grave pour des raisons légitimes et dans son intérêt.

La communication s'inscrit dans une relation entre un émetteur et un récepteur. Ainsi trop d'information tue l'information. Or la liste des informations à donner préalablement à la réalisation de toute recherche biomédicale tend à s'allonger. Dans le projet de loi, l'article L.1122-1 prévoit désormais six grandes rubriques obligatoires :

- l'objectif, la méthodologie et la durée de la recherche,
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles,
- les éventuelles alternatives médicales,
- le cas échéant, les modalités de prise en charge médicale prévue en fin de la recherche,
- l'avis du CCPPRB et de l'autorité compétente,
- le cas échéant l'inscription dans le fichier national

Par ailleurs, il faut renseigner les personnes sur les protections liées à la loi informatique et libertés

La communication varie selon les supports : ainsi l'information écrite et l'information orale ont-elles un statut fondamentalement différent.

En définitive, il n'y a pas de transparence pure et parfaite et la question des critères de qualité de l'information reste posée.

On ne saurait attendre, non plus, du consentement qu'il réponde à des critères objectifs et rationnels. Dans notre domaine, cet acte est marqué par deux caractéristiques particulières :

- son objet porte sur un projet scientifique mais il s'inscrit, dans le cas des enfants malades, dans une relation thérapeutique. Comme le dit la Mire<sup>44</sup>, la recherche biomédicale exerce « *une fonction de transformation de la relation médecin-malade en relation investigateur-sujet qui consiste en l'irruption d'un intérêt à l'acte qui n'est plus exclusivement l'intérêt du patient : l'intérêt de la science vient accompagner l'intérêt médical propre et immédiat de la personne qui se prête un acte de recherche ou s'y substituer complètement (dans le cas des volontaires sains)* ». Cette recherche de la Mire, très approfondie, menée auprès d'un certain nombre de promoteurs, d'investigateurs, de volontaires et de patients montre qu'en définitive le consentement à une recherche biomédicale repose sur une sorte de malentendu, car le projet du patient-sujet (à la différence du volontaire sain) n'est jamais scientifique, l'aspect du bénéfice médical pour lui-même prime sur toute considération, la proposition de recherche étant identifiée à une « *tentative médicale* ». Cela confirme la théorie de la "therapeutic misconception" de P. APPELBAUM évoquée au chapitre 1.1.5.

- dans les ECE, il s'agit d'un consentement pour autrui, du parent pour l'enfant. Cela n'est pas sans équivoque : juridiquement, il s'agit d'une autorisation ;

<sup>44</sup> Enquête sur les pratiques et conceptions de l'information et du recueil du consentement dans l'expérimentation sur l'être humain. Citée plus haut.

psychologiquement, le positionnement requis est complexe. Plusieurs exemples ont pu être donnés de parents davantage jusqu'au-boutistes pour leurs enfants qu'ils ne l'auraient été pour eux-mêmes : ainsi, un enfant conscient d'être en échec thérapeutique, pourra refuser un essai que ses parents ont accepté. E. AUTRET écrit : « *si les parents peuvent se sentir libres d'accepter ou de refuser un essai pour eux, leur liberté n'est pas réelle lorsqu'il s'agit d'accepter ou de refuser pour leur propre enfant* ».

Comment cela se passe-t-il dans la réalité, selon les différentes enquêtes citées ?

- Dans leur livre "enfants cobayes", P. LASCOUMES et L. DUFOUR parlent d'information au compte-gouttes et estiment que 65 % des patients ne sont pas informés de la notion de tirage au sort. Le président d'AMETIST a expliqué à la mission que des informations sur les résultats des essais antérieurs ne lui avaient pas été données.

Actuellement quelques plaintes sont en cours d'instruction pour défaut d'information, information incomplète ou démarrage de laisser avant consentement exprès.

En dehors de ces exemples, il ne ressort pas, de la part des parents et des enfants concernés, d'insatisfactions ou de revendications graves sur ce thème :

- ▶ la MIRE souligne le "*silence jurisprudentiel*" après plusieurs millions d'actes de recherche (800 000 personnes incluses dans des protocoles en 1996 suivant le CCNE). La jurisprudence consultable sur Internet ne révèle pas d'arrêt des cours suprêmes (Conseil d'Etat, Cour de cassation) sur ce sujet, bien que les recherches biomédicales sur l'homme aient déjà donné lieu à des infractions, essentiellement liées à l'exercice illégal de la médecine ou à des pratiques délictueuses. La MIRE estime, au terme de son étude, que "*l'information écrite comme orale est jugée satisfaisante*" ;

- ▶ le fait qu'il existe des refus de participer à des essais et que ceux-ci peuvent atteindre des taux très élevés (90 %) pour certains types d'essais (essais SBID ou recherches concernant par exemple des pathologies bénignes), peut être considéré comme un signe de santé et de faible prévalence de « l'abus de faiblesse ». Par ailleurs quelques exemples -rares, il est vrai- de retrait d'un essai ont été signalés à la mission ;

- ▶ une étude menée par le Dr AUBERT-FOURMY à l'institut Curie auprès de 40 parents fait ressortir un taux de 75 % de parents estimant avoir été correctement informés du déroulement de l'étude ;

- ▶ l'enquête de H.CHAPPUY va dans le même sens. A la question « *pensez-vous que le protocole vous a été correctement expliqué lors de la demande de consentement ?* » 75 % des parents et 68 % des enfants répondent oui . A la question « *pensez-vous que l'information donnée à l'enfant était correcte* ». 71 % des parents répondent oui et 68 % des enfants.

Les développements qui suivent s'inspirent des travaux de recherche de la MIRE. On reprendra ici une distinction que cette institution de recherche juge fondamentale, entre l'information écrite et l'information orale, car leurs fonctions sont totalement différentes, qu'il s'agisse des promoteurs, des investigateurs ou des patients.

### ►► l'information écrite

Pour le promoteur –et ceci est surtout vrai du promoteur industriel, notamment multinational– le document écrit remis au patient a essentiellement un caractère médico-légal : il vise à le protéger juridiquement et à satisfaire aux exigences de l'assurance qualité. C'est la raison pour laquelle ces documents ont un caractère très technique et insistent sur les risques, parfois développés « à l'américaine ». Le but est aussi de franchir le barrage du CCPPRB. Néanmoins, le promoteur est conscient qu'il ne doit pas gêner le travail d'information orale de l'investigateur, prescripteur de la participation de « la personne sujet ».

La mission n'a vu que quelques exemples rares de document écrits « à l'américaine », mais d'une façon générale, la note remise au patient et qui accompagne le formulaire de consentement n'est pas écrite dans une optique de communication et n'a jamais été revue par des groupes de patients. Le point de vue des malades interrogés par la MIRE est extrêmement critique. « *Les notes d'information sont illisibles. Elles ne résument pas ; au contraire, elles en disent trop. La note d'information s'autodétruit...La note d'information, elle est médico-légale. Il n'y a pas de mots simples* ». E. Autret souligne, dans son article, que l'étude de 238 formulaires de consentement pendant dix ans a montré que " *si leur taille augmente, leur compréhension par les lecteurs n'évolue pas*" .

A cet égard, l'initiative de la Ligue contre le cancer, décrite dans le chapitre 1.2.5, qui consiste à soumettre à des Comités de patients les documents écrits, est une réaction intéressante et prometteuse : les documents écrits doivent être faits pour le patient et pas en premier lieu pour « couvrir » les opérateurs.

### ►► l'information orale

Aux yeux de tous les intervenants, « *ce n'est pas le papier qui convainc, c'est le médecin.. L'information orale est tenue pour la vraie information des patients* ». Le rôle du médecin investigateur est ici essentiel. Tout d'abord, c'est lui qui choisit les patients qu'il va solliciter : selon la MIRE, il cible les patients dans une logique relationnelle de prévention des refus et, en ville, de préservation de sa clientèle. Cette question du ciblage et de l'élimination intéresse le "droit à l'essai" : elle est présente dans la problématique de certaines associations.

C'est donc la qualité du rapport du médecin investigateur avec le malade qui est essentielle. Mais elle est établie sur la base de la relation de soins, ce qui tire l'information du côté du bénéfice médical attendu. La problématique de la recherche et du progrès médical n'est clairement séparée de celle du soin que dans le cas de recrutement de volontaires sains. La MIRE rapporte les propos de certains investigateurs : « *il ne faut pas mentir aux gens, mais si vous commencez à tout leur dire, vous les effrayez, donc personne ne rentre* ». « *Ce qui les conduit à accepter ? d'abord et avant tout, c'est qu'ils ont confiance en moi*". Dans ces conditions, il est tout à fait clair que « *la motivation principale des patients sujets est l'espoir d'amélioration de leur état de santé* ». L'image du « *cobaye humain* » qui apparaît parfois dans le dialogue, jouant un rôle de repoussoir, semble être efficacement conjurée par une argumentation qui doit être très claire autour de la possibilité d'arrêter un essai commencé.

Tout ce qui peut favoriser une distinction, une distance entre l'information sur la recherche et l'information sur le soin, un délai de réflexion ou une différenciation des lieux par exemple, va, selon la MIRE, dans le sens d'un consentement plus authentique.

E. AUTRET insiste, de son côté, sur le rôle de la pathologie en cause, les parents d'enfants ayant une maladie grave étant " *plus demandeurs d'essais thérapeutiques que ceux dont les enfants ont une maladie bénigne*". Cette constatation est confirmée par tous les acteurs de terrain : en cas de cancers, de maladies graves (maladies génétiques, maladies de Crohn etc), les refus des parents sont rares (autour de 5 %).

A l'opposé, la mission a pu vérifier, dans les CIC principalement mais aussi dans un service de réanimation, que les études à caractère cognitif, présentées clairement comme étant sans bénéfice individuel direct, n'entraînent qu'une adhésion minoritaire.

## 2) *L'information après consentement*

Qu'il s'agisse de résultats intermédiaires ou de résultats finaux, y compris à l'occasion de publications, ni les parents ni les associations n'ont eu jusqu'ici eu de retour d'information. Une association affirme que des résultats finaux pourtant disponibles, lui ont été cachés.

Passant d'un extrême à l'autre, la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a prévu à l'article L.1122-1 du CSP, que « *à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de celle-ci* ». Le caractère automatique de cette information pose problème : certaines familles peuvent ne pas souhaiter revivre des souvenirs pénibles. En revanche, si elles le désirent, l'information doit leur être accessible.

### 2.2.3 *Les raisons pour lesquelles certains essais ne sont pas terminés ou pas rendus publics*

Les retards et les défauts d'inclusion ne sont pas dus aux réticences des promoteurs à mener des recherches cliniques chez l'enfant, mais à des problèmes bien réels, tenant :

- à la faisabilité technique de ces essais ;
- à des questions de moyens et de qualité ;
- enfin au refus des parents et des enfants.

#### 2.2.3.1 *Les problèmes de faisabilité technique*

Les essais de phase 1 (rares chez l'enfant) et de phase 2 posent relativement peu de problèmes de faisabilité technique<sup>45</sup> : les effectifs nécessaires sont en effet généralement peu nombreux. Toute autre est la situation des essais de phase 3, de loin les plus nombreux, qui nécessitent d'importants effectifs d'enfants malades pour comparer en double aveugle le produit testé à un traitement de référence ou à un placebo. En effet de tels effectifs sont le plus souvent difficiles à réunir rapidement. Ces difficultés ont fait l'objet d'un récent atelier organisé par l'EMA<sup>46</sup>.

Pour apprécier l'existence d'une corrélation entre deux variables (par exemple effet d'un médicament sur le taux de guérison), il faut tenir compte en effet :

<sup>45</sup> Nous ne parlons pas ici des aspects éthiques.

<sup>46</sup> EMA workshop on « *methodological aspects of clinical trials for efficacy evaluation in small populations* » EMA 2003.

- de l'importance de l'effet recherché
- de la taille de l'échantillon de malades choisis pour le mettre en évidence.

Si l'effet est important, il suffit d'un petit échantillon pour le constater. Par exemple, une augmentation du taux de guérison de 50 % ne demande qu'un échantillon de 20 malades pour être significatif avec un niveau d'incertitude assez faible. A l'inverse, un effet modeste (par exemple une augmentation de 10 % du taux de guérison) va demander des échantillons très importants (par exemple plus de 500 malades) pour réduire le niveau d'incertitude.

La faisabilité technique va donc dépendre notamment de l'importance de l'effet et de la taille de l'échantillon nécessaire. Or la possibilité de constituer celui-ci dépendra bien entendu de l'incidence ou de la prévalence de la maladie et de l'organisation du système de soins.

#### *a) la taille de l'échantillon*

Ainsi que cela a été vu plus haut, il y a en France peu d'enfants malades, et dans les affections très sévères, il y en a très peu, et ils sont très dispersés. Rappelons par exemple que les cancers de l'enfant (qui regroupent au moins une quarantaine de tumeurs solides ainsi que plusieurs types d'hémopathies) ne représentent que 1800 nouveaux cas par an. Il n'y a donc que quelques dizaines de nouveaux cas par an dans certaines tumeurs.

Comme il est par ailleurs nécessaire que les échantillons soient composés de groupes de malades homogènes, afin que d'autres variables n'interfèrent pas et que l'effet soit ainsi plus facile à mettre en évidence, il est souvent nécessaire de tenir compte :

- des différentes catégories d'âge,
- des différents stades de la maladie,
- ou d'autres spécificités (sexe, autres maladies, etc).

Mais, en découpant les effectifs d'enfants malades suivant ces critères, on voit que, pour certaines affections pédiatriques, l'effectif de malades nécessaires pour assurer des échantillons de taille suffisante pour mettre en évidence un effet modeste ne peut jamais être atteint.

D'autres phénomènes agissent sur la taille de l'effectif de malades : le nombre trop élevé de services et d'établissements qui, en France, accueillent des maladies rares, lesquelles se trouvent ainsi inutilement dispersées, la taille de ces services ou bien les capacités des investigateurs (cf.infra).

#### *b) l'importance de l'effet*

Les promoteurs, les investigateurs, les patients souhaitent bien sûr que cet effet soit maximum. Vouloir, comme le souhaitent l'association AMETIST imposer que cet effet attendu soit supérieur à 10 % relève néanmoins de l'utopie, même s'il est vrai que certaines méthodes visent à en améliorer l'apparence, en minimisant les bons effets du traitement de référence ou en maximisant les complications de celui-ci.

- minimiser les effets du traitement de référence par rapport au produit testé : c'est ce que font les essais contre placebo, sans qu'il y ait pour autant un biais, puisque la différence d'effet entre le produit testé et le placebo atteint son maximum. Mais ces essais sont interdits dans les maladies sévères où existent des traitements de référence, et la mission n'a pas constaté d'abus. Il arrive également, pour comparer le produit à

tester avec le traitement de référence, que l'on utilise pour celui-ci la posologie la plus faible, qui minimisera ses effets, ce qui induit bien sûr un biais majeur, qui n'est pas toujours détecté. Là encore, cet aspect n'a pas été observé dans des essais pédiatriques.

- maximiser les complications du traitement de référence : il a pu arriver selon certains observateurs, mais la mission ne l'a pas constaté dans les essais pédiatriques, que le traitement de référence ait été testé dans sa posologie la plus forte, ce qui en augmente alors les risques, pour faire mieux ressortir la baisse du niveau de complications avec le produit testé.

En outre les critères d'exclusion, en favorisant certes l'homogénéité du groupe, mais en excluant tous les cas « à problèmes » aboutissent à ce que les enfants sélectionnés ne correspondent plus au tout courant de la clientèle des hôpitaux, à la « vraie vie » et ne soient qu'une sélection quasi virtuelle des « bons malades » (cf. chapitre 1.1). Ce reproche est d'ailleurs une critique générale faite aux essais cliniques, critique probablement encore plus pertinente pour d'autres catégories de personnes toujours exclues des essais et présentant pourtant des problèmes propres (femmes enceintes, femmes allaitantes, personnes âgées, malades polyopathologiques), sur lesquelles les médicaments ne sont que rarement testés, alors qu'elles représentent une part non négligeable de la clientèle ambulatoire et hospitalière... C'est à bon droit que la Cour des Comptes dénonce ce problème dans un récent rapport traitant de la consommation médicamenteuse des personnes âgées.

Des recherches sont donc à l'étude pour utiliser des modèles mathématiques, en utilisant notamment une approche bayésienne, le résultat des méta-analyses et toutes autres méthodes permettant de tirer un maximum d'informations des données disponibles (essais précliniques notamment chez le jeune animal ; essais cliniques chez l'adulte ou chez le grand enfant) pour les extrapoler chez le jeune enfant, sans avoir nécessairement à réaliser un essai clinique.

### *2.2.3.2 Les défauts de qualité et de moyens*

A côté des questions de faisabilité technique, intervient la question des moyens et des personnels disponibles pour effectuer ces recherches. S'agissant de ces derniers, leur qualité technique (motivation, formation) joue un rôle aussi important que leur nombre.

#### *a) la motivation de l'investigateur*

Celle-ci joue un rôle prédominant pour convaincre les enfants malades et leurs parents de participer à l'étude et pour permettre ainsi une bonne rapidité d'inclusion.

Dans le cas de recherches menées par des promoteurs industriels, cette motivation est stimulée par une rémunération attrayante à chaque nouvelle inclusion de malade, généralement comprise entre 150 et 3 000 euros par malade, selon les phases de l'essai clinique et le type de celui-ci. Mais dans le cas de promoteurs institutionnels, cette prime manque. L'investigateur se trouve alors contraint d'arbitrer entre son temps de clinicien, son temps de chef de service, son temps de chercheur ou d'expert et sa vie privée. Cet arbitrage dépend alors de la foi du clinicien dans la recherche et de sa capacité à faire partager son enthousiasme à son malade ou aux parents de celui-ci...

*b) la formation à la recherche clinique*

Son insuffisance est unanimement décriée, par les chercheurs cliniciens eux-mêmes, par les DRC, par les promoteurs industriels, ou les organismes de recherche.

A cet égard, il est intéressant de citer les résultats d'une enquête menée par le LEEM auprès de 20 laboratoires adhérents au printemps 2002 pour mesurer l'attractivité de la France dans les essais cliniques. Onze de ces 20 laboratoires avaient répondu, représentant 44 % du marché. Les filiales françaises jouent en effet un rôle important à toutes les phases pour la sélection des investigateurs, le monitoring et le recueil des données.

Les directions de la recherche et du développement des entreprises pharmaceutiques ont classé par ordre décroissant les qualités qu'elles recherchaient le plus dans les pays où elles souhaitaient installer les essais cliniques :

- l'accessibilité des patients et l'importance de la prévalence de la maladie ;
- la rapidité du recrutement ;
- la qualité des investigateurs ;
- l'efficacité de la filiale ;
- l'organisation du développement clinique dans le pays ;
- les habitudes thérapeutiques du pays ;
- l'importance des leaders d'opinion ;
- la disponibilité des ressources en interne ;
- l'importance du marché ;
- la simplicité des procédures administratives ;
- la qualité et l'importance des autorités d'enregistrement.

Selon ces mêmes directions, les qualités que montraient la France étaient en revanche, par ordre décroissant :

- l'importance du marché ;
- l'efficacité de la filiale ;
- la disponibilité des ressources en interne ;
- la simplicité des procédures administratives ;
- les habitudes thérapeutiques du pays ;
- la qualité et l'importance des autorités d'enregistrement.
- l'accessibilité des patients et l'importance de la prévalence de la maladie ;
- l'importance des leaders d'opinion ;
- la qualité des investigateurs ;
- la qualité de la planification ;
- la rapidité du recrutement.

Les qualités les plus recherchées sont donc celles qui manquent le plus : qualité des investigateurs et de la méthodologie, rapidité et importance des inclusions. A l'opposé des satisfecit habituels sur la qualité de la médecine française ou des critiques récurrentes sur son administration, cette enquête ne mettait pas l'accent sur les questions administratives, mais sur les aspects médicaux individuels, et notamment la formation des investigateurs, qui étaient considérés comme insatisfaisants.

Il est vrai qu'au cours des études médicales, peu d'informations sont données sur le médicament en général et les essais cliniques en particulier. Aux dires des CCPPRB, les jeunes investigateurs ignorent souvent tout de la réglementation. La mise en place de

formations universitaires en recherche clinique serait donc une priorité, si l'on veut favoriser ce secteur. En outre, il serait hautement souhaitable que, pour accéder au statut d'investigateur principal, des formations universitaires soient exigées et que les rétributions accordées aux médecins par les industriels tiennent compte de cet aspect.

*c) un manque de personnels dédiés*

Une des raisons pour lesquelles les essais cliniques conduits par les promoteurs industriels subissent moins de retards et de malfaçons que ceux conduits par les promoteurs institutionnels - même s'ils en connaissent aussi comme l'enquête ci-dessus tend à le montrer - est que les laboratoires pharmaceutiques mettent à disposition des investigateurs des personnels chargés d'une part du recueil des données, d'autre part du contrôle qualité de la recherche.

L'industrie pharmaceutique, en effet, fait suivre ses essais par des équipes étoffées comprenant le plus souvent des médecins, des biostatisticiens, des "data managers santé" et de nombreux ARC. Ceux-ci se déplacent en permanence dans les centres pour vérifier l'application des protocoles, contrôler le travail de recueil et de codage des données, évaluer la qualité et la fiabilité des informations, contribuer à l'interprétation des résultats.

Un des grands avantages reconnus aux CIC et aux DRC dans les établissements de soins a été justement de mettre à disposition des services des méthodologistes et des ARC. Malheureusement leur nombre et leur participation reste encore insuffisants, d'autant que certains CHU confinent leurs ARC dans des activités purement administratives, où leur plus-value paraît douteuse, au lieu de les mettre à disposition des chercheurs cliniciens.

L'appoint de méthodologistes, en début d'étude, est également un gage d'une meilleure faisabilité. Il faudrait donc là encore, permettre dans chaque CHU aux chercheurs de faire appel à des personnels de ce type (conventions, recrutements, etc).

*d) le coût et le financement des essais*

**▶ le coût des essais en général**

La question se pose différemment, selon que l'on est un promoteur industriel, un organisme de recherche ou un établissement de soins.

**▶ pour l'industrie pharmaceutique**

Le développement clinique d'un médicament peut intégrer des éléments divers. En dehors des dépenses liées directement à l'essai (rémunération des investigateurs, temps de travail du personnel dédié, coût des hospitalisations, des examens et des produits expérimentés, coût des démarches administratives et des assurances), le promoteur industriel peut intégrer ou non :

- le coût des étapes de recherche et de développement pré-clinique ;
- le coût du capital mobilisé pendant la durée du développement ;
- le coût des échecs.

Le Tufts Center for the **Study** of Drug Development<sup>47</sup> retient que, sur 5 000 molécules testées<sup>48</sup> en recherche, seules 5 en moyenne font l'objet d'un début de développement clinique. Pendant cette phase de développement, seulement 11 % de molécules entrées en phase de développement clinique entre 1996 et 1998, ont été susceptibles d'atteindre le marché.<sup>49</sup> C'est la raison pour laquelle les valeurs publiées par l'industrie pharmaceutique varient de 240 millions de dollars à 880 millions de dollars pour le coût de recherche-développement d'un médicament innovant.

Globalement, l'industrie du médicament a consacré, au cours de l'année 2000, 55 milliards de dollars au financement des activités de R&D, dont environ les deux tiers à la partie "développement clinique" du médicament. Rappelons que cette phase est d'une durée moyenne de 8 à 9 ans et intervient après la phase de recherche proprement dite (définition des cibles, criblage, modélisation moléculaire etc) qui, elle-même, s'étale sur une période moyenne de 2 à 3 ans.

#### ▶ pour l'établissement de soins

Le coût de l'essai thérapeutique intégrera :

- le temps de l'investigateur lui-même : mise en place, inclusions, suivi, rapports ;
- le temps du personnel de recherche clinique : tenue du dossier et du cahier d'observation, monitoring, biostatistiques ;
- le temps infirmier: surveillance et suivi spécifique ;
- le travail du plateau technique (imagerie, biologie, anatomo-pathologie) ;
- l'activité pharmaceutique : achat, préparation, fabrication, dispensation, traçabilité, gestion des stocks ; archives, etc.
- les dépenses d'hospitalisation et de consultations supplémentaires ;
- les audits du service d'assurance qualité, s'il y en a... etc.

Comme la plupart des DRC, la Direction de la recherche thérapeutique de l'Institut Gustave Roussy a établi, pour suivre ces coûts, une fiche qui figure en annexe.

#### ▶ pour l'organisme de recherche

Concernant les recherches cognitives, les coûts intègrent essentiellement les temps de travail, d'hospitalisation et d'examen ou de transport des volontaires sains ou malades. Ils sont également très variables en fonction de l'ampleur et les objectifs de l'étude : nature des investigations, nombre de volontaires inclus, durée de l'étude .

Prenons un exemple d'un protocole réalisé au CIC de Necker enfants malades : il porte sur les facteurs de risque du syndrome lipodystrophique chez les enfants infectés par le VIH. Le nombre de sujets inclus est de 111. La durée totale de l'étude est fixée à trois ans. Le coût total du protocole qui sera financé par l'INSERM est de 88 805 F (13 200 euros).

---

<sup>47</sup> Dimasi, novembre 2001.

<sup>48</sup> Cité par le rapport des laboratoires internationaux de recherche : industrie pharmaceutique : innovation économie du secteur, éléments de réflexion. Septembre 2002.

<sup>49</sup> Citée par rapport d' IBM consulting services : pharma 2001 : the threshold for innovation.

### ► *le financement des essais*

Il est en France à la charge du promoteur. Pour les recherches sur les produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux, cosmétiques), la fourniture doit être assurée gratuitement (article R.2038 du CSP). Mais l'établissement de soins est en droit de réclamer (et il le fait) la prise en charge par le promoteur de tous les surcoûts liés à l'essai. Dans les hôpitaux, les investigateurs, chefs de service ou autres médecins, sont rémunérés en tant qu'investigateurs : les conventions sont soumises au Conseil de l'ordre et au directeur de l'hôpital. Souvent les investigateurs se dessaisissent de leurs honoraires au profit d'associations internes à l'hôpital. Cette pratique est généralement placée sous le contrôle des DRC.

L'article R. 2038 fait l'objet d'une réflexion au sein du ministère de la santé : il pose le problème du financement des dispositifs médicaux, qui est parfois très lourd pour les industriels et les incite à ne pas évaluer les dispositifs ou à délocaliser les essais. Dans le cas où le promoteur est institutionnel et où les essais portent sur des stratégies thérapeutiques, notamment dans le cadre d'essais multicentriques, l'obligation de prendre en charge, sur des financements de recherche, des traitements qui aurait été financés en tout état de cause par l'assurance-maladie constitue un frein à la recherche institutionnelle publique. Cette situation a été dénoncé par des associations de malades.

Par ailleurs, le LEEM a décidé en 2002 de verser aux CHU un pourcentage de 7,5 % « du total des surcoûts générés par l'utilisation de moyens hospitaliers ». Ces sommes reversées à la Fédération hospitalière de France devraient financer les actions d'intérêt général pour améliorer la qualité et l'environnement des essais cliniques (formation, études de marché etc). La mission ne s'est pas penchée sur la mise en œuvre concrète de ces actions par la FHF

### ► *le coût de l'essai en France par comparaison avec l'étranger*

Dans l'enquête menée par le LEEM au printemps 2002 pour mesurer l'attractivité de la France dans les essais cliniques, la question du coût des essais avait été posée. Dans les réponses, il apparaissait que la France était relativement bien située parmi les pays européens en terme de coût par rapport aux USA ou à la Grande Bretagne, mais qu'elle était devancée par les pays de l'Est, l'Afrique du sud, l'Amérique latine et la Chine.

#### *2.2.3.3 Les obstacles liés au consentement à l'essai*

Le rapport a décrit plus haut le cadre juridique du consentement des parents et les conditions dans lesquelles l'information était délivrée. Sans revenir dessus, il faut bien constater que ce contexte rejaillit sur la faisabilité pratique des essais cliniques. Le consentement éclairé est en effet la condition fondamentale posée par la loi pour autoriser toute recherche biomédicale et déroger au principe de l'indisponibilité du corps.

#### *a) le consentement des deux parents*

Dans le cadre des recherches sur les mineurs, la loi requiert le consentement des deux parents. D'après une information fournie par l'EMA, il s'agit d'une spécificité française : les autres pays n'exigent qu'une seule signature. Cette contrainte juridique, dérogatoire par rapport aux règles de l'exercice de l'autorité parentale (article 372-2 du Code civil "*chacun des parents est réputé agir avec l'accord de l'autre quand il fait seul un acte usuel de l'autorité parentale*")

s'explique par le fait qu'une recherche biomédicale n'est pas un acte usuel, comme pourrait l'être une intervention chirurgicale.

Dans la pratique, il est souvent impossible de recueillir l'accord des deux parents simultanément et le problème se règle en général par la signature (ou la non signature) différée du conjoint absent lors de la consultation où l'essai a été proposé. Ceci ne pose pas de difficultés pour les essais programmés. En situation urgente de pathologie néonatale, par exemple, ou de démarrage rapide d'un traitement contre le cancer, l'alternative est simple : ou bien l'essai ne se fait pas, ou bien le consentement du deuxième parent est postérieur à son lancement, ce qui place l'investigateur dans une situation d'illégalité en cas de désaccord entre les parents.

Au total le décalage qui existe entre l'obligation et la capacité réelle de la mettre en œuvre engendre des malfaçons et des irrégularités sur lesquelles il convient de réfléchir.

*b) le rôle du mineur*

### ► l'approche juridique

L'article L. 1122 de du Code de la santé publique dispose que le consentement du mineur « doit être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement ». Le consentement explicite du mineur n'est pas requis, même s'il est convenu qu'il a la possibilité de signer son consentement s'il le souhaite, ce qui se produit parfois. Il ne possède donc en propre qu'une compétence négative : il n'a pas le droit de participer à un essai non autorisé par ses parents.

Sa capacité juridique apparaît comme minorée en comparaison des droits qui lui sont reconnus à partir de quinze ans en matière de contraception, d'interruption volontaire de grossesse et du droit au secret et au consentement aux soins (loi du 4 mars 2002). Une recommandation du Conseil consultatif national d'éthique établit à 13 ans, l'âge auquel le consentement éclairé du mineur pourrait être recueilli et garanti comme celui d'un adulte. Aux Etats-Unis, la commission nationale pour la protection de des personnes dans la recherche biomédicale et comportementale considère l'âge de sept ans comme une charnière. Elle distingue la notion de "assent" (non-désaccord) de celle de "consent" (consentement), ce qui se rapproche de notre conception française.

### ► les enquêtes

1) L'étude du docteur AUBERT-FOURMY (cf. supra) à laquelle ont participé 62 enfants de six ans à onze ans et demi éclaire bien le sujet :

- à partir de l'âge de 9 ans, d'une manière très unanime « *ils veulent avoir leur mot à dire, pouvoir poser des questions et pouvoir dire non tout seul. Ils s'en remettent à l'avis des parents pour accepter éventuellement* » le consentement ;
- à onze ans arrive l'affirmation (relative) de l'autonomie : « *pas question que les parents donnent leur accord si je n'ai pas donné le mien d'abord... mais tout de même je leur demanderai leur avis car ils ont souvent raison* ».

Du côté des parents (50 questionnaires), 96 % des parents estiment que les enfants doivent donner leur consentement pour participer à une recherche : 2% à moins de 6 ans, 39 % à partir de 6/8 ans, 23 % à partir de 9/11 ans et 33 % à partir de 12 ans.

Du côté des professionnels, une chose est certaine : aucun des pédiatres rencontrés par la mission n'a souhaité passer outre au refus d'un mineur, lorsque celui-ci exprime clairement son refus, y compris dans les pathologies de pronostic sévère ou dans les pathologies mentales. Pour ce qui est du consentement de l'enfant, sa nécessité est mise en avant par les enfants eux-mêmes, dans l'enquête précitée. L'évolution des mœurs et du droit<sup>50</sup> milite en sa faveur.

2) Dans une enquête d'intention auprès de 541 patients publiée en 1993, citée par Mme AUTRET<sup>51</sup>, il ressort que 78 % des parents refuseraient un essai de médicaments pour leurs enfants, s'il leur était proposé. Mais il s'agit d'une hypothèse virtuelle.

3) Le CHU de Lille s'est livré, à la demande de la mission, à une enquête exhaustive sur ce point. A l'origine du refus d'inclusion, on retrouve :

- dans 72 % des cas, un refus des parents qui, soit «*refusent que leur enfant soit un cobaye* », soit considèrent qu'il a déjà assez passé de temps à l'hôpital et ne veulent pas que sa participation à l'essai allonge encore son séjour ;
- dans 20 % des cas, un refus des enfants (souvent âgés de plus de 14 ans). Les motivations des enfants varient avec l'âge : peur des piqûres, peur des blouses blanches, et pour les adolescents : manque de temps (concurrence avec des activités sportives, les études, etc) ;
- dans 8 % des cas, l'absence de signature d'un des deux parents.

Mais un certain nombre de contretemps vont ensuite perturber une expérimentation préalablement acceptée (enfant malade pour une maladie intercurrente, indisponibilité des parents, oubli, indécision...).

En conclusion, remarque le professeur LUBERSA du CHU de Lille «*toutes ces raisons provoquent un déficit dans les inclusions. Le nombre de sujets inclus est bien souvent divisé par deux par rapport au nombre de sujets théoriquement espéré, ce qui en fait, est assez peu différent de ce que l'on retrouve chez l'adulte (avec des causes différentes)* ».

### **2.3 Plus grave : les essais cliniques n'ont pas pour finalité de répondre nécessairement aux besoins concrets des enfants**

Le problème n'est pas d'ordre quantitatif. Avant tout, ce qui est en cause, c'est l'orientation de l'ensemble du dispositif en matière de recherche fondamentale ou pharmaceutique. De ce fait, les essais cliniques passent à côté d'un certain nombre de vrais besoins de santé des enfants et, de plus, l'insuffisance du suivi ne permet pas d'anticiper les effets potentiellement graves dus à certains essais.

<sup>50</sup> Notamment dans les législations récentes ayant trait à la contraception, à l'IVG ou au divorce.

<sup>51</sup> Consentement aux essais en pédiatrie. Annales de pédiatrie n° 8. 1994.

### 2.3.1 *Les essais cliniques passent à côté d'un certain nombre de vrais besoins*

L'orientation des recherches biomédicales n'est pas suffisamment influencée par les priorités de santé publique.

#### 2.3.1.1 *Au titre de l'orientation des recherches biomédicales en général*

Si, comme on l'a vu, les thématiques générales des ECE correspondent à la fréquence et à la gravité des pathologies chez l'enfant, les recherches sont dispersées, d'importance et de niveau variables, certaines correspondant à des questions mineures et beaucoup présentant des redondances. Cette anarchie de la recherche est à certains égards structurelle et féconde. Mais elle ne devrait pas laisser au bord de la route des sujets prioritaires ou des groupes de populations particulièrement exposés.

Le ralentissement du progrès médical, avec la crise de l'innovation évoquée plus haut, redonne toute sa place à la recherche fondamentale. Tous les auteurs cités dans le chapitre 1.2.3 insistent sur le fait qu'il faut revenir aux domaines de base et s'intéresser aux mécanismes biologiques et génétiques à l'œuvre dans les pathologies, afin de mieux connaître les cibles et les récepteurs sur lesquels il est possible d'agir.

A cet égard, la faiblesse des essais dans le domaine de la génétique et de la thérapie génique a été relevée. On peut penser que la clarification en cours du statut des banques et collections de matériels biologiques et les précisions apportées aux modalités de consentement à la recherche en génétique permettront des avancées substantielles.

Dans le domaine des essais cognitifs, différents travaux (et notamment le rapport Mattei de 1993) ont déploré le faible investissement des chercheurs dans le domaine des sciences du comportement et de la psychologie. Or il s'agit d'un sujet crucial en raison des problèmes que posent les comportements à risque chez l'enfant (accidents) et les adolescents (conduite addictives). Par ailleurs, deux moments de la vie sont particulièrement vulnérables : le premier âge (néonatalogie) et la période de l'adolescence, qui devraient faire l'objet d'efforts particuliers.

La faible place donnée aux essais à orientation préventive fait contraste avec l'ampleur de ces études dans les pays anglo-saxons et notamment au Canada où les études nutritionnelles tiennent une place importante, avec une grande étude multicentrique sur la prévention du diabète chez l'enfant : cet essai clinique TRIGR de l'anglais "Trial to reduce insulin dependent diabetes in the genetically at risks" est réalisé sur des enfants pour une période de dix ans. Il recrutera dans dix-sept pays environ 6000 familles qui attendent un enfant et qui ont des antécédents de diabète de type 1. *"Cet essai à l'insu, randomisé et contrôlé permettra de déterminer si l'exposition retardée aux protéines alimentaires exogènes intactes permet de réduire les risques d'apparition du diabète de type 1 chez les enfants génétiquement prédisposés à la maladie"*. L'expérience est conduite par les Instituts de recherche en santé du Canada.

D'une façon générale, beaucoup de praticiens rencontrés par la mission jugent que ce sont les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamique qui permettront de comprendre l'action spécifique des médicaments sur les enfants, par comparaison avec les adultes. Ils insistent également sur l'intérêt de suivre des cohortes longitudinales de malades et donnent l'exemple du suivi des d'enfants nés prématurés ou par FIV (FIV-NAT) ou d'enfants atteints

de pathologies comme l'hépatite C, pour lesquels les effets graves se manifestent après une longue période.

En définitive, il serait important d'afficher des priorités claires et précises pour les promoteurs institutionnels : les appels d'offres thématiques des PHRC et des grands organismes de recherche comme l'INSERM ou le CNRS devraient être ciblés sur ces priorités. Il est essentiel également que les CCPPRB et les autorités sanitaires expertisent de manière approfondie les projets qui leur sont soumis du point de vue de la pertinence et de l'intérêt en santé publique : pour ce faire, la constitution d'une banque de données nationale intégrant les essais multicentriques est le minimum requis. Le projet de loi en cours la rend obligatoire. Elle devra être accessible aux CCPPRB (voir plus loin).

*2.3.1.2 Dans le domaine du médicament, le système s'est construit de façon à favoriser davantage l'innovation que l'efficacité ou la couverture des besoins non couverts*

*a) le cas de l'oncopédiatrie démontre pourtant que l'on peut obtenir des progrès considérables en utilisant mieux les molécules existantes*

► Lorsque la loi Huriet a été promulguée en 1988 et jusqu'au début des années 90<sup>52</sup>, la majorité des oncopédiatres se montrait farouchement hostile à son application, affirmant que cette loi allait provoquer la fin de la recherche clinique chez l'enfant, car elle entraînerait une perte de confiance inéluctable des parents. Il n'en a rien été et les pédiatres cancérologues, devenus ses plus zélés défenseurs, sont tous réunis dans la Société française des cancers de l'enfant. A cet égard, un groupe de travail réuni par la DHOS estime que 95 % des enfants et adolescents atteints de leucémies sont inclus dans des études (interventionnelles ou non interventionnelles) et 60 % dans le cadre des tumeurs solides.

Les 20 centres de lutte contre le cancer (CLCC), répartis dans 16 régions, sont avec certains services de grands CHU, les plus efficaces promoteurs institutionnels de la recherche clinique sur le cancer. 367 essais cliniques ont été promus par eux en 2002, et entre 30 et 40 essais cliniques sont menés chaque année chez l'enfant en hémato-cancérologie<sup>53</sup>. Une majorité d'enfants nouvellement atteints se trouvent ainsi inclus dans des recherches cliniques. Les essais représentent environ 16 % des essais cliniques de médicaments déclarés à l'AFSSAPS et 16 % des essais cognitifs déclarés à la DGS. Les promoteurs institutionnels s'y montrent nettement majoritaires. La recherche clinique porte plus sur l'étude comparative de stratégies thérapeutiques que sur les essais pré-AMM de nouveaux médicaments.

Si le cancer reste chez l'enfant entre un et quinze ans la deuxième cause de décès, après les accidents, on a constaté ces vingt dernières années un recul considérable de cette cause de mortalité<sup>54</sup>. C'est ainsi que la chimiothérapie assure désormais plus de 75 à 80 % de guérison des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes malins non hodgkiniens. Un même taux de succès est acquis en associant à la chimiothérapie la chirurgie dans les ostéosarcomes

<sup>52</sup> Cf rapport IGAS n° 93 121 déjà mentionné sur le bilan d'application de la loi Huriet.

<sup>53</sup> Rappelons qu'il y a 1800 nouveaux cas de cancers chez l'enfant, représentés par 30 % d'hémopathies malignes (leucémies aiguës, lymphomes...) et 70 % de tumeurs solides composées elles même d'une quarantaine de types histologiques différents.

<sup>54</sup> « Développement de nouveaux anticancéreux chez l'enfant. Méthodologie, difficultés et stratégie » G.VASSAL, F. PEIN, A. GOUYETTE et al in Annales de pédiatrie N° 8, 1994.

et les néphroblastomes, ou la radiothérapie dans les Hodgkin et certaines tumeurs mésoenchymateuses.

Dans ces maladies, on observe d'ailleurs de meilleurs taux de survie chez les enfants traités dans de grands centres de cancérologie pédiatrique<sup>55</sup>, que dans d'autres centres moins spécialisés, et ce d'autant plus qu'ils ont eux même plus de malades<sup>56</sup>, ce qui contredit certaines affirmations d'associations de parents.

Au total, ainsi que le déclare Mme le professeur SOMMELET, dans un rapport remis en 2002 au Ministre de la santé, l'organisation d'études multicentriques, en complémentarité avec les autres essais, a contribué à l'amélioration du taux de guérison des enfants atteints de cancer, d'un taux de 25 à 30 % dans les années 70 à plus de 75 % en l'an 2000.

► Ces succès ont été essentiellement obtenus en utilisant mieux des produits qui étaient connus depuis plusieurs dizaines d'années (vincristine, adriamycine, méthotrexate, etc). C'est ainsi, pour le sarcome d'Ewing, pour lequel un nouveau mode d'utilisation du méthotrexate, prôné par ROSEN aux Etats Unis, a révolutionné le traitement et le pronostic. La généralisation de ce traitement a été rendue possible par un essai clinique américain, qui a montré sa supériorité en terme de survie.

On a pu également entamer des études de désescalade pour réduire les taux de complications et la gravité des séquelles ou éviter les associations néfastes. En effet, des études<sup>57</sup> de cohortes ont montré l'apparition de deuxièmes cancers chez les enfants traités. C'est ainsi que, chez 4400 enfants suivis après 15 ans, 113 enfants ont développé un deuxième cancer, alors que le chiffre attendu dans la population générale n'était que de 12,3.

Ont également été particulièrement étudiées les effets cardiaques à long terme de certaines chimiothérapies ainsi que leur impact sur la fécondité.

► En revanche, depuis quinze à vingt ans, la part de molécules réellement innovantes dans ces succès a été fort peu importante. On a surtout mis en œuvre des variants visant à diminuer la toxicité des produits déjà connus.

Pourtant certains cancers de l'enfant et certaines hémopathies restent de pronostic inchangé et globalement péjoratif : il s'agit notamment de certains neuroblastomes métastatiques, des tumeurs cérébrales, et de certaines formes de leucémies.

Toutefois, depuis quelques années, on a vu arriver des produits plus innovants, comme les interleukines, les interférons, les dérivés de la camptothéricine. Mais ce sont surtout des molécules comme le glivec, ou les produits issus de la thérapie génique ou des biotechnologies, qui suscitent le plus d'espoirs pour ces rares mais très sévères pathologies.

Pour les autres, la FNCLCC publie des SOR (standard options et recommandations) sur support papier et électronique :

<sup>55</sup> Eur. Journal of cancer, 33 ; 9 ; 1439-1497.

<sup>56</sup> Cancer 96, 77 (4) 785-790.

<sup>57</sup> « Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. Temporal pattern of risk according to type of treatment ». F. de VATHAIRE, M. HAWKINS, S. CAMPBELL et al in British JI of cancer (1999) 79 (11/12) 1884 –1893.

- ostéosarcome mars 1995 et 1998 ;
- sarcome d'Ewing août 2000 ;
- rhabdomyosarcome mars 1997 ;
- médulloblastome mars 1997 ; 1999
- neuroblastome mai 1997 ; 1999 ; 2000 etc.

Aussi, les experts de la Société française d'oncologie pédiatrique (transformée récemment en Société française des cancers de l'enfant) estiment-ils qu'il faut favoriser un certain type de recherche :

- l'épidémiologie des cancers de l'enfant,
- le domaine des neuroblastomes métastatiques et des tumeurs cérébrales,
- la recherche qui porte sur les protocoles thérapeutiques *« afin de poursuivre l'amélioration des résultats dans les affections dont le taux de guérison reste faible mais aussi permettre de guérison de meilleure qualité en limitant non seulement les risques thérapeutiques immédiats mais également les séquelles à long terme »*,
- le développement de nouveaux traitements : immunothérapie, thérapie génique, nouvelles molécules,
- la lutte contre la douleur et la psycho-oncologie.

*b) les questions de galénique posent de nombreux problèmes, dont la résolution n'est pas favorisée*

Lorsqu'ils ne disposent pas d'un produit adapté, les pédiatres ou les généralistes se livrent à de multiples aménagements :

- pour la posologie : ils la calculent chez l'enfant à partir d'une simple règle de trois de la posologie utilisée chez l'adulte ;
- pour la présentation ou l'administration, ils se livrent à diverses techniques plus ou moins hasardeuses.

Quand le médicament existe sous forme liquide (solution injectable ou buvable, émulsion, sirop), la difficulté réside essentiellement dans la précision du dosage. Si le produit est trop concentré, il va falloir le diluer (avec quel excipient ? comment ?) et le mesurer (seringue graduée, mesurette, cuillère dose, compte gouttes...), toutes choses qui ne vont pas forcément de soi, mais restent encore accessibles... Parfois l'excipient ne convient pas (alcool) et doit être remplacé.

Mais quand il s'agit de spécialités présentées sous forme solide (comprimé sécable, enrobé ou pelliculé, gélule, suppositoire, poudre, exceptionnellement granulé) avec un dosage trop élevé, il est difficile de les diviser avec exactitude. Le problème est encore plus délicat avec les formes retard, à libération prolongée, les patchs, les présentations encapsulées ou gastro-résistantes<sup>58</sup>, les microsphères, les formes locales etc ;

Par ailleurs, certains conditionnements ne sont pas suffisamment sécurisés... Madame BRION, chef de service de la pharmacie de l'hôpital Robert Debré, cite à ce sujet le risque que fait courir le flacon non sécurisé du Fumafer, présenté sous forme d'une poudre chocolatée au goût agréable. En cas d'ingestion par un enfant gourmand, la surcharge s'avèrerait très dangereuse.

---

<sup>58</sup> C'est ainsi qu'avec l'iansoprazole (OGAST) en gélule, médicament symptomatique du reflux gastro-oesophagien détruit en milieu acide, on est obligé de compter les microgranules gastro-résistants un à un...

Les principaux problèmes rencontrés chez l'enfant et la plupart des effets indésirables constatés dans les hôpitaux pédiatriques portent sur des questions de formulation, de présentation ou de conditionnement, entraînant des sur ou des sous-dosages, éventuellement des accidents.

Dans la mesure où les établissements industriels pharmaceutiques se montrent peu intéressés par la mise au point de formulations adaptées, opérations galéniques souvent longues et difficiles alors qu'elles risquent de ne déboucher que sur un marché réduit<sup>59</sup>, les pédiatres hospitaliers demandent aux pharmacies hospitalières d'assurer l'approvisionnement, la préparation, le contrôle et la dispensation de ces produits (article L.5126-5).

*c) de ce fait, les pharmacies hospitalières sont contraintes de pallier plus ou moins bien les carences du dispositif*

Les pharmacies des grands établissements hospitaliers, qui ont le statut de « pharmacie à usage intérieur » (article L.5126-1 du CSP), se trouvent confrontées aux demandes des services de pédiatrie, qui souhaitent prescrire pour les enfants hospitalisés des médicaments dont la formulation, la posologie ou la voie d'abord ne correspondent pas aux spécialités pharmaceutiques directement disponibles. C'est ainsi que, sur 130 médicaments nouveaux admis à l'AP-HP entre 1993 et 1996, seuls 34 (26 %) avaient une posologie ou une formulation directement pédiatrique<sup>60</sup>.

Plutôt que de laisser le personnel infirmier se livrer à des techniques approximatives (écrasement, divisions imprécises, mélanges ou dissolution du contenu des gélules) au lit du malade, il est préférable que la pharmacie hospitalière réalise, parfois en quantité relativement importante, un certain nombre de préparations.

Ces préparations peuvent être, conformément à l'article L.5121-1 du CSP :

- soit des préparations hospitalières, préparées à l'avance généralement pour plusieurs malades ;
- soit des préparations magistrales destinées à l'usage immédiat d'un seul malade.

A l'hôpital Robert Debré, qui dépend de l'AP-HP, à la pharmacie du CHU de Lille ou de Tours, comme dans de nombreuses pharmacies hospitalières de CHU, la fabrication porte avant tout sur les préparations hospitalières. A l'hôpital de La Timone, qui dépend de l'AP de Marseille, en revanche, on assure ne fabriquer que des préparations magistrales. Il n'est pas certain cependant que celle-ci soient toujours réalisées « extemporanément » comme l'exige la réglementation.

Une enquête menée en 1999 auprès de 78 pharmacies hospitalières<sup>61</sup>, à laquelle 53 avaient répondu positivement, montrait que près d'un million de préparations avaient été réalisées en 1997, principalement sous forme de gélules, à partir de 220 principes actifs ; 10 % d'entre eux représentant 65 % des gélules utilisées (quatre premiers principes actifs : diphémanil (prantal), captopril (lopril) fludrocortisone, et hydrocortisone). Il s'agissait, pour l'essentiel, ou de

<sup>59</sup> Les pédiatres font néanmoins remarquer que ces présentations pourraient intéresser aussi les personnes âgées ou handicapées ayant des problèmes de dentition, de déglutition, etc.

<sup>60</sup> Arch. Pédiatr 2000 déjà cité.

<sup>61</sup> Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. Arch pédiatr 2000 ; 7 : 825-32. J.E FONTAN, D. COMBEAU ; F. BRION et al.

médicaments sans AMM préparés par la PCH ou de molécules tombées dans le domaine public.

Dans tous les cas, la préparation de ces produits occupe une part importante de l'activité des pharmacies hospitalières, qui ne sont pas toujours suffisamment équipées pour cette mission. En effet, les préparations hospitalières, fabriquées « *en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée dans une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé* » doivent, depuis un texte récent (2001), d'une part :

- être déclarées à l'AFSSAPS,
- d'autre part être fabriquées conformément aux bonnes pratiques définies à l'article L.5121-5, ce qui implique notamment un dosage du principe actif (pour déterminer par exemple les conditions de péremption) que les pharmacies à usage intérieur ne peuvent pas toujours réaliser.

Or les industriels refusent souvent de donner les renseignements indispensables aux pharmacies hospitalières. La loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la sécurité sanitaire ainsi que ces nouveaux textes les ont donc laissé dans une situation irrégulière, qui ne pourrait être résolue que si l'ancienne pharmacie centrale des hôpitaux de l'AP-HP (PCH), devenue l'agence générale des équipements et produits de santé des Hôpitaux de Paris (AGEPS), pouvait se substituer à elles ou si des formulations pédiatriques étaient réalisées par des sociétés ayant le statut d'établissement pharmaceutique (soit le fabricant lui-même, soit des sous-traitants).

L'AGEPS met au point des médicaments dont elle demande l'AMM ; le développement pré-clinique de tels produits lui revient à 15 MF en moyenne et la recherche clinique lui coûte nettement moins cher qu'à un fabricant industriel privé. Toutefois le manque de budget de recherche-développement la pénalise lourdement. Les ressources de l'AGEPS (qui n'a pas la personnalité morale et relève de l'AP-HP) proviennent en effet de la dotation globale de financement (DGF) et des recettes de groupe 3 de la comptabilité hospitalière. Selon sa directrice, il faudrait lui permettre de vendre les médicaments (par exemple le Fomepizole) avec une marge plus élevée à l'extérieur, pour qu'elle puisse s'autofinancer, et que, d'autre part, elle puisse emprunter.

En revanche, en tant qu'acheteur pour le plus gros centre hospitalier du monde (AP-HP), l'AGEPS craint les effets de la reconnaissance du médicament pédiatrique, dont elle redoute un surcoût considérable. Elle cite à ce propos l'exemple du trioxyde d'arsenic, utilisé dans la leucémie aiguë à promyélocytes, passé d'un coût unitaire pour elle de 20 F à 350 \$, après qu'un industriel ait obtenu une AMM sous le statut de médicament orphelin.

Mais pour l'instant l'AGEPS ne fabrique qu'un petit nombre de préparations hospitalières, contraignant ainsi les pharmacies hospitalières à poursuivre une activité d'une façon pas toujours conforme.

Il est certain cependant que le domaine des préparations hospitalières demande une rationalisation importante, et l'AFSSAPS commence à s'y employer, même si l'organisation et les moyens adéquats ne sont pas encore en place.

*d) d'une manière générale, ce n'est pas de médicaments nouveaux que les enfants ont le plus besoin, mais de médicaments éprouvés et efficaces, dont la présentation leur soit adaptée, ce qui n'empêche pas que pour quelques maladies rares et sévères, la recherche de molécules innovantes reste un impératif*

Le bilan dressé par l'AFSSAPS à la demande de la DGS sur les manques existant en matière de médicaments pédiatriques, ainsi que les constats effectués par la mission dans les divers centres hospitaliers montrent que les enfants ont avant tout besoin, face à chaque pathologie d'un exemplaire de chaque grande catégorie thérapeutique (exemples : une statine, un antalgique de type morphinique administrable per os, un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un antiviral, etc) et de formulations et présentations adaptées.

En revanche, le nouveau variant, correspondant à ce qu'on appelle un « me too », qui constitue par exemple la n<sup>ième</sup> statine, le n+1<sup>ième</sup> inhibiteur de l'enzyme de conversion... mais dont on ne connaît pas les effets à long terme, contrairement aux produits princeps maintenant mieux connus et sur lesquels on dispose d'un certain recul, ne constitue pas une priorité. Au contraire, si l'on peut s'exprimer brutalement, si des effets indésirables méconnus se manifestent, il vaut mieux que ce soient sur des adultes que sur des enfants...

Les critères de priorité pour favoriser les essais pédiatriques d'un médicament doivent sélectionner avant tout les qualités suivantes :

- l'efficacité de celui-ci sur les symptômes de la maladie ;
- la réduction des effets indésirables,
- la bonne connaissance des effets à long terme ;
- l'amélioration de la compliance ;
- l'amélioration de la qualité de vie ;
- et surtout l'absence d'alternative thérapeutique.

C'est pour ce dernier critère, bien sûr, que les produits innovants qui représentent un véritable progrès (plus grande efficacité prouvée que tous autres traitements) sur des maladies sévères laissées jusque là sans solution doivent bien entendu bénéficier des systèmes de reconnaissance et de prise en charge les plus favorables. Mais seuls de rares produits peuvent répondre à ce critère.

**Les enfants doivent en effet bénéficier de produits plus sûrs, plus certainement efficaces et sur lesquels on bénéficie d'un recul plus long que pour les adultes, donc –sauf exception- rarement de produits nouveaux.**

### ***2.3.2 L'insuffisance du suivi ne permet pas d'anticiper des conséquences potentiellement graves***

Les essais cliniques ne prennent pas en compte un besoin spécifique majeur des enfants : la nécessité d'étudier à long terme les effets des techniques thérapeutiques. Cette carence est particulièrement fâcheuse chez l'enfant, où des complications peuvent survenir parfois à très longue distance (exemple : distilbène, hormone de croissance extractive, cancers secondaires de la chimiothérapie, complications cardiaques de certains anticancéreux, etc). Les études de cohortes longitudinales sont donc absolument nécessaires.

Un grand nombre de pédiatres interrogés par la mission plaident pour la réalisation systématique d'études épidémiologiques permettant de suivre, pendant de très longues années (et notamment après qu'ils aient eu eux-mêmes des enfants) des mineurs ayant reçu des médicaments insuffisamment éprouvés, et notamment :

- les enfants prématurés et les nouveaux-nés traités en réanimation ;
- les enfants traités par des produits agissant sur le système nerveux central pendant les 3 premières années de leur vie ;
- les enfants ayant reçu des traitements actifs sur la croissance ;
- les enfants atteints de cancers et traités par des combinaisons de chimiothérapie et radiothérapie.

Pour l'instant ces études longitudinales, ingrates, longues et coûteuses, peu productives en terme de publications et donc non prisées par les chercheurs, sont pratiquement absentes. Seule exception : les registres du cancer, qui existent dans (compléter) et qui permettent de se faire une idée sur les cancers secondaires.

Le rôle de l'Institut de veille sanitaire (InVS) pourrait être utilement étendu à ce propos.

\* \* \*

**En conclusion**, le dispositif des ECE met en exergue les défauts et les contradictions du système des essais cliniques en général et les accentue pour les enfants.

Le décalage de la recherche clinique par rapport aux besoins des enfants a pour effet le délaissement de domaines comme la néonatalogie ou la pharmacocinétique de l'enfant. Ce décalage explique aussi pour partie **l'inadéquation massive de la galénique aux caractéristiques des enfants petits**. Il est par ailleurs à l'origine d'un certain nombre d'essais peu pertinents : on observe une sollicitation croissante des enfants pour des recherches non seulement inutiles mais vouées à l'échec soit parce que les molécules expérimentées ne montreront au bout du compte aucun effet bénéfique supérieur à des produits existants, soit parce que les possibilités d'inclusions ont été surestimées ou mal organisées, soit enfin que les résultats, notamment négatifs, ne seront pas publiés. Le caractère vain de l'implication d'enfants dans ces essais pose des problèmes éthiques et appelle des mesures efficaces de correction.

Une autre anomalie majeure apparue est celle du **suivi insuffisant des effets indésirables**. Leur connaissance imparfaite soulève non seulement des problèmes éthiques et médicaux sérieux, mais elle obère l'objectif même de la recherche.

L'information préalable et par conséquent l'authenticité du consentement continuent à présenter des carences, sources de frustrations, de revendications et peut-être de contentieux. Des contradictions nouvelles apparaissent : **il faut de plus en plus d'inclusions** alors même que les effets attendus sont faibles voire de plus en plus faibles.

Surchargés par leur activité clinique, victimes d'un certain étouffement administratif, les services hospitaliers ont de plus en plus de mal à donner une place à l'activité de recherche. Comme de coutume, l'administration exerce un rôle de filtre et de contrôle à l'entrée, exige des procédures de plus en plus lourdes mais est impuissante à assurer le suivi et l'évaluation et à garantir des orientations conformes aux priorités de la santé publique.

Malgré ses insuffisances et son manque d'efficacité, le dispositif fonctionne et contribue réellement à faire globalement progresser les connaissances biologiques et médicales : il ne faut pas le nier ni le sous-estimer mais se consacrer à l'amélioration de l'utilité et de la qualité de l'ensemble. C'est ce que nous verrons brièvement en troisième partie.

### **3. AMELIORER L'UTILITE ET LA PERFORMANCE DU DISPOSITIF DES ECE**

Le dilemme fondamental des ECE, à savoir d'un côté, préserver les enfants des risques liés aux expériences médicales et, d'un autre côté, les faire bénéficier rapidement des progrès de la médecine, ne pourra être dépassé que si l'on se montre vigilant sur la pertinence et l'utilité des essais qui sont lancés, rigoureux sur la façon de les conduire et exigeant sur la publication de tous les résultats.

L'objectif est de faire en sorte que les mineurs aient accès aux techniques thérapeutiques qui leur sont nécessaires et que celles-ci soient correctement évaluées. Cela exige que les nouveaux essais portent sur les domaines où les besoins sont les plus importants, grâce à des appels d'offres ciblés ou à des incitations particulières en direction des promoteurs industriels. Cela passe, en outre, par un accroissement des essais véritablement efficaces, par la réduction des essais qui n'aboutissent à rien et par le développement des méthodes alternatives quand les essais cliniques peuvent être évités ou quand ils ne sont pas faisables.

Mais à la base, il faut que la recherche biomédicale soit encouragée, que l'organisation des soins et de la distribution du médicament pédiatrique soit améliorée et que le rôle d'accompagnement et de contrôle de l'administration soit revu, dans une optique générale de transparence.

Nous examinerons ces différentes recommandations successivement. Il s'agit de :

- créer un contexte plus favorable à la recherche biomédicale chez l'enfant ;
- accroître le rôle d'accompagnement de l'administration et des CCPPRB ;
- dans ce cadre, favoriser les nouveaux essais là où ils sont le plus nécessaires ;
- éviter les essais inutiles ou peu performants ;
- démocratiser le système.

#### **3.1 Créer un contexte plus favorable à la recherche biomédicale chez l'enfant**

On examinera ici ce qui peut favoriser la recherche scientifique en général, ce qui améliore son exercice dans les hôpitaux ainsi que la question des médicaments pédiatriques et de leur valorisation sur le marché.

##### ***3.1.1 Favoriser la recherche scientifique en général***

Une meilleure acceptation des contraintes de l'expérimentation passe par le développement de la culture scientifique en général dans notre pays, par le renforcement des moyens de la recherche et l'encouragement à la professionnalisation de la recherche dans le secteur hospitalier notamment.

### *3.1.1.1 Développer la culture scientifique en France*

La matière même des expérimentations biomédicales étant humaine, leur réussite repose sur la motivation de volontaires à se prêter à ses recherches et sur la motivation des professionnels à conduire des essais. La culture scientifique du public, son information, son adhésion constituent les facteurs essentiels du recrutement de ces personnes.

Or l'attitude du public par rapport à la recherche scientifique en général, et à la recherche biologique en particulier, se révèle ambiguë : elle mêle certaines formes de fascination ou d'espoir irraisonné à des craintes archaïques. A l'heure actuelle, l'orientation des jeunes vers les études et les métiers de la science et de la technique marque le pas.

Il est donc nécessaire d'entretenir et de relancer tout ce qui peut contribuer à faire connaître et à valoriser ces activités. Rendre accessible les plus récentes découvertes, répondre aux questions qu'elles soulèvent et alimenter le débat sur les chances, les risques et les enjeux. Les médias, les actions de communication (Assises et fêtes de la science, programmes de communication grand public), l'action des centres de culture scientifique et technique et industrielle (CCSTI) qui existe dans pratiquement toutes les régions, les musées (la Villette) et aussi les cafés de la science répartis dans les villes, peuvent jouer un rôle dans le développement de ce type de citoyenneté.

### *3.1.1.2 Préserver le capital de recherche de notre pays*

Dans une conjoncture rigoureuse, il ne faut pas baisser les bras. Les programmes cadre et les appels d'offres de l'Union européenne peuvent venir en appui de nos propres programmes d'action. Le projet de création de fondations nationales de recherche dédiées à des domaines prioritaires (sciences de la vie, nanotechnologies...) est susceptible de dynamiser ce secteur et pourrait s'articuler avec le projet européen d'ESF (European science foundation).

### *3.1.1.3 Professionnaliser la recherche biomédicale*

Tout au long de son enquête, la mission a relevé que dans les hôpitaux, la recherche était en partie pratiquée «de surcroît». On l'a vu plus haut, la qualité des investigateurs est considérée par l'industrie pharmaceutique comme un point faible du système français en matière d'essais thérapeutiques.

Or il est important que notre pays ne soit pas mis à l'écart des grandes études multicentriques internationales. Non seulement celles-ci sont susceptibles de tirer vers le haut la qualité de la recherche en France, mais intervenant souvent dans des domaines cruciaux de la santé publique, elles permettent aux malades de bénéficier plus rapidement des avancées médicales. Sur le plan de la politique du médicament, il est essentiel que toute la Recherche-Développement des produits de santé ne soit pas contrôlée par les seuls Etats-Unis (avec des « terrains d'expérimentations » concentrés dans les pays de l'Est ou dans les pays en voie de développement), car cela renforce en outre la possibilité pour les firmes américaines d'imposer leur prix.

Il devient donc crucial de dédier et de former de manière approfondie davantage de professionnels spécialisés aux recherches biomédicales. Même s'ils sont souvent habilités à diriger des recherches, les PU-PH n'ont pas de formation spécifique à la recherche clinique proprement dite, en dehors de quelques DIU (par exemple le DIU de Formation des investigateurs aux essais cliniques). La recherche clinique en tant que telle est d'ailleurs peu valorisée, les publications n'intervenant qu'au bout de trois ans au minimum.

Surtout le personnel de recherche clinique nécessaire pour gérer et suivre les essais (travail de recueil, de saisie, de codage des données, liaison entre les différents acteurs de la recherche, remplissage des cahiers d'observation, contrôle qualité etc.), assistants de recherche clinique (ARC), techniciens de recherche clinique (TRC) est en nombre insuffisant. En oncologie pédiatrique à Lille, le recueil des données ne peut pas toujours être fait, en raison du faible effectif des ARC investigateurs. Pourtant, le CHU de Lille -avec ses vingt-cinq assistants de recherche clinique pilotés par la DRC- est un des pionniers en la matière. Il possède un CIC et réalisait, en avril 2003, 357 essais cliniques dont 38 chez les enfants.

Il n'y a pas de statut dans la fonction publique hospitalière pour accueillir et gérer ces personnels : les postes sont occupés par des contractuels ou par d'autres professions (infirmières) parfois détournés de leur activité clinique et occupés à des postes d'administration plus que de mise en œuvre des programmes dans les services investigateurs. Faut-il, comme le demandent certains, créer un nouveau statut de la fonction publique hospitalière pour accueillir et gérer ce type de personnel ? En tout cas, il ne faut pas que les postes d'ARC soient détournés de leur mission, vers du travail administratif. Au sein de la Conférence des directeurs généraux de CHU, un groupe travaille à des propositions sur les métiers de la recherche à l'hôpital. Ceux-ci doivent être développés et reconnus, notamment pour améliorer la qualité des recherches promues par les opérateurs institutionnels.

#### *3.1.1.4 Faciliter les partenariats public/privé*

Ils sont particulièrement souhaitables dans le domaine de la recherche biomédicale. Ils sont d'ailleurs pratiqués de manière usuelle puisque le terrain des essais de phase 2 et 3 est principalement l'hôpital public. Le partenariat entre l'industrie pharmaceutique et les CHU a été concrétisé, on l'a vu, par une convention permettant de dégager des fonds pour à améliorer les conditions de la recherche clinique hospitalière. Le LEEM propose en outre, dans un document diffusé en mars 2003, de créer des réseaux intégrés public/ privé pour l'évaluation biologique et pharmacologique pré clinique de nouveaux agents anticancéreux. Les entreprises du médicament souhaiteraient également être associées à la réalisation de travaux d'évaluation après commercialisation.

La loi sur l'innovation et la recherche du 12 juillet 1999 -dite loi Allègre- favorise par un ensemble de dispositions fiscales, juridiques et financières, le transfert de technologie de la recherche publique vers l'économie marchande ainsi que la création d'entreprises innovantes. En particulier, elle permet à des chercheurs de participer à la création d'entreprises qui pourraient valoriser leurs travaux de recherche et d'y être détachés ou mis à disposition pendant une durée de six ans. La loi simplifie les créations de filiales et de GIP qui fédèrent des organismes de recherche, des universités et des entreprises. Mais cette loi ne s'applique qu'aux universités et aux établissements de recherche, alors que les hôpitaux et le personnel hospitalier proprement dit ne peuvent pas en bénéficier. Les possibilités d'extension du champ de cette loi devraient faire l'objet d'une étude, avec la prudence qui s'impose compte tenu de la situation de la démographie médicale hospitalière.

### 3.1.2 *Améliorer les conditions dans lesquelles la recherche se déroule dans les hôpitaux*

Compte tenu des difficultés que traverse actuellement l'hôpital et des perspectives démographiques assez sombres qui s'offrent à lui durant la prochaine décennie, il convient de rationaliser l'organisation hospitalière de façon à la rendre la plus efficace possible à moyens constants ou en baisse.

#### 3.1.2.1 *Favoriser une organisation hospitalière plus rationnelle*

##### *a) concentrer les services recevant les enfants atteints de maladies graves*

Dans la mesure où, comme on l'a vu plus haut, les chances de guérison d'un enfant atteint de maladie grave ou mortelle (hémopathies, cancers notamment) sont directement fonction de l'expérience du centre qui le soigne et de la compétence de ses personnels, et où le pronostic est d'autant meilleur que les centres ont une clientèle plus importante,<sup>62</sup> il conviendrait d'orienter les familles pour le diagnostic et le traitement de ces affections en *première intention* vers des services recevant un nombre de malades suffisant (nombre à déterminer pour chaque affection au niveau national). Ensuite, et pour faciliter la vie des familles et de l'enfant, ces enfants pourraient être soignés et pris en charge *en deuxième intention* dans des services beaucoup plus proches, et sous le contrôle des premiers, dont ils suivraient les protocoles.

Ces propositions sont conformes aux recommandations du groupe de travail de la DHOS sur l'organisation des soins en oncologie pédiatrique, qui préconise de structurer la discipline en deux niveaux qui feront l'objet d'un volet du SROS. Au niveau régional, un ou plusieurs centres de oncologie pédiatrique assureraient et coordonneraient la prise en charge des cancers de l'enfant et au niveau interrégional ou national, certains de ces centres assureraient en plus une fonction de centres de référence.

Cette organisation permettrait non seulement d'améliorer le niveau qualitatif des soins, mais aussi d'améliorer le niveau d'inclusion dans les essais thérapeutiques et le suivi de ces essais, chaque centre agréé ayant l'obligation de rendre public le résultat de ses essais.

##### *b) renforcer les réseaux*

Pour les maladies courantes de l'enfant, il faudrait que soient créés, quand ils n'existent pas déjà, des réseaux de services par pathologie : par exemple des réseaux concernant les affections allergiques de l'enfant, les angines, les otites, les troubles du sommeil, etc.

Le cahier des charges de ces réseaux pourrait comprendre des formations régulières, la participation à des essais cliniques, la mise en œuvre de protocoles standardisés de référence... toutes choses qui permettrait à terme d'améliorer la qualité des intervenants et le nombre de malades inclus, et garantirait à ceux-ci un avantage qui permettrait de surmonter les réticences des parents.

---

<sup>62</sup> Cela est confirmé par plusieurs études réalisées en Grande-Bretagne : *European journal of cancer* : 33 ; 9 ; 1439 –1447 Bleyer et *Cancer* : 96 ; 77(4)-785-90 Foreman.

### 3.1.2.2 *Mieux régler le problème des préparations hospitalières pour l'enfant*

Cette question est centrale : elle constitue, on l'a vu, un élément essentiel du coût caché des ECE, qui pèse lourdement sur les hôpitaux. Elle traduit aussi l'inadéquation de la galénique aux besoins des enfants. Nous évoquerons rapidement ce problème avant d'examiner le rôle que l'AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé) pourrait jouer pour faire avancer les choses.

#### *a) la mise sur le marché de formes galéniques adaptées*

Il conviendrait que puissent être négociées, sinon au cas par cas, du moins par catégories de produits avec les entreprises pharmaceutiques, la possibilité de mettre sur le marché des formes galéniques adaptées, en simplifiant le niveau d'exigence requis ou en facilitant le dépôt de dossier, et en fixant le prix de façon à tenir compte à la fois des critères de priorité (alternatives thérapeutiques, gravité et incidence de la maladie dans la catégorie d'âge concerné, amélioration de la qualité de vie) et des difficultés galéniques à résoudre.

Cette question est si importante qu'elle justifierait la mise à l'étude d'incitations financières spécifiques pour les entreprises qui pourraient se spécialiser dans ce type de production.

#### *b) l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS) pourrait jouer un rôle national*

Les préparations hospitalières occupant une place grandissante de l'activité des pharmacies hospitalières, dans les sites de CHU ou les CHG ayant une activité pédiatrique, il serait souhaitable :

- de tenir un inventaire annuel, inspiré du travail de Mme BRION à l'hôpital Robert Debré, des principales préparations hospitalières demandées ;
- de définir pour la plupart d'entre elles des dosages et des présentations types : par exemple, éviter que l'on ne prépare des comprimés à 0,10mg ; 0,20 mg ; 0,25 mg ; 0,50 mg pour la même indication et se mettre d'accord sur un dosage identique.

L'AGEPS, établissement pharmaceutique de l'AP-HP, a pour mission l'évaluation et l'achat de produits de santé utilisés dans les hôpitaux de cette institution, ainsi que la diffusion d'informations sur le médicament. Elle distribue des médicaments aux hôpitaux et rétrocède aux patients ambulatoires des médicaments réservés à l'usage hospitalier. Elle peut fabriquer et mettre sur le marché des médicaments non disponibles ailleurs et assure la prise en charge pharmaceutique d'études multicentriques sur le médicament.

Dans ce cadre, l'AGEPS pourrait :

- soit sous-traiter la fabrication des produits définis plus haut à des établissements pharmaceutiques autorisés,
- soit les préparer elle-même et les revendre ensuite aux pharmacies hospitalières.

Ces modifications supposeraient que l'on revoie le cadre juridique des préparations hospitalières et le statut de l'AGEPS, afin d'étendre la mission qui lui est reconnue en matière

de médicaments orphelins au médicament pédiatrique et de lui assurer suffisamment d'autonomie financière pour qu'elle puisse faire les investissements nécessaires.

*c) les ATU nominatives*

Les pharmacies hospitalières se plaignent des difficultés qu'elles rencontrent pour recourir aux ATU nominatives, qui simplifieraient parfois leur travail. L'AFSSAPS se livre actuellement à un recensement des spécialités françaises et étrangères qui seraient susceptibles de remplacer les préparations hospitalières. Il s'agit là d'un travail qui requiert des moyens importants mais qui devrait être poursuivi. L'idée est de faciliter les importations d'un pays à l'autre dans la mesure où il existerait dans un pays une forme pédiatrique adéquate qui n'est pas disponible dans l'autre, de façon à résoudre les problèmes de présentation.

### **3.1.3 Repenser l'organisation administrative du marché du médicament pédiatrique**

Ce problème dépasse le cadre de la mission, mais il a une grosse influence sur les ECE, puisque la réalisation d'essais sur de nouvelles molécules à usage pédiatrique dépend largement des conditions administratives de mise sur le marché.

Or, on l'a vu, le marché du médicament se caractérise par un certain nombre de dysfonctionnements :

- un pourcentage important de médicaments sont utilisés hors AMM chez l'enfant comme dans d'autres catégories de malades (personnes âgées, femmes enceintes, etc) ;
- un certain nombre de RCP ne contiennent pas d'indication pédiatrique ou contiennent des indications approximatives voire des contre indications de précaution ;
- il n'existe pas, pour chaque classe thérapeutique, au moins un médicament pédiatrique évalué correctement.

Ces problèmes font l'objet au niveau de l'EMA comme de l'AFSSAPS de travaux importants, qui méritent d'être approfondis.

Pour les médicaments déjà utilisés chez l'enfant, connus et éprouvés quoique n'ayant pas fait l'objet d'essais spécifiques, il est nécessaire de régulariser la situation, en utilisant une procédure simplifiée, reposant sur des avis, des études ou des essais de pharmacocinétique isolés qui permettent de compléter l'AMM et de modifier les RCP. Dans cette optique, il est essentiel que soit pris le décret « rétrocession »<sup>63</sup> qui prévoit que le directeur général de l'AFSSAPS puisse initier une demande rectificative d'AMM nationale, en l'absence de demande de l'entreprise et que, pour les AMM centralisées ou en reconnaissance mutuelle, un système identique puisse être mis en place au niveau de l'Europe. En effet, à l'heure actuelle les autorités administratives sont tributaires d'une demande des firmes pharmaceutiques pour pouvoir modifier des AMM ou des RCP, même lorsque l'intérêt de ces modifications est prouvé et évalué.

Pour les médicaments nouveaux, communs à l'adulte et à l'enfant, les projets européens envisagent d'exiger que des informations pédiatriques figurent dans les AMM.

<sup>63</sup> Projet de décret relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente des médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale qui prévoit l'introduction d'un article R.5143-10.

Pour les médicaments nouveaux spécifiques à l'enfant, notamment par leur galénique, un label pédiatrique pourrait être prévu.

Par ailleurs et d'une façon générale, il apparaît nécessaire de mieux faire connaître les spécificités pédiatriques du médicament aux médecins. Leur formation continue devrait donner une place au médicament pédiatrique. A cet égard, il serait très utile d'actualiser et de rééditer le Guide national de prescription ("Vidal pédiatrique") ou un document équivalent qui avait été initié par Élisabeth AUTRET-LECA, il y a environ 3 ans (cf. supra).

### **3.2 Améliorer le rôle d'accompagnement de l'administration et des CCPPRB.**

Même si les essais sont placés sous la responsabilité des promoteurs et des investigateurs, il est indéniable qu'ils comportent une dimension d'intérêt général. Non seulement la collectivité et les responsables politiques de la santé ne sauraient s'en désintéresser, et doivent exercer à leur égard une mission classique de police sanitaire, mais ils sont appelés à jouer un rôle d'accompagnement et d'évaluation et à développer ainsi avec les opérateurs des relations de confiance et de partenariat.

Nous examinerons successivement les mesures qui pourraient être prises pour :

- mieux contrôler et connaître les essais lors de leur lancement,
- mieux suivre les essais en cours,
- améliorer la connaissance des effets à long terme des produits de santé utilisés chez les enfants.

#### **3.2.1 Mieux contrôler et connaître les essais lors de leur lancement**

Les ECE devront se conformer aux conditions accrues de sécurité fixée par les nouveaux textes. Cela suppose l'existence effective de banques de données consultables par les autorités sanitaires et les CCPPRB. Pour respecter ces nouvelles exigences, il paraît utile de revoir l'organisation administrative et de combattre les lourdeurs qui ralentissent les décisions. Nous verrons ces trois points successivement.

##### *3.2.1.1 Un filtrage préalable strict*

Le projet de loi sur la politique de santé publique, conforme à la directive européenne, pose un préalable aux ECE : que des essais ne soient conduits chez les enfants que si des essais d'efficacité comparable ne peuvent être conduits sur des adultes. Il pose une condition qui est que "le bénéfice direct soit plus grand que les risques" et que la douleur et la peur soient minimisées. Il sera nécessaire de réviser les guides de bonnes pratiques pour tenir compte de ces impératifs. Pour décider d'autoriser les essais, les autorités sanitaires et les CCPPRB devront se doter d'outils d'évaluation prévisionnelle, d'instruments de comparaison et d'échelles de risque.

Aux Etats-Unis, les règlements fédéraux classent les recherches pédiatriques en 4 catégories qui requièrent des niveaux différents d'approbation des IRB (Institutional review boards) :

- les recherches n'impliquant pas plus qu'un risque minimal,

- les recherches impliquant plus qu'un risque minimal mais susceptibles d'apporter un bénéfice direct aux individus,
- les recherches impliquant plus qu'un risque minimal, non susceptibles d'apporter un bénéfice direct mais pouvant apporter des connaissances généralisables sur la maladie ou la condition de l'individu,
- les recherches non approuvées par ailleurs (« not otherwise approvable ») qui apportent une chance de comprendre, prévenir ou soulager un problème affectant la santé ou le bien-être des enfants.

Ce genre de classification pourrait être généralisé.

Par ailleurs, la mission de l'IGAS a souligné l'importance de 4 critères : la priorité en termes de santé publique (sévérité de la maladie, nombre de sujets atteints), l'absence d'alternative permettant d'aboutir au même résultat, la faisabilité technique et le caractère réaliste des prévisions d'inclusion (voir plus loin).

### 3.2.1.2 Une meilleure exploitation des études en cours ou terminées

Au minimum, les autorités sanitaires et les CCPPRB devront consulter les banques de données disponibles sur le plan national et international. La banque de données européenne, prévue par la directive et le projet de loi, constituera un outil essentiel. Il est d'ores et déjà urgent de la mettre en place. Parallèlement la France doit se doter au plus vite du répertoire national des recherches biomédicales prévu par la loi.

Il convient à cet égard de signaler un oubli de la directive européenne : la base de données n'est accessible qu'à la Commission, à l'EMEA et aux autorités nationales. Or, pour accomplir leur tâche d'évaluation préalable de la pertinence des projets, les CCPPRB doivent impérativement accéder à cette banque. Les textes d'application de la directive européenne devraient en tenir compte.

Dans le cadre de la Résolution du conseil européen du 14 décembre 2000 relative au médicament pédiatrique et de la préparation du règlement pédiatrique européen qui devrait être finalisé à la fin de l'année 2003, la Commission Européenne a préparé un document dit « de consultation » en date du 28 février 2002. Dans le cadre de cette consultation, la France et l'association EURORDIS proposent de monter une banque de données sur les médicaments pédiatriques en Europe et un registre des études pédiatriques réalisées ou en cours.

### 3.2.1.3 Une organisation administrative clarifiée

Le respect de ces conditions suppose donc une sélection préalable stricte des ECE. Ce choix d'une sélectivité plus grande –susceptible d'aboutir à une réduction importante du nombre des essais lancés– correspond au passage d'un régime de déclaration à un régime d'autorisation. Les autorités sanitaires et les CCPPRB devenus on l'a vu CPPRB, c'est-à-dire décisionnaires, devront s'adapter à ce nouveau rôle et s'équiper en conséquence.

La question de la spécialisation de certains CPPRB en pédiatrie a été posée. Le projet de loi prévoit « des Comités spécialisés à compétence nationale ». La mission pense que cette

solution ne devrait pas s'appliquer à la pédiatrie, car dans le cas d'une instance unique, des conflits d'intérêts pourraient se poser à certains experts nationaux, qui sont souvent en même temps des investigateurs. A l'opposé, les ECE ne représentant en moyenne que 15 % de l'activité des CCPPRB, il serait excessif de doter tous les CCPPRB de compétences pédiatriques.

En fait, la loi HURIET prévoyant déjà (article L. 11231 deuxième alinéa du CSP), que « *le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions* », il pourrait être suffisant que, parmi les CCPPRB existant, entre 5 et 7 puissent être agréés pour l'examen des recherches pédiatriques. Pour cela, il faudrait que ces comités comptent parmi leurs membres plusieurs pédiatres, éventuellement un psychologue clinicien spécialisé, et un représentant d'une association d'enfants malades (cf.infra).

En outre, les rôles respectifs de l'autorité administrative compétente et des Comités de protection des personnes devraient être clarifiées, puisqu'ils ont désormais chacun un rôle d'autorisation et peuvent examiner simultanément les projets qui leur sont soumis. Il importe d'éviter les conflits d'attribution, sources de confusions et de délais supplémentaires. En tout état de cause, la spécialisation des Comités dans le domaine de la protection des personnes devrait être préservée. Des moyens supplémentaires doivent être prévus pour leur permettre d'exercer les missions accrues qu'ils devront exercer en matière d'appréciation de la pertinence et de la qualité scientifique. Il n'est pas exclu qu'il faille repenser le dispositif même des CPPRB, profondément marqué par le système du bénévolat et qui connaît de grandes inégalités à travers le territoire, malgré un service rendu unanimement apprécié (cf. *Rapport d'information du Sénat sur " le fonctionnement des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale" 2001*).

Par ailleurs, dans un souci de simplification et de cohérence, il paraît souhaitable d'unifier en France le dispositif administratif chargé de la politique des essais cliniques. Compte tenu de l'absence de moyens et de crédits de la DGS, la mission propose que l'autorité nationale prévue par la directive soit désormais l'AFSSAPS seule. Celle-ci assure déjà la gestion administrative des deux tiers des essais, et le surcroît lui demanderait un effort moins important que si on le confiait à une nouvelle instance. En outre, c'est cette institution qui assure actuellement le suivi des effets indésirables dans le domaine des produits santé : l'importance que la mission attache à cette question milite également en faveur du choix de l'AFSSAPS en tant qu'autorité nationale française unique.

#### 3.2.1.4 Des décisions plus rapides

De manière récurrente, dans tous les CHU visités par la mission, les services investigateurs déplorent les lourdeurs administratives qui ralentissent les décisions : un an en moyenne pour obtenir l'autorisation de lancer des études dont le CHU est promoteur et une durée encore plus longue pour des études multicentriques pour lesquels des concertations inter CHU sont parfois nécessaires..

Les études génétiques et pharmacogénétiques sont ralenties du fait du régime juridique encore incertain des collections d'échantillons biologiques. Le projet de loi bioéthique devrait clarifier cet aspect. S'agissant des essais de thérapie génique -comme ceux menés par le Professeur Alain FISCHER à l'hôpital Necker- soumis à des **procédures** nombreuses et extrêmement lourdes (plusieurs dizaines de kilos de dossiers...), le passage par un guichet unique est indispensable et devrait être généralisé.

### **3.2.2 Mieux suivre les essais en cours**

Les déficiences en cette matière portant atteinte au principe même de protection des enfants que l'on a voulu instaurer, il importe d'y remédier. Ceci passe par la mise en place d'un rapport annuel, une meilleure identification des mineurs réellement inclus dans les essais, un suivi collectif et individuel des effets indésirables graves qu'ils subissent, et la publication de tous les résultats des essais. On pourrait également déterminer dans quels types d'essais devraient être mis en place des "data safety monitoring boards" ou des Comités de surveillance et de suivi indépendants.

### **3.2.3 Mettre en place le rapport annuel et le suivi des résultats**

Il est prévu, dans la directive européenne, que des rapports annuels soient fournis par les promoteurs d'essais cliniques aux autorités compétentes. Il conviendrait que des données synthétiques, portant notamment sur le nombre et les caractéristiques des personnes réellement incluses, par rapport aux chiffres prévisionnels, et sur le nombre d'effets indésirables survenus à ces mêmes personnes, puissent être enregistrées en temps réel dans la banque de données nationale et européenne. Ces données pourraient en outre être mises à disposition des personnes s'étant soumises à la recherche qui le demanderaient et plus généralement du public.

Par ailleurs, lorsque le promoteur aurait prévu que les résultats intermédiaires seraient suivis par un comité de surveillance et de suivi, les conclusions de ce comité pourraient être envoyées à l'autorité de contrôle.

#### *3.2.3.1 Assurer soigneusement le suivi des effets indésirables sur l'enfant*

Les effets indésirables et inattendus survenant chez des enfants devraient apparaître en tant que tels dans les diverses banques de données et être mentionnés dans les rapports d'activité. Cela devrait être vrai aussi bien pour les effets indésirables survenant en cours d'essais cliniques que pour les effets indésirables remontant par le canal de la pharmacovigilance. L'information donnée devrait pouvoir être reliée non seulement à un médicament déterminé mais également à un essai clinique précis, et ce, afin de pouvoir arrêter dès que possible un essai clinique trop risqué.

#### *3.2.3.2 Porter les publications et les résultats à la connaissance des autorités de contrôle et du public*

Les autorités de contrôle devraient être informées de toutes les publications ayant trait aux essais cliniques déclarés, effectuées dans des revues à comité de lecture. Elles auraient une synthèse des résultats de chaque essai, ainsi que de la date de fin, comme cela est déjà prévu.

Ces données succinctes seraient également fournies sur Internet pour tous les essais terminés.

### **3.2.4 Connaître les effets à long terme des produits de santé**

Le suivi à long terme est une mission caractéristique du service public de la santé. Il est primordial pour tout ce qui touche aux mineurs et doit se faire sur une période impliquant non

seulement leur génération, mais la génération suivante (les descendants des mineurs soumis à essais).

#### 3.2.4.1 *Mieux évaluer les effets à long terme sur l'enfant*

La mission recommande que le PHRC facilite la mise en place d'études épidémiologiques de cohortes permettant de suivre, pendant de très longues années (y compris sur leurs propres enfants) des mineurs ayant reçu des médicaments insuffisamment éprouvés, et notamment :

- les enfants prématurés et les nouveaux-nés traités en réanimation ;
- les enfants traités par des produits actifs sur le système nerveux central pendant les 3 premières années de leur vie ;
- les enfants ayant reçu des traitements actifs sur la croissance ;
- les enfants atteints de cancers et traités par des combinaisons de chimiothérapie et radiothérapie.

Il faudrait que des appels d'offre soient lancés, mais aussi que ces dispositifs bénéficient de financements pérennes.

Quant aux essais de phase IV qui devraient permettre de suivre les effets des médicaments après leur mise sur le marché, ils posent un double problème :

- d'une part, ils sortent pour l'essentiel du champ de la directive européenne, en étant classés comme « non interventionnels » au sens de cette directive ;
- d'autre part, ils ont jusqu'ici donné lieu à un certain nombre de dérives (achats de prescription) qu'il n'y a pas lieu d'encourager.

Pour autant, réalisés dans un esprit fidèle à la loi HURIET, ils pourraient s'avérer très utiles pour suivre, dans des conditions de prescription plus fidèles à la réalité, la nature des effets obtenus. Le LEEM demande d'ailleurs à être associé à « des travaux d'évaluation après commercialisation de médicaments anticancéreux, dans un cadre contractuel ». Cette proposition pourrait être élargie à l'ensemble des effets de phase IV, afin de mettre au point des règles de bonne conduite.

#### 3.2.4.2 *Suivre et contrôler les populations sur de longues durées*

L'Institut de veille sanitaire, instauré par l'article L.14213-2 du CSP pourrait se voir confier – en relation avec l'AFSSAPS- une mission permanente d'animation des réseaux de surveillance à long terme de l'effet de médicaments, notamment chez l'enfant.

### **3.3 Dans ce contexte, favoriser les nouveaux essais là où ils sont le plus nécessaires**

Il est certain que la recherche obéit à une logique et à un rythme qui lui sont propres et qu'elle dépend de facteurs scientifiques, humains et économiques que les pouvoirs publics ne maîtrisent que très partiellement. Il est néanmoins important d'afficher clairement des orientations afin que les différents acteurs du dispositif (promoteurs, investigateurs, patients) puissent s'inscrire dans une dynamique productive. Encore une fois, on est là dans un registre de citoyenneté et dans un projet de société. Ce sont les promoteurs institutionnels et l'industrie pharmaceutique qui sont concernés au premier chef.

### 3.3.1 *Orienter la recherche institutionnelle*

Les thématiques des appels d'offres annuels ou pluriannuels lancés par les financeurs comme le ministère de la santé et par de grandes institutions comme l'INSERM, le CNRS ou l'ANRS, pourraient être davantage concertés et ciblés. Ainsi la nouvelle thématique du PHRC apparue en 2003 sur la pédiatrie mériterait d'être recentrée sur des priorités telles que nous les avons énumérées : périnatalité, adolescence, pharmacocinétique, études de cohortes longitudinales etc.

### 3.3.2 *Créer les conditions d'une promotion industrielle mieux orientée vers les besoins des enfants*

Les critères de priorité pour favoriser les essais pédiatriques d'un médicament doivent sélectionner avant tout les qualités suivantes :

- l'efficacité de celui-ci contre la maladie ;
- la réduction des effets indésirables ;
- la bonne connaissance des effets à long terme ;
- l'amélioration de la compliance et de la qualité de vie ;
- et surtout l'absence d'alternative thérapeutique.

L'insuffisance d'évaluation du médicament pédiatrique est un problème auquel n'échappe aucun pays. Aussi faut-il analyser les exemples étrangers, pour s'en inspirer au besoin afin d'améliorer la situation. On verra d'abord l'expérience américaine, pionnière par l'antériorité et par l'ampleur de la réponse, puis les projets européens, avant d'émettre quelques propositions sur le sujet.

#### 3.3.2.1 *Le système américain : intérêt et limites*

L'expérience américaine récente est présentée comme la référence actuelle en matière d'ECE et de politique du médicament pédiatrique : elle repose sur une combinaison d'obligations nouvelles imposées à l'industrie pharmaceutique ("Pediatric rule") et des mesures incitatives ("Pediatric exclusivity") destinées à pousser celle-ci à produire des médicaments évalués chez l'enfant, adaptés aux besoins des différentes classes d'âge. Elle est décrite dans l'annexe 5. Les initiatives prises par l'administration des Etats-Unis entre 1999 et 2002 sont particulièrement riches d'enseignement<sup>64</sup> : elles ont permis de lancer un certain nombre d'études d'efficacité, de sécurité et de pharmacocinétique qui ont évalué de façon précise des médicaments fréquemment prescrits. Elles ont abouti à la mise sur le marché de nouvelles formes galéniques adaptées aux enfants. (Voir annexe 5).

Mais sur le plan économique, "l'exclusivité pédiatrique" qui permet à la FDA d'accorder une extension de brevets d'une durée de six mois à des sociétés qui acceptent de procéder à des essais thérapeutiques auprès des enfants pour des médicaments développés auparavant uniquement chez l'adulte s'est avérée très coûteuse pour le système de santé américain car l'exclusivité porte sur la substance active, c'est-à-dire sur toutes ses indications et présentations, et pas seulement sur la formulation enfants. Cette mesure a été qualifiée « d'aubaine » pour l'industrie pharmaceutique américaine, le coût des études étant faible par

<sup>64</sup> Ce passage s'appuie sur une note et une documentation établies par Jacques Drucker, conseiller social à l'ambassade de France aux Etats-Unis que nous remercions chaleureusement.

rapport au bénéfice résultant de la prolongation des brevets (surtout lorsqu'il s'agit de « blockbusters »).

### 3.3.2.2 *Les projets européens et la position française*

#### *a) Les projets européens*

A la suite de la résolution du Conseil du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques, prise notamment sous l'impulsion de la France, la Commission Européenne a proposé un document de consultation, en date du 28 février 2002<sup>65</sup>, pour préparer la directive européenne qui devait être finalisée à la fin de 2003. Ce document fixe six objectifs et propose 7 mesures.

Les six objectifs sont les suivants :

- 1° renforcer la mise à disposition, pour les enfants d'âges différents, de médicaments adaptés à leurs besoins. Cet objectif suppose la réalisation d'études bien conduites portant sur la sécurité et l'efficacité des produits, le développement de formulations adaptées et une bonne information sur les produits et les traitements ;
- 2° améliorer les mécanismes de la pharmacovigilance de façon à mieux évaluer les effets à long terme, ce qui signifie des obligations postérieures à l'autorisation de mise sur le marché ;
- 3° éviter les études inutiles en publiant les détails des essais cliniques ;
- 4° établir une liste de priorité de recherche selon les classes thérapeutiques ;
- 5° développer l'expertise européenne ;
- 6° appliquer les critères les plus élevés en matière d'éthique.

Les moyens décrits sont principalement :

- l'incitation à la recherche pharmaceutique :
  - pour les médicaments sous brevet, l'établissement d'un certificat de protection supplémentaire pour les firmes qui auront développé des études obéissant à des critères établis par un groupe d'experts européens ;
  - pour les produits pour lesquels n'existe pas de propriété intellectuelle, l'introduction d'une période de protection, dans le cadre d'une nouvelle catégorie d'autorisation de mise sur le marché dite "pédiatrique". Seule l'indication pédiatrique bénéficierait de cette protection des données ;
  - la création d'un fonds d'un montant qui pourrait être de 100 millions d'euros pour subventionner les recherches pédiatriques cliniques ou non cliniques ;
- l'obligation de mener des études sur la population des enfants, quand cela est pertinent, sous contrôle d'un groupe européen d'experts, comme condition d'autorisation de mise sur le marché. Dans certains cas, les études pourraient être faites après celles portant sur les adultes

Concrètement, la Commission a mis en place une mission pédiatrique qui prépare un "pédiatric plan". Ce programme établit une liste de besoins sur la base de laquelle des informations et des données pédiatriques seront demandées aux firmes pharmaceutiques. En contrepartie il est envisagé d'accorder, pour les molécules nouvelles ou encore sous protection, une prolongation de brevets de six mois ou un an.

<sup>65</sup> Better medicines for children. Proposed regulatory actions on pediatric medicinal products.

### *b) La position française en 2002*

La mission des médicaments pédiatriques au ministère de la santé s'est montrée favorable aux propositions européennes. Elle a proposé d'établir d'abord un inventaire des besoins dans chaque classe thérapeutique et précise que l'objectif final est d'introduire dans les RCP (résumés des caractéristiques des produits) les informations tirées des études pédiatriques, qu'elles soient positives ou négatives, y compris celles réalisées aux Etats-Unis.

Elle envisage comme incitations, pour les nouveaux médicaments et les médicaments sous brevet et/ou protégés par un certificat de protection supplémentaire, une extension d'un an. Cette extension pourrait être nommée « certificat pédiatrique ». Pour les produits qui ne sont pas sous brevet ou certificat, une extension d'un an de la protection des données devrait être offerte puisque l'extension du brevet n'est pas possible. Par ailleurs l'autorisation de mise sur le marché "enfants" devrait comporter une exclusivité commerciale de dix ans pour l'indication et les formulations pédiatriques.

La position française était en outre que le Fonds à créer soit alimenté par une contribution de l'industrie pharmaceutique et que la recherche financée au niveau de l'Europe inclue des activités dans le domaine de la pédiatrie. La Communauté européenne devrait prévoir des sanctions contre la non application des obligations nouvelles en matière d'études pédiatriques.

La fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques (EFPIA) jugeait, de son côté, que « *la durée adéquate de la période d'exclusivité devait être d'au moins douze mois, à compter de la fin du brevet existant, du certificat de protection supplémentaire (SCP), et de la période de protection des données réglementaires* ». Elle considérait que l'exclusivité commerciale pour les versions pédiatriques des produits tombés dans le domaine public risquait de ne pas être efficace car les essais pédiatriques coûtent cher alors que les molécules sont déjà génériques.

Les représentants des firmes pharmaceutiques rencontrés dans le cadre de la mission pensent bien sûr que la prolongation du brevet d'un an serait une mesure efficace et que la durée de six mois supplémentaires par rapport aux Etats-Unis se justifie au regard des niveaux de prix moins élevés pratiqués en France et en Europe. Ils souhaitent que cette mesure soit complétée en France par une politique des prix favorable au médicament pédiatrique (premium price) et par des exonérations fiscales portant sur les sommes investies. La rapidité d'obtention des AMM est pour eux un critère important : ils souhaiteraient en pédiatrie des AMM provisoire et des ATU de cohortes plus facilement délivrées. Ils s'inquiètent du retard pris par les textes européens, estiment que la nouvelle directive ne sera pas applicable avant 2006 et souhaitent que, pour la période transitoire, des mesures favorables au médicament pédiatrique soient prises notamment en prolongeant d'ores et déjà la protection de médicaments pour lesquels il n'existe pas d'équivalent dans la classe thérapeutique (sont cités: un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un inhibiteur de la pompe à protons). Les associations de parents sont également impatientes de voir les textes européens publiés.

#### *3.3.2.3 Les observations de la mission :*

La mission se demande dans quelle mesure les autorités administratives chargées du financement de l'assurance maladie, à qui incombera en définitive le financement de ces mesures pour notre pays et le Comité économique des produits de santé, ont été suffisamment

associées à ce genre de propositions, et –de façon plus générale- si les agences et autorités européennes ne dépassent pas, en la matière, leurs prérogatives (la qualité et la sécurité sanitaire et non le financement de la protection sociale) en laissant à d'autres le soin d'en supporter les conséquences financières, parfois considérables.

L'IGAS comprend en effet qu'il soit nécessaire de mettre en place des incitations financières à la recherche, au développement et à la production de médicaments pédiatriques adaptés. Mais encore faut-il que ces mesures soient proportionnées au but recherché. Plusieurs questions se posent en effet :

- la forme de l'incitation : protection des brevets ou des données générales ou ciblées sur le seul médicament utilisé chez l'enfant, exonérations fiscales, premium price, ASMR de niveau supérieur, exonérations de remises , accélération des délais pour l'AMM, aide à la création de start-up ;
- le niveau de l'incitation : compensation du surcoût de la recherche avec ou sans prise en compte des échecs, prise en compte des investissements ;
- le cadre : français et/ou européen.

On peut estimer que, concernant la durée des brevets, l'expérience américaine doit être prise en compte avec prudence, d'autant qu'elle donne lieu à débats aux Etats-Unis. La prolongation de la durée des brevets doit être ciblée sur le seul médicament pédiatrique et non sur la molécule, et le coût doit être proportionnel aux bénéfices attendus. Faute de quoi, il peut s'avérer totalement disproportionné pour l'assurance maladie, voire globalement contre-productif pour l'ensemble du système de santé et de protection sociale.

Cette question sera sans doute examinée dans l'étude d'impact économique lancée par la commission avant mise au point du règlement européen.

### **3.4 Eviter les essais inutiles ou peu performants**

L'objectif est toujours de protéger mieux les enfants, en diminuant les risques des essais et les essais inutiles. Cela passe par la recherche d'alternative aux essais et par un effort pour améliorer la performance de chaque essai.

L'hypothèse de base est, conformément à la directive européenne et au projet de loi français, que tout essai comportant des risques supérieurs aux bénéfices attendus doit être évité. Soulignons à cet égard la nécessité d'établir une échelle des risques afin de porter un jugement sur la pertinence des projets. Lorsque, du fait du petit nombre d'enfants concernés ou de la difficulté à les recruter, on risque de ne pas obtenir un échantillon de taille suffisante, il faut pouvoir utiliser d'autres méthodes pour aboutir à des informations fiables.

#### **3.4.1 Diminuer les "pertes en ligne"**

Le but est d'améliorer l'efficacité et la faisabilité des recherches cliniques et d'éviter les "pertes en ligne" dues à la non qualité.

Il est pertinent de continuer à faciliter les études multicentriques lorsque celles-ci sont un facteur de qualité et qu'elles permettent de multiplier les inclusions, comme cela a été déjà fait. Mais, lorsque ces mesures ne s'avèrent pas suffisantes, il faut aussi, comme on l'a vu, favoriser la constitution de réseaux de soins axés sur des pathologies particulières et faire en sorte qu'un nombre limité de centres et de services particulièrement compétents et expérimentés reçoivent des enfants atteints de certaines affections graves, afin de regrouper des effectifs suffisants, et donc de disposer d'échantillons statistiquement convenables.

Il faut aussi demander aux investigateurs de fournir des éclaircissements sur leur clientèle disponible, afin de vérifier la faisabilité de l'essai. Il faut ensuite, grâce à des personnels dédiés (ARC notamment) mieux prévoir et mieux gérer les inclusions et raccourcir ainsi la durée des essais. Lorsqu'au bout d'un certain temps (un an par exemple) les inclusions prévues ne s'avèrent pas possibles, les promoteurs devraient envisager l'arrêt de l'essai. A l'AP-HP, la Direction de la recherche clinique est en train de mettre en place des règles d'arrêt des études.

Dans la mesure du possible, pour les essais à petits effectifs (qu'il faut encourager), il convient d'appliquer les recommandations du « workshop on methodological aspects of clinical trials for efficacy evaluation in small populations », réuni par l'EMA en 2003. De nouvelles méthodes statistiques et des outils performants ont en effet été mis au point face à la limitation des inclusions et à la multiplication des paramètres biologiques à traiter.

Il faudrait que chaque équipe de recherche clinique puisse, dans chaque CHU, recourir facilement aux conseils de méthodologistes et qu'au cas par cas, il soit examiné l'intérêt de mettre en place, comme il se fait dans nombre d'essais importants et délicats des "data safety monitoring boards" ou des Comités de surveillance.

#### **3.4.2 Développer les alternatives aux essais cliniques classiques**

Il conviendrait également de lancer des appels d'offre pour la mise au point d'essais de pharmacocinétique allégés, ou des recherches de cinétique des populations. Il faudrait aussi modéliser au maximum le passage et l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte à l'enfant.

Dans le même ordre d'idées, il conviendrait que des groupes de travail réunissant des pharmacologues et des pédiatres déterminent la liste des études complémentaires qu'il serait utile de mener pour passer de l'adulte à l'enfant. Des appels d'offre pourraient être ensuite proposés par la PHRC sur ces thèmes.

Il faudra également de multiplier les méta-analyses et de favoriser les études compilatoires sur des produits déjà connus et éprouvés.

### **3.5 Démocratiser le système**

Sans donner dans le mythe de la transparence parfaite, il paraît possible d'améliorer une situation dont les défauts ont été dénoncés au chapitre 2. Nous verrons successivement ce qui a trait à l'information et à la culture scientifique du public, au consentement et à la participation des usagers.

### 3.5.1 Développer l'information

Ce volet concerne la population en général, les patients et les professionnels

#### 3.5.1.1 L'information grand public

Le projet de loi relatif à la politique de santé publique, allant plus loin que la directive européenne, prévoit la création d'un répertoire national des recherches biomédicales autorisées. Les professionnels et le public pourront ainsi avoir accès aux résultats essentiels des essais terminés, à la liste des essais en cours, éventuellement aux essais en projet (ce qui peut faciliter le recrutement de volontaires).

Le type d'affichage adopté par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) sur Internet peut être considéré comme satisfaisant : il comporte le titre de l'essai, les dates, le nom de l'investigateur et le nombre d'inclusions prévues. Il faudrait y ajouter le nom du promoteur. Ces données sont accompagnées d'informations plus générales sur la notion d'essais thérapeutiques et sur leur contexte juridique et médical.

Par ailleurs le projet de loi, modifiant sur ce point la loi du 4 mars 2002, prévoit expressément que les personnes incluses dans des essais pourront, si elles le désirent, avoir un retour d'information : ce répertoire pourrait le permettre, mais il faudrait aussi que les personnes concernées puissent s'adresser à l'autorité sanitaire, pour avoir de plus amples renseignements.

#### 3.5.1.2 L'information des intéressés : parents et enfants

Sur l'information orale qui, d'après l'enquête de la MIRE, apparaît globalement satisfaisante, une question s'est posée : doit-elle être faite par l'investigateur (un médecin du service qui suit l'enfant) ou par un tiers (médecin d'un autre service par exemple). Il est vrai que si c'est l'investigateur qui la fait, il est difficile de dissocier la proposition de soin et la proposition de recherche, et que cela entretient "le malentendu thérapeutique" évoqué plus haut, mais dans le deuxième cas, il est peu réaliste de penser qu'un professionnel extérieur au projet ait la disponibilité, la motivation pour agir et cela condamne de nombreuses recherches. La mission recommande que la loi soit souple sur ce point, alors que la version actuelle du projet prévoit que " *l'information et le recueil du consentement sont assurés par un médecin indépendant de l'équipe hospitalière qui assure la prise en charge du patient* ".

Les carences majeures se situant actuellement du côté de l'information écrite, c'est bien dans ce domaine qu'il faut faire porter l'effort : les documents qui sont remis aux parents doivent être bien présentés et compréhensibles. Il faut qu'ils puissent s'y référer pour saisir les objectifs de l'essai, ses contraintes et les bénéfices escomptés. Des notices devraient également être remis aux enfants et adaptés à leur âge. Pour les personnes ne parlant pas le français, elles doivent être impérativement traduites. La consultation préalable d'associations de patients est un moyen précieux pour garantir la qualité du document. L'organisation mise en place par la Ligue contre le cancer est à cet égard exemplaire (cf supra). Les CPPRB nouvelle manière devraient être encore plus attentifs à la qualité de l'information.

Concernant l'information et la sensibilisation de la population sur les recherches biomédicales, les médias grand public devraient jouer un rôle. Par ailleurs, il faut savoir qu'une brochure

destinée aux cabinets médicaux et aux hôpitaux est en préparation sous l'égide du LEEM, avec la participation de l'administration et de sociétés savantes.

### *3.5.1.3 L'information des professionnels*

Tout essai mené à son terme, que les résultats soient positifs ou négatifs, qu'ils soient réalisés par une firme pharmaceutique ou par un promoteur institutionnel, devrait faire l'objet d'un compte-rendu. Si celui-ci se fait sous la forme d'une publication dans une revue à Comité de rédaction, elle devrait suffire, le promoteur envoyant à l'administration un tiré à part de celle-ci. Dans le cas contraire, le promoteur devrait envoyer à l'autorité compétente un texte correspondant à un rapport type, que l'administration devrait élaborer. Cette obligation morale devrait devenir une condition de l'autorisation, le promoteur et l'investigateur s'engageant à fournir ce texte.

### **3.5.2 Améliorer les conditions du consentement**

Cette question concerne à la fois les parents, seuls expressément mentionnés dans la loi, mais aussi les enfants. Soulignons que le projet de loi donne au CCPPRB la possibilité de prévoir un délai de réflexion entre l'information et le consentement : ce délai devrait être systématique sauf pour les recherches conduites en situation d'urgence.

Comme nous l'avons vu plus haut, la procédure du consentement par les deux parents constitue « une réelle difficulté qui a compliqué et freiné la recherche en pharmacologie pédiatrique »<sup>66</sup>. En dépit de ses difficultés pratiques, l'idée de signature par un seul représentant de l'autorité parentale n'a été cependant défendue que par une très faible minorité des interlocuteurs rencontrés par la mission, sauf pour les essais au cours desquels ne sont pratiqués que des actes usuels ne comportant aucun risque (prise de tension, surveillance du sommeil, analyse qui de toute façon aurait été faite etc) ainsi que pour les recherches proposées en urgence, dans le cadre notamment de la néonatalogie (dans les services de néonatalogie où les prématurés les plus menacés sont traités, il y a beaucoup de familles monoparentales, de pères inconnus ou mal identifiés, de détresses brutales et peu prévisibles, toutes situations incompatibles avec un recueil apaisé des deux signatures...).

La mission estime que dans ces deux circonstances, la procédure mériterait d'être allégée et la signature d'un seul parent exigée, en s'appuyant pour les recherches ne comportant aucun risque, sur l'article L. 372-2 du Code civil (voir annexe : note de propositions de l'IGAS).

Nous avons vu en 2.2.2.3. les arguments juridiques et sociologiques qui militent en faveur d'un droit exprès du mineur au consentement. Il convient d'avancer dans cette voie.

Mais tout le problème est de savoir à partir de quel âge ce consentement à un sens. Nous reprendrons les analyses et les propositions qui ont été formulées à la dernière conférence des CCPPRB à Marseille en mai 2003 à la suite d'une analyse de la littérature et de l'étude descriptive de 30 protocoles par S.BIN BOREL :

- à partir de trois ou quatre ans, une information orale est possible ;
- à sept ou huit ans, correspondent des possibilités d'information écrite et de recueil d'adhésion (assentiment) ;

<sup>66</sup> Consentement aux essais de médicaments en pédiatrie. Annales de pédiatrie, n° 8, 1994.

- à partir de onze ans, l'information écrite et le recueil de l'accord sont possibles ;
- au-delà de 14 ans, le consentement et la signature sont possibles.

Dans le même ordre d'idées, mais sur un autre plan, la mission, sensible aux arguments des pédiatres responsables d'essais cognitifs, estime que des compensations en nature du type jouet, CD, video, livre ou aliment devraient pouvoir être donnés, car cela permettrait d'améliorer la compliance des enfants à de telles recherches. Les CCPPRB pourraient être amenés à donner un avis sur ce type de compensation, pour éviter toute dérive.

### 3.5.3 *Faciliter la participation des usagers*

La présence des patients au sein des Comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale doit être recherchée. Ces instances ont pour mission de défendre les droits des personnes et il serait normal que les associations qui les représentent en fassent partie ou soient entendues systématiquement, ne serait-ce que pour apporter leur compétence en matière de qualité des documents d'information. La mission propose que les CCPPRB « pédiatriques » (cf. supra) comptent un représentant des associations de parents d'enfants malades.

## 3.6 Conclusion

Légitimé sur le plan éthique par son cadre juridique, organisé sur des bases claires, représentant un enjeu économique non négligeable et un moyen de faire progresser la médecine, le système français des ECE est construit sur **des fondements solides**. Bousculé par un certain nombre de facteurs de changements politico-juridiques, économiques et sociaux avec notamment l'émergence sur l'agenda public du thème du médicament pédiatrique, le **dispositif est contraint de s'adapter** dans le sens d'une plus grande adéquation aux besoins, d'une amélioration de sa qualité ainsi que d'une plus grande transparence.

Il existe un **certain nombre de convergences**, celle notamment de la demande sociale avec la stratégie de "niche" de l'industrie pharmaceutique, et de forces particulières au système français (notre tradition éthique, notre organisation en matière de recherche biomédicale) qui invitent à la confiance dans la capacité du dispositif à évoluer de façon positive. Ainsi s'efforcerait-on de dépasser **le dilemme fondamental** des essais cliniques chez l'enfant qui doit être protégé contre toute expérimentation non strictement nécessaire mais aussi contre toute sous-estimation des besoins qui lui sont propres en matière de prévention et de prise en charge sanitaires.

Bernardette ROUSSILLE

Françoise LALANDE

**ANNEXES**

## LISTE DES ANNEXES

- Annexe n° 1 :** Note de cadrage du 10 février 2003. ....page 2
- Annexe n° 2 :** Note d'étape du 25 mars 2003 proposant des modifications législatives sur les expériences médicales chez l'enfant..... pages 3 à 12
- Annexe n° 3 :** Liste des personnes consultées par la mission. .... pages 13 à 16
- Annexe n° 4 :** Une industrie pharmaceutique confrontée à un besoin de mutation..... pages 17 à 24
- Annexe n° 5 :** Le système américain de régulation du médicament pédiatrique..... pages 25 à 27

**ANNEXE N° 1 :**  
**Note de cadrage du 10 février 2003.**

## **ANNEXE 1**

La chef de service

Paris, le 10 février 2003

### **NOTE**

à

**Monsieur le directeur de cabinet de Monsieur le ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées**

**OBJET** : mission IGAS concernant les essais cliniques chez l'enfant

Vous avez bien voulu demander à l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) de mener une enquête sur les problèmes posés par la recherche clinique chez l'enfant. En effet, par suite d'un faible nombre d'essais cliniques réalisés chez l'enfant, les médicaments et produits de santé utilisés en pédiatrie disposent rarement d'une évaluation suffisante dans ces indications, qui permettent de les utiliser sans risques et de façon adéquate.

Deux membres de l'IGAS ont été désignés pour effectuer cette mission. Il s'agit de Mmes Bernadette ROUSSILLE et Françoise LALANDE.

Après entretien avec les membres de votre cabinet, M. Philippe GEORGES, Mme Nathalie BRIAND, M. William DAB et Mr le Professeur GRIMFELD, il est apparu que la mission pourrait procéder à une analyse critique du dispositif des essais cliniques chez l'enfant en France, en examinant notamment les aspects éthiques, juridiques, organisationnels et économiques expliquant leur rareté ou induisant des dysfonctionnements, en particulier au regard de la mise à disposition rapide de traitements adaptés aux enfants.

Les investigations de la mission devront non seulement porter sur les essais de médicaments ou des autres produits de santé ainsi que sur les stratégies thérapeutiques, mais également sur les recherches physiologiques, nutritionnelles ou cognitives.

Les rapporteurs devront faire des propositions de solutions, en précisant les avantages et inconvénients de chaque recommandation, après consultation des principaux intéressés.

Le rapport final devrait être remis juin 2003, sachant que les propositions d'amendements législatifs devront être connues dès fin mars 2003 afin de pouvoir être pris en compte dans le projet de loi soumis au Parlement.

Marie Caroline BONNET-GALZY

**ANNEXE N° 2 :**  
**Note d'étape du 25 mars 2003 proposant des**  
**modifications législatives sur les expériences**  
**médicales chez l'enfant.**

## ANNEXE 2

La chef de service  
FL/BR

Paris, le 25 Mars 2003

### NOTE

à

**Monsieur le directeur de cabinet  
du ministre de la santé, de la famille et des personnes handicapées**

**Objet** : mission IGAS concernant les essais cliniques chez l'enfant

**Référence** : ma lettre de cadrage du 10 février 2003

**PJ en annexe** : propositions de modifications législatives

Vous avez bien voulu demander à l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) de mener une enquête sur les problèmes posés par la recherche clinique chez l'enfant.

Dans ma lettre de cadrage, je vous confirmais que, sans attendre le rapport final, les propositions d'amendements législatifs vous seraient transmises fin mars 2003, afin de pouvoir être prises en compte dans le projet de loi soumis au Parlement, qui révisé la loi HURIET et assure la transcription de la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001.

Vous trouverez ci-joint les propositions de la mission. Elles se fondent pour l'essentiel sur la version du 13 février 2003 transmise à l'IGAS par la DGS. Toutefois, la mission a fait part de ses observations le 18 mars à Christine d'Autume et le 21 mars à la DGS, afin que ses remarques puissent être prises en compte dans les négociations en cours.

Les principales propositions concernent bien sûr directement et exclusivement les mineurs. Elles ont trait à quatre types de problèmes : la définition des essais avec les conditions particulières à l'enfant, la question des compensations, la composition des CCPRB délibérant sur des projets relatifs à l'enfant et surtout les conditions du consentement et d'information des parents et des enfants. Les propositions relatives au consentement et à l'information ne sont pas encore toutes abouties, au stade de l'enquête où en est parvenue la mission.

Mais la mission a également examiné l'incidence de certaines règles générales sur la réalisation des essais cliniques chez l'enfant

Dans la mesure où les avant-projets de textes de la DGS ont évolué, certaines propositions ne sont peut-être plus d'actualité. Mais, comme de nouveaux changements peuvent encore intervenir, la mission préfère donner les motifs de ses choix, pour une éventuelle argumentation

Marie Caroline BONNET-GALZY

Copies à - M. Philippe GEORGES,  
- Mme Nathalie BRIAND,

- M. William DAB,
- Mr le Professeur GRIMFELD.

## **TRANSPOSITION LEGISLATIVE de la DIRECTIVE 2001/20 /CE du 4 AVRIL 2001 ET MODIFICATION DE LA LOI HURIET**

---

### ***I – Propositions spécifiques aux essais cliniques sur mineurs***

#### **1.1 – le caractère licite des essais : principes généraux**

Dans le projet présenté par la DGS concernant la pratique des essais cliniques chez les mineurs, il est envisagé de n'autoriser l'essai que si :

- « - *l'intérêt du mineur [prévaut] sur [celui] de la science et de la société ;*  
- *des bénéfices sont attendus pour ces mineurs ou d'autres mineurs ;*  
- *la recherche ne peut être conduite que sur des mineurs ».*

#### **Référence**

*Article L.1121-6 du CSP actuel*

*Article L.1121-6 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article 4 de la directive européenne 2001/20/CE*

#### **Avis mission**

Si la mission est d'accord avec les deux premières conditions, elle pense que la troisième condition devrait être remplacée par la formulation suivante : « *la recherche ne peut être réalisée autrement* ». En effet, si la formulation première était adoptée, elle risquerait d'interdire les essais qui touchent à la fois des adultes et des mineurs, et notamment :

- les recherches familiales (génétiques ou comportementales) qui touchent à la fois des parents et des enfants, éventuellement majeurs ;
  - les recherches conduites sur des populations « jeunes », notion comprise entre 12 et 25 ans, voire plus, etc.
- par ailleurs, il conviendrait d'ajouter une quatrième condition relative aux risques pour le mineur en reprenant la formulation de l'article L.1121-6 actuel : « ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé »

#### **1.2 – les conditions du consentement aux essais cliniques sur mineur**

Actuellement, les mineurs ne peuvent participer aux essais cliniques que si leurs deux parents<sup>1</sup> y consentent. De plus, si le mineur refuse, on ne peut passer outre. Le nouveau projet ne modifie pas ces règles.

#### **Référence**

*Article L.1122-2 du CSP actuel*

*Article L.1122-2 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article 4 a) b) et c) de la directive européenne 2001/20/CE*

#### **Avis mission**

Sur tous les aspects de la question du consentement, la mission n'a pas eu le temps de prendre

---

<sup>1</sup> Dans le cas classique, où ceux-ci sont tous les deux titulaires de l'autorité parentale. Sinon, le seul titulaire.

une position définitive.

1) Pour ce qui concerne les parents, les associations et les professionnels soulignent l'intérêt et la nécessité du consentement écrit, à condition que le consentement soit précédé et accompagné par une information précise, répétée et humaine. Ils font néanmoins valoir que, dans le cas de maladie grave où l'inclusion dans un essai est souvent urgente, le consentement est davantage « sidéré » qu'éclairé. Au congrès d'oncologie pédiatrique de janvier 2001, à la suite d'une enquête conduite par le docteur Chantal Aubert-Fourmy, la notion de consentement en trois temps a été avancée. Mais elle n'a guère été reprise, car elle posait des problèmes techniques, juridiques et pratiques insurmontables.

Si le principe de consentement des deux parents, dont la nécessité a été rappelée par la circulaire DHOS - OPRC. n° 2002 – 259, paraît devoir être maintenu, il semble que l'on puisse l'assouplir dans deux circonstances :

- soit parce que les risques sont insignifiants,
- soit parce que, dans les faits, compte tenu du délai qu'il entraîne, le recueil des deux consentements n'est pas faisable, et que, si on persiste à l'exiger, cela interdit toute recherche dans un secteur où les progrès sont au contraire indispensables.

Dans le premier cas (recherches comportant un très faible risque), l'obligation de recueillir le consentement simultané du père et de la mère entraîne un fort taux d'échec, compte tenu du manque de disponibilité de l'autre parent, quand l'enfant n'est accompagné que par un seul parent, ou que les familles sont séparées.

La mission suggère alors d'ajouter à la rédaction de la DGS une formulation inspirée de l'article 372-2 du code civil (« à l'égard des tiers de bonne foi, chacun des époux est réputé agir avec l'accord de l'autre, quand il fait un acte usuel de l'autorité parentale relativement à la personne de l'enfant ») et d'utiliser l'expression « risque négligeable » à l'instar du projet d'article L1123-8§4 de la DGS (page 31 du document).

Dans le deuxième cas (essais cliniques sur mineurs en situation d'urgence, point non prévu par la directive), la solution pourrait consister également à alléger le système de consentement. En effet, des difficultés nous ont été spécialement signalées dans le cas de recherches au cours de la naissance. Au cours des grossesses pathologiques, où le milieu social est souvent défavorisé, le père est généralement absent ou inconnu à la naissance et la décision d'inclusion est extrêmement urgente lorsque l'enfant naît en situation de détresse. Dans ce cas, le consentement d'un seul parent (en l'occurrence le plus souvent la mère) pourrait suffire.

2) Pour ce qui est du consentement de l'enfant, sa nécessité est mise en avant par les enfants eux-mêmes, dans l'enquête de Mme Aubert-Fourmy précitée. L'évolution des mœurs et du droit<sup>2</sup> milite en sa faveur. Néanmoins, son inscription dans la loi poserait un certain nombre de problèmes :

- la question de la mesure objective de la maturité et du degré de compréhension de l'enfant ;
- le problème d'éventuelles divergences entre les parents et l'enfant ou entre un parent et l'enfant, sources selon nos interlocuteurs d'une culpabilité possible et d'une

---

<sup>2</sup> Notamment dans les législations récentes ayant trait à la contraception, à l'IVG ou au divorce.

responsabilisation excessive de l'enfant.

Le fait pour un investigateur de « ne pas pouvoir passer outre à un refus » de l'enfant permet de concilier l'assentiment (« assent ») de l'enfant avec le souci de ne pas lui faire porter une charge psychologique excessive. L'enfant peut toujours signer son consentement, s'il le désire.

La mission se demandait cependant s'il fallait ou non continuer à interdire de passer outre au refus du mineur, dans les cas de pathologie mentale ou de maladie à pronostic sévère. Mais, dans la mesure où aucun des pédiatres rencontrés n'a souhaité passer outre au refus d'un mineur, lorsque celui-ci est clairement exprimé, la formulation de la DGS paraît meilleure que celle de la directive, dans laquelle le souhait explicite du mineur est seulement « *examiné* ».

Enfin, la mission préfère la formulation de la DGS - qui prévoit que, pour la recherche du consentement du mineur, « *les informations qui lui sont données sont adaptées à sa capacité de compréhension* » - à celle de la directive, qui précise que « *le mineur a reçu des informations, en fonction de sa capacité de compréhension, de la part d'un personnel pédagogiquement qualifié* », car cette dernière formule ne s'applique pas exactement au personnel de pédiatrie, alors que celui-ci est à même d'informer correctement des enfants.

Les textes d'application devraient détailler la nature des informations écrites diffusées aux parents : une notice comprenant, dans le même document, l'information sur l'essai et la formule de consentement. Il est également important de prévoir une notice d'information pour l'enfant qui sait lire. Ces documents doivent être traduits dans la langue des personnes concernées.

### 1.3 – les compensations aux contraintes subies

Le projet DGS prévoit d'interdire le versement d'indemnité, quelle qu'en soit la nature, au cours des recherches effectuées sur des mineurs.

#### Référence

Article L.1121-8 et 1124-2 du CSP actuel

Article L.1124-2 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)

Article 4 d) de la directive européenne 2001/20/CE

#### Avis mission

Le texte de la directive : « *Aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé hormis des compensations* » paraît préférable à la mission, sensible aux arguments des pédiatres responsables d'essais cognitifs, car il n'interdit pas de donner à l'enfant un petit jouet, un livre ou un aliment, qui, sans risquer d'être à l'origine de dérives, permettrait de le remercier de sa patience et d'améliorer la compliance à de telles recherches. Le CCPRB pourrait être amené à donner un avis sur ce type de compensation, pour éviter toute dérive.

#### 1.4 – les informations données aux personnes qui se prêtent à la recherche, à l'issue de celle-ci

L'article L.1122-1 prévoit que « à l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée est informée des résultats globaux de celle-ci ».

##### Référence

*Article L.1122-1 du CSP actuel (alinéa introduit par loi du 4 mars 2002)*

*Article L.1122-1 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article non prévu dans la directive européenne 2001/20/CE*

##### Avis mission

La formulation introduite par la loi du 4 mars 2002 sur le droit des malades pose problème :

- d'une part, elle ne mentionne pas explicitement les titulaires de l'autorité parentale comme étant placés sur le même plan que les adultes qui se seraient soumis aux recherches pour l'accès à cette information<sup>3</sup>;

- d'autre part, l'information sur les résultats globaux (efficacité, mortalité ?) ne devrait pas avoir un caractère obligatoire pour les destinataires. En effet, autant certains parents sont avides d'information sur les recherches subies par leurs enfants, et vis à vis d'eux, la transparence est nécessaire, autant d'autres parents peuvent vivre cette information –qui peut leur être donnée parfois plusieurs années après<sup>4</sup>- comme un rappel du drame et une source de remord.

La mission propose donc d'informer les personnes qui se prêtent aux recherches et leurs parents du site et du responsable auprès duquel ils pourront trouver, s'ils le désirent, les résultats globaux de la recherche et la référence des publications éventuelles et non de les rendre destinataires, obligatoirement, de cette information.

#### 1.5 – la minimisation de la douleur, des désagréments, de la peur et des risques prévisibles liés à la maladie

La directive a introduit cette condition pour les recherches cliniques sur mineurs. Le texte de la DGS envisage de rendre cette obligation générale.

##### Référence

*non prévu dans le CSP actuel*

*Article L.1121-2 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article 4 g) de la directive européenne 2001/20/CE*

##### Avis mission

La mention prévue par le projet DGS « en tenant compte particulièrement du degré de maturité des mineurs » ne nous paraît pas très efficace. Il est certain que les enfants ont des particularités. La formulation de la directive paraît plus précise : « les essais cliniques ont été conçus pour minimiser la douleur, les désagréments, la peur et toute autre risque prévisible

<sup>3</sup> Notamment si le mineur est devenu adulte entre temps.

<sup>4</sup> En cancérologie, la durée des essais cliniques est de plusieurs années.

*lié à la maladie ou au niveau de développement ; le seuil de risque et le degré d'atteinte doivent être expressément définis et constamment réexaminés »*

Ce dernier élément de phrase, qui doit s'appliquer à l'ensemble des essais cliniques et non aux seuls essais sur mineurs, devrait être introduit dans l'article L.1121-2.

#### **1.6 – La nécessité de faire examiner le protocole par un CCPPRB disposant de compétences en pédiatrie**

Le projet de la DGS prévoit que *« des comités spécialisés à compétence nationale peuvent... être agréés. Leurs membres sont nommés par arrêté du ministre chargé de la santé »*.

##### Référence

*Article L. 1123-1 du CSP actuel*

*Article L.1123-1 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article 4 h) de la directive européenne 2001/20/CE*

##### Avis mission

La mission s'interroge sur cette disposition. Elle estime que la discipline pédiatrique et le domaine de la santé des enfants sont suffisamment larges pour ne pas relever d'un comité spécialisé à compétence nationale. L'avis sur les essais pédiatriques pourrait être enrichi par des points de vue diversifiés venant de plusieurs comités. Il doit avant tout s'inscrire dans la démarche générale, la méthodologie et les règles de conduite qui fondent les comités (désormais délibératifs et non plus consultatifs) de protection des personnes.

Néanmoins, comme l'exige la directive, l'existence de compétences en pédiatrie dans les comités consultés sur des essais portant sur les enfants est nécessaire. C'est pourquoi la mission propose de donner un sens à la formulation déjà prévue dans la loi HURIET (article L. 11231 deuxième alinéa), selon laquelle : *« le champ de compétence territoriale d'un comité peut être étendu à plusieurs régions »*, en donnant à certains CCPPRB une compétence plus large. Parmi les CCPPRB déjà existant, entre 5 et 7 CCPPRB, au moins, pourraient être agréés pour l'examen des recherches pédiatriques. Pour cela, il faudrait que ces CCPPRB comptent parmi leurs membres au moins un pédiatre, éventuellement un psychologue clinicien spécialisé, et un représentant d'une association d'enfants malades (décret d'application).

La mission attire l'attention sur le risque potentiel de conflit d'intérêt pour les membres d'un Comité national si l'un de ses membres s'avère être, pour une recherche précise, également investigateur ou lié au promoteur (cas de figure qui n'a rien d'exceptionnel, surtout quand le promoteur est un grand CHU), l'avis donné pourrait être source de contentieux. Cette question est certes traitée dans le projet d'article L.1123-3 de la DGS qui prévoit que ces membres ne peuvent valablement participer à une délibération concernant des essais dans lesquels ils sont impliqués. Mais cela risquerait de priver le CCPPRB national de compétences précieuses et de placer les autres membres du comité dans une situation délicate vis-à-vis des essais impliquant directement leur collègue.

## ***II – Les éléments portant sur l'ensemble des essais cliniques (adultes et enfants) et pouvant avoir une incidence sur les essais pédiatriques***

### **2.1 – La définition des essais non interventionnels**

Les « essais non interventionnels » ne sont pas soumis aux obligations prévues par la loi. Cette disposition contribue à alléger notablement le dispositif, sans risque accru pour les personnes.

#### **Référence**

*Article non prévu dans le CSP actuel*

*Article L.1121-1 du projet DGS (dans sa version du 20/3/2003)*

*Article premier et article deux de la directive européenne 2001/20/CE*

#### **Avis mission**

Dans la directive, les essais non interventionnels sont définis comme : « *étude dans le cadre duquel le (...) médicament est prescrit de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'AMM* ».

Or, chez les enfants, un très grand nombre de médicaments utilisés usuellement ne le sont pas strictement dans les conditions fixées par l'AMM, ce qui aurait pour conséquence de maintenir la plupart des essais de stratégie thérapeutique dans le cadre juridique des essais interventionnels.

La nouvelle définition de la DGS (20 mars 2003) est nettement préférable : « *études dans lesquelles tous les actes médicaux sont pratiqués, et tous les produits sont utilisés de manière habituelle dans le cadre de la prise en charge des personnes et lorsque aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance n'est appliquée* ». Elle résout le problème précédent et dépasse en outre le seul champ du médicament.

### **2.2 – La disparition de la différence entre recherches avec ou sans bénéfice direct**

La directive européenne ne faisait pas référence à la notion de « bénéfice direct » présente dans la loi HURIET (article L.1121-1). Suivant en cela les propositions du rapport LEMAIRE, le texte de la DGS prévoit de faire disparaître cette distinction et de ne plus faire référence qu'au niveau de risque.

#### **Référence**

*Article L.1121-1 distinguant les recherches avec ou sans bénéfice direct et articles L.1124-1 à L.1124-7 concernant les seules recherches sans bénéfice individuel direct du CSP actuel*

*Article L.1121-1 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article non prévu dans la directive européenne 2001/20/CE*

#### **Avis mission**

Les investigateurs responsables d'essais cognitifs en pédiatrie se réjouissent de la disparition de cette distinction.

La question qui reste posée est la détermination du niveau de risque. Aussi, conviendrait-il que les essais de phase I, pratiqués sur volontaires sains ou sur malades cancéreux en échec sur lesquels on teste la toxicité (et accessoirement l'efficacité) de nouveaux antitumoraux (c'est le seul cas où des essais de phase I sont pratiqués sur des enfants), bénéficient d'un régime de protection accrue, dont les conditions particulières pourraient être définies par décret et s'inspirer de l'avis n°73 du CCNE. On pourrait conserver dans ce cadre le fichier des volontaires sains, visant à éviter une professionnalisation de ces derniers, et prévoir des règles spécifiques d'inclusion et de contrôle, ainsi que des inspections accrues.

### 2.3 – Les conditions générales de consentement

Préalablement au recueil de leur consentement, les personnes qui se prêtent aux recherches ou leurs parents, s'il s'agit d'enfants, doivent recevoir un certain nombre d'informations. Il est envisagé que l'investigateur ajoute à ces informations : « *les éventuelles alternatives médicales* »

#### Référence

*Non mentionné dans CSP actuel*

*Article L.1122-1 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Mention non prévu dans la directive européenne 2001/20/CE*

#### Avis mission

Cet ajout, tel qu'il est formulé, risque d'être une source inépuisable de contentieux avec les parents d'enfants décédés (notamment de cancer) et d'exposer des chercheurs cliniciens de bonne foi à des sanctions pénales (article 223-8 du Code pénal).

Le principe est bon, là n'est pas la question. Il faut en effet organiser (par des moyens réglementaires) des réseaux de soins permettant aux malades de disposer d'un deuxième avis diagnostique et d'un recours thérapeutique. Mais une telle mention législative, non précédée d'un travail d'organisation préalable, risque de confronter les médecins investigateurs à une impossibilité : comment pourront-ils être sûrs d'avoir mentionné toutes les alternatives thérapeutiques existantes, puisque aucun référentiel définitif n'existe à ce sujet ?

### 2.4 – l'autorité compétente pour les recherches ne portant pas sur des produits de santé

Dans l'actuel CSP, une lettre d'intention est transmise par le promoteur à l'autorité compétente, l'AFSSAPS pour les produits de santé, la DGS dans les autres cas.

La directive prévoit désormais que l'autorité compétente donne (implicitement ou non) une autorisation. Par ailleurs, le projet DGS se propose de transférer à l'INSERM cette responsabilité pour les essais ne portant pas sur des produits de santé.

#### Référence

*Article L1123-8 du CSP actuel*

*Article L1123-9-1 du projet DGS (dans sa version du 13/2/2003)*

*Article non prévu dans la directive européenne 2001/20/CE (puisque celle-ci ne porte que sur les médicaments)*

### **Avis mission**

La mission comprend parfaitement le souhait de la DGS de ne plus garder au niveau central des tâches de gestion individuelle, qui ne correspondent pas aux missions stratégiques d'une administration centrale. En ce sens, le transfert de cette activité à un autre responsable paraît logique.

Toutefois, le choix de l'INSERM pose problème. La mission attire en effet l'attention du ministre sur le conflit d'intérêt majeur que représenterait le passage de cette attribution à cet organisme de recherche. En effet, comme sa vocation l'y conduit, l'INSERM est promoteur de nombreux essais cliniques (notamment chez le mineur) et ne peut donc être juge et partie. Il serait dommage que l'INSERM ne puisse plus se porter promoteur, compte tenu des efforts déjà accomplis et des progrès enregistrés, grâce à son action.

### **2.5- le rôle des CCPPRB**

La mission n'a pas encore arrêté de position sur l'élargissement du rôle des CCPPRB au conseil, rôle qui a été préconisé en page 84 du rapport d'information n° 267 du sénateur HURIET en 2001.

Par ailleurs, la directive européenne sur le médicament mentionne que la banque européenne de données ne sera accessible qu'aux autorités compétentes des Etats membres, à l'Agence et à la Commission. Les CCPPRB ayant désormais un rôle délibératif, il nous semble important que ceux-ci puissent également accéder à la banque européenne de données. Notamment pour juger de la pertinence des recherches, ils ont besoin de connaître celles qui sont menées ailleurs.

**ANNEXE N° 3 :**  
**Liste des personnes consultées par la**  
**mission.**

## ANNEXE 3

### PERSONNES RENCONTREES

#### *MINISTERE DE LA SANTE, DE LA FAMILLE ET DES PERSONNES HANDICAPEES*

##### **Cabinet du ministre**

Madame P. Briand, chargée de mission  
M.W. Dab, conseiller technique  
M. P. George, conseiller technique  
M. le professeur A.Grimfeld, chargé de mission

##### **Direction générale de la santé**

Mme H. Khodoss, sous-directrice  
Mme H. Sainte-Marie, sous directrice de la politique des produits de santé  
M. G. Pelé, chef du bureau de l'évaluation des programmes, de la recherche et de la prospective,  
Mme le docteur S. Kenouch, bureau de l'évaluation des programmes, de la recherche et de la prospective,  
M. Tanguy,  
M. J.M. Laurent Vo

##### **Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins**

Mme Revel, sous-directrice de l'organisation du système de soins  
Mme le docteur C. Bara, conseillère médicale  
Mme S.Faugère, chef de la mission de l'observation, de la prospective et de la recherche clinique  
M. L.Gauchard

##### **Mission des médicaments pédiatriques**

Mme A. Wolf, responsable de la mission

##### **Comité économique du médicament**

M. N. Renaudin, président du comité  
M. M. Rousseau

***EMA (European Agency for the Evaluation of Medical Products)***

Mme A. Saint Raymond, MD, head of sector pre-authorisation evaluation of medicines for human use unit. Scientific advice and orphan drugs sector

***AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)***

Mme le Dr C. Belorgey-Bismut, chef du département des produits à statut particulier, de l'information et recommandations thérapeutiques et des études

M. le docteur P. Vella, chef de l'unité loi Huriot et essais cliniques

Mme le Docteur N. Hoog-Labouret. Responsable du médicament pédiatrique

M. le docteur P.H. Bertoye, chef du département d'inspection des essais

M. le professeur Trouvin, directeur de l'évaluation

***INSERM***

Mme A. Z. Bisagni, adjointe au directeur. Animation et partenariats scientifiques

***CHU et établissements de santé***

**Délégations à la recherche clinique**

**AP-HP**

M. le professeur J. Ménard, délégué à la recherche clinique de l'AP-HP (interview par téléphone)

Mme V. Daurat, chargée de mission-assurance qualité à l'AP-HP

**CHU de Lille**

Mr Fievé, délégué à la recherche clinique au CHU de Lille

Mme le docteur E. Baumelou

**AP de Marseille**

M. le directeur général

M. RODDE, directeur de la recherche et de l'innovation

**CHU de Tours**

M. le directeur de la recherche

**Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer:**

M. le professeur D. Maraninchi, président

**Institut Gustave Roussy**

M. le Professeur M. Marty et collaborateurs

**Associations**

ISIS

Mme C. Vergely, secrétaire générale et M. D. Carpentier

AMETIST

M. Baumier, président

Ligue contre le cancer

Mme le professeur F. May Levin

APAESIC

### **Centres d'investigation**

CIC (centres d'investigation clinique): et centre d'évaluation thérapeutique

Groupe hospitalier Necker-enfants malades : M. le professeur J-L. Bresson

Hôpital Robert Debré: Mme le professeur C. Gaultier

CHU de Lille : M. le Professeur C. Lubersa

centre de pharmacologie clinique et d'évaluation thérapeutique au CHU de Marseille, la Timone : M. le professeur Blin

### **CCPPRB (Comités de protection des personnes dans la recherche biomédicale):**

Marseille 1 : M. le Professeur Manelli, président

Bicêtre : M. le Docteur M. Puchaud, président et ses collaborateurs

Lille : M. le Pr Hatron, président

Tours : M. le docteur G. Bouvenot, président

### **Services investigateurs :**

**Hôpital Necker-enfants malades**

M. le Pr Fischer, chef du service d'immunologie clinique

**Hôpital Antoine Béclère à Clamart**

M. le professeur Dehan, chef de service de néonatalogie

**Hôpital de la Timone**

M. le professeur J.L. Bernard, chef du service d'oncologie pédiatrique et ses collaborateurs :

Mme le docteur C. Coze et M. J-C. Gentet;

M. le docteur Paut, service de réanimation de M. Le professeur Camboulives

**Hôpital Saint Louis**

Mme le professeur CHEVRET et collaborateur

**CHU de Tours**

Mme le Pr Autret-Leca, chef de service du laboratoire de pharmacologie-toxicologie,

M. le Professeur Rolland, chef du service de pédiatrie

M. le Professeur Chantepie, chef du service de la pédiatrie A,

M. le Professeur Saliba, chef de service de la réanimation pédiatrique et néonatalogie,

M. le Pr Lamagnère, chef de service de l'oncologie pédiatrique

**CHU de Lille**

M. le professeur Gottrand, coordinateur de la clinique pédiatrique,  
M. le Dr Nelken, PH dans l'unité d'hématologie-cancer de l'enfant;  
M. le professeur Vallée, chef de service en neuro-pédiatrie

**AGEPS (Agence générale des équipements et des produits de santé)**

Mme Welty, directrice et ses collaboratrices  
Mmes A.Tibi et V Acar

**Pharmacies hospitalières**

Hôpital Robert Debré : Mme le Professeur F.Brion, chef de service  
CHU La Timone : Mme le Professeur D.Braguer  
CHU de Tours : M. le Professeur Meunier, chef de service de la pharmacie  
CHU de Lille : Mme Yimaz, chef de service et m. Ajebbar

***Industrie pharmaceutique:*****LEEM (les entreprises du médicament)**

Mme le Docteur C. Lassale, directrice des affaires scientifiques, pharmaceutiques et médicales  
Mme C. Sinenaler

**Société Aventis :**

M. le docteur Daniel Vasmant, directeur des relations scientifiques affaires publiques et ses collaborateurs

**Société Janssen-Cilag:**

M. T. Moreau-Desfarges, Vice-président. Affaires pharmaceutiques et développement

***Sociétés savantes et personnalités qualifiées*****Société française des cancers de l'enfant et société française de pédiatrie:**

Mme le Professeur D. Sommelet, présidente

**Société française de pédiatrie**

M. le Professeur G. Leverger, secrétaire général

M. le Docteur CHEYMOLL, pédiatre libéral

**ANNEXE N° 4 :**  
**Une industrie pharmaceutique confrontée à  
un besoin de mutation.**

## ANNEXE 4

### une industrie pharmaceutique confrontée à un besoin de mutation

---

Pour mieux aborder cet aspect du dossier, la mission a consulté plusieurs types de sources :

- des sources officielles : FDA, EMEA, AFSSAPS, INSEE, DREES, etc.
- des rapports faits par des consultants du secteur des affaires : IBM business consulting<sup>5</sup>, Eurostaf<sup>6</sup>, LIR<sup>7</sup>...
- des articles de la presse économique et financière<sup>8</sup> et de la presse médicale ;
- des documents de communication publiés par le LEEM ;
- des livres ou articles plus polémiques, comme « le grand secret de l'industrie pharmaceutique »<sup>9</sup>, le dossier « Vérité médicaments » de Sciences et Vie<sup>10</sup>, etc.

Malgré la diversité des sources, il ressort de leur analyse un certain nombre d'observations convergentes.

\* \*

L'industrie pharmaceutique, longtemps modèle de prospérité et de progrès, se trouve confrontée depuis quelques années à des obstacles qui rendent ses perspectives moins favorables :

- d'une part, on constate une relative pénurie de nouvelles molécules dans « le pipe line »<sup>11</sup> alors que de nombreuses licences d'exclusivité sont sur le point d'expirer ;
- d'autre part, la compétition entre entreprises (notamment grands groupes et « génériques ») s'intensifie, au moment où les financeurs de la santé se montrent plus attentifs au service médical rendu par les médicaments ;
- enfin l'éthique et les profits du secteur sont contestés par des associations de malades, des organisations non gouvernementales, des gouvernements du Sud, certains milieux intellectuels<sup>12</sup> ou médicaux, au moment même où sa rentabilité décroît.

Invitée à explorer de nouvelles stratégies, à côté de celles qu'elle a jusqu'ici bien rôdées, l'industrie pharmaceutique pourrait trouver dans le médicament pédiatrique une des voies de diversification qui lui permettrait de retrouver des marges moins contraignantes.

On examinera tout d'abord les difficultés d'ordre interne rencontrées par les laboratoires pharmaceutiques avant d'aborder la question des obstacles externes, l'ensemble de ces freins les obligeant à redéfinir des stratégies où le médicament pédiatrique trouve une place nouvelle.

---

<sup>5</sup> IBM business consulting « Pharma 2010. The threshold of innovation »

<sup>6</sup> EUROSTAF « Perspectives stratégiques et financières : le secteur pharmaceutique dans le monde » décembre 2002.

<sup>7</sup> Laboratoires internationaux de recherche : « Industrie pharmaceutique. Innovation et économie du secteur » n°1 septembre 2002. V. TOULLY, A. CHICOYE, P. GUIOT et al.

<sup>8</sup> Les Echos, Tribune financière (compléter)

<sup>9</sup> in « La Découverte » P. PIGNARRE ; 2003.

<sup>10</sup> Sciences et vie n° 1027, avril 2003.

<sup>11</sup> On appelle ainsi l'ensemble des molécules en recherche développement.

<sup>12</sup> On peut assimiler à cette catégorie des écrivains comme John LE CARRE in « the constant gardener ».

## 1 – les obstacles intrinsèques : « le seuil plus élevé de l'innovation<sup>13</sup> »

Divers indicateurs témoignent du fait que la mise au point de nouveaux médicaments efficaces semble de plus en plus difficile, tant aux Etats Unis qu'en Europe.

### a) un certain ralentissement des demandes d'AMM et du nombre d'essais cliniques.

Les données officielles confirment cette tendance :

► Aux Etats Unis, le nombre de médicaments nouveaux ayant obtenu de la FDA une autorisation de mise sur le marché a augmenté régulièrement jusque dans les années 1996-1998, puis a fortement chuté depuis (- 73 %)

**TABLEAU 1**  
Nombre de nouveaux médicaments ayant obtenu une AMM aux USA

	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
AMM délivrées	64	63	91	70	62	88	146	104	127	63	66	52	39

Source FDA<sup>14</sup>

► A Londres, à l'EMEA, le nombre de demandes d'AMM a chuté de 47 % de 2001 à 2002, la baisse de redevances concomitante posant d'ailleurs à l'agence européenne des problèmes de budget.

**TABLEAU 2**  
Nouvelles demandes d'AMM déposées auprès de l'EMEA

	2000	2001	2002
Demandes d'AMM	54	58	31
Dont demandes pour médicaments orphelins	2	12	12

Source : rapport d'activité de l'EMEA

► En France à l'AFSSAPS, c'est l'inclusion des génériques dans les nouvelles demandes d'AMM déposées selon la procédure nationale, qui donne l'impression d'une relative stabilité des demandes (à l'exception d'un pic en 1997), les AMM octroyées n'ayant diminué que de 16 % depuis cette date. En effet, sur les 683 AMM octroyées, l'Agence a délivré plus de 400 AMM pour des génériques. En revanche, les renouvellement d'AMM augmentent : ce sont des produits anciens qui s'accumulent. C'est ainsi que, sur les 20 médicaments les plus consommés en 2002, 19 sont tombés dans le domaine public.

**TABLEAU 3**  
AMM. Procédures nationales

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Demandes d'AMM déposées	926	732	760	860	1185	847	950	982
AMM octroyées	388	501	732	754	812	806	782	683
Renouvellement quinquennal	1017	1638	1420	1428	1809	1666	1364	1927

Source : rapport activité de l'AFSSAPS

<sup>13</sup> Cf. la remarquable étude d'IBM Consulting déjà citée

<sup>14</sup> citée par « Le Revenu : La pharmacie mondiale en panne d'innovation » semaine du 27 juin au 3 juillet 2003 n° 725, 30-39

Le nombre total d'essais cliniques de médicaments ne cesse également de baisser. Depuis 10 ans, on constate en effet une érosion de 25 % du nombre des essais, et ce bien que le nombre d'essais effectués pour mettre sur le marché une molécule nouvelle n'ait cessé de croître. D'après une étude d'Eurostaf déjà citée, le nombre moyen d'essais cliniques figurant dans un dossier d'enregistrement est passé de 30 dans la période 1977-1984 à 68 dans les années 1994-95.

**TABLEAU 4**  
Nombre d'essais cliniques de médicaments en France

	1992	1994	1996	1998	1999	2000	2001	2002	2002 /1992
Essais de médicaments	1641	1519	1467	1479	1391	1333	1169	1227	- 25 %

Source AFSSAPS

Ce processus est relativement récent. Selon P. PIGNARRE, en 1980 on comptait 33 médicaments innovants mis sur le marché, mais ils n'étaient plus que 25 en 1985 et 15 en 1990. Selon une étude du cabinet Mac Kinsey citée par le même auteur « en moyenne, le nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché par chaque grand groupe est passé de 12,3 sur la période 1991-1995 à 7,2 sur la période 1996-2000 » et ce, malgré une tendance forte du secteur à la concentration (cf.infra).

#### b) une diminution des « blockbusters »

Du côté des observateurs économiques du marché, on observe que les blockbusters (c'est à dire les médicaments sous licence d'exclusivité qui réalisent un chiffre d'affaire de plus d'un milliard deviennent « génériquables ». On trouvera en annexe la liste de ces différents produits.

**TABLEAU 5**  
Perspectives concernant les blockbusters sur le marché américain

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Blockbusters perdant leur exclusivité	7	8	4	6	7	3	35
Blockbusters potentiels devant être mis sur le marché		5	6	1	2	Nd	14

Source Datamonitor2002, cité par IBM consulting

Or l'exemple de plusieurs médicaments vedette récemment tombés dans le domaine public montre que les chutes de vente des produits aux USA (qui représentaient environ 43 % du marché mondial et 60 % des profits en 2000) sont très rapides après la perte de la licence d'exclusivité.

Entre 2002 et 2007, 35 médicaments - représentant 73 milliards de \$ en vente mondiale sur un marché d'environ 370 milliards - vont perdre leur licence d'exclusivité aux USA. Dans le même temps, seuls 14 blockbusters potentiels devraient être mis sur le marché, si tout se passe bien<sup>15</sup>.

#### c) une lourdeur accrue des essais cliniques pour une efficacité moindre

Pour se voir octroyer l'AMM, il est nécessaire que les promoteurs industriels fournissent des dossiers d'enregistrement plus complets, comportant des essais cliniques plus nombreux. En outre, les effectifs moyens de personnes se prêtant aux recherches dans des essais cliniques augmentent.

<sup>15</sup> IBM Consulting déjà cité.

**TABLEAU 6**  
**Evolution du nombre d'essais cliniques et de malades inclus dans les dossiers d'enregistrement**

Période	1977-1980	1981-1984	1985-1988	1989-1993	1994-1995
Nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques par dossier	1576	1321	3233	3564	4237
Nombre moyen d'études sur l'homme figurant dans le dossier	30	30	36	60	68

Source Eurostaf décembre 2002

Conséquence de cette situation, les dépenses de recherche développement des grands groupes ont explosé, même si les études retraçant les coûts de recherche d'une molécule donnée donne des résultats souvent discordants.

Les dépenses de recherche-développement représentent entre 15 et 20 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique, taux le plus élevé parmi les secteurs industriels, la recherche clinique accaparant les 2/3 de ces dépenses. Selon une étude Di Masi citée par plusieurs consultants ou articles de presse, le coût de développement d'une molécule était inférieur à 100 millions de \$ dans les années 80, il était encore d'environ 300 millions de \$ au début des années 90, mais se situe autour de 700 à 800 millions de \$ au début des années 2000.

Si le nombre de nouvelles substances actives lancées chaque année au niveau mondial demeure pour certains relativement stable<sup>16</sup>, c'est parce que ces substances comportent aussi bien des variants d'une molécule princeps importante précédemment lancée (ce qu'on appelle les « me too ») que des produits totalement innovants, qui révolutionnent le traitement d'une maladie.

Aux dires des experts en effet, il y a de moins en moins de molécules réellement innovantes et, de ce fait, des effectifs considérables de patients sont nécessaires, dans les essais cliniques, puisqu'il s'agit de mettre en évidence les effets de faible ampleur qu'apporte le variant par rapport au princeps (cf Chapitre 2.2.3.1 infra).

Plusieurs types d'explications sont données à cette situation :

- Selon P. PIGNARRE, et de plus en plus d'analystes financiers<sup>17</sup>, si l'industrie pharmaceutique se trouve ainsi « confrontée à un problème de rendement décroissant », c'est « qu'aujourd'hui, en terme de recherche, les laboratoires sont dans l'impasse ». La machine ne fonctionne pas tant pour découvrir des médicaments d'un type nouveau, que pour mettre au point de simples variants de médicaments déjà existants (les « me too »). De véritables nouveautés auraient peu de chance de sortir de ce processus bien réglé. A cet égard, ces observateurs développent une critique de fond du système. Ils relèvent que les méthodes de Recherche développement, fondées sur le « screening » préalable de millions de molécules envoyées, après la phase pré-clinique, dans le « pipe line » des essais, sont plus adaptées à la mise au point de variants qu'à la découverte de véritables innovations constituant d'indéniables progrès thérapeutiques.

De plus, selon P.PIGNARRE, les services de recherche des firmes pharmaceutiques « se sont transformées en centres d'alimentation des tuyaux d'essais cliniques ». La linéarité et la rigidité de ceux-ci, leur monopole, leur aspect bureaucratique, contribuent à ralentir -voire à stériliser- l'innovation pharmaceutique. Sans revenir à une époque (parfois fructueuse) des essais ouverts et des découvertes liées au hasard, de nouvelles voies pourraient être explorées, qui baseraient davantage les essais sur la problématique de recherche fondamentale de connaissance des mécanismes biologiques et génétiques.

<sup>16</sup> EUROSTAF décembre 2002 cité plus haut.

<sup>17</sup> Cf avis de Loïc GONNET, analyste chez Bryan, Garnier & Co, publié dans le journal « le revenu » déjà cité

- Selon le LEEM (les entreprises du médicament, ex-syndicat national de l'industrie pharmaceutique) au contraire, l'innovation persiste, mais elle connaît un palier temporaire. En attendant les découvertes que devraient apporter - peut être plus tardivement que prévu à l'origine - les biotechnologies et notamment la génomique, il faut protéger la propriété intellectuelle et obtenir un bon niveau de prix pour les produits récents, et faire en sorte d'encourager le plus possible la prolongation des licences d'exclusivité, car ces mesures sont les seules garants d'un haut niveau de recherche-développement, lui-même garant, selon le syndicat national, de la capacité d'innovation.

En tous cas, la rentabilité est en baisse. Les analystes financiers ne conseillent plus ces valeurs ni comme des valeurs refuges, ni comme des valeurs à haut rendement, comme auparavant.

## 2 – les obstacles externes : un marché plus critique

### a) des financeurs plus attentifs

Alors que les conditions de mises sur le marché s'harmonisent progressivement au niveau mondial, les procédures de financement restent différentes. Cela n'empêche pas que, « *durant la dernière décennie, à peu près tous les pays développés ont introduit des mesures drastiques pour contenir la montée en flèche des coûts de santé et ces mesures sont en train de devenir extrêmement sophistiquées*<sup>18</sup> ».

► La France est un des plus gros marchés de médicament au monde<sup>19</sup>, après les USA, le Japon et l'Allemagne. Ce rang –inattendu au vu de l'effectif de sa population– est lié à la consommation en volume par habitant sans équivalent et à une consommation plus grande de molécules sous brevet. Le taux de croissance du marché français commence cependant à se ralentir (15,6 % en 1988 ; 9,2 % en 1993 ; 5,3 % en 1998) au rythme des divers plans d'encadrement des dépenses de santé.

Le mécanisme de régulation conjugue une régulation concertée des prix de spécialité (Comité économique du médicament) et des mesures incitant les médecins à davantage de modération dans leurs prescriptions (références médicales opposables). Le succès de cette politique a été longtemps inégal. « *La France associe une dépense individuelle plus forte avec une prise en charge publique plus faible*<sup>20</sup> ». La part des génériques y est encore faible.

► En Allemagne durant ces quinze dernières années, plusieurs réformes (réforme Blüm en 1989, réforme Seehofer en 1993) ont cherché, avec un succès indéniable, à développer des mécanismes de concurrence à l'aide d'une régulation s'appuyant sur une approche par groupes de médicaments similaires. La croissance continue de la consommation de médicaments s'est arrêtée.

► Au Royaume Uni, où la consommation de médicaments est une des plus faibles en Europe, plusieurs réformes ont ouvert le secteur du médicament –jusqu'ici traditionnellement réservé à l'Etat dans le cadre du NHS- à un fonctionnement de marché susceptible de développer la responsabilité des acteurs en cause. « *La possibilité offerte aux praticiens de gérer un budget adapté à la taille de leur clientèle [ fundholders ] constitue la principale innovation*<sup>21</sup>, une deuxième innovation résidant dans l'information individuelle, rapide, détaillée et précise fournie aux médecins sur leur propre

<sup>18</sup> IBM consulting déjà cité.

<sup>19</sup> « la consommation de médicaments dans les principaux pays industrialisés » DREES Etudes et résultats N° 47 janvier 2000

<sup>20</sup> « le contrôle des dépenses en médicaments en Allemagne, en France et au Royaume Uni ». Economies et statistiques n° 312-313 1998 p 109. T. LECOMTE, V. PARIS

<sup>21</sup> T.LECOMTE et V.PARIS déjà citées

prescription, et la comparant à des moyennes locales ou régionales. Là encore, l'effet sur la consommation s'est avéré efficace.

► Aux USA<sup>22</sup>, les managed care organisation (MCO) dominent maintenant la prescription et la prise en charge du médicament (70 % du total des prescriptions en valeur, Medicare représentant 13 % et le cash 16 %). Ces financeurs se montrent très attentifs à l'utilisation la plus précoce possible des génériques. Par ailleurs, 18 Etats américains ont promulgué des lois pour restreindre les coûts de médicaments en 2001.

### ***b) des demandes éthiques plus pressantes***

Selon Jane HENNEY, ancienne présidente de la FDA, citée par Le Monde<sup>23</sup>, « *l'image [de l'industrie pharmaceutique] se dégrade. Les laboratoires ne sont pas loin d'être perçus comme l'industrie du tabac* ».

L'origine de cette dégradation provient notamment de ce que Philippe PIGNARRE appelle le scandale des médicaments anti-SIDA en Afrique : « *Comme le Brésil, [l'Inde], l'Afrique du Sud a cherché les moyens de mettre les antiviraux à la disposition de ses citoyens, sans se plier aux exigences des laboratoires propriétaires des brevets* », pour pallier notamment les coûts jugés par elle prohibitifs, de ces produits. « *En 1997, le gouvernement sud-africain a adopté une loi autorisant la production locale et l'importation de génériques à bas prix. 39 des plus grandes entreprises ont alors poursuivi l'Afrique du sud pour violation des traités internationaux. Le scandale international a été tel que, sous la pression, les industriels y ont renoncé le 19 avril 2001. Mais le gouvernement américain a pris le relais de manière plus discrète pour faire renoncer les pays du sud récalcitrants* » et pour obtenir des européens qu'ils relèvent leur prix.

L'industrie pharmaceutique a donc besoin de redresser son image de marque. Les entreprises se mettent ainsi à communiquer sur leur action dans le tiers monde. Par exemple, MSD fait connaître son programme de donation contre l'onchocercose, Bayer son plan contre le paludisme, etc. Mais d'autres voies sont nécessaires...

### ***c) des consommateurs plus exigeants***

Ce point devant être abordé au paragraphe 1.2.5., on ne le développera pas ici. Mais il se traduit pour l'industrie du médicament par des contraintes et des exigences plus grandes.

## **3 – la nécessité d'explorer d'autres stratégies pour redresser la situation**

### ***a) les solutions prônées précédemment commencent à s'épuiser***

Les méthodes utilisées par l'industrie pharmaceutique pour se développer ont été classiquement :

- l'accroissement de leur force de vente et un intense marketing,
- la concentration du secteur par des méthodes de fusion-acquisition,
- l'investissement dans les biotechnologies.

---

<sup>22</sup> Etude IBM consulting déjà citée, également source pour ce qui suit.

<sup>23</sup> Le Monde juin 2003 « les Américains veulent que l'Europe augmente le prix de ses médicaments » V.L.

Ainsi que l'expose l'enquête de IBM Business consulting, déjà citée, ces diverses méthodes se heurtent depuis quelques années à certaines limites.

### *1) l'accroissement de la force de vente se heurte aux contraintes de la démographie médicale*

Aux USA, il y avait environ 40 000 délégués médicaux en 1994. Il y en a actuellement plus de 70 000, pour environ 400 000 médecins. La croissance a été comparable au Japon et en Europe. Sauf à ce que les délégués médicaux voient le même médecin plusieurs fois par semaine, on ne pourra augmenter indéfiniment leur nombre.

En France, l'accroissement des délégués médicaux devrait se heurter prochainement à la baisse de la démographie médicale, sous l'effet conjoint du papy boom, qui va augmenter les départs en retraite, et du numerus clausus, qui a restreint leur arrivée sur le marché du travail. S'ajoutent également à l'hôpital les mesures de réduction du temps de travail et d'intégration des gardes dans le temps de travail, qui vont contraindre les hospitaliers à des arbitrages dans le temps médical. Les médecins ne pourront accorder qu'un temps plus restreint aux délégués médicaux.

### *2) la concentration du secteur n'a pas eu le succès annoncé*

L'objectif des concentrations était d'augmenter le potentiel de recherche-développement et d'améliorer les rendements. Aussi, dans les années 90, les opérations de fusion-acquisition ont-elles été frénétiques. Durant ces 4 dernières années, on a assisté à 6 fusions géantes et à plusieurs centaines de transactions moyennes ou petites.

Mais les promesses de productivité accrue et d'économie d'échelle ne se sont pas concrétisées. Sur 193 opérations de fusion-acquisition, une étude menée par la Southern Methodist University a montré que 89 % des compagnies cibles avaient connu une chute des 3/4 de leur croissance de revenu après l'annonce de l'opération. Une recherche de Mc Kinsey sur 160 fusions-acquisitions suggère que seulement 12 % des compagnies acquises arrivent à accélérer leur croissance de façon significative après les 3 premières années, alors que 42 % y perdent.

La conduite de ces opérations s'avère en effet difficile :

- les chercheurs, de cultures diverses et de tempéraments souvent individualistes, forment des équipes délicates, sinon impossibles, à fusionner ;
- le regroupement des forces de vente lui-même a ses limites : un délégué médical ne peut présenter à la fois qu'un nombre restreint de produits.

### *3) les biotechnologies tardent à assurer le relais*

Qu'il s'agisse de protéines solubles, d'anticorps monoclonaux, de fragments d'anticorps, d'ARN, d'ADN ou de cellules (thérapie génique ou thérapie cellulaire), ces produits très ciblés, destinés à des maladies rares sinon rarissimes, et prescrits par des praticiens généralement hospitaliers très spécialisés, se sont révélés dans la dernière décennie souvent longs et coûteux à développer et éventuellement risqués sur le plan juridique.

Après l'engouement qu'ils avaient suscité au départ, ils ont été au contraire boudés par les marchés financiers. Pour autant, cette approche reste essentielle. Basée sur une meilleure compréhension des mécanismes pathologiques et physiologiques, la biologie permet plus souvent que la chimie d'aboutir à des produits utilisables chez l'homme. La molécule issue des biotechnologies provoque moins d'effets toxiques, son métabolisme est prévisible.

Mais les entreprises de biotechnologies qui ont survécu à la crise tentent de se développer directement (« processus schumpeterien »). Elles investissent les secteurs jusqu'ici délaissés par les grands

laboratoires. Selon le Monde<sup>24</sup>, 370 médicaments sont en développement dans 144 entreprises américaines de biotechnologies et 234 produits dans 34 entreprises européennes. Mais elles sont de moins en moins faciles à racheter et le prix que les grandes entreprises sont amenées à acquitter pour les acquérir ne cesse de croître.

*b) les entreprises cherchent donc de nouveaux créneaux, qui se révèlent plus ciblés*

Les marchés grands publics de médicaments étant largement couverts, il faut envisager des créneaux plus petits, mais plus rémunérateurs. Plus grande innovation, plus forte valeur ajoutée, acceptation d'un prix plus élevé de la part des financeurs, meilleure acceptabilité éthique, telles sont désormais les qualités recherchées. Les médicaments pédiatriques correspondent à ces critères.

Selon une publication présentée par America's pharmaceutical companies<sup>25</sup>, les entreprises pharmaceutiques implantées aux USA ont donc développé environ 200 médicaments qui intéressent les enfants à un titre ou un autre. Sur ces 200 médicaments, 32 concernent le cancer, 16 la mucoviscidose, 24 les vaccins, 16 les maladies infectieuses, 11 les maladies mentales, 10 le SIDA, 10 l'asthme, 10 les maladies génétiques, 1 la croissance.

Mais, pour investir dans certains créneaux plus étroits, les entreprises pharmaceutiques souhaiteraient être aidées. Elles se livrent donc à un plaidoyer sur ce sujet auprès des autorités nationales et européennes, et auprès des prescripteurs, pour que les modalités très favorables mises en œuvre aux USA soient également déclinées de ce côté de l'Atlantique.

---

<sup>24</sup> Le Monde du 2 août 2003 « les sociétés de biotechnologies s'emparent des maladies rares » ;

<sup>25</sup> New medicines in development for children 2002

**ANNEXE N° 5 :**  
**Le système américain de régulation du**  
**médicament pédiatrique.**

## ANNEXE 5

### Le système américain de régulation du médicament pédiatrique

---

L'expérience américaine est présentée comme la référence actuelle en matière d'ECE et de politique du médicament pédiatrique. Les initiatives prises par l'administration des Etats-Unis sont en effet particulièrement riches d'enseignement.<sup>26</sup> On verra comment le problème a été posé dans ce pays, quelles ont été les dispositions successivement adoptées et les leçons qu'il est possible d'en tirer.

#### *a) un constat de carence bien documenté*

Au cours des années 80, simultanément à la prise de conscience de la question des médicaments orphelins (le Drug orphan act est publié en 1983), le constat est établi qu'au moins 75 % des médicaments prescrits aux Etats-Unis chez l'enfant, n'ont jamais fait l'objet d'études cliniques et que les notices des médicaments sont insuffisamment ou pas documentées sur les usages en pédiatrie, en particulier pour les nouveau-nés et les enfants de moins de deux ans ("infants"). La question de la galénique et des formulations inadéquates est présentée comme un problème majeur. Seulement 20% des nouvelles molécules autorisées entre 1984 et 1990 comportaient une mention pédiatrique.<sup>27</sup> Des études techniques portant sur les dix médicaments les plus prescrits chez les enfants (plus de 5 millions de prescriptions par an) font apparaître un défaut d'information sur de nombreux médicaments courants comme l'albuterol (utilisé dans l'asthme), le phenergan (antihistaminique), l'auralgan (indiqué dans les otites), etc. Des effets indésirables ou d'importants problèmes de dosage sont signalés sur des produits pourtant depuis longtemps connus (cortisone, fentanyl, tétracycline...)<sup>28</sup>. Ces questions commencent à être médiatisées.

#### *b) une première période d'impuissance*

En 1994, la FDA prend des dispositions pour améliorer les informations sur l'usage du médicament pédiatrique. Elle juge qu'il n'est pas nécessaire de mener des essais cliniques contrôlés lorsque le cours de la maladie et les effets de produits sont suffisamment semblables chez les enfants et les adultes, pour permettre une extrapolation des données à partir de l'adulte. Dans ce cas, des études cliniques chez l'adulte conjuguées à des données sur les réactions indésirables et la pharmacocinétique chez l'enfant peuvent être suffisantes pour établir la sécurité et l'efficacité pédiatrique. Parallèlement le règlement de 1994 permet à la FDA de demander à des laboratoires pharmaceutiques de conduire des études pédiatriques au cas par cas. En l'absence de documentation pédiatrique suffisante, l'étiquetage du médicament devra préciser : « *la sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'a pas été établie* ». L'objectif était d'encourager la recherche volontaire de données pédiatriques.

Le bilan de ce système fut jugé décevant : le nombre de produits mis sur le marché avec des informations pédiatriques n'augmenta pas. Entre 1991 et 1996, les promoteurs s'engagèrent à mener à bien 71 études pédiatriques, mais dans la réalité ils en réalisèrent seulement 11. D'autres mesures furent alors envisagées.

---

<sup>26</sup> Ce passage s'appuie sur une note et une documentation établies par Jacques Drucker, conseiller social à l'ambassade de France aux Etats-Unis que nous remercions chaleureusement.

<sup>27</sup> Selon une enquête informelle de l'American Academy of pediatrics

<sup>28</sup> Center for drug evaluation and research (CEDER) de la FDA. docket n° 97N-0165

### *c) la Pediatric Rule (PR)*

Ce texte réglementaire promulgué par la FDA en 1998 est applicable depuis avril 1999. Il va être probablement transformé en 2004 en loi fédérale, afin de répondre à un contentieux d'abus de pouvoir qui en bloque actuellement l'application. Il *"contraint les fabricants qui demandent une AMM pour certaines nouvelles molécules à conduire des essais cliniques chez l'enfant avec des objectifs et selon des critères définis par la FDA"*<sup>29</sup>. Le texte s'applique également à des médicaments commercialisés lorsque que l'utilisation chez l'enfant dépasse 50 000 malades et que les médicaments sont susceptibles d'apporter un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux médicaments existants.<sup>30</sup> L'agence peut également requérir une nouvelle formulation si elle est nécessaire pour des enfants d'un groupe d'âges particuliers. La PR ne s'applique qu'aux médicaments ayant une indication chez l'adulte, ce qui constitue une sérieuse limitation. Elle exige que la soumission des données chez l'enfant soit simultanée de celle des adultes. Afin de ne pas exposer inutilement les enfants à des essais répétitifs, les données ne sont exigées que pour des spécialités de même famille chimique et d'action similaire. En cas de non-respect de la réglementation, la FDA peut intenter une action auprès des tribunaux mais elle ne peut pas infliger des sanctions financières.

### *d) la Pediatric exclusivity provision*

Cette proposition est incluse dans une loi de 1997, prolongée en janvier 2002 par une loi particulière, le « Best pharmaceutical children act (BPCA) » dont l'application est prévue jusqu'en 2007. Elle permet à la FDA d'accorder une extension de brevet d'une durée de six mois à une société qui accepte d'étudier chez l'enfant un médicament développé auparavant uniquement chez l'adulte. L'exclusivité porte sur la substance active, c'est-à-dire sur toutes ses indications et présentations, et pas seulement sur la formulation enfants. Contrairement à la PR, la Pediatric exclusivity ne concerne que les molécules encore protégées par un brevet. C'est la FDA qui détermine les enjeux de santé publique du développement d'un nouveau médicament à usage pédiatrique ou d'une indication pédiatrique d'un médicament développé chez l'adulte. Elle établit les études nécessaires (tolérance, pharmacocinétique, efficacité..) et leurs conditions de réalisation. *« Cette analyse se traduit par une "written request", sorte de contrat établi par la FDA à l'intention des promoteurs, qui constitue la garantie de l'opportunité et de la qualité des études conduites par les fabricants »*.

### *e) les autres mesures*

La BPCA a créé un fonds pour aider le National Institute of Health (NIH) à étudier les médicaments non protégés par des brevets, en même temps que ceux qui seraient encore protégés mais que les laboratoires n'étudieront pas. Ce fonds devrait être alimenté dans le budget 2004. Par ailleurs un réseau d'unités universitaires de recherche en pharmacologie a été créé. Il a conduit de nombreuses études en pédiatrie.

### *f) portée et limites*

Selon le Pharmaceutical research and manufacturers of America, 194 médicaments pédiatriques sont aujourd'hui en cours d'essais cliniques.<sup>31</sup> Sur 91 études achevées sur les enfants entre avril 1999 et décembre 2001<sup>32</sup>, la grande majorité a été conduite en application de la PR (60%) et de la Pediatric exclusivity.

<sup>29</sup> note de J. Drucker

<sup>30</sup> rapport sur les médicaments pédiatriques de la mission des médicaments pédiatriques du ministère chargé de la santé en France. 2003

<sup>31</sup> note de J. Drucker

<sup>32</sup> New England journal of medicine, déjà cité

La Pediatric exclusivity a exercé des effets évidents et rapides sur le marché du médicament pédiatrique. Dès août 2002, la FDA avait émis 153 written requests pour un total de 595 études, principalement d'efficacité, de sécurité et de pharmacocinétique qui devaient impliquer 34 000 enfants dans des essais ou études. 71 demandes d'exclusivité ont été formulées et 63 accordées. Six des dix prescriptions les plus fréquentes ont pu être ainsi évaluées. Deux molécules ont été contre-indiquées pour les enfants : un corticostéroïde, le betaméthasone, un agent sédatif et anesthésique, le propofol.

Sur le plan économique, l'exclusivité pédiatrique s'est avérée très coûteuse aux financeurs du système de santé. Le New England journal of medicine<sup>33</sup>, s'appuyant sur des calculs du Wall Street journal, qualifie cette mesure d'« aubaine » pour l'industrie pharmaceutique, le coût des études étant faible par rapport aux bénéfices résultant de la prolongation de brevets, qui survient au moment où le chiffre d'affaires d'un produit, et notamment d'un blockbuster, est le plus élevé, évitant ainsi la perte brutale de valeur qui survient aux Etats-Unis, lorsqu'un médicament devient génériquable ( perte de 70 à 80% des recettes).

C'est essentiellement le marché des adultes qui a payé, dans des proportions colossales, le coût de la prolongation des brevets : ainsi pour le Glucophage, les prescriptions par des pédiatres ont été au nombre de 133 000 sur un total de 24 millions de prescriptions. La proportion est la même pour d'autres molécules comme l'Enapril. Selon la FDA, l'exclusivité pédiatrique augmente le coût des dépenses en médicaments de 0,5 par an.

Ce sont en outre essentiellement des « blockbusters » (donc des médicaments d'adultes et de personnes âgées) qui ont été les grands bénéficiaires du système.

La mission des médicaments pédiatriques du ministère de la santé affirme cependant que « l'exclusivité pédiatrique, bien que critiquée pour offrir trop d'avantage à l'industrie, est reconnue unanimement comme efficace ». La mission pense que ce jugement tient insuffisamment compte de l'ensemble des données.

---

<sup>33</sup> déjà cité.