

CLÉMENT FAUVET

Master Ingénierie de la Santé

Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique

Option Recherche Clinique

Mémoire de fin d'étude de 2^{ème} année de Master

Année Universitaire 2018-2019

**EN QUOI, AUJOURD'HUI, LA RECHERCHE CLINIQUE
EN PEDIATRIE PEUT ÊTRE CONSIDEREE COMME
UN CHALLENGE ?**

Date de la soutenance : le 02 Octobre 2019

Composition du jury :

- Président du jury : Monsieur Marc LAMBERT
- 2ème membre du jury : Madame Marie-Pierre LETERME-FLAMENT
- 3ème membre du jury : Madame Marie DE SOLERE

REMERCIEMENT

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidé lors de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais dans un premier temps remercier, Madame Marie-Pierre Leterme-Flament, professeur des Universités à l'Université de Lille Droit et Santé d'avoir accepté d'être ma directrice de mémoire et de m'avoir guidé lors de la rédaction de ce mémoire.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de l'ILIS et les intervenants professionnels responsables de ma formation, pour avoir assuré la partie théorique de celle-ci.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes :

-Madame Marie de Solere qui m'a encadré pendant mon stage puis emploi au sein du Pôle Promotion Interne et m'a également guidé et relu pour la rédaction de mon mémoire malgré son congé maternité,

-Tous mes collègues du pôle promotion interne et en particulier Mr Axel Duquenoy et Madame Angeline Dautremepuis pour leur bonne humeur quotidienne et leurs encouragements/conseils pour la réalisation de mon mémoire,

-Ma famille qui me soutient depuis toutes ces années pour la réussite de mes études,

-Et enfin, j'aimerais particulièrement remercier tous mes camarades de l'ILIS sans qui ces deux années partagées à leurs côtés ne seraient pas remplies de si bons souvenirs...

Je tiens également à dédier ce mémoire de fin d'étude à *Wonder Augustine* dont l'histoire m'a personnellement touché et m'a donné la motivation d'orienter mon sujet sur les difficultés de la recherche clinique en pédiatrie.

Table des matières

Table des illustrations	4
Liste des abréviations	5
I. Introduction	6
II. Contexte et évolution de la recherche en Pédiatrie	8
A. La population pédiatrique.....	8
B. La réglementation pédiatrique Européenne	10
1. Le plan d'investigation pédiatrique	10
2. Le PDCO.....	11
3. Le réseau de recherche pédiatrique : Enpr-EMA.....	11
4. La procédure d'évaluation d'un PIP.....	12
C. La réglementation pédiatrique Américaine	13
1. Le <i>PREA</i>	13
2. Le <i>BPCA</i>	14
D. Règlements Pédiatrique dans les autres régions du monde.....	16
III. Challenges de la recherche en Pédiatrie	17
A. Un poids économique désavantageux	17
B. Un médicament devant être façonné pour les enfants	18
1. La qualité du traitement.....	18
2. La composition du médicament et des excipients adaptés aux enfants.....	18
3. L'adaptation des voies d'administration en fonction de l'âge est également nécessaire	19
C. La question de l'éthique et de la protection du patient.....	19
D. Les complications liées à la législation.....	21
E. Un design d'étude plus complexe à développer	21
1. Les problèmes liés aux dosages	22
2. Le choix du critère d'évaluation	22
3. La réponse au placebo.....	22
4. Des formalités d'essai non adaptées aux enfants.....	24
IV. Impact et Limites de l'évolution de la législation sur les essais pédiatriques.....	26
A. Impact du <i>PREA</i> et du <i>BPCA</i> aux Etats Unis	26
B. L'impact du PIP et du PDCO en Europe	29
C. Les limites de ce système	35
V. Conclusion	39
VI. Références.....	41
ANNEXES.....	I
ANNEXE I	I

Table des illustrations

Figure 1 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique	12
Figure 2 : Procédure de revue du PSP	14
Figure 3 : Historique de la législation pédiatrique entre Europe et aux Etats Unis.....	15
Figure 4 : Comparaison du taux de réponse au traitement/placebo entre enfants et adultes.	23
Figure 5 : Algorithme pour l'évaluation éthique d'un essai contrôlé par placebo chez des enfants.....	24
Figure 6: Evolution du nombre approbations pour nouvelle indication de 1998 à 2011	27
Figure 7: Variabilité du nombre d'essais pédiatriques en fonction des années.....	28
Figure 8: Variation du délai d'approbation aux USA en fonction des années.	29
Figure 9: Evolution des traitements destinés aux enfants depuis l'implémentation de la Règlementation Pédiatrique.....	31
Figure 10: Evolution du nombre d'essais cliniques incluant des enfants de 0 à 18 depuis 2006.....	32
Figure 11: Récapitulatif de l'ensemble des changements d'informations pour la population pédiatrique du RCP des médicaments autorisés avant et après la réglementation pédiatrique	33
Figure 12: Evolution du Ratio de modification des PIPs par rapports aux PIPs approuvés l'année d'avant de 2009 à 2015.....	34
Figure 13 : Proportion des PIPs de chaque aire thérapeutique	36
Figure 14: proportion de nouvelle désignation des médicaments orphelins et les autorisations de mise sur le marché par an et par catégorie d'âge.....	37
Tableau 1 : Cumul des résultats de la Figure 9 depuis 2008. * : Ces valeurs sont des estimations par rapport à l'échelle du graphique	31
Tableau 2 : Nouveaux médicaments à usage pédiatrique et nouvelles pédiatriques par régions (entre 2007 et 2015).....	35

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
BPCA	<i>Best Pharmaceutical for Children Act</i> (Loi pour des meilleurs produits pharmaceutiques pour enfants)
C4C Conect4Children	<i>Collaborative Network for European Clinical Trials for Children</i> (Réseau collaboratif d'essais cliniques européens pour enfants)
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CRO	<i>Contract Research Organization</i> (Société de Contrat de Recherche)
EMA	<i>European Medicine Agency</i> (Agence Européenne des Médicaments)
Enpr-EMA	<i>European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency</i> (Réseau européen de recherche pédiatrique à l'Agence européenne des médicaments)
EU/UE	<i>European Union</i> / Union Européenne
FDA	<i>Food And Drug Agency</i> (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FDAAA	<i>Food and Drug Agency Amendment Act</i>
FDAMA	<i>Food and Drug Agency Modernization Act</i>
GCP/BPC	<i>Good Clinical Practices</i> / Bonnes Pratiques Cliniques
ICH	<i>International Conference of Harmonization</i> (conférence internationale sur l'harmonisation)
PDCO	<i>Paediatric Committee</i> (Comité Pédiatrique)
PDUFA	<i>Prescription Drug User Fee Act</i> (Loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance)
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique ou <i>Paediatric Investigation Plan</i>
PREA	<i>Paediatric Research Equity Act</i> (Loi sur l'équité en matière de recherche pédiatrique)
PSP	<i>Paediatric Study Plan</i> (Plan d'étude pédiatrique)
PUMA	<i>Paediatric Use Marketing Autorisation</i> . (Autorisation de mise sur le marché pour usage pédiatrique)
SmPC/RCP	<i>Summary of Product Characteristics</i> / Résumé des caractéristiques produits
US/USA	<i>United States of America</i> / Etats-Unis
WR	<i>Written Request</i> (Demande écrite)

I. Introduction

« Rien n'est plus important que de bâtir un monde dans lequel tous nos enfants auront la possibilité de réaliser pleinement leur potentiel et de grandir en bonne santé, dans la paix et dans la dignité. » – Kofi A. Annan, secrétaire général de l'Organisation des Nations Unies

C'est dans le sens énoncé par Kofi Annan que la médecine pédiatrique tend à évoluer. Aujourd'hui, de plus en plus d'essais pédiatriques sont développés. Cela grâce à l'évolution de la législation encadrant la recherche en Pédiatrie ainsi qu'au souhait de répondre aux besoins de développer des traitements spécifiques aux enfants.

Cependant, il existe toujours un fossé entre le nombre d'essais menés sur la population pédiatrique et ceux menés sur la population adulte. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le développement d'un traitement pédiatrique représente un challenge plus important pour les industries et institutions qu'un traitement destiné à l'adulte. Il est capital de comprendre et d'établir les différents facteurs bloquants au bon déroulement de la recherche afin de pouvoir développer des stratégies permettant de surmonter ces différentes difficultés et mener des essais pédiatriques.

Cette disparité entre enfants et adultes existe depuis très longtemps. En 1963, lors de la conférence des sociétés professionnelles et scientifiques de Chicago, *Harry C. Shirkey* résume la situation de la recherche en qualifiant les nourrissons et enfants d'orphelins thérapeutiques. Ce terme est encore utilisé aujourd'hui pour parler de la population pédiatrique. Le docteur Shirkey exposait le fait que tous les médicaments introduits sur le marché devaient être sûrs et efficaces mais que pourtant peu d'entre eux avaient été étudiés chez les enfants. De ce fait, de très nombreux traitements ne sont pas adaptés aux enfants. Pourtant, malgré les contre-indications, certains médecins prescrivaient quand même ces traitements à des enfants. Harry C. Shirkey dénonce également l'injustice dont les enfants font l'objet en étant délaissés sous prétexte d'une utilisation relativement peu fréquente et un faible potentiel de vente. (1)

Aujourd'hui, d'après l'UNICEF, nous comptons 2,2 milliards d'enfants dans le monde. Parmi eux, on a enregistré en 2017 6,3 millions décès d'enfants de moins de 15 ans dont la majorité (5,4 millions) survient durant les cinq premières années de la vie. A noter que le premier mois d'un nouveau-né est la période la plus critique pour les enfants, quel que soit la zone géographique où il vit. (2)

Les enfants sont donc une population fragile que nous nous devons de protéger et de soigner de la meilleure des façons possibles. Pourtant, bien qu'ils représentent plus d'un quart de la population, peu de médicaments sont développés à l'origine pour un usage pédiatrique. Il devient urgent de combler ces lacunes et chercher comment la recherche en pédiatrie doit opérer pour devenir une routine dans le développement de médicaments. Au final, en quoi la Recherche en pédiatrie peut être considérée aujourd'hui comme un challenge ?

A travers cet écrit, nous verrons tout d'abord dans quel contexte actuel la recherche en pédiatrie s'effectue, les différentes difficultés de la réalisation d'un essai pédiatrique, les actions ayant été mises en œuvre pour surpasser cela, les impacts et les limites de ces procédés.

II. Contexte et évolution de la recherche en Pédiatrie

Grâce au développement de la recherche clinique et à la mise sur le marché de nouveaux traitements, la médecine a énormément évolué ces dernières décennies. Cependant, il y a toujours une grande différence entre le nombre d'essais sur des personnes adultes et celui des enfants. Depuis plusieurs années, un élan de sensibilisation sur le développement nécessaire de la recherche en pédiatrie, la considération des problèmes éthiques et techniques liés à cette population vulnérable est apparu. Cela peut s'observer notamment via l'introduction des premières réglementations internationales, la création d'instances dédiées à l'amélioration de recherche sur des sujets pédiatriques et une valorisation des projets et avancées pédiatriques.(3)

Ces réglementations ont été définies indépendamment dans la plupart des pays développés mais en accord avec les directives proposées par l'ICH (3).

A. La population pédiatrique

Le premier paramètre à prendre en compte est que la population étudiée dans l'essai est bien différente de celle des essais cliniques « classiques ». Tout d'abord il faut prendre en compte le fait que les enfants sont des êtres vivants anatomiquement et physiologiquement distincts des adultes mais également que les enfants ont des caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) différentes selon leur âge et leur stade de développement.(4)

En effet, il n'est pas possible d'établir une définition permettant de regrouper l'ensemble de la population pédiatrique et d'englober tous les facteurs la caractérisant. Ainsi en 2001, la réglementation internationale pour les essais pédiatriques a dédié une directive de l'ICH E11 à l'investigation clinique sur la population pédiatrique. Dans cette directive, la population pédiatrique est divisée de la manière suivante :

- Nouveau-nés prématurés
- Nouveau-nés à terme, de 0 à 27 jours
- Nourrissons et tout-petits, de 28 jours à 23 mois
- Enfants, de 2 à 11 ans
- Adolescents, de 12 ans à la majorité (16 à 18 ans selon les régions)

Bien qu'une telle catégorisation soit arbitraire, elle permet d'harmoniser les populations de patients étudiés lorsque l'on développe un essai pédiatrique. Cependant cette configuration a ses limites (3) :

- Structurer la population pédiatrique en plusieurs sous-groupes implique nécessairement d'augmenter le nombre de patients nécessaires dans chaque groupe pour réaliser l'étude,
- Des enfants peuvent passer d'une catégorie d'âge à une autre lorsqu'ils participent à un essai clinique. Il est dans ce cas, nécessaire de prévoir l'analyse des variations du nombre de patients dans chaque tranche d'âge lors du développement de l'étude
- La classification des âges étant arbitraire, cela implique que des contraintes liées au développement de l'enfant peuvent s'appliquer à certains enfants de plusieurs catégories d'âges. Par exemple : certains traitements ne peuvent être efficaces que chez les enfants âgés de 9 à 14 ans, cela peut s'expliquer par le fait que les doses efficaces dépendent du poids et non de l'âge.

Il est également possible de prendre en compte les *guidelines* révisées en Septembre 2017 par l'EMA sur les « considérations éthiques pour les essais cliniques sur des médicaments avec des mineurs » qui divisent en plus le groupe des 2-11 ans et 12-18 ans en 3 sous-groupes :

- « *Preschooler* » : Enfant de 2 à 5 ans
- « *Schooler* » : Enfant de 5 à 9 ans
- « *Adolescent* » : Enfant de 10 à 18 ans

Cet ajustement a pour but d'insister sur la nécessité de prendre en considération la maturité les enfants et non plus uniquement leur âge. Cela accentue le fait que l'on considère réellement le souhait ou non de l'enfant de participer à l'essai et permet de mieux définir les règles autour des consentements des enfants.

B. La réglementation pédiatrique Européenne

Dans l'Union Européenne et le Royaume-Uni, les essais pédiatriques sont encadrés par la réglementation européenne 1901/2006 sur le médicament à usage pédiatrique. Ce règlement a pour but, en outre, de favoriser le développement et l'accès aux traitements pour la population pédiatrique, à travers des recherches de grande qualité qui permettront l'utilisation des médicaments spécifiquement autorisés pour les populations pédiatriques mais aussi en favorisant un accès à des informations précises et utiles sur les médicaments à usage pédiatrique.(5)

Cette réglementation a été revue par le Comité Européen en association avec des associations de patients pour mieux encadrer les problèmes éthiques liés à la recherche en pédiatrie.

1. Le plan d'investigation pédiatrique

Pour qu'un médicament reçoive une autorisation de mise sur le marché, un plan d'investigation pédiatrique (PIP) doit être élaboré par les industries. Il a pour but de justifier son utilisation chez les enfants.

Le PIP doit détailler le programme de développement prévisionnel afin d'apporter les données nécessaires pour la démonstration de l'efficacité, la sécurité et la qualité du traitement sur les différents groupes d'âge pédiatrique. Il doit contenir (6):

- Une présentation de la pathologie traitée par le médicament expérimental, son diagnostic et les traitements standards utilisés,
- Les différences de prise en charge entre les adultes et les enfants,
- La liste des besoins nécessaires pour tous les sous-groupes de la population pédiatrique, sans exception,
- Un inventaire des différentes données déjà existantes sur le médicament (y compris les données d'études cliniques et non cliniques),
- La stratégie adaptée pour la formulation pédiatrique du médicament afin d'améliorer sa sécurité, son efficacité, etc...,
- Une description des essais cliniques prévus sur l'ensemble des populations pédiatriques ou une modélisation informatique du mode d'action du médicament en usage pédiatrique,
- Un Suivi de pharmacovigilance ou un plan de gestion des risques liés au produit.

Le PIP sera envoyé et évalué par le Comité pédiatrique de l'EMA (PDCO).

La réglementation exige que chaque médicament ait un PIP de déposé, et cela avant la fin des études chez l'adulte. Une demande de dérogation pour le médicament peut être demandée si les populations pédiatriques ne sont pas du tout concernées par le traitement en question. Un report de programme de développement du PIP peut être demandé lors de la soumission si les études pédiatriques ne sont pas effectuées en parallèle. (6)

En contrepartie, si un PIP est effectué et que les données pédiatriques ont été finalisées, les industries se voient récompensées :

- Pour les nouveaux produits et ceux autorisés encore sous brevet, une extension de six mois du Certificat complémentaire de protection (CCP) est octroyée
- Pour les médicaments tombés dans le domaine public, un statut d'exclusivité pour l'indication pédiatrique de 10 ans est délivré. Ce statut est appelé PUMA pour Paediatric Use Marketing Authorisation. (3)

2. Le PDCO

Ce comité de l'EMA est responsable de l'activité médicale sur les enfants. Il supporte le développement de la recherche pédiatrique dans l'Union Européenne en apportant une expertise scientifique dans les domaines du développement de médicament à usage pédiatrique, la physiologie et pharmacologie pédiatrique, la pharmacovigilance, et le respect de l'éthique et de la santé publique(7). Il est composé de membres indépendants et impartiaux nommés parmi les professionnels de santé des associations de patients.

Le PDCO évalue le contenu d'un PIP, apporte une analyse critique afin de déterminer si ce dernier est acceptable ou non. Il se charge également d'établir la liste des médicaments ayant reçu une dérogation ou un report pour un PIP.

Avoir de telles évaluations permet au comité de conseiller les réseaux de recherches pédiatriques européennes tel que L'Enpr-EMA, le C4C (Connect4Children) pour « Collaborative Network for European Clinical Trials for Children » ou le réseau français PEDSTART par exemple.

3. Le réseau de recherche pédiatrique : Enpr-EMA

L'Enpr-EMA, pour *The European Network of Pediatric Research at the European Medicines Agency* est un réseau de recherche rassemblant réseaux, investigateurs et centres de recherche réputés dans la réalisation d'essais cliniques pédiatriques.

L'objectif de l'Enpr-EMA est de faciliter le développement des études pédiatriques afin d'accroître le nombre de médicaments autorisés pour les enfants. Ce réseau permet la mise en relation et la collaboration avec tous les acteurs de la recherche et experts en Pédiatrie dans et en dehors de l'Europe afin de favoriser des recherches de qualité, conduites de façon éthique, sur la sécurité et l'efficacité des médicaments. Il permet également de sensibiliser le monde à la nécessité et le soutien des essais pédiatriques.

Une base de données de ses réseaux et centres de recherche membres a été mise en place. Elle est entièrement consultable et offre un accès facile aux données de chaque réseau.

Les membres de l'Enpr-EMA peuvent apporter une expertise et des conseils aux industries pharmaceutiques durant toutes les phases de développement d'un traitement pédiatrique et notamment lors du développement du PIP (8)

4. La procédure d'évaluation d'un PIP

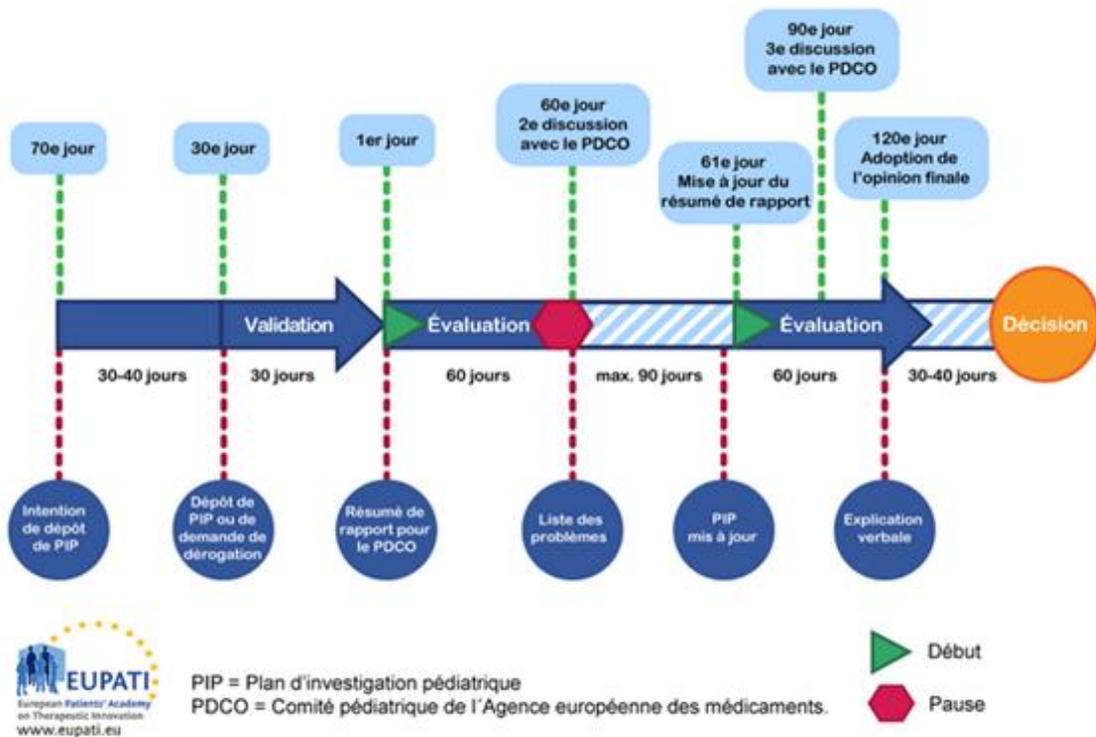


Figure 1 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique¹

¹ Source : Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique. Consulté sur le site de l'eupati le 13 Aout 2019. [Lien](#)

La procédure d'évaluation d'un PIP prend entre 9 mois et 10 mois de la soumission à la décision du comité. Lorsqu'un PIP est déposé, le PDCO nomme un « rapporteur » pour diriger l'évaluation et un « pair examinateur » comme œil critique sur l'évaluation au sein du comité. Ces derniers doivent ensuite analyser le PIP et le présenter devant le PDCO.

L'examen dure 120 jours avec une pause à 60 jours pour permettre aux membres du PDCO de poser des questions au demandeur et de mieux comprendre le plan de développement. Ces pauses dépendent du plan d'investigation pédiatrique lui-même et durent en moyenne 3 mois. Suite aux premières réponses du demandeur, le PIP est mis à jour et l'évaluation reprend sans interruption. Une éventuelle autre réunion avec le PDCO à 90 jours peut être effectuée si des nouveaux points bloquants sont relevés. A la suite de cette 3^{ème} réunion, si d'autres problèmes se trouvent sans réponses, le PDCO peut demander une explication verbale au demandeur. Ce dernier peut prendre part au comité pour répondre aux questions. A la suite des 120 jours d'évaluation, le PDCO rend sa décision et le PIP est validé ou refusé. (6)

C. La réglementation pédiatrique Américaine

Les Etats-Unis ont été les précurseurs du développement de la recherche clinique pédiatrique. Les réglementations encadrant cette dernière sont le *PREA* (Paediatric Research Equity Act) et le *BPCA* (Best Pharmaceutical for Children Act) entrés en vigueur respectivement en 2003 et 2002 puis amendés à la *FDAAA* (Food and Drug Agency Amendment Act) de 2007.

1. Le *PREA*

Le *PREA* est la législation imposant l'élaboration d'un plan pédiatrique pour les médicaments ainsi qu'un accord sur l'évaluation pédiatrique. On parle de *Pediatric Study Plan* ou *PSP*.

Ce plan est évalué et un avis est déposé pour une utilisation sur une population pédiatrique. L'évaluation et le suivi des développements des traitements pédiatriques sont effectués par le Secrétariat à La Santé et aux Ressources humaines, en collaboration avec un Comité désigné de la FDA apportant une expertise en pédiatrie, biopharmacologie, statistique, chimie, réglementaire, éthique liée à l'enfant ainsi qu'une expertise appropriée au produit évalué.

Ensembles, le Comité et le Secrétariat évaluent et examinent les demandes d'autorisation d'utilisation des médicaments pour les populations pédiatriques et accordent l'approbation,

le report pour la réalisation de l'étude chez des patients pédiatriques ou une dérogation si le médicament ne convient pas aux enfants ou que ses effets sont similaires chez l'adulte et l'enfant. L'obtention, le report ou la dérogation du PREA doit avoir été accordé avant la soumission d'AMM à la FDA. (9)

En outre, le PREA souligne la nécessité d'une diffusion publique transparente des données pédiatriques obtenues à partir de nouveaux produits ou de médicaments commercialisés destinés à être utilisés par des adultes. Il est également du devoir du Secrétariat d'effectuer des enquêtes et des examens périodiques, d'analyser des données et d'établir des bilans statistiques sur les études pédiatriques en termes de nombre d'évaluations, d'autorisations, de dérogations et de reports, de plans et calendriers pédiatriques, de formulations, de changements de labellisation et de recommandations, et de les signaler au Comité. (3)

La procédure de revue du PSP est résumée dans la Figure 2

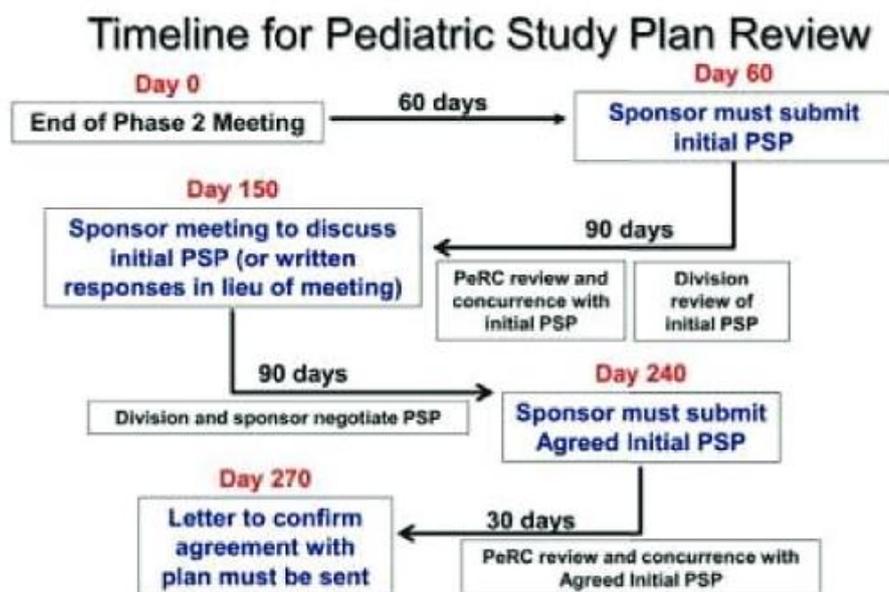


Figure 2 : Procédure de revue du PSP²

2. Le BPCA

Le BPCA est une législation facultative, elle énonce des mesures supplémentaires concernant la recherche clinique en pédiatrie. Il a pour but de faciliter les procédures de traitement et validation des différents dossiers pédiatriques des médicaments.

² Source: Global Pediatric Drug Development. Mette Due Theilade Thomsen, PhD

En outre, le BPCA requiert d'ajouter à chaque dossier d'AMM envoyé à la FDA un dossier pédiatrique du produit évalué. Il propose également la mise en place d'une liste des médicaments déjà autorisés sur le marché nécessitant une évaluation pédiatrique

Les industriels se conformant à la procédure se voient récompensés par une prolongation de 6 mois de l'exclusivité sur le marché du traitement.

La procédure est la suivante :

- L'industriel reçoit une demande écrite de la FDA, la *Written Request* (WR), expliquant la stratégie à adopter pour mener l'étude pédiatrique
- Si la demande de la FDA est acceptée, l'accord devient officiel et l'industriel s'engage alors à respecter l'investigation pédiatrique telle que la FDA l'a exigée
- L'exclusivité pédiatrique sera alors accordée pour le produit

Contrairement à l'Union Européenne, aux États-Unis toute législation a une durée limitée. Si elle expire, elle doit à nouveau faire l'objet d'une autorisation par le Congrès américain(9).

Cependant le PREA et le BPCA ont été rendus, depuis 2012, permanent suite à l'instauration du *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA)

La Figure 3 ci-dessous résume l'historique des réglementations liées à la pédiatrie entre Europe et aux États Unis.

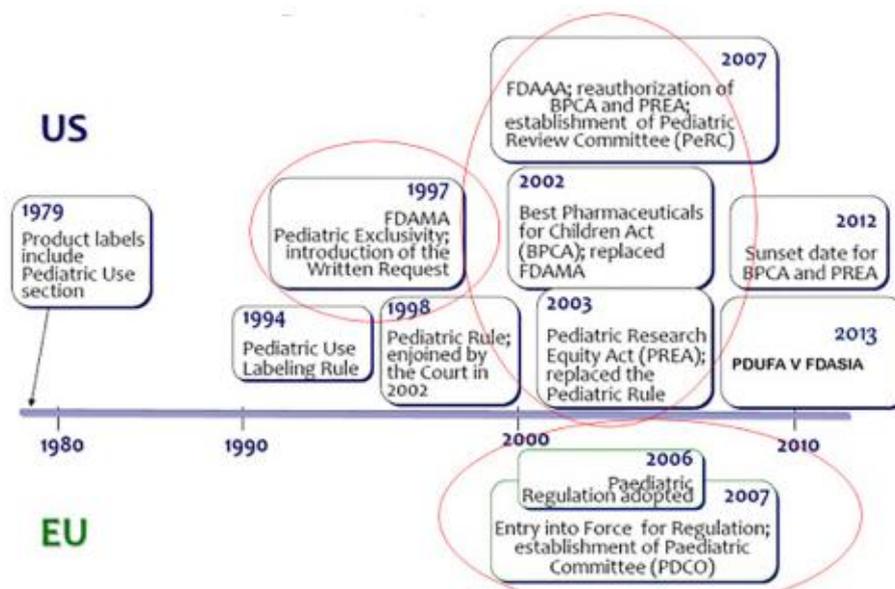


Figure 3 : Historique de la législation pédiatrique entre Europe et aux États Unis³

³ Source : Global Pediatric Drug Development. Mette Due Theilade Thomsen, PhD. *Current Therapeutic Research*, Volume 90, 2019, Pages 135-142

D. Règlementation Pédiatrique dans les autres régions du monde

Seuls l'Union Européenne et les Etats-Unis ont mis en place une législation complète de la recherche en pédiatrie.

On peut cependant retrouver quelques dispositions dans les autres régions du monde favorisant le développement de la recherche dans le secteur de la pédiatrie, par exemple (10) :

- Au Canada, une extension de protection des données de 6 mois est accordée aux industries s'impliquant dans le développement de traitements à indication pédiatrique,
- Au Japon, les projets destinés à une population pédiatriques ont la priorité pour recevoir des avis scientifiques par l'Agence des produits pharmaceutiques et des dispositifs médicaux, l'organisation gouvernementale de santé locale,
- En Suisse, un certificat de protection supplémentaire pédiatrique peut accorder une extension de 6 mois du brevet à des traitements brevetés pour lesquels des études pédiatriques sont ou ont été menées. De plus, une nouvelle législation est entrée en vigueur le 1^{er} Janvier 2019 exigeant aux sponsors soumettant une demande d'autorisation de mise sur le marché d'avoir un PIP validée au préalable

Aujourd'hui, et grâce à l'application des réglementations expliquées ci-dessus le développement d'un médicament doit forcément prendre en compte un usage pour une population pédiatrique. Ce système permet donc d'aligner le développement du médicament pédiatrique avec celui destiné aux adultes et donc favoriser le nombre de traitements à usage pédiatrique. Cependant, la recherche clinique pédiatrique n'en reste pas moins difficile à réaliser et présente un plus grand challenge que celle destinée à la population adulte.

III. Challenges de la recherche en Pédiatrie

S'il existe une telle disparité entre les études cliniques menées sur les adultes et celles sur les enfants, cela est dû au fait que le développement d'une étude clinique pédiatrique est bien plus complexe qu'une étude menée sur une population adulte. Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lorsque l'on souhaite développer un essai pédiatrique :

- Un poids économique désavantageux
- Un médicament qui se doit d'être adapté aux enfants
- L'éthique concernant l'utilisation d'enfants pour la recherche
- Les obligations légales
- Une conception d'étude plus complexe

A. Un poids économique désavantageux

Développer un médicament est une tâche longue et devenant de plus en plus coûteuse avec des procédés fastidieux et un faible taux de réussite. Cela est d'autant plus compliqué pour la recherche clinique pédiatrique étant donné que cette dernière n'est pas réellement rentable par rapport à l'investissement qu'elle demande (1) . Cela peut s'expliquer par le fait que :

- Le nombre de patients est moins important et qu'il nécessite une structuration en sous-groupes présentant chacun leurs contraintes et que chaque sous-groupe représente une faible part sur le marché(3),
- Les infrastructures concernant les essais cliniques pédiatriques sont sous-développées, il est donc plus difficile, fastidieux et coûteux de trouver des pédiatres, des sites investigateurs, laboratoires centralisés ou des CROs avec une expertise dans les essais pédiatriques,
- La nécessité d'avoir une formulation du médicament en adéquation avec l'âge des patients, ce qui demande ainsi plus de temps au développement et impacte le ratio coût/bénéfice du médicament,
- Les risques chez les enfants peuvent être plus grands que chez les adultes, avec notamment des effets indésirables graves imprévisibles ou des effets sur le long terme pouvant être dissuasifs pour l'implication des différents acteurs de l'essai.

B. Un médicament devant être façonné pour les enfants

Encore aujourd'hui, les enfants reçoivent des médicaments dits « off-label », c'est-à-dire, des médicaments n'ayant pas reçu l'autorisation de mise sur le marché pour cette population, et cela même s'il a été prouvé que les enfants ne réagissent pas de la même façon en matière de sécurité et d'efficacité. (11)

Cette utilisation peut s'expliquer par le fait que suite à l'évolution de la législation concernant l'utilisation des médicaments sur les mineurs, encore un nombre important de médicaments ne proposent aucune information sur une labellisation pour les populations pédiatriques(12).

Il y a donc un réel besoin de développer des traitements spécifiques aux enfants. Cependant un tel développement présente beaucoup d'exigence et il faut prendre en considération les points suivants :(13)

- L'âge minimal d'utilisation du traitement, en tenant en compte du développement physiologique des enfants par groupes ciblés,
- La maladie que l'on souhaite traiter et les symptômes des enfants atteints,
- Les activités liées à l'âge de l'enfant,
- La posologie, la fréquence, la voie et la durée d'administration du traitement,
- Le contexte dans lequel le traitement est utilisé (hôpital, maison...)

1. La qualité du traitement

Etant donné que les enfants sont potentiellement plus sensibles à la composition d'un médicament et son principe actif, il est capital d'utiliser des molécules qui ont pu être caractérisées. Une attention particulière est apportée quant à l'utilisation de molécules potentiellement dangereuses utilisées pour les médicaments et dont on pourrait retrouver des résidus dans la forme finale du médicament(14).

De plus, si le traitement vise à être testé sur des nouveau-nés, des nourrissons ou des jeunes enfants, il est nécessaire au préalable d'effectuer des études précliniques sur des jeunes animaux pour déterminer une éventuelle toxicité sur le court et le long terme (3), rallongeant ainsi la durée de développement du médicament.

2. La composition du médicament et des excipients adaptés aux enfants

Le choix des excipients pour les médicaments à usage pédiatrique doit se faire en fonction de plusieurs facteurs : l'âge des groupes ciblés par le traitement, la voie d'administration, la fréquence d'administration, la durée d'administration, le dosage du traitement...

Etant donné que les données de sécurité sur les enfants concernant les excipients sont faibles voire inexistantes, il faut veiller à utiliser le minimum d'excipients possible. Par exemple, les colorants et agents conservateurs ont souvent un potentiel toxique ou allergique pour les enfants et doivent être évités au maximum(3). Cela peut cependant avoir un impact sur la compliance du traitement car l'enfant accordera plus d'importance à ce genre de paramètre (couleur, forme, goûts) et pourrait refuser de prendre le traitement si ces derniers ne lui conviennent pas, etc...

3. L'adaptation des voies d'administration en fonction de l'âge est également nécessaire

Il est nécessaire, afin d'avoir une bonne compliance du traitement, d'adapter la forme pharmaceutique du traitement. Il n'est en effet pas possible pour des nouveau nés ou nourrissons de prendre des traitements par capsule par exemple. Le médicament est alors développé en sirop mais le traitement perd alors en pureté et efficacité.

Idéalement, le médicament doit garantir une forme prête à l'emploi, ajustée de manière idéale sur la base de besoin spécifique à l'âge des enfants. De plus, la fréquence de prise du traitement devrait être minimale, favorisant ainsi les formulations à libération prolongée à celles à libération immédiate

Avec les raisons exposées ci-dessus, il sera donc plus complexe de développer un médicament spécifique à la population pédiatrique. Ce procédé sera plus long et plus coûteux et donc moins attrayant pour les industriels.

C. La question de l'éthique et de la protection du patient

L'éthique est toujours un des problèmes majeurs de la recherche clinique, notamment en pédiatrie. Et même si depuis plusieurs années des dispositions ont été prises pour encadrer ce problème, il existe toujours des zones de flous quant à l'implication de l'enfant dans un essai pédiatrique.

Parmi ces disposition, on retrouve notamment le Rapport Belmont intitulé « Principes éthiques et lignes de conduite pour la protection des sujets humains de la recherche »(15).

Ce rapport pose les 3 principes éthiques de base :

- Respect de la personne s'apprêtant à la recherche par son consentement libre et éclairé,
- Calcul bénéfices/risques de la recherche,
- Sélection équitable des sujets de recherche.

Donc si l'on souhaite suivre le rapport Belmont, les enfants ne devraient pas participer à des essais si des sujets moins vulnérables peuvent participer, si cela n'est pas possible, ce sont les sous-groupes d'enfants les moins vulnérables qui doivent participer en premier à l'essai. Il n'est également donc pas éthique de reproduire sur des enfants un essai ayant été effectués sur une population adulte.

Il faut également obtenir le consentement de l'enfant préalablement à sa participation à un essai. Cependant, d'un point de vue juridique, les enfants en dessous de l'âge légal ne peuvent pas exprimer leur consentement seuls, ce sont le ou les parents/représentants légaux qui doivent le donner pour lui, ce qui complique sa participation étant donné que pour certaines familles obtenir le consentement des deux parents peut s'avérer très difficile (parents divorcés, par exemple).

De plus, selon les BPC, les parents doivent recevoir dans un délai suffisant avant le consentement toutes les informations de l'essai : but de l'essai, les risques et bénéfices possibles si l'enfant y participe, randomisation et traitements reçus en aveugle, etc... Ces informations doivent être fournies par des pédiatres ayant de l'expérience en recherche clinique de façon claire et compréhensive pour les parents comme pour les enfants et sans poser quelque pression. Toutefois, la volonté des parents à ce que leur enfant participe à un essai est incertaine et dépend de nombreux facteurs : la stratégie utilisée pour inclure l'enfant, l'âge de l'enfant, la race, le statut socio-économique de la famille, le type d'étude et les risques impliqués, la condition médicale de l'enfant...(16)

Enfin, les enfants ayant la capacité de comprendre la situation dans laquelle ils sont ne doivent pas être mis à l'écart dans le processus. Il faut prendre en compte leur niveau de maturité et délivrer une information adéquate à l'âge de l'enfant et même si la décision revient aux parents/représentants légaux, on ne peut pas passer outre le refus ou la révocation de l'acceptation de l'enfant. Il est donc souhaitable de recueillir également l'assentiment de l'enfant dès que possible.

La question éthique sur l'implication des enfants dans la recherche clinique reste encore aujourd'hui très controversée et les avis face à la participation de ces derniers divergent beaucoup selon le contexte familial et culturel de l'enfant et ces parents.

Ces différentes contraintes auront un impact non négligeable quant à l'approbation des projets par des comités d'éthique et l'inclusion des enfants dans les essais, rendant ainsi les essais pédiatriques moins attrayant pour les industriels.

D. Les complications liées à la législation

Comme vu précédemment, pour qu'un médicament reçoive une autorisation de mise sur le marché, il y a obligation d'établir un PIP/PSP sauf s'il existe une contre-indication pour une population pédiatrique. Le problème avec cette démarche est que développer un tel plan rallonge le processus de mise sur le marché et influe également sur le coût du développement du médicament.

Une des difficultés supplémentaires liées à la législation est que dès que l'enfant suivi dans un essai aura atteint la majorité, il faudra qu'il donne son consentement libre et éclairé. Cependant, et ce malgré la mise en place des différentes directives et principes éthiques, il n'existe pas de définition unique de l'âge légal de consentement : cet âge varie beaucoup entre les pays (18 ans dans la plupart des pays, 14 en Autriche, 15 pour le Danemark, 16 pour l'Angleterre...)(17). Ces divergences légales amènent alors à différentes remarques des divers comités d'éthiques pour les essais internationaux et à une désharmonisation du protocole entre les pays participants.

Ces obligations peuvent rendre ainsi l'approbation des différents comités d'éthiques plus difficile à obtenir pour des essais pédiatriques.

E. Un design d'étude plus complexe à développer

Environ 25 à 40 % des essais pédiatriques n'arrivent pas à produire de résultats concernant la sécurité/l'efficacité de traitements dans l'optique d'obtenir une labellisation pour indication pédiatrique. (18).

Plusieurs facteurs entrent en jeu pour expliquer un taux d'échec si important. D'après *JD Monper et al* (18) ces facteurs sont les suivants :

- Problèmes liés au dosage,
- Différence entre le développement de la maladie chez l'adulte et l'enfant entraînant un mauvais choix de critère d'évaluation,
- La réponse au placebo,
- Design de l'essai non adapté aux enfants.

1. Les problèmes liés aux dosages

Il est capital pour un essai pédiatrique d'identifier la dose optimale à adresser aux enfants, particulièrement si la maladie chez l'enfant évolue différemment de celle chez l'adulte.

Il est possible d'extrapoler les connaissances chez l'adulte concernant le dosage d'un traitement pour établir la dose pédiatrique, mais cette technique reste limitée étant donné que le développement de la maladie chez l'enfant peut fortement varier par rapport à l'adulte. De par cette incertitude, il est peut-être préférable d'établir une fourchette de doses (avec comme dose maximale la dose permettant une exposition au médicament au moins égale à celle permettant une réponse efficace chez l'adulte). Cette fourchette permettra d'obtenir des informations capitales concernant la réponse au traitement chez l'enfant et de déterminer la dose optimale.

Cependant, le nombre d'enfants pouvant participer à un essai est souvent très limité et étudier l'effet de plusieurs doses n'est pas toujours faisable rendant ainsi cette étape plus complexe que chez l'adulte.

2. Le choix du critère d'évaluation

Le second facteur à prendre en compte est le critère d'évaluation principal. Il peut exister des différences concernant le développement de certaines maladies entre l'enfant et l'adulte. En effet, si l'on ne prend pas en compte cette différence dans le design, on peut alors se trouver dans l'incapacité de démontrer l'efficacité du traitement chez les enfants.

Il est donc capital que les connaissances des maladies sur les enfants entrent dans le processus de réflexion lors du développement d'un essai pédiatrique afin de sélectionner un critère d'évaluation principal adapté à la situation(19).

Extrapoler les données existantes de la maladie chez l'adulte est souvent un moyen de déterminer le critère d'évaluation parfait pour un essai pédiatrique. En effet, il a été prouvé que le taux d'échec des essais pédiatriques pour lesquels aucune extrapolation de l'efficacité chez les adultes n'est pas possible était deux fois plus important(20).

3. La réponse au placebo

Les placebos sont utilisés en recherche clinique dans les études en double aveugle comme contrôle pour déterminer l'efficacité d'un traitement : il sera efficace si son efficacité pour traiter la maladie est supérieure à celle du placebo.

Cependant, dans certains cas le placebo peut entrainer un effet psycho-physiologique bénéfique (ou non) pour le patient : on parle d'effet placebo.

Cet effet est d'autant plus accentué chez l'enfant. Effectivement, *Weimer et al.*(21) ont pu conclure après une revue des effets placebos, et comme on peut le constater dans la Figure 4 ci-dessous, que les enfants et adolescents ont un taux de réponse au placebo supérieur aux adultes alors que le mécanisme lié à l'effet est identique

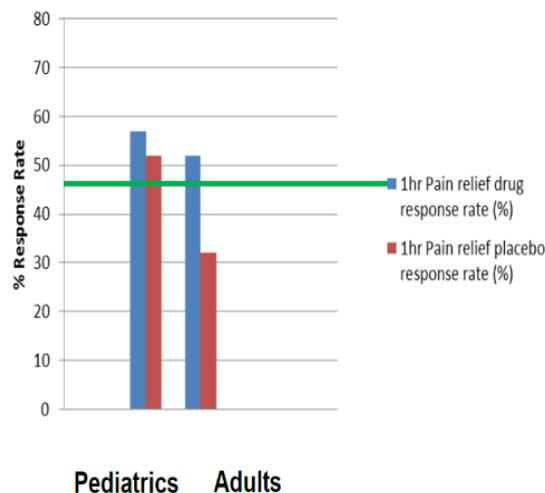


Figure 4 : Comparaison du taux de réponse au traitement/placebo entre enfants et adultes. ⁴

Un essai contrôlé par placebo mené sur une population pédiatrique sera donc plus susceptible de montrer une efficacité du médicament par rapport au placebo qu'un essai sur une population adulte.

Outre son manque d'efficacité chez l'enfant, l'utilisation du placebo dans une recherche pédiatrique présente également des contraintes éthiques. En effet, comme vu précédemment les enfants sont considérés comme une population vulnérable, il n'est donc pas éthique de leur donner un traitement placebo alors qu'un autre traitement efficace existe. On préfère alors utiliser le traitement de référence comme contrôle du médicament à l'étude mais nous aurons moins de significativité au niveau des résultats.

Il est donc capital de prendre en compte ce facteur lorsqu'on le souhaite développer une étude en aveugle impliquant un groupe contrôle. Un exemple d'algorithme pour l'évaluation éthique d'un essai contrôlé par placebo chez des enfants est représenté en Figure 5

⁴ Source: Données tirées de *Review of Migraine Therapeutics in Adolescents: An Example of Failed Pediatric Trials*. HaihaoSun MD, PhD. Figure tirée de *Trial Design Considerations in Developing Pediatric Master Protocols*. Dionna Green MD

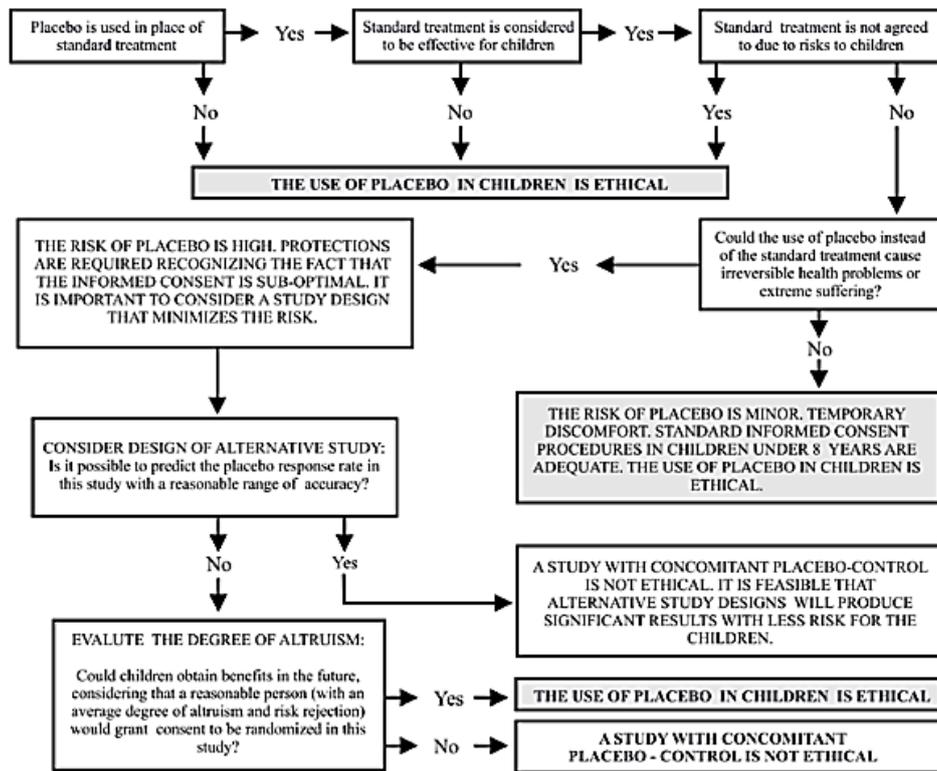


Figure 5 : Algorithme pour l'évaluation éthique d'un essai contrôlé par placebo chez des enfants.⁵

Avec toutes ces contraintes, développer un essai avec placebo pour une population pédiatrique semble être donc plus complexe qu'un essai impliquant des adultes.

4. Des formalités d'essai non adaptées aux enfants

Le développement du design d'un essai et sa planification sont sûrement la phase la plus importante afin d'avoir un essai se déroulant sans aucun problème et rapidement. Par conséquent, il est nécessaire d'avoir un travail constant de préparation, une réflexion logique et une considération des risques et complications possibles, d'autant plus chez les enfants où les facteurs sensibles à prendre en compte sont généralement de plus en plus difficiles à résoudre que pour les essais chez les adultes.(3)

Parmi ces facteurs, on peut regarder par exemple :

➤ **Le nombre limité de patients :**

Face au nombre relativement faible de patients pédiatriques, certains designs d'étude utilisés chez l'adulte ne sont pas applicables chez l'enfant.

⁵ Source : The Ethical Use in Pediatric Research. Rita A.Gómez-Díaz et al.

➤ **La perspective du patient :**

Pour réussir un essai clinique, il est essentiel de concevoir une étude qui prenne bien en compte les besoins et la perspective du patient comme :

- La douleur ou l'inconfort possible provoqué par certaines procédures invasives ou par des interventions pendant une situation particulièrement difficile pour le patient,
- La durée des évaluations et entretiens, le nombre de visites, la durée de l'étude et la fréquence de consommation de drogue.

➤ **Les outils d'évaluation qualitatifs et quantitatifs disponibles :**

Tous les outils d'évaluation ne sont pas adaptés à une population pédiatrique. Ce manque d'outil peut avoir un impact non négligeable sur les critères d'évaluation d'un essai, des échelles de mesure des paramètres psychophysiques ou l'évaluation des effets indésirables. Il est donc capital d'utiliser des échelles et outils validés sur une population pédiatrique pour garantir une collecte des données de qualité. L'absence de tel outil ne permettrait pas de répondre à certains objectifs, invalidant ainsi l'étude.

➤ **Les échantillons biologiques :**

Il est parfois nécessaire d'effectuer des prélèvements biologiques sur les patients afin d'obtenir des données cruciales pour l'essai. Cependant, il n'est pas possible de prélever la même quantité de sang chez l'adulte et chez l'enfant. Les prélèvements sanguins d'un individu dépendent de son poids ne doivent pas dépasser une certaine quantité : 3 % du volume total de sang au cours d'une période de 4 semaines ou 1% prélevé à un moment donné. (22). Le tableau de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne se situe en annexe I.

Ces considérations doivent être soigneusement mises en œuvre lors de la conception de l'essai, car cela peut constituer un motif de rejet par le comité d'éthique qui évalue la soumission réglementaire de l'étude.

IV. Impact et Limites de l'évolution de la législation sur les essais pédiatriques

Que ce soit aux Etats-Unis, en Europe ou dans d'autres pays, l'évolution de la législation a une forte influence sur le développement des essais pédiatriques et de plus en plus de PIP/PSP sont approuvés chaque année.

Pour évaluer l'impact de ces changements, il est intéressant d'observer l'évolution du nombre d'essais cliniques et d'approbation de traitement à usage pédiatrique au cours des années depuis l'implémentation des différentes lois en Europe et aux Etats Unis

A. Impact du PREA et du BPCA aux Etats Unis

Le PREA et le BPCA ont eu une influence importante sur le développement de la recherche en pédiatrie. Leur impact peut s'évaluer directement ou indirectement. Si l'on observe le nombre de demandes de nouvelles indications pour des médicaments déjà approuvés sur la période de 1998 à 2011, on dénombre 1742 nouvelles approbations dont 982 approbations de suppléments d'efficacité pour des médicaments. Les suppléments d'efficacité sont classés de la façon suivante (23) :

- Type N : Demande complète pour nouvel indication
- SE1 : Modification d'indication ou nouvelle indication
- SE2 : Nouvelle posologie
- SE3 : Nouvelle voie d'administration
- SE4 : Comparaison d'efficacité
- SE5 : Modification de la population de patients
- SE6 : Modifier le système de vente du médicament (de prescription à vente libre)
- SE7 : Complément d'approbation
- SE8 : Ajout d'informations pertinentes.

Parmi les 982 approbations de supplément d'efficacité on compte 8,9% de demande de type N, 64,5% de type SE1 et 26,7% de type SE5 et ces dernières sont essentiellement des approbations pour les populations pédiatriques.

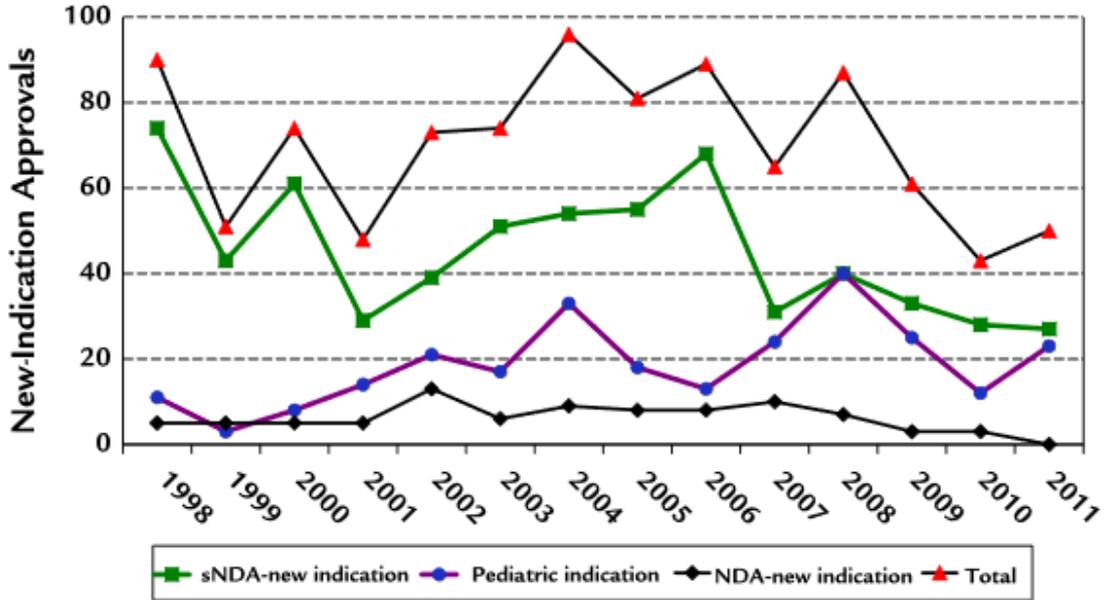


Figure 6: Evolution du nombre approbations pour nouvelle indication de 1998 à 2011⁶

Si l'on observe la Figure 6 en parallèle avec l'évolution de la législation aux Etats Unis (voir Figure 3), on peut voir que les approbations d'indication pédiatrique ont augmenté depuis 1998 avec 2 pics d'approbation en 2004 et 2008 correspondant aux années suivant la mise en place du PREA et du FDAAA.

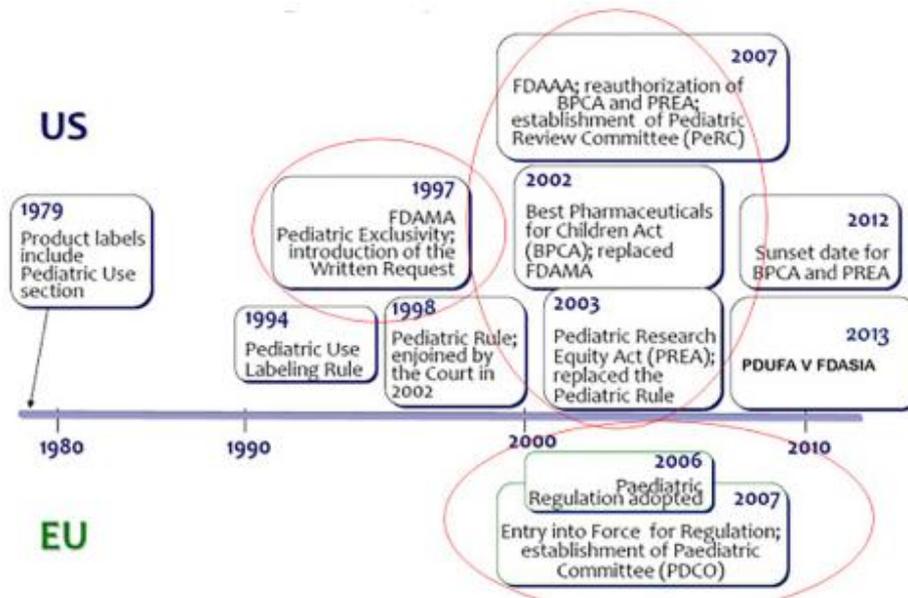


Figure 3 : Historique de la législation pédiatrique entre Europe et aux Etats Unis⁷ *

* La figure 3 a été rajoutée à la suite de cette analyse pour faciliter la lecture de l'analyse.

⁶ Source: Innovating by Developing New Uses of Already-Approved Drugs: Trends in the Marketing Approval of Supplemental Indications. Joseph A. Di Masi, PhD. *Clinical Therapeutics/Volume 35, Number 6, 2013*

⁷ Source : Global Pediatric Drug Development. Mette Due Theilade Thomsen, PhD. *Current Therapeutic Research, Volume 90, 2019, Pages 135-142*

De même si l'on observe la variabilité du nombre d'essais cliniques en Figure 7 on peut constater que les plus grandes variabilités sont corrélées avec les évolutions de la législation.

La première période de 1997 à 2000 présente une augmentation de 34% d'essais reflétant les prémises de la réglementation pédiatrique suite à l'instauration du FDAMA et du *Pediatric Rule* (Voir Figure 3). La période suivante, de 2001 à 2004, enregistre une baisse de 22 % d'essais correspondant à la période où le BPCA et le PREA étaient contestés devant les tribunaux. La période de 2004 à 2007 reflète quant à elle l'impact qu'ont pu avoir le PREA et le BPCA sur le développement des essais pédiatriques avec la hausse la plus importante de ces dernières années avec 37 % d'augmentation. La stagnation observée de 2007 à 2010 s'explique avec le contexte économique de l'époque(24) alors que la nouvelle hausse de 35% elle indique une amélioration du climat économique mais également à l'instauration du PDUFA.

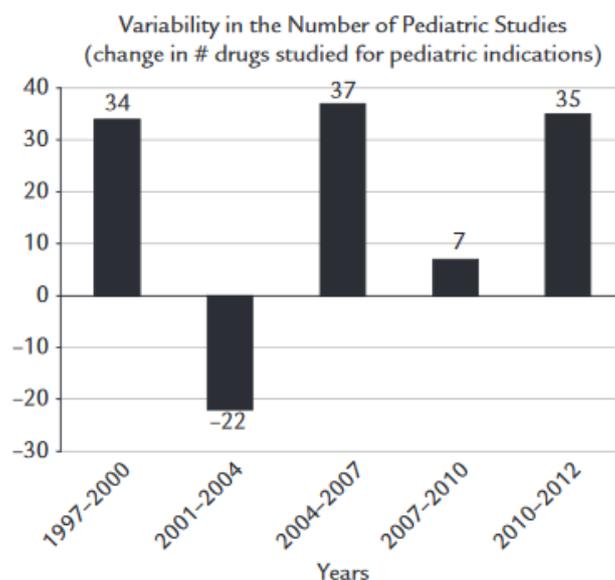


Figure 7: Variabilité du nombre d'essais pédiatriques en fonction des années⁸

D'autres améliorations peuvent être observées suite à l'implémentation du BPCA et du PREA, comme par exemple l'évolution du taux de molécules brevetées pour un usage pédiatrique de 20% en 1999 à 41% en 2009 (25) ou le nombre de médicament utilisés sans autorisation pour usage pédiatrique qui passe ,de 80 à 50% ces 15 dernières années (26).

⁸ Source : The Pediatric Studies Initiative: After 15 Years Have We Reached the Limits of the Law? Christopher-Paule Milne, MPH,JD and Jonathan Davis, MD. Clinical Therapeutics/Volume 36, Number 2, 2014

Enfin, si l'on s'intéresse aux délais de la phase d'approbation pour les indications nouvelles et originales (Figure 8), on peut observer que les délais d'approbation pour une indication pédiatriques sont plus bas par rapport aux autres approbations. On enregistre en effet un délai moyen de 10,8 mois pour une approbation pour indication pédiatrique en moyenne entre 1998 et 2011(24). Cela peut s'expliquer par le fait que la FDA ait mis en place un Comité spécifique aux essais cliniques permettant de réduire les délais d'obtention.

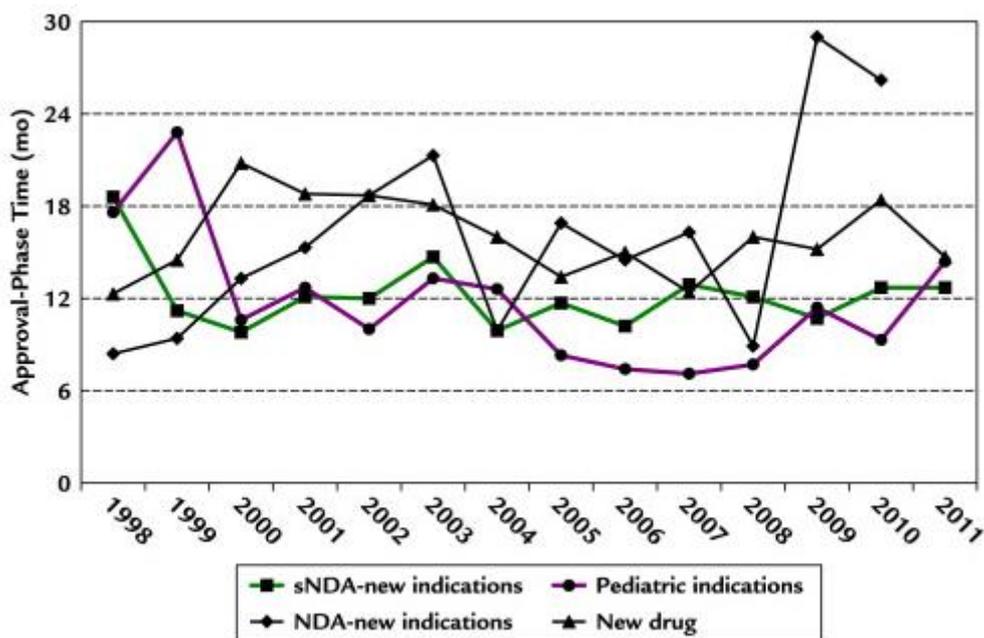


Figure 8: Variation du délai d'approbation aux USA en fonction des années.⁹

Ces résultats encourageants doivent cependant être relativisés, étant donné que la plupart des approbations pour la population pédiatrique correspondent à des traitements déjà autorisés pour une population adulte. Il se pourrait que le nombre d'approbations pour les essais pédiatriques diminue d'ici quelques années étant donné que de moins en moins d'anciens traitements restent à être étudiés sur des enfants.

B. L'impact du PIP et du PDCO en Europe

Cela fait 12 ans que la nouvelle réglementation concernant la recherche pédiatrique a été instaurée. Le but de cette nouvelle disposition était de favoriser le développement des

⁹ Source : Innovating by Developing New Uses of Already-Approved Drugs: Trends in the Marketing Approval of Supplemental Indications. Joseph A. Di Masi, PhD. *Clinical Therapeutics/Volume 35, Number 6, 2013*

essais destinés aux enfants et de pouvoir maximiser les données collectées sur les traitements disponibles pour la population pédiatrique

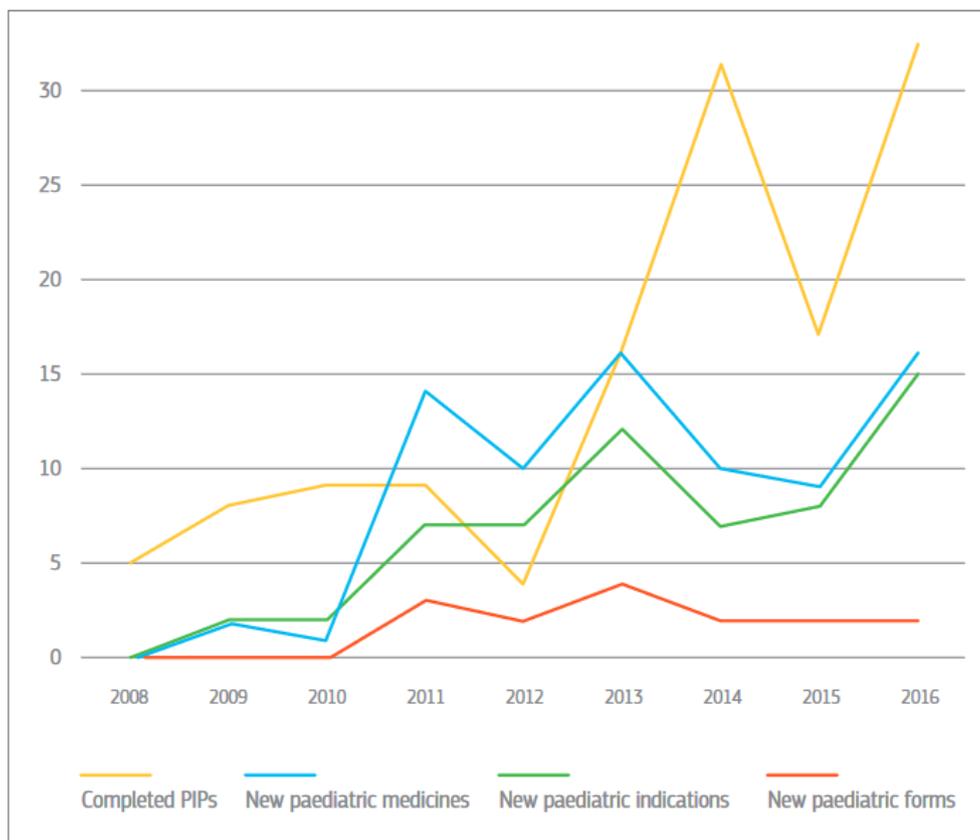
Entre Janvier 2007 et Décembre 2016, 267 nouveaux médicaments avec une indication pédiatriques et 43 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées aux enfants ont été autorisés dans l'Union Européenne (27). D'après *Paolo A. Tomasi et al* (27), le nombre d'autorisation pour indication pédiatrique accordée à des médicaments déjà autorisés est passé de 30 (sur 217 autorisations totales) pour la période 2004-2006 à 74 (sur 295 autorisations totales) pour la période 2014-2016, soit une augmentation de 147% du nombre de nouvelle indication pour enfants en 10 ans.

Pour évaluer l'impact sur le temps, il est intéressant d'analyser le nombre de nouvelles indications pour la population pédiatrique avant et après l'implémentation de la Réglementation pédiatrique Européenne.

On peut observer que depuis l'implémentation de la réglementation :

- Au niveau des nouveaux traitements (courbe bleue), le nombre d'autorisation était de 1* pour l'année de 2010 contre 16* en 2016, avec un cumul de 77* autorisations depuis 2008 (Tableau 1),
- Au niveau des nouvelles indications (courbe verte), le nombre d'autorisation pour nouvelle indication est passé de 2* en 2010 à 15* en 2016 avec un cumul de 60 autorisations depuis 2008 (Tableau 1),
- Au niveau des nouvelles formes pédiatriques (courbe orange), 20 d'autorisation de nouvelles formes ont été accordées de depuis 2008.

* : Ces valeurs sont des estimations par rapport à l'échelle du graphique.



Source: EMA databases (only centrally authorised medicinal products).

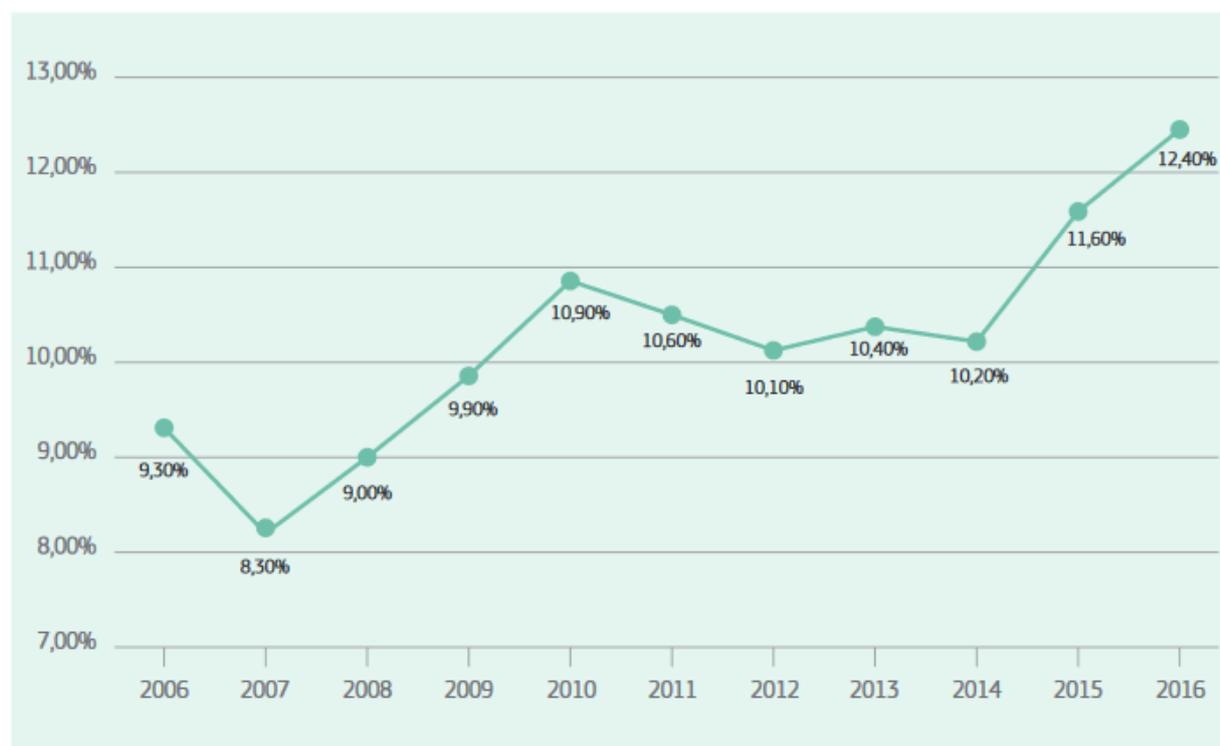
Figure 9: Evolution des traitements destinés aux enfants depuis l'implémentation de la Règlementation Pédiatrique¹⁰

Indication\Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Cumul du nombre d'autorisation de nouveau traitement pédiatrique*	0	2	3	17	27	43	53	61	77
Cumul du nombre d'autorisation de nouvelle indication pédiatrique*	0	2	4	11	18	30	37	45	60
Cumul du nombre d'autorisation de nouvelle forme pédiatrique*	0	0	0	4	7	11	14	17	20
Cumul du nombre de PIP complété*	5	13	22	31	35	55	86	103	136

Tableau 1 : Cumul des résultats de la Figure 9 depuis 2008. *: Ces valeurs sont des estimations par rapport à l'échelle du graphique

¹⁰ Source : Rapport de l'état de la Médecine Pédiatrique en Union Européenne après les 10 ans de l'instauration de la Règlementation Pédiatrique Européenne. [Lien](#) (consulté le 04 Septembre 2019)

Si l'on met en relation l'évolution des nouvelles autorisations ci-dessus avec le nombre de PIP complétés, on peut en conclure que l'obligation de développer un plan d'investigation pédiatrique imposée par la nouvelle réglementation a permis de développer le nombre d'autorisations pour des traitements destinés aux enfants. Cependant, et aux vue du nombre de PIPs complétés et d'autorisations obtenues pour l'année 2014, il n'a pas été le facteur principal de développement. Son impact en reste donc assez mineur.



Source: EudraCT database

Figure 10: Evolution du nombre d'essais cliniques incluant des enfants de 0 à 18 depuis 2006¹¹

De même si l'on observe l'évolution du nombre d'essai pédiatriques depuis 2006, on note que ceux incluant des mineurs de 0 à 18 ans est passé de 8,30 % à 12,40 % en 2016. De plus, l'approbation de la réglementation Pédiatrique a permis de développer la recherche sur les sous-populations d'enfants les plus négligées auparavant (Les enfants prématurés par exemple)(28).

En général, l'implémentation de la réglementation pédiatrique a permis d'obtenir plus d'informations des effets sur la population pédiatrique des médicaments déjà autorisés. La

¹¹ Source : Rapport de l'état de la Médecine Pédiatrique en Union Européenne après les 10 ans de l'instauration de la Règlementation Pédiatrique Européenne. [Lien](#) (consulté le 04 Septembre 2019)

Figure 11 rassemble l'ensemble des changements d'information concernant la population pédiatrique dans les résumés des caractéristiques produits (RCP) de médicaments autorisés avant et après l'entrée en vigueur de la Règlementation pédiatrique :

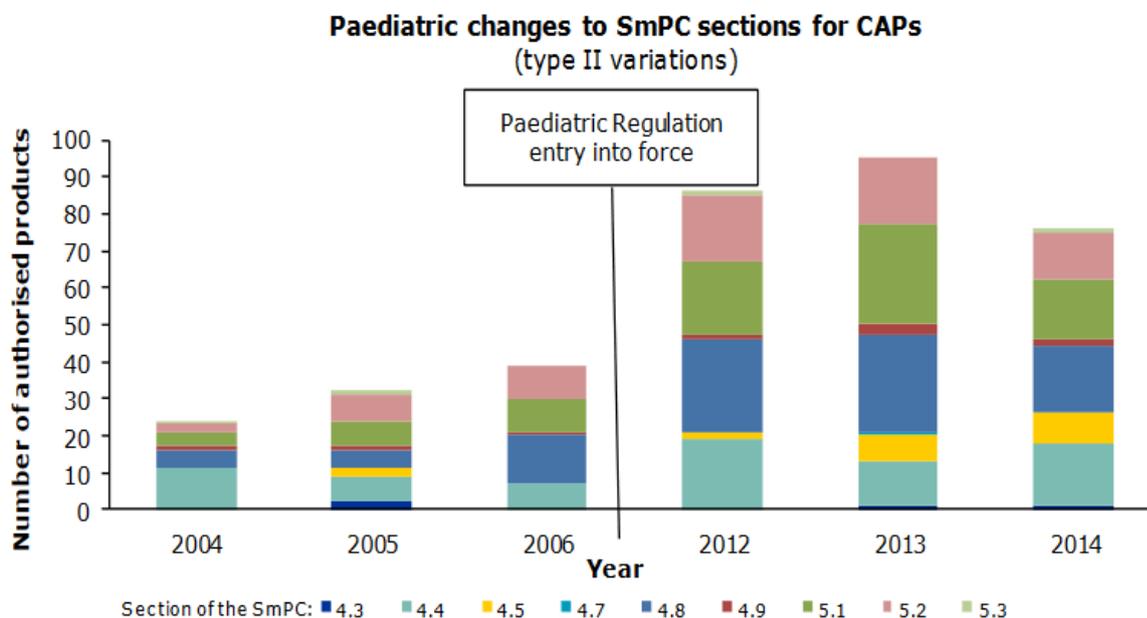


Figure 11: Récapitulatif de l'ensemble des changements d'informations pour la population pédiatrique du RCP des médicaments autorisés avant et après la réglementation pédiatrique¹²

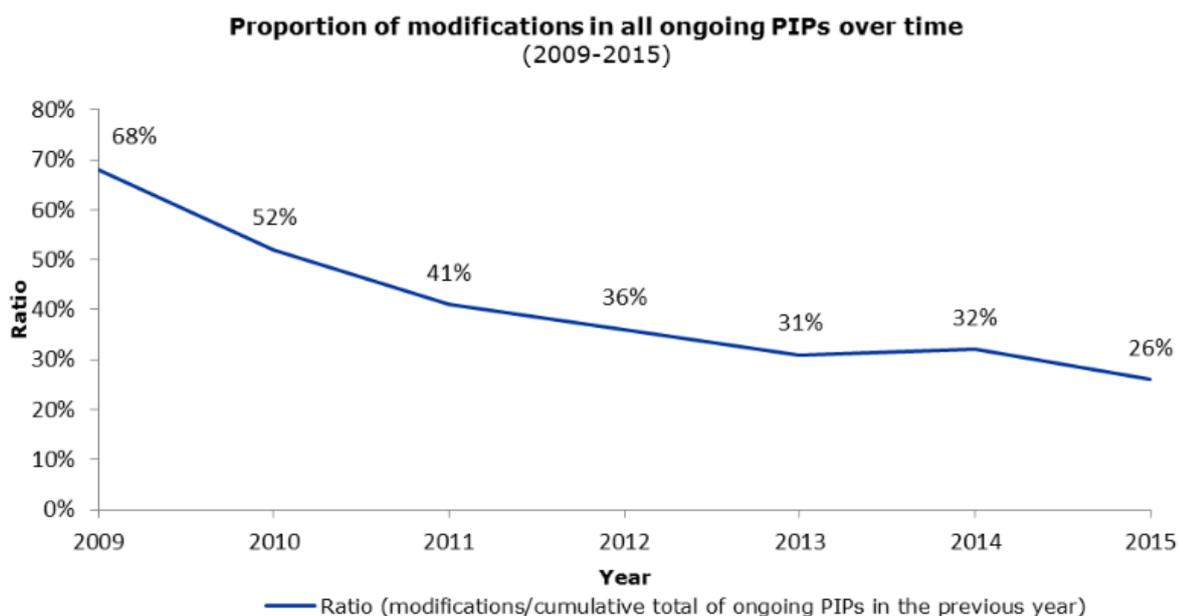
Légende :

- 4.3 : Contre-indication
- 4.4 : Mises en garde et précautions d'emploi
- 4.5 : Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.7 : Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines
- 4.8 : Effets indésirables
- 4.9 : Surdose
- 5.1 : Propriétés Pharmacodynamiques
- 5.2 : Propriétés Pharmacocinétiques
- 5.3 : Données précliniques de sécurité

¹² Source : Rapport des 10 ans de la Commission Européenne. [Lien](#)

On peut observer qu'entre les périodes 2004-2006 et 2012-2014, les connaissances concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments sur les enfants se sont développées. En effet le nombre de changements concernant les propriétés pharmacodynamiques est passé de 20 à 63, de 23 à 69 pour les effets indésirables ainsi que de 25 à 48 pour les précautions d'emplois. (29)

La découverte de ces connaissances a permis également de mieux concevoir les plans d'investigation pédiatriques. En effet, même s'il a été validé, un PIP peut être modifié si le promoteur rencontre des difficultés à l'implémenter ou si le plan est irréalisable ou inapproprié. Au fil des années, comme le nombre de PIP a augmenté, le nombre de modifications a par conséquent augmenté aussi. Cependant si l'on regarde le ratio des modifications sur les PIPs par rapport au nombre de PIPs approuvés, ce dernier baisse d'année en année (Figure 12). En effet le taux de modifications était de 68% en 2009 et chute à 26% en 2015.



Source: EMA database (PedRA).

Figure 12: Evolution du Ratio de modification des PIPs par rapports aux PIPs approuvés l'année d'avant de 2009 à 2015.¹³

On peut traduire cela par le fait que les industries et centres de recherche se sont améliorés au fil des années quant à la conception et l'exécution des PIPs reflétant une connaissance approfondie des essais pédiatriques et de leur réalisation.

¹³ Source : Rapport des 10 ans de la Commission Européenne.

Dans l'ensemble, la Règlementation Pédiatrique a stimulé la recherche dans ce domaine. Il est toutefois reconnu que ces recherches sont axées sur le développement de produits. Pour certaines maladies ou domaines thérapeutiques, une bonne compréhension de la maladie sous-jacente fait toujours défaut. Des recherches fondamentales supplémentaires sur les maladies elles-mêmes seraient donc bénéfiques pour permettre à orienter le développement de produits appropriés. Cela ne peut être garanti par la réglementation, mais nécessite des efforts supplémentaires et un financement de sources publiques et privées.

C. Les limites de ce système

Ce système de récompense avec la réglementation qui exige un développement de recherche sur la population pédiatrique contre des extensions de brevetage s'est montré efficace au vue des résultats ci-dessus. Seulement ce dernier seul ne peut pas combler toutes les lacunes de la recherche pédiatrique actuelle.

La première limite correspond aux lois elles-mêmes : elles ne s'appliquent qu'aux pays les ayant approuvées. L'hétérogénéité concernant les mises en œuvre légale pour encadrer la recherche en pédiatrie creuse un fossé entre les précurseurs (USA et Europe) et les autres pays. Si l'on regarde le nombre de nouveaux médicaments à usage pédiatrique ou les nouvelles indications pédiatriques dans différents pays (Tableau 2), ce fossé se dessine clairement.

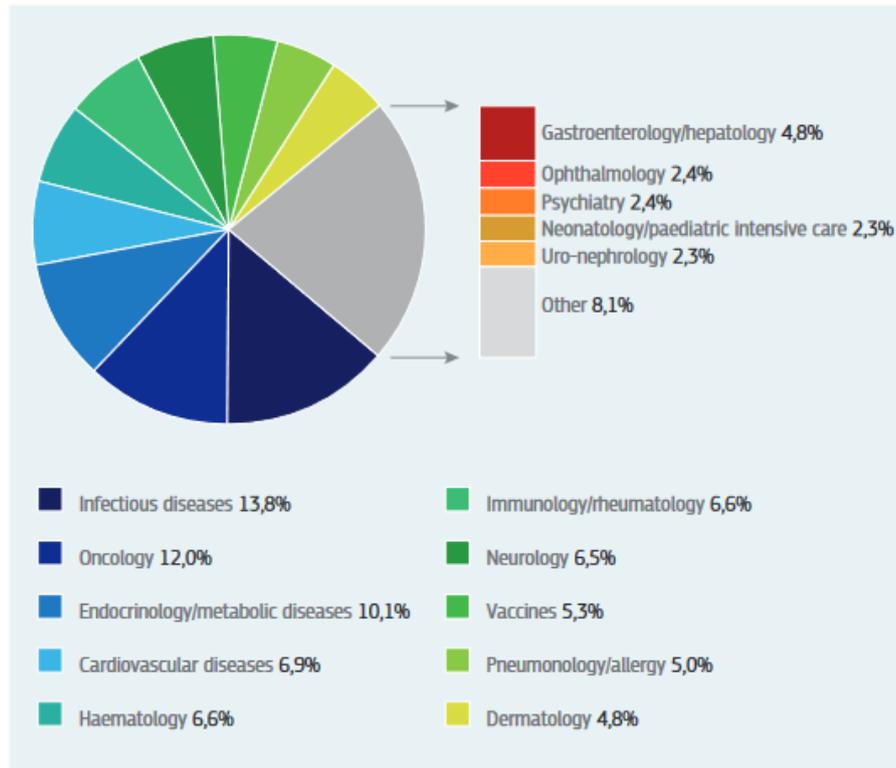
Region	EU*	US	Japan	Canada
New paediatric medicines	80	76	12	38
New paediatric indications	141	173	38	107
Total	221	249	50	145

Note: The data provided by other regions included medicines that are not subjected to the obligations of the Paediatric Regulation. For the purposes of this analysis these medicines were excluded (e.g. generics, hybrid medicines, biosimilars etc.). * EU data include centrally authorised products and national/DCP/MRP products.
Source: EMA database (SIAMED), NCA questionnaire.

Tableau 2 : Nouveaux médicaments à usage pédiatrique et nouvelles pédiatriques par régions (entre 2007 et 2015)

Il y a une nécessité d'harmoniser les procédures et réglementations sur la recherche en pédiatrie entre les régions.

De même, le développement des traitements à usage pédiatrique est inégal entre les différentes aires thérapeutiques. La Figure 13 représente les proportions des PIPs de chaque aire thérapeutique.



Source: EMA database (PedRA)

Figure 13 : Proportion des PIPs de chaque aire thérapeutique

Cet écart peut s'expliquer par le fait que les connaissances de certaines maladies ou aires thérapeutiques sont encore limitées. Il y a donc nécessité d'effectuer des recherches supplémentaires afin de permettre un développement de traitement approprié. Cela ne peut pas être garanti par la réglementation et dépend essentiellement de l'investissement financier dans la recherche des secteurs privés et publics.

L'impact qu'a eu l'évolution de la réglementation a également été peu influant sur le développement des maladies orphelines ne touchant qu'aux enfants. La Figure 14 représente la proportion de nouvelle désignation des médicaments orphelins et les autorisations de mise sur le marché par an et par catégorie d'âge. On peut clairement observer que le nombre total des nouvelles désignations et autorisations de mise sur le marché concernant uniquement les enfants est dérisoire par rapport à celui impliquant des adultes. Si de nouvelles désignations et autorisations ont été accordées chez l'enfant, cela est principalement dû au développement du traitement chez l'adulte en parallèle ou au préalable.

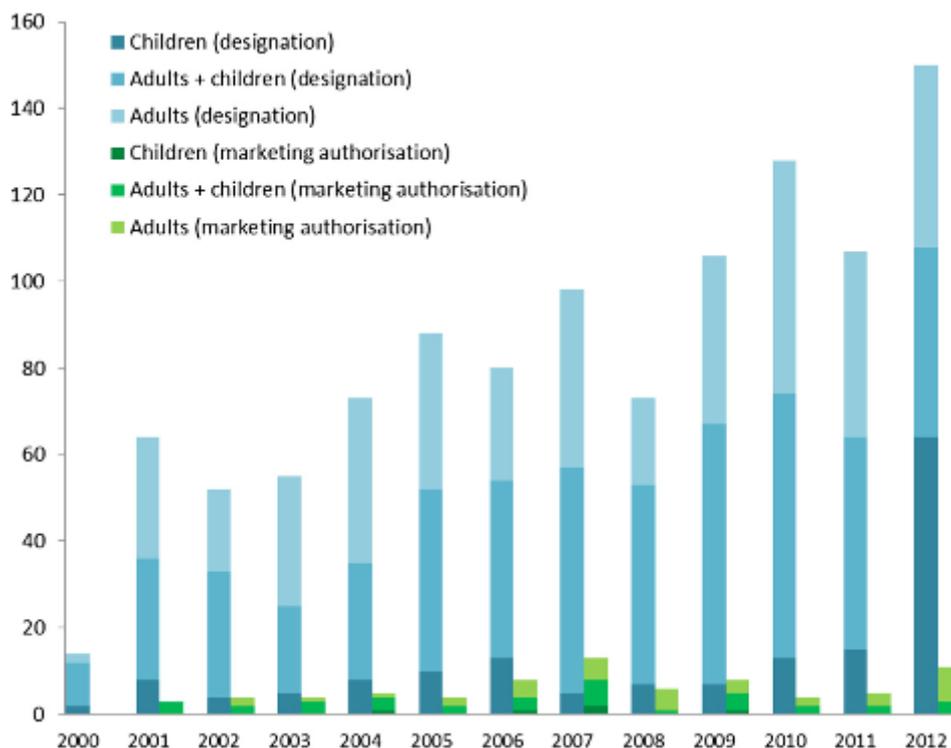


Figure 14: proportion de nouvelle désignation des médicaments orphelins et les autorisations de mise sur le marché par an et par catégorie d'âge.

Les maladies ne touchant que les enfants sont donc délaissées par ce système, et nécessitent également plus de recherches approfondies.

Enfin, le mode de développement des produits pharmaceutiques est susceptible d'évoluer avec le temps en fonction des progrès scientifiques et technologiques, et de l'évolution des modèles commerciaux. En effet, de plus en plus de médicaments personnalisés visant à être optimisés pour chaque individu sont développés (on parle de médecine personnalisée) mais également l'arrivée sur le marché de thérapies par le biais de dispositifs médicaux pour le patient vient compléter cette offre. Bien que ces exemples de développement semblent compatibles avec les procédures introduites par le règlement, ils peuvent influencer sur la manière dont les entreprises vont décider des priorités d'investissement et concevoir des essais cliniques. À court terme, il est peu probable que ces tendances affectent le règlement, car le nombre de nouveaux médicaments en phase de développement avancé est très important, et l'on prévoit que 45 nouvelles substances actives soient lancées par an jusqu'en 2021 (28).

De plus, le processus PIP devra fournir cette flexibilité nécessaire pour s'adapter à ces tendances, tout en garantissant que les enfants bénéficient pleinement de ces concepts émergents tels que la médecine personnalisée.

A un niveau plus relatif, il convient également de prendre en compte le fait que la réglementation suppose un investissement important en ressources non seulement de l'EMA, mais aussi des États membres, en nommant des membres au PDCO et en contribuant à l'évaluation des plans d'investigation pédiatrique ou des résultats des essais pédiatriques soumis par les entreprises.

La réglementation stipule que les demandeurs peuvent bénéficier de ces procédures sans frais, ce qui fait partie des mesures incitatives permettant le développement de la pédiatrie. Bien qu'il n'y ait aucune preuve que l'absence de frais ait eu jusqu'à présent un impact négatif sur la qualité de l'évaluation, l'impact à long terme sur le bon fonctionnement du système est encore inconnu. Dans son évaluation en cours du système de redevances de l'EMA, la Commission vérifiera également les coûts liés à l'évaluation du PIP(28).

V. Conclusion

La recherche clinique en pédiatrie s'est fortement développée ces dernières années. Une prise de conscience des professionnels de santé de ce secteur ainsi que la mise en place de réglementations récompensant les conceptions de médicaments à usage pédiatrique en sont les principales raisons.

Les industriels ont longtemps délaissé la population pédiatrique lors du développement clinique de leurs traitements, entraînant ainsi un marché quasiment vide en médicament destinés aux enfants. Ce constat est dû aux difficultés que présente les études sur une population pédiatrique : moins rentables, plus longs et difficiles à être mis en place ; traitements plus compliqués à fabriquer, autorisations de mise sur le marché plus complexes à obtenir... En bref, tous ces facteurs font que la recherche en pédiatrie relève plus du challenge que de la routine.

Cependant l'implémentation de réglementations a permis d'assurer l'intégration du développement de la médecine pédiatrique au développement de la médecine et de récompenser les industriels jouant le jeu. L'extension de 6 mois de protection sur le marché a permis de convaincre les industriels à investir sur le développement de traitements destinés à l'enfant. Aujourd'hui, et grâce à ce processus, de plus en plus de médicaments à usage pédiatriques et de nouvelles indications arrivent sur le marché, et les traitements sont bien plus adaptés aux enfants qu'auparavant.

Pourtant ces résultats encourageants ne représentent pas l'ensemble des aires thérapeutiques et ne semblent s'appliquer uniquement à celles où le développement chez l'adulte est déjà fortement avancé. Cela peut s'expliquer par le fait que le système de réglementation-récompense ne permet pas à lui seul de compenser les contraintes imposées par une recherche aussi complexe que celle sur la population pédiatrique. Les maladies rares n'affectant que les enfants sont ainsi encore délaissées dans le développement de traitements.

Outre les inégalités entre les aires thérapeutiques, il existe également une inégalité entre les pays. Comme nous avons pu le voir, la réglementation pédiatrique a permis de développer la recherche sur les enfants dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis. Cependant dans le reste du monde, elle peine toujours à se développer et cela à cause de l'absence de système équivalent à ceux implémentés aux USA et en Europe. Une harmonisation de la législation pédiatrique permettrait de résoudre ce problème mais d'un

autre côté nous ne pouvons pas encore évaluer si ce système aura un réel impact positif sur le long terme, notamment au niveau économique.

Nous pouvons conclure que la recherche en pédiatrie reste un réel défi et que l'implémentation de réglementations favorisant son développement n'est pas suffisante. Il est nécessaire que tous les acteurs de la recherche s'impliquent à leur niveau dans le développement. En outre, il est désormais capital de prendre en compte les connaissances que l'on possède pour le développement des essais pédiatriques et d'utiliser les méthodologies qui ont fait leurs preuves afin d'obtenir les meilleurs résultats tout en protégeant l'enfant contre des essais inutiles.

Enfin, il faudrait peut-être envisager d'augmenter les contreparties proposées contre l'investissement dans le développement de la médecine pédiatrique. Ce système a fait ses preuves mais la récompense obtenue actuellement pour cet investissement n'était peut-être pas suffisamment importante pour favoriser le développement de traitements pour les maladies rares n'affectant que les enfants. Il reste cependant à voir si cette option est soutenable d'un point de vue économique...

VI. Références

1. Shirkey H. Editorial comment: Therapeutic orphans. *J Pediatr.* 1 janv 1968;72(1):119-20.
2. UNICEF. Un enfant de moins de 15 ans meurt toutes les 5 secondes dans le monde [Internet]. 2018 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.unicef.fr/article/un-enfant-de-moins-de-15-ans-meurt-toutes-les-5-secondes-dans-le-monde>
3. Chiaruttini G, Felisi M, Bonifazi D. Challenges in Paediatric Clinical Trials: How to Make It Feasible. In: *The Management of Clinical Trials* [Internet]. 2018 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1104474893>
4. Rose K. The Challenges of Pediatric Drug Development. *Curr Ther Res.* 1 janv 2019;90:128-34.
5. EUR-Lex. Médicaments à usage pédiatrique [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=LEGISSUM%3A122148>
6. EUPATI. Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/>
7. European Medicine Agency. Paediatric Committee (PDCO) [Internet]. [cité 14 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/paediatric-committee-pdco>
8. European Medicine Agency. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency (Enpr-EMA) [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/networks/european-network-paediatric-research-european-medicines-agency-enpr-ema>
9. EUPATI. Médicament pédiatrique : réglementations et autres influences qui s'exercent [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-reglementations-et-autres-influences-qui-sexercent/>
10. Thomsen MDT. Global Pediatric Drug Development. *Curr Ther Res.* 1 janv 2019;90:135-42.
11. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussièrès J-F. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG.* 2015;20(4):316-28.
12. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics.* 1 mars 2014;133(3):563.
13. European Medicine Agency. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population [Internet]. [cité 23 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-30.pdf
14. European Medicine Agency. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management [Internet]. [cité 23 août

- 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle_en.pdf
15. Rapport Belmont [Internet]. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-ich-guideline-q12-technical-regulatory-considerations-pharmaceutical-product-lifecycle_en.pdf
 16. Greenberg RG, Gamel B, Bloom D, Bradley J, Jafri HS, Hinton D, et al. Parents' perceived obstacles to pediatric clinical trial participation: Findings from the clinical trials transformation initiative. *Contemp Clin Trials Commun.* 1 mars 2018;9:33-9.
 17. Lepola P, Needham A, Mendum J, Sallabank P, Neubauer D, de Wildt S. Informed consent for paediatric clinical trials in Europe. *Arch Dis Child.* 1 nov 2016;101(11):1017.
 18. Momper J, Mulugeta Y, Burckart G. Failed Pediatric Drug Development Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 1 sept 2015;98(3):245-51.
 19. Green D. Trial Design Considerations in Developing Pediatric Master Protocols [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur: https://www.pharmacy.umaryland.edu/media/SOP/wwwpharmacyumarylandedu/centers/cersievents/pdf/DGreen_Trial-design-master-protocols.pdf
 20. Dunne J, Rodriguez WJ, Murphy MD, Beasley BN, Burckart GJ, Filie JD, et al. Extrapolation of Adult Data and Other Data in Pediatric Drug-Development Programs. *Pediatrics.* 1 nov 2011;128(5):e1242.
 21. Weimer K, Gulewitsch MD, Schlarb AA, Schwille-Kiuntke J, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo effects in children: a review. *Pediatr Res.* 18 avr 2013;74:96.
 22. European Medicine Agency. ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PAEDIATRIC POPULATION [Internet]. [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/ethical_considerations_en.pdf
 23. DiMasi JA. Innovating by Developing New Uses of Already-Approved Drugs: Trends in the Marketing Approval of Supplemental Indications. *Clin Ther.* 1 juin 2013;35(6):808-18.
 24. Milne C-P, Davis J. The Pediatric Studies Initiative: After 15 Years Have We Reached the Limits of the Law? *Clin Ther.* 1 févr 2014;36(2):156-62.
 25. Sachs AN, Avant D, Lee CS, Rodriguez W, Murphy MD. Pediatric Information in Drug Product Labeling. *JAMA.* 9 mai 2012;307(18):1914-5.
 26. Bucci-Rechtweg C. Enhancing the Pediatric Drug Development Framework to Deliver Better Pediatric Therapies Tomorrow. *Clin Ther.* 1 oct 2017;39(10):1920-32.
 27. Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, Saint-Raymond A. Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs.* 1 déc 2017;19(6):505-13.

28. State of Paediatric Medicines in the EU : 10 years of the EU Paediatric Regulation [Internet]. [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
29. European Medicine Agency. 10 years Report to the European Commission : General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation [Internet]. [cité 10 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf

ANNEXES

ANNEXE I

Volume maximal de sang pouvant être prélevé (soin + recherche) (1) en fonction du poids corporel					
Poids en kilos	Volume sanguin total en mL	Volume maximal par prélèvement en mL (= 2.5 % du volume sanguin total)	Volume maximal (soin + recherche) par période de 30 jours en mL	Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement en mL	Taux minimum requis au moment du prélèvement si le patient a une pathologie respiratoire ou cardiovasculaire en mL
1	100	2.5	5	7.0	9.0-10.0
2	200	5	10	7.0	9.0-10.0
3	240	6	12	7.0	9.0-10.0
4	320	8	16	7.0	9.0-10.0
5	400	10	20	7.0	9.0-10.0
6	480	12	24	7.0	9.0-10.0
7	560	14	28	7.0	9.0-10.0
8	640	16	32	7.0	9.0-10.0
9	720	18	36	7.0	9.0-10.0
10	800	20	40	7.0	9.0-10.0
11-15	880-1 200	22-30	44-60	7.0	9.0-10.0
16-20	1 280-1 600	32-40	64-80	7.0	9.0-10.0
21-25	1 680-2 000	42-50	64-100	7.0	9.0-10.0
26-30	2 080-2 400	52-60	104-120	7.0	9.0-10.0
31-35	2 480-2 800	62-70	124-140	7.0	9.0-10.0
36-40	2 880-3 200	72-80	144-160	7.0	9.0-10.0
41-45	3 280-3 600	82-90	164-180	7.0	9.0-10.0
46-50	3 680-4 000	92-100	184-200	7.0	9.0-10.0
51-55	4 080-4 400	102-110	204-220	7.0	9.0-10.0
56-60	4 480-4 800	112-120	224-240	7.0	9.0-10.0
61-65	4 880-5 200	122-130	244-260	7.0	9.0-10.0
68-70	5 280-5 600	132-140	264-280	7.0	9.0-10.0
71-75	5 680-6 000	142-150	284-300	7.0	9.0-10.0
76-80	6 080-6 400	152-160	304-360	7.0	9.0-10.0
81-85	6 480-6 800	162-170	324-340	7.0	9.0-10.0
86-90	6 880-7 200	172-180	344-360	7.0	9.0-10.0
91-95	7 280-7 600	182-190	364-380	7.0	9.0-10.0
> 96	7 680-8 000	192-200	384-400	7.0	9.0-10.0

(1) D'après Blood Volume Guidelines V 1.1, 30 November 2015 Stellenbosch University, Health Research Ethics Committee (HREC).

**EN QUOI, AUJOURD'HUI, LA RECHERCHE CLINIQUE EN PEDIATRIE PEUT ÊTRE
CONSIDEREE COMME UN CHALLENGE ?**

FAUVET Clément – Master 2 : Healthcare Business & Recherche Clinique – Année 2018/2019

La recherche en pédiatrie a toujours été controversée et outre les problèmes éthiques liés à l'implication de mineurs dans la recherche, travailler sur des enfants se relève très complexe à cause de différents facteurs : poids économique important, complication physiologiques liés à l'enfant, essais cliniques plus difficiles à développer et mettre en place, population réduite, réticente des parents... De plus, très peu de traitements sont adoptés à un usage pédiatrique faisant des enfants des orphelins thérapeutiques et obligeant les professionnels de la santé à utiliser des traitements sans autorisation, malgré les risques encourus.

Depuis une dizaine d'années, les agences de santé (l'EMA et la FDA) cherchent à accentuer le développement de ce secteur et ont mis en place un système d'obligation/récompenses afin de favoriser le développement des traitements pédiatrique.

Grace aux procédés mis en place aux Etats-Unis et en Union Européenne, de plus en plus de traitements destinés aux enfants sont mis sur le marché. Ces premiers résultats sont tous plus encourageants mais seront-ils suffisant pour répondre au challenge que représente la recherche en pédiatrie ?

Cette revue explique le contexte de la recherche en pédiatrie, énumère les procédés réglementaires existants et évalue leur impact sur le développement de la médecine pédiatrique. 202 mots

Mots-clés : recherche clinique pédiatrique ; challenge ; PIP ; PSP ; PDCO ; PREA

**WHY, TODAY, CAN CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRICS BE CONSIDERED AS A
CHALLENGE?**

Pediatric Research has always been controversial and in addition to ethical issues related to the involvement of minors in research, working on children is very complex because of different factors: important economic weight, physiological complications related to the child, Clinical trials are more difficult to develop and set up, reduced population, reluctant parents ... Moreover, very few treatments have a pediatric use making children therapeutic orphans and forcing health professionals to use off-label treatments despite the risks.

For the past ten years, health agencies (EMA and FDA) have sought to increase the development of this sector and have set up a system of obligations / rewards to involve the development of treatments on the pediatric population in order to improve.

Thanks to the procedures put in place in the United States and European Union, more and more treatments for children are released on the market. These first results are very encouraging, but will they be enough to meet the challenge of pediatric research?

This review explains the context of pediatric research, lists existing regulatory processes and assesses their impact on the development of pediatric medicine.

Key words: pediatric clinical research; challenge; PIP; PSP; PDCO; PREA