

THEVENIN Mathilde

Le challenge des essais cliniques chez les enfants : défis de l'industrie pharmaceutique

Comment les industries pharmaceutiques relèvent-elles le défi de développer des composés, de mener des études et de recruter des enfants dans les essais cliniques pédiatriques ?

Mémoire de fin de la deuxième année de master

Sous la direction de **Mme DUMONT Cyrielle**

Date de soutenance : 26 juin 2024 à 9h

Composition du jury :

- ☐ Président du jury : M. Dr De Jonckheere Julien, chargé de recherche au CIC-IT de Lille
- ☐ Directrice de mémoire : Mme Dr Dumont Cyrielle, maître de conférences à ILIS
- ☐ Troisième personne du jury : Mme Audrey François, CLM chez Bayer France

Année Universitaire 2023-2024

REMERCIEMENTS

Après avoir étudié durant 1 an au sein de la Faculté d'ingénierie et management de la santé (ILIS) de Lille, je tenais dans un premier temps à remercier l'ensemble des enseignants qui m'ont formé et appris l'ensemble des connaissances que j'ai pu acquérir au cours de cette dernière année de Master.

Je tiens également à remercier Madame Cyrielle DUMONT, sans qui ce mémoire n'aurait pas pu se faire, elle m'a accompagné et soutenue tout au long de la rédaction et m'a consacré beaucoup de temps afin de répondre à mes divers questionnements ainsi que pour évaluer et corriger mon travail. Merci à tous les membres du jury.

Mes remerciements les plus évidents s'adressent à l'ensemble des membres de ma famille, qui a toujours été présent et d'un grand soutien tout au long de mes études et qui a toujours montré avoir une grande fierté sur les différentes choses que j'accomplissais.

Je tiens également à remercier tous mes amis sur qui j'ai toujours pu compter, quelle que soit la situation et les difficultés rencontrées.

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION.....	6
II.	ÉTUDE DES PRINCIPES THEORIQUES GUIDANT LES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES : ECLAIRAGE APORTE PAR LA LITTERATURE.....	8
A.	HISTORIQUE DES ESSAIS CLINIQUES PEDIATRIQUES.....	8
B.	APPROCHE ETHIQUE ET MORALE DES ESSAIS PEDIATRIQUES : QUESTIONS ET REFLEXIONS	10
C.	LES ASPECTS LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES.....	11
1.	<i>Sur le plan international [17].....</i>	<i>11</i>
2.	<i>Sur le plan national : en France [14,19,20].....</i>	<i>13</i>
3.	<i>Focus sur le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP).....</i>	<i>14</i>
D.	ACTEURS PRINCIPAUX ET ORGANISMES ENGAGES [29].....	17
E.	SPECIFICITES RELATIVES A LA PLANIFICATION, CONCEPTION ET MISE EN ŒUVRE DES ESSAIS PEDIATRIQUES.....	18
F.	LES LIMITES RENCONTREES ET LES DEFIS SPECIFIQUES DES ESSAIS PEDIATRIQUES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.....	21
G.	LES SOLUTIONS MISE EN ŒUVRE PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LE DEVELOPPEMENT D'APPROCHES INNOVANTES POUR LA COLLECTE DES DONNEES CLINIQUES.....	25
III.	DEVELOPPEMENT DE COMPOSES PEDIATRIQUES	27
A.	LES DIFFERENCES ENTRE LES ENFANTS ET LES ADULTES	27
B.	PROCESSUS DE RECHERCHE ET DE DEVELOPPEMENT	28
C.	LES ENJEUX DE DEVELOPPEMENT DE COMPOSES PEDIATRIQUES : ADAPTATION DES MEDICAMENTS POUR LES ENFANTS	29
D.	LES DIVERS AUTRES ENJEUX DU DEVELOPPEMENT DE TRAITEMENTS PEDIATRIQUES.....	31
E.	LES STRATEGIES POUR SURMONTER LES DEFIS RENCONTRES.....	32
IV.	LE RECRUTEMENT DES ENFANTS DANS LES ESSAIS CLINIQUES.....	33
A.	EXPLORATION DE L'EDUCATION ET DU CONSENTEMENT DES PARENTS/TUTEURS LEGAUX ET DES ENFANTS ..	33
B.	L'IMPORTANCE DE LA PARTICIPATION DES SCIENTIFIQUES, DES PEDIATRES ET AUTRES PROFESSIONNELS...	35
C.	DEFIS ET FREINS SPECIFIQUES AU RECRUTEMENT DES ENFANTS.....	36
D.	APPROCHES NOVATRICES ET SOLUTIONS MISES EN ŒUVRE PAR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE POUR SURMONTER LES FREINS/DEFIS AU RECRUTEMENT	38
V.	METHODOLOGIE : ETUDE DE CAS (RETOUR D'EXPERIENCE DE PROFESSIONNELS)	39
A.	CHOIX DE LA METHODOLOGIE	39
B.	ANALYSE DES RESULTATS	41
1.	<i>Profils et fonctions des professionnels/personnes impliqués dans les essais cliniques pédiatriques</i> <i>41</i>	<i>41</i>
2.	<i>Informations clés relatives aux essais cliniques pédiatriques (phases, types...).....</i>	<i>42</i>
3.	<i>Les éléments essentiels pour la réussite des essais pédiatriques.....</i>	<i>48</i>
4.	<i>Les principales difficultés rencontrées, défis à surmonter lors de la gestion des essais pédiatriques</i>	<i>50</i>
5.	<i>Les solutions pour faciliter la mise en place des essais pédiatriques</i>	<i>53</i>
6.	<i>Les perspectives pour les essais cliniques pédiatriques et solutions pour augmenter le nombre d'essais pédiatriques et les améliorer.....</i>	<i>56</i>
VI.	DISCUSSION.....	58
A.	REUSSITES ET AVANCEES.....	58
B.	AMELIORATION DE LA SANTE PEDIATRIQUE : FOCALISATION SUR LES AVANCEES MEDICALES ET SCIENTIFIQUES	59
C.	L'IMPACT DU PIP.....	61
D.	LIMITATIONS ET DEFIS PERSISTANTS.....	63
E.	PERSPECTIVES FUTURES ET RECOMMANDATIONS : IMPORTANCE DE LA COLLABORATION INTERNATIONALE ..	64
VII.	CONCLUSION.....	65
VIII.	BIBLIOGRAPHIE	66

GLOSSAIRE

- AAP : American Academy of Pediatrics
- AE : Adverse Event
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARC : Attaché de Recherche Clinique
- BPCA : Best Pharmaceuticals for Children Act
- CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CIC : Centre d'Investigation Clinique
- CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- CNS : Central Nervous System
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- CRF : Case Report Form
- CRO : Contract Research Organization
- CSP : Code de la Santé Publique
- CSR : Clinical Study Report
- DSMB : Data and Safety Monitoring Board
- EDC : Electronic Data Capture
- EMA : European Medicines Agency
- FDA : Food and Drug Administration
- ICH : International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
- I-PICC : The Integrating Pharmacogenetics in Clinical Care
- IRB : Institutional Review Boards
- IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
- ME : Médicament expérimental
- NCI : National Cancer Institute
- NIH : National Institutes of Health
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PDCO : Paediatric Committee : Comité pédiatrique de l'Agence Européenne des Médicaments
- PMDA : Pharmaceuticals and Medical Device Agency
- PIP : Plan d'investigation pédiatrique
- PMR : Post Marketing Requirements
- PREA : Pediatric Research Equity Act
- PUMA : Pediatric Use Marketing Authorization
- SAE : Seious Adverse Event

TABLE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

□ Tableau 1 : Les principaux acteurs des essais cliniques pédiatriques	page 18
□ Tableau 2 : Principales différences entre les enfants et les adultes	page 27
□ Tableau 3 : Tableau récapitulatif des professionnels interrogés	page 41
□ Tableau 4 : Les principaux professionnels/personnes impliqués dans les essais pédiatriques	page 41
□ Tableau 5 : Les principaux professionnels/personnes impliqués dans les essais pédiatriques	page 42
□ Tableau 6 : Les principales solutions pour faciliter la mise en place des essais pédiatriques	page 55
□ Figure 1 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique	page 16
□ Figure 2 : Les principaux types de sponsors d'essais pédiatriques.	page 43
□ Figure 3 : Les principales phases concernées par les essais pédiatriques	page 44
□ Figure 4 : Les principales régions menant des essais pédiatriques	page 45
□ Figure 5 : Les principaux pays menant des essais pédiatriques	page 45
□ Figure 6 : Les principales aires thérapeutiques concernés par les essais pédiatriques	page 46
□ Figure 7 : Le marché mondial des essais pédiatriques	page 56
□ Figure 8 : Le marché américain des essais pédiatriques	page 56
□ Figure 8 : Évolution du nombre d'essais pédiatriques au cours des années	page 57
□ Figure 9 : Graphique de l'évolution du nombre de nouveaux médicaments pédiatriques approuvés	page 62
□ Figure 10 : Évolution de la proportion du nombre de modifications des PIPs au cours du temps	page 63

I. Introduction

L'industrie pharmaceutique a connu d'importantes évolutions, permettant le développement de médicaments contribuant aux progrès thérapeutiques et à la guérison de maladies autrefois considérées comme incurables. Cette avancée se traduit par une amélioration progressive de la vie quotidienne des patients.

En 2023, les avancées technologiques telles que l'intelligence artificielle ont fortement influencé l'évolution du domaine pharmaceutique. Les défis mondiaux en matière de santé ont engendré des ajustements, marquant un contexte caractérisé par la synergie des progrès technologiques, des collaborations, des adaptations réglementaires, et d'une prise de conscience généralisée des enjeux mondiaux en santé.

Dans ce contexte évolutif, les essais cliniques, étape finale du développement des médicaments, se complexifient. Les réglementations strictes et les coûts associés augmentent parallèlement.

Selon une définition rigoureuse [1], les essais pédiatriques sont des études scientifiques menées sur des enfants de 0 à 18 ans pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de nouveaux médicaments, traitements, diagnostics ou autres interventions médicales. Ils sont essentiels pour garantir que les enfants reçoivent les meilleurs soins possibles. En tant que composante cruciale de la recherche médicale, ces essais se distinguent par leur engagement éthique, l'innovation technologique, la personnalisation des traitements, et une collaboration accrue à l'échelle nationale et internationale. Cette approche vise ainsi à répondre aux besoins spécifiques des enfants, assurant le développement de traitements sûrs et efficaces compte tenu de leur vulnérabilité. Traitements ainsi adaptés aux besoins spécifiques des enfants, améliorant ainsi les soins de santé qui leur sont prodigués [2].

Ce mémoire se concentrera sur les législations et réglementations des principales régions du monde : l'Europe, les États-Unis et le Japon.

En raison de l'importance cruciale de la santé et du bien-être des enfants, tant au niveau individuel que sociétal, la recherche pédiatrique occupe actuellement une place prépondérante. Les règles qui l'entourent évoluent pour suivre les avancées médicales et scientifiques, garantissant le bien-être des enfants dans les essais cliniques [3]. Le constat majeur actuel est la nécessité d'accroître le nombre d'études pédiatriques [4] contribuant ainsi à une meilleure compréhension et prise en charge des maladies. Ces recherches permettent finalement de prévenir certaines pathologies et améliorent globalement les soins de santé des enfants, avec un impact à long terme pour réduire les disparités de santé infantile.

(Cf Annexe 1 pour voir la répartition du marché des essais cliniques dans le monde).

La nécessité d'étudier les médicaments dans la population pédiatrique vient majoritairement du fait que les données obtenues chez les adultes ne puissent pas être extrapolées aux enfants.

En définitive, la recherche pédiatrique est essentielle pour garantir la santé, le développement et le confort des enfants. Par la même occasion, un impact positif sur la société dans son ensemble sera observable et la résolution de soucis spécifiques aux enfants sera possible, permettant ainsi aux générations futures d'avoir une qualité de vie et une prise en charge qui soit meilleure.

Un des objectifs principaux est de comprendre et d'expliquer des mécanismes en identifiant les causes, les mécanismes sous-jacents en proposant des solutions d'améliorations et/ou des résolutions de problèmes. Pour chaque recherche, les objectifs doivent être clairement définis afin de guider la méthodologie, la collecte des données ainsi que l'analyse et l'interprétation des résultats [5]. Les essais pédiatriques ont pour ultime but d'identifier de nouvelles pistes pour mieux comprendre et améliorer la santé des enfants [6].

Au vu de l'ensemble des raisons évoquées précédemment, la question suivante se pose : « Comment les industries pharmaceutiques relèvent-elles le défi du développement de composés, de mener des études et de recruter des enfants dans des essais pédiatriques ? ».

Depuis de nombreuses années, diverses polémiques au sujet de l'efficacité ainsi que la tolérance des médicaments voient le jour. Ces dernières mettent en lumière le fait que les enfants sont peu, voire pas concernés. En effet, leur spécificité induit le fait que les enfants ne font généralement pas partie des stratégies thérapeutiques. Grâce à cela, une prise de conscience du manque de préoccupation qui leur était octroyé a été observée et, en conséquence, des changements devaient être entrepris.

Le développement d'essais pédiatriques est justifié par la vulnérabilité des enfants, nécessitant des traitements spécifiques et sécurisés. Réduire les inégalités de santé constitue un défi sociétal et l'augmentation des essais pédiatriques contribuerait à cet objectif. Les bénéfices économiques pour les industries pharmaceutiques résideraient dans l'amélioration de la santé des enfants. Les avancées médicales actuelles indiquent que la prévention et le traitement des maladies chroniques chez les adultes débutent dès l'enfance, assurant ainsi un meilleur avenir.

Ainsi, la problématique nous conduit à répondre de manière structurée. Pour cela, après avoir placé le contexte, une mise en avant de comment se structure le développement de

composés pédiatriques ainsi que le recrutement des participants sera fait. Nous nous focaliserons ensuite sur des exemples concrets issus d'entretiens réalisés avec des professionnels, pour finalement aboutir à l'analyse des résultats obtenus pour conclure via des propositions d'améliorations et de perspectives futures.

II. Étude des principes théoriques guidant les essais cliniques pédiatriques : éclairage apporté par la littérature

Avant toute chose, il faut insister sur le fait que même si l'on parle de population pédiatrique pour les enfants âgés de 0 à 18 ans, il est primordial de faire la distinction qu'il existe cinq catégories d'âge, correspondant à des stades de maturation physiologiques distincts [7]. Ces dernières sont :

- ☐ La période néonatale : 1^{er} mois de vie.
- ☐ La période du nourrisson : du 2^{ème} mois au 24^{ème} mois.
- ☐ La période de première enfance : de la 2^{ème} à la 6^{ème} année.
- ☐ La période de deuxième enfance : de la 6^{ème} à la 12^{ème} année.
- ☐ La période de l'adolescence : de la 12^{ème} à la 18^{ème} année.

A. Historique des essais cliniques pédiatriques

Le domaine des essais cliniques est actuellement en plein essor [8].

La complexité des différents éléments retrouvés chez les enfants ne trouve aujourd'hui aucun équivalent dans la population adulte. Majoritairement institutionnelles (centre hospitalier, etc...), les études pédiatriques suscitent moins d'intérêts de la part des firmes pharmaceutiques ou plus globalement les médicaments à indications pédiatriques par rapport aux adultes. D'après les informations fournies par le site web ClinicalTrials.gov, le nombre d'essais cliniques totaux dans le monde est passé de 98 000 en 2021 à 105 000 en 2022 pour finalement atteindre les 115 944 en 2023. Parmi ces essais, seulement 2 890, 3 123 et 3 466 essais étaient dédiés à la population pédiatrique, ce qui représente environ 3% de tous les essais cliniques en cours. Ainsi, malgré une nette amélioration, on note la persistance d'un nombre d'essais pédiatriques largement inférieur au nombre d'essais non pédiatriques.

Parmi l'ensemble de ces essais pédiatriques, la majorité sont des phases II. En effet, sur les 3 466 en cours, 1 102 (32%) sont des phases III, 1 442 (42%) des phases II et 832 (24%) des phases I [9, 1].

Si l'on se focalise plus sur les traitements, environ 80% des médicaments enregistrés et autorisés pour une utilisation dans la population adulte, ne présentent aucune information et/ou aucun équivalent pour les enfants [10]. Ainsi, même si la situation a beaucoup évolué ces dernières années, avec notamment de nombreuses réglementations et législations qui ont vu le jour, la persistance des efforts reste nécessaire [4]. C'est donc depuis peu d'années que diverses agences notamment réglementaires incitent les industries pharmaceutiques à développer et à élargir leurs recherches à la population pédiatrique.

Avant la considération et la mise en place de réglementations spécifiques relatives aux recherches et aux traitements pédiatriques, lorsqu'un traitement était développé, il était adressé à l'ensemble des âges, alors qu'aujourd'hui, nous savons que chaque âge présente des spécificités ainsi des adaptations particulières sont nécessaires.

Après l'introduction de ces législations spécifiques, différents éléments ont pu se voir améliorer assurant la sécurité de cette population (meilleure considération de l'ensemble des intervenants, dont les parents, considération à part de la population néonatale, notamment les prématurés...). Ainsi, avec les années, on note une meilleure compréhension des essais cliniques pédiatriques dans leur globalité, des formulations particulières ainsi que le développement de réglementations adéquates.

D'autres données disponibles sur le site ClinicalTrials.gov indiquent que 38% des essais pédiatriques totaux concernent le domaine de la cancérologie, 22% les maladies rares, 15% les troubles neurologiques, 10% les maladies infectieuses et 15% pour d'autres aires thérapeutiques [9, 1]. Ces chiffres mettent en lumière le fait que les essais pédiatriques sont très bien établis pour certaines maladies, mais beaucoup moins pour d'autres. Il s'agit ainsi de données qui permettent d'insister sur le fait qu'il existe un manque d'essais pédiatriques dans certains domaines thérapeutiques, tels que les maladies infectieuses. En complément de ces données, selon une étude menée par Florence T.Bourgeois de 2012 [11], on compte parmi l'ensemble des essais pédiatriques considérés dans l'étude que 59,1% concernent les maladies diarrhéiques contre seulement 9,8% pour la migraine. Le faible nombre pour la plupart des maladies découle d'une multitude d'aspects différents, pouvant être d'ordre éthique, mais aussi légal et/ou scientifique.

Comme précisé précédemment, de nombreux changements sont progressivement visibles, avec entre autres l'élaboration de nouvelles lois et recommandations relatives, notamment à la toxicité, principalement suite à de nombreuses catastrophes telles que la thalidomide en 1961 [12].

Visible depuis un certain nombre d'année, graduellement, le développement de nouveaux médicaments s'apparente à un parcours de plus en plus long et complexe. De plus, la

méfiance envers les industries pharmaceutiques et la complexité des réglementations freinent le développement de nouveaux traitements.

Le rapport pédiatrique de 2023, fournit des informations complètes concernant le marché des essais pédiatriques à travers plus de 60 endroits géographiques différents et couvre une période de 10 ans (2010-2021). Il fait également des prévisions pour les 10 prochaines années (2023-2032). La taille du marché mondial devrait passer de 15,39 milliards de dollars en 2022 à 16,31 milliards de dollars en 2023, à un taux de croissance annuel composé de 6,00 %. La guerre entre la Russie et l'Ukraine a entraîné des sanctions économiques à l'encontre de plusieurs pays, avec notamment une augmentation des prix des matières premières ainsi qu'une perturbation des chaînes d'approvisionnement.

Selon ce rapport, en 2027, le marché mondial des essais pédiatriques devrait atteindre 20,87 milliards de dollars avec un taux de croissance annuel moyen de 4,81 % [13].

B. Approche éthique et morale des essais pédiatriques : questions et réflexions

Les industries pharmaceutiques privilégient les essais cliniques non pédiatriques en raison de préoccupations éthiques et morales. Ainsi, beaucoup de conclusions relatives à l'efficacité, la sécurité et la qualité des traitements pédiatriques étaient faites rapidement sans réelles démonstrations scientifiques.

Vulnérables, les enfants nécessitent une attention et une protection accrues d'un point de vue éthique et moral. De nos jours, une préoccupation majeure concerne le fait qu'en cas d'urgence, la priorité de sauver l'enfant l'emporte sur la question de l'utilisation de thérapies non validées pour les enfants, même si cela peut conduire à l'apparition d'effets indésirables pouvant être même parfois graves. De là, l'American Academy of Pediatrics (AAP) définit l'utilisation de méthodes, de médicaments et/ou de doses non validées pour la population pédiatrique comme « des expérimentations », ainsi l'ensemble des traitements de secours sont redéfinis comme « des expérimentations cliniques » [14].

L'intensification des modalités éthiques joue un rôle majeur dans le manque d'essais pédiatriques. De surcroît des enjeux éthiques, les réticences des parents vis-à-vis de l'inclusion de leur enfant dans les essais, constituent un obstacle majeur au recrutement de ces derniers et donc directement à la conduite d'essais pédiatriques [14,15]. Plus encore que pour les essais menés chez les adultes, la notion de « bénéfices/risques » est fondamentale. Cette balance est spécifique à chacune des études considérées. Légalement, même si les industries pharmaceutiques montrent une augmentation notable dans la prise d'initiative pour conduire des essais pédiatriques, la plupart d'entre eux sont

encore menés par obligation en raison de la mise en place du Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). De plus, les essais inutiles ou répétitifs sont juridiquement interdits. De surcroît, datant de 2017, l'« Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population » est un guide qui concentre l'ensemble des conditions éthiques primordiales pour l'inclusion des enfants. Ces ensembles de lignes directrices que les industries pharmaceutiques suivent permettent la mise en place d'études rigoureuses et sécurisées [16]. Similairement aux études non pédiatriques, elles nécessitent pour leur mise en place, la dispensation d'informations et de recueils de consentement. L'unique différence réside dans le fait que l'information doit être dispensée aux deux parents ou tuteurs légaux ainsi qu'à l'enfant (selon son âge, sa compréhension, etc...) et le consentement écrit des deux parents ou tuteurs légaux doit être recueilli. L'enfant peut remettre un consentement écrit lorsque son âge et son état clinique le permettent, mais il traduira principalement sa volonté présumée pour que son souhait ou non de participer soit au maximum respecté. Dans l'éventualité où l'enfant deviendrait majeur au cours de l'étude, une nouvelle communication d'informations et un nouveau consentement devront être rigoureusement respectivement dispensés et signés [17].

C. Les aspects législatifs et réglementaires

Les essais pédiatriques, régis par des lois et réglementations complexes, exigent une conformité constante, avec des principes généraux et des normes internationales, mais aussi des spécificités propres à chaque pays. En Europe, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) délivre les autorisations nécessaires, au Japon, il s'agit de l'Agence Pharmaceutique et Médicale (PDMA), et aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA). L'approbation éthique est obligatoire, assurée par un comité dédié à la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des enfants. Après l'obtention de l'autorisation, un suivi réglementaire est requis, avec la soumission du consentement éclairé écrit des parents ou tuteurs légaux et du participant. Un suivi régulier et une surveillance tout au long de l'étude garantissent la qualité des données et la sécurité des participants, avec la publication transparente des résultats pour contribuer à la compréhension médicale.

(Cf Annexe 2 qui détaille les procédures relatives à la réglementation).

1. Sur le plan international [17]

Les principales références réglementaires à l'échelle internationale incluent les lignes directrices promulguées par diverses organisations, dont l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) et

l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Leur ultime but est d'établir des normes éthiques et scientifiques pour garantir une conduite de qualité d'essais pédiatriques en préservant la sécurité des enfants qui participent. Différentes législations et réglementations internationales ont été émises et doivent ainsi être suivies :

- **Le code de Nuremberg (1947) :** Ce texte met en avant dix critères du procès des médecins de Nuremberg (décembre 1946 - août 1947) qui précisent les conditions nécessaires pour que les expérimentations humaines soient considérées acceptables. Il insiste sur l'importance d'obtenir un consentement éclairé volontaire de la part de tous les participants [18].
- **La déclaration d'Helsinki (1964) :** Déclaration de l'Association médicale mondiale qui énonce les principes éthiques et les obligations pour toutes les personnes impliquées dans la recherche, y compris la recherche pédiatrique. Elle met l'accent sur l'importance du consentement éclairé, des évaluations éthiques, et de la confidentialité tout au long de l'essai [19].
- **La directive 2001/20/EC du 04 avril 2001 :** Directive européenne sur les Bonnes Pratiques Cliniques régissant les essais cliniques dans l'Union européenne, remplacée par le règlement européen 536/2014 depuis le 31 janvier 2022. Remplacement qui vise à simplifier et à moderniser le cadre réglementaire pour accélérer l'approbation tout en garantissant la qualité et la sécurité des participants [20]. Cette directive concerne les essais industriels, alors qu'en parallèle, la loi 2004-8006 concerne aussi bien les études industrielles, qu'académiques ou institutionnelles.
- **La directive ICH E11 : “Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population” :** Spécifique aux essais pédiatriques, elle fournit des éléments relatifs à la planification et la conduite des essais. Elle assure l'obtention de résultats extrapolables chez les enfants de manière fiable. Révisé périodiquement, il faut en permanence consulter les versions à jour pour avoir les informations les plus récentes [21].
- **Les lignes directrices de l'OMS :** Elles insistent sur les principes éthiques et opérationnels relatifs aux essais pédiatriques afin de promouvoir la qualité, la sécurité et l'éthique, et ce, à l'échelle mondiale. Références pour les professionnels de santé ainsi que les responsables politiques, certaines concernent spécifiquement les essais pédiatriques pour aider à améliorer la santé des enfants [22, 23].
- **Le règlement sur les médicaments pédiatriques de l'Union européenne :** Il encourage la recherche et le développement de médicaments adaptés aux enfants

tout en protégeant leurs droits et leur bien-être. L'objectif est donc d'améliorer et de renforcer la sécurité ainsi que l'efficacité des médicaments spécifiques des enfants [24].

- **Le règlement des essais cliniques pédiatriques aux États-Unis** : Règlement mis en place et promulgué par la FDA. La Pediatric Research Equity Act (PREA) ainsi que la Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) sont spécifiques pour les essais pédiatriques [15].
- **Le règlement japonais sur les dispositions spécialisées pour la population pédiatrique** : Mis en place et promulgué pour promouvoir la recherche et le développement de médicaments pédiatriques. Principalement défini par le Pharmaceutical Affairs Act et ses règlements associés.

2. Sur le plan national : en France [14,19,20]

De même qu'au niveau international, en France, les essais pédiatriques sont encadrés par diverses législations et réglementations faites de plusieurs textes, lois et autorités réglementaires :

- **La loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988** : Subissant des adaptations progressives en réponse aux nouveautés et aux évolutions en recherche biomédicale, elle régit les essais en France et renforce la protection des droits, de la sécurité et du bien-être des participants.
- **La loi Jardé du 05 mars 2012** : Loi qui simplifie les procédures administratives, favorisant l'efficacité des processus en France tout en assurant la conformité aux normes éthiques. Elle harmonise les procédures éthiques et réglementaires, renforçant la protection des participants. Classant les recherches selon le niveau de risque et le degré d'intervention, elle remplace la loi Huriet-Sérusclat [25].
- **La loi de Santé Publique n°2004-806 du 9 août 2004** : Renforçant la prévention et modernisant le système de santé, elle a pour but de promouvoir la santé publique, tout en garantissant la qualité des soins ainsi que le respect des droits des patients. Elle marque une étape importante de l'évolution du système de santé français et établit un cadre [25].
- **Le décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016** : Décret qui complète la loi Jardé en précisant les conditions de mise en œuvre des recherches qui impliquent la personne humaine. Il encadre les expérimentations en offrant un cadre légal pour tester et évaluer les initiatives innovantes qui visent à améliorer le système de santé en France [25].

- **Le décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006** : Relatif à la bioéthique, ce texte régleme divers aspects de la recherche biomédicale pour assurer la protection des participants. Il offre un encadrement strict, garantissant les droits et la sécurité des participants aux essais cliniques, tout en assurant le respect des aspects éthiques et la transparence conforme à la législation française [25].
- **La convention d'Oviendo** : texte de droit européen, adopté par la France, précisant que tout mineur sollicité pour une recherche doit être informé de ses droits et garanties légales. Son avis est pris en compte s'il fait preuve de discernement.
- **Le plan d'investigation pédiatrique français** : Il promeut le développement de médicaments pédiatriques, afin de répondre au mieux aux besoins des enfants.

3. Focus sur le Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP)

Mis en place en 2007 en Europe, le PIP, conformément au Règlement européen sur les médicaments pédiatriques (CE) n° 1901/2006 vise à promouvoir la recherche et le développement de médicaments adaptés aux enfants en encourageant les études pédiatriques lors du processus d'autorisation de mise sur le marché des médicaments afin de justifier leur utilisation chez les enfants. D'après la définition fournie par l'EMA, un PIP est « un programme de développement et de recherche complet, destiné à s'assurer de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité d'un médicament utilisé dans la population pédiatrique et permet l'obtention d'une AMM » [17, 26]. Selon l'EMA, ce PIP a considérablement amélioré l'environnement réglementaire des médicaments pédiatriques en Europe. En faisant partie d'une contrainte cruciale pour les acteurs du secteur pharmaceutique, il sert de levier capital pour le développement de médicaments pédiatriques et permet ainsi l'accroissement du nombre de traitements spécifiques aux enfants [26]. Ce règlement combine ainsi des obligations juridiques nouvelles avec des incitations économiques pour encourager les industries pharmaceutiques à intensifier la recherche, l'innovation et le développement de médicaments pédiatriques [27]. Ce PIP a fortement accru les connaissances scientifiques, favorisé la création de nouveaux réseaux et encouragé la publication d'information de qualité sur les médicaments destinés aux enfants.

Comme précisé, s'agissant d'un élément essentiel du processus de développement de médicaments pédiatriques, il aspire à élaborer un programme détaillé pour collecter l'ensemble des données nécessaires pour évaluer l'efficacité, la sécurité et la qualité du traitement sur les différents groupes d'âge pédiatrique. Ce plan doit présenter différents éléments clés. Dans un premier temps, une présentation approfondie de la maladie traitée

par le médicament expérimental (ME), son diagnostic ainsi que les traitements standards déjà en usage. La mise en avant des différentes prises en charge entre les adultes et les enfants est également nécessaire. En complément, une liste exhaustive des besoins spécifiques de tous les sous-groupes de la population pédiatrique, sans exception ainsi qu'un résumé des données existantes sur le médicament, y compris celles issues d'études cliniques et non cliniques antérieures, doivent figurer dans le PIP. Afin d'améliorer la sécurité, l'efficacité et d'autres aspects pertinents, une stratégie pour la formulation pédiatrique du médicament est également requise. De plus, le plan doit détailler les essais cliniques prévus sur l'ensemble de la population pédiatrique, ou proposer une modélisation informatique du mode d'action du médicament dans le contexte pédiatrique. Finalement, le PIP doit inclure un suivi de pharmacovigilance ou un plan de gestion des risques associés au produit. Après son élaboration, le PIP sera soumis au Comité pédiatrique de l'Agence européenne des médicaments (EMA), le PDCO pour une évaluation approfondie [27].

La réglementation oblige ainsi le fait que chaque médicament doit être assorti d'un PIP déposé avant la finalisation des études chez les adultes. Dans certains cas particuliers, des demandes de dérogation peuvent être soumises. Notamment si le traitement considéré n'a aucun lien avec la population pédiatrique. Des demandes de report dans la réalisation des études pédiatriques peuvent également être demandées, entre autres en cas de retard et donc la soumission du PIP pourra être reportée. Des avantages économiques sont ainsi prévus pour ceux qui mènent ces projets à bien. En effet, lorsque le PIP est effectué et que les données pédiatriques sont complètes, les entreprises pharmaceutiques bénéficient de ces récompenses. Une extension de six mois du Certificat Complémentaire de Protection (CCP) est accordée pour les nouveaux produits ainsi que pour ceux encore sous brevet. Pour ce qui est des médicaments tombés dans le domaine public, une exclusivité pour l'indication pédiatrique de 10 ans sera délivrée, désignée ainsi par le terme PUMA (Pediatric Use Marketing Authorization) [28].

Procédure d'évaluation du Plan d'investigation pédiatrique

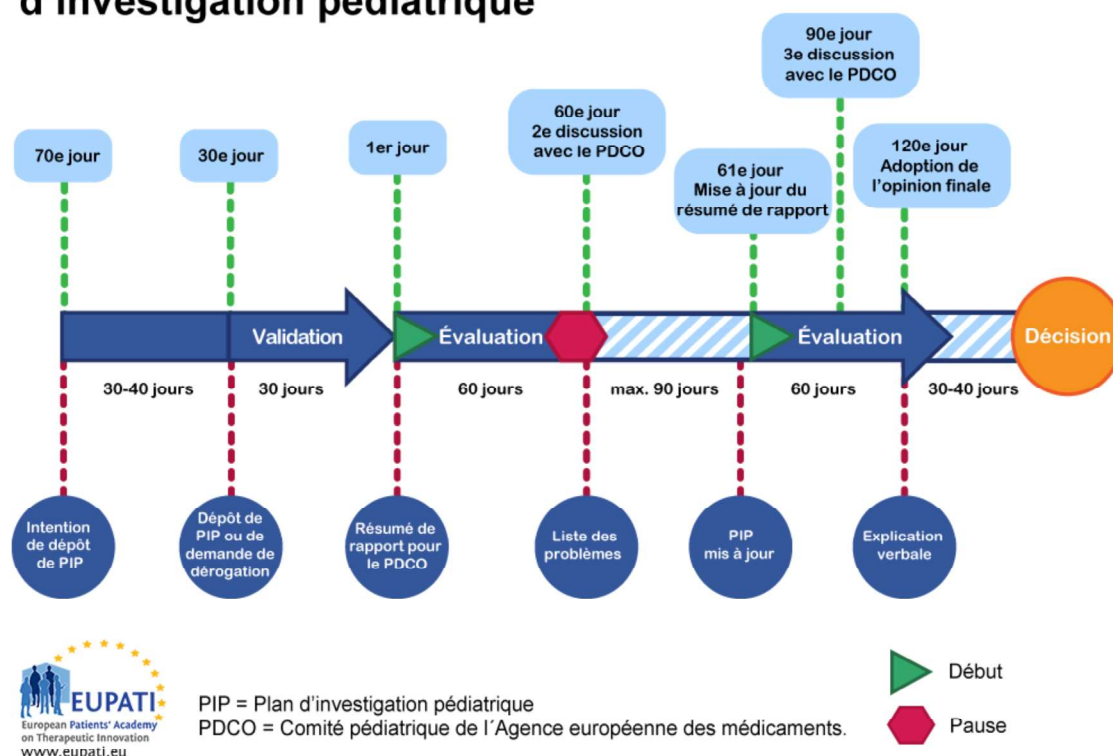


Figure 1 : Procédure d'évaluation du Plan d'Investigation Pédiatrique,
Source : eupati.eu

Comme visible sur la figure 1, l'évaluation du PIP s'étend sur une période de 9 à 10 mois. Elle débute par la soumission et se termine au moment de la décision du PDCO. Au moment de la réception du PIP, le comité désigne « un rapporteur » responsable de la supervision de l'évaluation et « un examinateur pair » responsable de l'examen critique des détails du plan. L'ensemble des experts analysent ensuite le PIP et le présentent devant le PDCO. L'examen s'étend sur une période de 120 jours avec une pause prévue de 60 jours afin de permettre aux membres du PDCO de poser diverses questions et d'obtenir des clarifications sur le plan de développement. Selon les spécificités des PIP, la durée des pauses peut varier et dure généralement 3 mois. Après la réception des premières réponses du demandeur, le PIP est mis à jour et l'évaluation se poursuit alors sans nouvelle interruption. Une réunion supplémentaire avec le PDCO peut être organisée au bout de 90 jours dans le cas où de nouveaux obstacles seraient identifiés. Dans le cas où des problèmes persistent sans réponse après cette troisième réunion, le comité peut demander une explication orale au demandeur. Il sera ainsi invité à participer à une réunion pour fournir des clarifications. C'est à la fin de la période d'évaluation de 120 jours, que le PDCO rend sa décision, soit en validant le PIP, soit en le rejetant.

D. Acteurs principaux et organismes engagés [29]

Beaucoup d'acteurs différents interviennent tout au long des études et leur collaboration est primordiale de la création de l'essai, jusqu'à la publication finale des résultats [29]. L'ensemble principaux intervenants sont mentionnés dans *le tableau 1* ci-dessous.

Acteur	Rôle(s)
Le promoteur	« Personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement soit prévu » (art. L.1121-1 du CSP). Responsable de diverses missions, il assure la responsabilité globale de la gestion de l'essai.
Les investigateurs	« Personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu de recherche ». Le responsable du centre, appelé "investigateur principal", collabore avec des professionnels sous sa supervision pour diverses missions liées à l'essai. Dans les études multicentriques, des coordonnateurs coordonnent les centres entre eux. Leurs missions incluent le recrutement, la collecte des données, et ils doivent assurer la disponibilité et l'opérationnalité des ressources dans leur centre.
Le pharmacien	Participation aux différentes étapes du circuit pharmaceutique des produits concernés et va assurer leur traçabilité ainsi que le système de qualité.
Les statisticiens	Conçoivent et analysent les statistiques de l'étude pour aboutir à une interprétation rigoureuse des résultats.
Les patients/association de patients	Les patients sont essentiels à la recherche biomédicale, jouant un rôle clé dans la collecte des données et la réussite de l'étude. Leur contribution apporte une perspective unique, améliorant ainsi la recherche. Les associations de patients jouent un rôle actif en exprimant les besoins spécifiques des personnes malades et en sensibilisant la communauté à l'importance de la recherche biomédicale. Elles servent également de soutien aux patients participants.
Les sponsors	Entreprises offrant des soutiens financiers ou des ressources, ils ne concernent pas nécessairement tous les essais cliniques.
Les autorités réglementaires	Spécifiques à chacun des pays, elles sont responsables de l'approbation et de l'encadrement réglementaire des études cliniques (dont l'EMA, FDA, PDMA). On retrouve également : ❖ MHLW : Ministère de la Santé, du Travail et des Affaires Sociales → Agence du Japon. ❖ OMS : Organisation Mondiale de la Santé → Agence internationale qui émet des directives internationales et développe divers programmes (programme pour la Recherche et la Formation Relative aux enfants pour le développement et la promotion de la recherche pédiatrique dans le monde entier, etc). ❖ I-PICC : Consortium International Pédiatrique → Agence internationale qui facilite la conduite des essais cliniques dans chacun des pays du monde.

	❖ NCI/NIH : Institut National du Cancer /National Institutes of Health → Agence des États-Unis soutenant et réglementant les essais pédiatriques dans le domaine de l'oncologie.
Le comité d'éthique de la recherche	Également appelé Comité de Protection des Personnes (CPP) en France, où L'institutionnal Review Board (IRB) aux États-Unis ou encore L'Ethical Review Committee (ERC) au Japon, il émet un avis sur le protocole de recherche ainsi que les modalités d'informations aux patients afin d'évaluer la pertinence éthique pour assurer les droits, la sécurité et le bien être des participants. Il peut être aidé par un comité de surveillance dont le rôle sera plus scientifique.
Le comité de surveillance	Rôle éthique et scientifique. Il s'assure de la sécurité des participants et veille au respect des procédures tout au long de l'essai.
Les CROs	Organisations indépendantes de recherche sous contrats, qualifiées pour la gestion et la réalisation d'études cliniques, sont sollicitées par des entreprises pharmaceutiques pour mener les essais. Elles offrent une expertise spécialisée, une gestion efficace, et des ressources adéquates, assumant divers rôles tels que le recrutement, la gestion de projet et de la qualité.

Tableau 1 : Les principaux acteurs des essais cliniques pédiatriques

→ La collaboration de l'ensemble des acteurs garanti le succès et l'obtention de résultats fiables et utiles. Pour faciliter la recherche pédiatrique à l'échelle mondiale, la collaboration et la coordination entre les différentes autorités réglementaires citées précédemment est capitale.

E. Spécificités relatives à la planification, conception et mise en œuvre des essais pédiatriques

Les essais pédiatriques présentent d'importantes particularités, notamment relatives à la planification, la conception ainsi qu'à la mise en œuvre des essais. La méthodologie est rigoureuse. Utilisant diverses techniques statistiques pour garantir des données de qualité [30, 31], le design de l'essai est influencé par des considérations éthiques et techniques, ajusté en fonction de l'âge des enfants et de leurs spécificités. La planification précise de la population cible avec des critères d'inclusion et d'exclusion est une étape capitale assurant la sécurité et l'efficacité du traitement. Une analyse préalable de la littérature guide la mise en place idéale. Les détails sont rassemblés dans le protocole de recherche, exposant le plan de traitement et les méthodes utilisées de manière concise [17, 30].

Nous verrons d'abord les particularités relatives à la planification. Devant prendre en considération les caractéristiques propres aux enfants en raison de leur vulnérabilité en tant que patients qui présentent des besoins et des capacités distincts de ceux des adultes, divers éléments doivent particulièrement être pris en considération. Il s'agit notamment de l'âge et du développement, puisque les besoins et les capacités sont différents selon les

âges ainsi que le stade de développement, entraînant la nécessité de choisir un protocole adapté. Il faut également tenir compte des comorbidités, avec entre autres la présence d'autres maladies et/ou conditions médicales particulières. L'un des derniers éléments à prendre en compte concerne les préférences des parents afin de faciliter l'obtention de leur consentement éclairé par la suite.

Des particularités relatives à la conception existent également. En effet, il est crucial de tenir compte des caractéristiques spécifiques afin de minimiser les risques potentiels associés à leur participation. Il convient principalement d'intégrer l'importance de la sécurité, soit la priorité absolue, avec un protocole qui minimise les risques potentiels pour les participants. Au même titre, l'efficacité doit être prise en compte. Comme étant également fondamental, il faut élaborer un équilibre entre la sécurité et l'efficacité. Finalement, au même titre, la faisabilité sera considérée avec une conception réaliste et faisable d'un protocole qui soit adapté aux ressources disponibles et aux capacités de chacun des participants.

Enfin, pour finir, certaines particularités sont relatives à la mise en place des essais pédiatriques qui doit prendre en compte les spécificités propres à cette population. Ayant des exigences spécifiques, il est fondamental de veiller à ce que les participants bénéficient des soins et du soutien adaptés à leurs besoins. Les considérations primordiales concernent le consentement éclairé, puisque l'obtention de celui des parents ou tuteurs légaux est obligatoire pour la participation. De plus, la délivrance d'une information claire et concise doit être faite aux parents/tuteurs légaux. En complément, le suivi est essentiel puisqu'il concerne toute la durée de l'essai et il faut s'assurer d'offrir aux enfants les soins et soutiens dont ils ont besoin. Finalement, un aspect éthique fondamental relatif à la mise en place d'essais pédiatriques concerne le fait que les essais doivent être menés dans le respect des principes éthiques pour assurer la protection des droits et du bien-être des participants.

De surplus, les particularités des essais pédiatriques requièrent une expertise et une attention particulière de la part des chercheurs et des professionnels de santé impliqués dans ces essais. Concernant les protocoles d'essais pédiatriques, ils se concentrent sur les lacunes de connaissances, évitant de répondre à trop de questions dans un seul essai pour garantir des connaissances de qualité [31]. Soumis à un comité éthique, l'approbation est cruciale pour respecter les normes éthiques et réglementaires, bien que parfois les comités soient excessivement protecteurs. Les documents sont ensuite soumis aux autorités réglementaires [33]. C'est notamment pour ces raisons que la conception du protocole sera mûrement réfléchi et différents aspects détaillés par la suite, différeront de ceux que l'on retrouve dans les essais cliniques non pédiatriques.

Choix du type d'étude : Similairement aux adultes, l'ensemble des études considérées peuvent être réalisées (observationnelles, interventionnelles, quantitatives, qualitatives...). La décision va dépendre des objectifs ainsi que des moyens disponibles. Ayant des moyens financiers généralement plus importants, les industries pharmaceutiques peuvent concevoir et mettre en place des études plus complexes, donc plus coûteuses par rapport aux institutions. Parmi elles, on peut citer les études réalisées en aveugle ou encore avec randomisation, bien qu'encore mal acceptées par les parents. Spécificités qui permettent notamment de diminuer les incertitudes et augmenter la puissance ainsi que la qualité des résultats obtenus. Comme vu précédemment, peu d'études de phase I sont effectuées dans la population pédiatrique, car il s'agit d'étude de pharmacocinétique et de recherche de dose. Les raisons majoritaires concernent la multiplicité de prélèvements au même titre que les examens et/ou hospitalisations [32]. Selon le livre « Pediatric Clinical Trials : A Practical Guide », la phase I est surtout réalisée dans la population pédiatrique lorsque l'on considère des maladies dites incurables, mais elles sont en aucun cas réalisées sur des volontaires sains.

Choix du design et des méthodes statistiques : Entre ce que l'on prévoit et ce qui est faisable sur le terrain, il y a souvent une différence relativement importante. La raison principale réside dans la taille réduite de cette population. En effet, leur nombre, à l'heure actuelle (environ 2 milliards dans le monde), est quatre fois moins important que les majeurs.

Choix des critères d'inclusions/d'exclusions : Critères davantage restrictifs lorsque l'on considère la population pédiatrique, il reste important de ne pas freiner les inclusions en trouvant une balance équilibrée entre la restriction et la rationalité. Pour ce qui est de la limite inférieure d'âge d'inclusion, il correspond à l'âge le plus haut pour répondre à l'objectif principal permettant de protéger au maximum les enfants, car plus ils sont plus jeunes et plus ils sont vulnérables.

Une adaptation des plans de méthodologies et statistiques sera essentielle afin de les adapter à l'analyse d'échantillons de petite taille, entre autres. Ainsi, l'évaluation des avantages et des risques, le choix des critères d'évaluation et la formation spécifique pour les professionnels garantissent la qualité des essais pédiatriques.

Finalement, en dépit du fait que la publication des résultats intervient tardivement, il ne faut fondamentalement pas négliger l'élaboration du plan de communication des résultats prenant en compte le devoir de transparence ainsi que l'obligation d'une communication rapidement accessible et consultable par les parents, les enfants ainsi que l'ensemble de la communauté médicale [4]. À considérer aussi, le rapport final. Il s'agit d'un résumé des

résultats obtenus, des conclusions faites ainsi qu'une mise en avant des apports pertinents acquis pour la future pratique clinique et prise en charge de la population pédiatrique. Le suivi des enfants dans les essais cliniques sera nécessairement plus rigoureux et s'étendra sur une période plus longue que pour les adultes, afin d'évaluer les effets du traitement à long terme. En somme, mener des études de haute qualité ne sera permis que si les spécificités de la population pédiatrique seront prises en compte. En complément, il est crucial de considérer les parents et leurs points de vue en les plaçant au centre lors de l'élaboration et de la conduite des essais pédiatriques.

Afin d'appréhender ces spécificités de la manière la plus efficace possible, le « Committee for Medicinal Products for Human Use » (CHMP) publie, en complément des directives générales, un document spécifique intitulé « Guideline for clinical trials in small population ». Ce guide propose des recommandations précises pour la création de protocoles de recherche adaptés à la population pédiatrique. Ces dernières préconisent notamment de trouver une balance acceptable permettant d'obtenir des données de qualité et que ce qui est prévu soit réellement faisable, d'adapter les outils d'évaluation aux enfants, notamment à leur compréhension. Ensemble de considérations participant à l'augmentation des coûts. Ces conseils suggèrent également de limiter les contraintes et les actes invasifs au maximum (prélèvements sanguins aussi faibles et rares que possible sans dépasser 1% de la masse sanguine par prélèvement et un maximum de 3% sur quatre semaines avec apport de justifications), de prévoir une formation pour chacun des intervenants, en particulier ceux qui sont responsables de l'élaboration de la forme galénique, ainsi que de prévoir une place primordiale pour la pharmacovigilance ainsi que la gestion des risques.

Il s'agit d'une course contre la montre pour les industriels, puisque l'élaboration et la mise en place sont relativement longues et les essais pédiatriques requièrent encore davantage de temps. C'est en partie aussi pour ces raisons que les industries font souvent appel à des CIC ou des CROs pour leur venir en aide.

F. Les limites rencontrées et les défis spécifiques des essais pédiatriques pour l'industrie pharmaceutique

En vertu des besoins particuliers des enfants, des challenges spécifiques ainsi que de nombreuses limites se révèlent. Les défis essentiels englobent la diffusion des bonnes pratiques et l'optimisation des ressources et/ou capacités à répondre au mieux aux besoins en matière de recherche pédiatrique [31]. La majorité des limites sont communes à l'ensemble des méthodes scientifiques appliquées à l'être humain. Au sein de la plupart des essais cliniques, les personnes qui expriment des spécificités comme des polyopathologies

seront exclues pour que les groupes comparés soient les plus homogènes possible. Étant à la fois une limite et un désavantage, cela conduit au fait que l'essai ne soit pas pleinement le reflet de la réalité et beaucoup estiment que les résultats obtenus ne sont pas transposables à la vie réelle [4, 17]. De surcroît, l'analyse individuelle de l'ensemble des réactions de chacun des participants à un traitement donné est quelquefois complexe à mettre en place, pouvant par la suite potentiellement fausser les résultats obtenus. Les conséquences qui découlent dépendent des caractéristiques de chacune des limites. À titre d'exemple, la conception comme la mise en œuvre ou encore le déroulement et l'interprétation des résultats peuvent être affectés. Des limites intrinsèques, mais également extrinsèques peuvent ainsi être citées :

□ **Les limites intrinsèques**

- Grande diversité de la population : La population pédiatrique présente une variabilité importante, même au sein d'une tranche d'âge similaire, avec des différences marquées en termes de poids, de taille et de développement physique et psychologique. Cette hétérogénéité peut compliquer plusieurs aspects des essais cliniques, d'autant plus que les enfants connaissent des périodes de développement rapide et variable, influencées par divers facteurs.
- Les difficultés de recrutement : Le recrutement de participants pédiatriques peut être complexe en raison de la taille restreinte de cette population par rapport aux adultes. Trouver un nombre suffisant de participants est souvent difficile, compromettant la puissance des résultats et parfois rendant l'essai inopérant. De plus, la réticence des parents, parfois liée à des incompréhensions sur les méthodes de tirage au sort, peut entraîner des défis supplémentaires, avec des menaces de retrait de participation si l'enfant n'est pas assigné au bras du traitement perçu comme le plus prometteur.
- La spécificité des maladies pédiatriques : Évolutions souvent divergentes, elles peuvent souvent modifier par exemple les réponses au traitement au cours du temps.
- L'adhérence, la réponse au traitement : L'observance est souvent moins bonne dans la population pédiatrique et selon l'âge, elle va être plus ou moins contrôlable, ce qui peut finalement aboutir à la remise en cause de la qualité des données obtenues.
- Les aspects éthiques et le consentement : L'obtention du consentement est généralement complexe, et les aspects éthiques sont d'autant plus stricts du fait de la vulnérabilité des enfants.

- Obtention de réponses subjectives : L'expression des ressentis, des douleurs, etc... est parfois difficile à obtenir ou même à interpréter, surtout lorsque les enfants sont relativement jeunes.
- Utilisation de placebos, contrôles : Les considérations éthiques sont difficiles, car parfois, il est complexe de justifier l'administration d'un placebo ou l'utilisation d'un groupe contrôle dans le cadre des essais pédiatriques, d'autant plus lorsque des traitements standards approuvés existent. D'après notamment une étude publiée dans « ATS Journal », écrit par Bhavesh Patel et son équipe en 2023 qui examine l'implication de l'utilisation de traitements de référence pour les essais pédiatriques, le fait d'utiliser comme standard majoritairement des traitements de référence existants, implique le fait que les puissances statistiques soient plus faibles et donc qu'un nombre plus important d'inclusions soit nécessaire, complexifiant encore les essais pédiatriques aux yeux des industriels [4, 32].
- Difficultés relatives à la balance bénéfice-risque : Il est relativement complexe de trouver un équilibre convenable entre les bénéfices attendus et les risques encourus lors de la mise en place d'un essai clinique. Il peut donc s'avérer être un véritable casse-tête pour les industries et se montrer donc très chronophage, entraînant directement des coûts importants.

□ **Les limites extrinsèques**

Ces limites découlent de facteurs majoritairement externes à l'étude ainsi qu'au processus de recherche considéré.

- Manque de financement et d'incitation économique : La limite de la recherche pédiatrique résulte de plusieurs facteurs, notamment la taille limitée du marché pédiatrique par rapport aux adultes, décourageant les investissements des industries pharmaceutiques par crainte d'un faible rendement sur investissement. La complexité et la vulnérabilité de la population pédiatrique rendent les essais cliniques moins prioritaires. De plus, les incertitudes entourant les exigences réglementaires spécifiques découragent de potentiels financeurs. Il faudra rapidement y remédier afin de valoriser l'importance d'en mener.
- Présence de nombreux défis réglementaires : Les règlements relatifs à la recherche pédiatrique sont beaucoup plus stricts, ce qui peut entraîner des retards dans différentes étapes de l'étude, donc directement augmenter les coûts associés.

- Manque de collaboration : Cet aspect peut concerner autant les institutions que les scientifiques ou encore les entreprises, etc... et donc l'efficacité de la recherche ne sera pas optimale.
- Gestion des échantillons biologiques : Les protocoles de gestion, du stockage, etc... liés aux échantillons biologiques des enfants, sont souvent beaucoup plus complexes et spécifiques, ce qui indirectement complexifie la logistique liée.
- Pression d'obtention de résultats rapides : La pression pour répondre rapidement aux besoins médicaux peut compromettre la sécurité des participants et la rigueur des études, incitant parfois à raccourcir des étapes ou à fournir des informations insuffisantes. Les conséquences à long terme peuvent être négligées, affectant la validité et la crédibilité des résultats. La gestion de cette pression est cruciale pour maintenir un équilibre entre l'urgence médicale et le respect des règles des essais cliniques, préservant ainsi la rigueur scientifique.
- Assurer un accès équitable : Cela concerne les différentes régions qui présentent notamment des systèmes de santé moins développés. Il faut également respecter les diversités culturelles existantes.
- Gestion des conflits d'intérêts : Entre les objectifs commerciaux et la protection des droits et de la santé des enfants, il est nécessaire de mettre en place une surveillance accrue et une séparation claire des intérêts, limitant la réticence des firmes pharmaceutiques à mener des essais pédiatriques et développer des traitements spécifiques.

Face à ces enjeux, les autorités réglementaires mettent en place des campagnes et actions incitatives pour encourager les industries à réaliser des essais pédiatriques et à développer des médicaments adaptés aux enfants.

Le processus long et complexe de développement de médicaments augmente considérablement les coûts, tandis que la plupart des essais pédiatriques ciblent une petite portion de la population, rendant souvent les bénéfices insuffisants par rapport aux investissements. Cette réalité démotive de nombreuses firmes pharmaceutiques, qui préfèrent s'orienter vers des pathologies infantiles courantes, générant une concurrence importante.

D'origines éthiques, morales ou scientifiques, il est essentiel de considérer et de surpasser les divers obstacles au développement de traitements pédiatriques qui participent à rendre les industries réticentes. Il est nécessaire et essentiel que les industries s'engagent à respecter de nombreux principes, en garantissant une certaine transparence, mais

également en mettant en place une étroite collaboration avec l'ensemble des professionnels concernés pour activement participer au développement de traitements pédiatriques. La préoccupation majoritaire sera la protection des participants tout au long des processus de recherche.

G. Les solutions mise en œuvre par l'industrie pharmaceutique et le développement d'approches innovantes pour la collecte des données cliniques

L'industrie pharmaceutique met en œuvre un certain nombre de solutions pour surmonter les obstacles aux essais pédiatriques afin de garantir le développement sûr et efficace de médicaments adaptés aux enfants. Par le biais d'incitations économiques, de collaborations de formations, d'utilisation de modèles informatiques, de préparation des patients ainsi que le développement de formulations adaptées permettent de surmonter des défis et accélérer la recherche de médicaments pour enfants.

En complément, il est important de souligner le fait que la collecte des données est un aspect essentiel, d'autant plus lorsqu'il s'agit d'essais pédiatriques, car recueillir des données et/ou des informations pertinentes et de qualité permet d'évaluer de la manière la plus minutieuse possible, l'efficacité du traitement/produit de santé en étude. La sécurité médicale sera également garantie [34]. Au cours du temps, la collecte s'est améliorée, en partie grâce à la découverte ainsi qu'au développement de diverses techniques/approches innovantes [34]. Une multitude d'études se tournent vers une digitalisation pour obtenir une grande quantité de données à des prix modestes. Une diminution de la durée des essais, accélérant par conséquent le développement et la commercialisation des médicaments/produits de santé sera observée. L'émergence et donc une utilisation plus importante de techniques et technologies de pointe, très innovantes le rend possible [35]. Dans le cas de cette digitalisation, les données seront collectées de manière précise en temps réel, réduisant ainsi les coûts liés à leur collecte et leur gestion. Cela peut notamment se faire de différentes manières.

La première concerne, **le développement d'applications mobiles et jeux interactifs** qui vont faciliter l'implication des enfants et donc d'améliorer la collecte des données (journaux virtuels, questionnaires ludiques, etc...). Une autre technique concerne **le développement de technologies de collecte de données électroniques (eClinical)** permettant une utilisation de la plateforme via des formulaires et/ou questionnaires électroniques pour faciliter et améliorer la collecte. **Le développement de dispositifs et/ou capteurs transportables**, autre procédé possible, induit la mise en place d'une surveillance continue

et donc une collecte de données facilitée en temps réel, qui vise à minimiser aussi les différentes sources sollicitées pour la collecte. Une technologie complémentaire relativement utile pour atténuer les contraintes logistiques et matérielles et donc faciliter les participations et par conséquent la collecte, correspond au **développement d'entretiens virtuels et de visites à domicile virtuelles**. Pour finir, la dernière technologie que l'on peut citer correspond au **développement de l'utilisation des réseaux sociaux et de forum en ligne**, technologie utile pour aider les participants ainsi que leur famille à échanger entre eux pour renforcer les soutiens mutuels, mais également soulever potentiellement des informations pertinentes et importantes à collecter pour l'étude.

D'après la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : « Les données de santé sont des données à caractère personnel particulières, car considérées comme sensibles. Elles font à ce titre l'objet d'une protection particulière par les textes (règlement européen sur la protection des données personnelles, loi Informatique et Libertés, code de la santé publique, etc.), afin de garantir le respect de la vie privée des personnes » [36]. Avec le développement et l'émergence de plus en plus importante du virtuel, les autorités doivent mettre en place de nouveaux règlements avec renouvellement de certains textes réglementaires pour s'adapter au mieux aux évolutions et ainsi toujours garantir une certaine protection et confidentialité des données collectées. Les principaux risques concernent l'atteinte à l'anonymat, le piratage ou encore la confusion.

Pour mettre en place l'ensemble de ces différents types d'outils, il est important de comprendre et d'identifier les besoins spécifiques de notre essai, mais aussi d'explicitier de manière claire les objectifs de l'application, par exemple.

Chaque élément doit être adapté à la tranche d'âge des enfants considérés, avec en particulier l'utilisation d'un langage simple avec éventuellement des images virtuelles.

Il faut donc comme énoncé précédemment, accorder une attention particulière à la sécurité et la confidentialité des données en respectant les réglementations en vigueur [37]. Parfois, selon l'outil considéré, il sera nécessaire de le soumettre aux autorités réglementaires en justifiant les avantages pour la recherche pédiatrique.

Il est aussi important d'assurer l'accessibilité de l'outil aux enfants concernés après avoir effectué des tests approfondis pour valider l'outil. Pour s'assurer de la bonne utilisation, la dispensation à l'ensemble du personnel médical ainsi qu'aux participants de formations adéquates et de qualité pour qu'ils soient suffisamment formés en permanence est primordiale.

À l'issue de l'utilisation de l'ensemble de ces outils, il est essentiel d'avoir prévu une stratégie efficace par la gestion des différentes informations et données recueillies et

s'assurer des conformités réglementaires pour l'ensemble des étapes dont le stockage, l'analyse, etc... La compréhension des aspects théoriques est essentielle pour appréhender les défis concrets relatifs au développement de médicaments pour enfants.

III. Développement de composés pédiatriques

A. Les différences entre les enfants et les adultes

Les enfants se distinguent fondamentalement des adultes, non seulement en raison de leur taille réduite, mais également en termes de caractéristiques physiologiques, de développement et de caractéristiques sociales. Ces distinctions significatives doivent être prises en considération lors de la conception et de la mise en œuvre d'essais cliniques, car elles auront une grande influence sur la conception des médicaments ainsi que sur leur réaction aux traitements.

Il est aujourd'hui largement accepté que les enfants, qui représentent environ un cinquième de la population européenne, ne sont pas de simples versions miniaturisées des adultes, mais ont plutôt des besoins physiologiques et thérapeutiques spécifiques à leur âge.

Différences physiologiques	Influences	Différences développementales	Influences	Différences sociales	Influences
Taille et Poids	Influence de la pharmacocinétique et pharmacodynamie des médicaments	Développement cognitif	Affecte la compréhension et l'adhésion aux traitements	Les familles	Accompagnement des familles, ayant un impact quant à leur participation
Maturation des organes	Influence sur le métabolisme et l'élimination des médicaments	Développement social	Besoins différents, influence leur participation	L'éducation	École pouvant limiter leur participation
Métabolisme	Plus rapide donc élimination plus rapide des médicaments	Développement émotionnel	Besoins différents, influence leur participation	Activités extra-scolaires	Limite leur disponibilité donc leur participation
Système immunitaire	En développement donc modification de réponse aux vaccins et traitements immunomodulateurs	Tableau 2 : Principales différences entre les enfants et les adultes			

La prise en compte de ces différences visibles dans le tableau 2, est essentielle pour garantir la sécurité des traitements pédiatriques.

B. Processus de recherche et de développement

Étant relativement long et complexe, le processus de recherche et de développement de composés pédiatriques nécessite une collaboration étroite des équipes multidisciplinaires de chercheurs, de cliniciens et d'autres professionnels de santé.

Une succession stricte de différentes étapes est essentielle afin de garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité du traitement développé. La complexité découle notamment du fait qu'il faut constamment être en adéquation avec les réglementations [17, 38]. Réglementations sur les médicaments pédiatriques qui varient selon les pays, même si des directives internationales existent. Les chercheurs et les entreprises doivent ainsi les suivre pour obtenir l'approbation réglementaire et commercialiser leurs médicaments. Comme vu précédemment, de nouveaux règlements, notamment en Europe, encouragent un développement éthique et transparent des médicaments pour enfants. Par exemple, la FDA fournit les directives pour respecter les normes pédiatriques et les droits éthiques des enfants [17, 39, 40].

Le processus commence alors par la découverte d'un nouveau composé qui a le potentiel d'être efficace pour traiter ou prévenir une maladie pédiatrique. Une fois découvert, il doit être caractérisé et évalué pour sa sécurité et son efficacité.

Les premières étapes sont majoritairement menées en laboratoire avec des chercheurs qui utilisent des modèles animaux et des cellules pour étudier le mode d'action du composé et évaluer sa sécurité et son efficacité. Ensuite, uniquement si les résultats des études précliniques sont prometteurs, le composé sera testé sur des enfants humains. Les essais cliniques seront ainsi divisés en quatre phases distinctes. Ainsi, si les résultats s'avèrent positifs, tant pour les essais précliniques que pour les essais cliniques, le composé étudié pourra recevoir l'approbation des autorités réglementaires pour une utilisation pédiatrique. Comme vu précédemment, au cours du développement, un plan de développement pédiatrique avec intégration des différentes études spécifiques aux enfants devra être élaboré. En vertu des différences notables de la population pédiatrique par rapport aux adultes, une adaptation des formulations sera nécessaire pour contribuer au maximum à répondre efficacement aux besoins des enfants et permettre des adaptations posologiques tout en facilitant leur administration [41]. L'optimisation des formes pharmaceutiques suivant la tranche d'âge des enfants considérés y contribue aussi. En complément, au cours des différentes étapes ainsi qu'à l'issue des essais cliniques, une surveillance et un suivi strict sera fondamental pour vérifier la sécurité et l'efficacité des composés sur le long terme. Le processus de recherche et de développement de composés pédiatriques nécessite une approche globale avec inclusion des aspects éthiques, scientifiques, réglementaires et

pratiques. De plus, la collaboration entre les chercheurs, les cliniciens, les patients, les familles et autres professionnels est essentielle pour le succès du développement. Cette collaboration doit s'étendre aux centres de recherche, aux organisations pédiatriques ainsi qu'aux experts internationaux pour augmenter la robustesse des études et assurer l'obtention de données fiables et diversifiées.

C. Les enjeux de développement de composés pédiatriques : Adaptation des médicaments pour les enfants

Le développement de médicaments pédiatriques demeure un défi majeur malgré l'investissement croissant. Les limites des options disponibles conduisent à des prescriptions hors AMM [42] soulignant la nécessité de collaboration scientifique pour identifier les besoins réels chez les enfants et les adolescents. La différence fondamentale entre les enfants et les adultes en termes de poids et de réponse aux traitements, nécessite des formulations spécifiques. Le manque d'informations contribue à la pénurie de composés pédiatriques [42].

Progressivement, de nombreuses conséquences telles que des coûts indirects, une mise en danger des enfants, etc... apparaissent. D'après une étude menée en 2024, en France, 38% des prescriptions pédiatriques sont faites hors AMM [43], entraînant progressivement de nombreuses conséquences telles que des coûts indirects, une mise en danger des enfants, etc...

(Cf Annexe 3 représentant la proportion des différentes classes de médicaments prescrites hors AMM).

Ces prescriptions hors AMM ont ainsi un impact majeur sur l'ensemble des étapes qui interviennent dans le processus d'administration d'un médicament. De surcroît, des erreurs ou des mésusages peuvent intervenir. L'ensemble de ces raisons justifient la nécessité d'adaptation des médicaments pour les enfants et ceux, pour majoritairement limiter au maximum les utilisations hors AMM et ainsi éliminer les conséquences plus ou moins néfastes. Malgré sa nécessité, l'adaptation des médicaments n'est pas un processus aisé, car beaucoup de recherches et de manipulations diverses sont nécessaires. Recherches primordiales pour assurer l'efficacité et l'adéquation pour un usage pédiatrique.

Ces processus d'adaptations suivent différentes étapes dans un ordre bien précis [4, 17], incluant l'ajustement des formulations, de la galénique, des dosages... pour se conformer aux caractéristiques physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chacune des tranches d'âges pédiatriques.

L'une des premières étapes concerne l'élaboration d'une formulation adaptée via le développement d'une forme galénique adaptée. On pourra observer l'ajout de saveurs agréables différentes afin de faciliter la prise par les enfants, impactant ainsi la compliance du traitement ou encore ajuster la taille des formes pharmaceutiques pour éviter les risques d'étouffements [44 ; 45]. Un autre point primordial réside dans la sélection des excipients qui doit être basée sur plusieurs critères comme le groupe d'âge ciblé, la voie, la durée d'administration, etc... De par l'existence d'un manque voire d'une absence de données de sécurité sur les excipients chez les enfants, il est crucial de limiter leur utilisation au strict nécessaire. Colorants et agents conservateurs, susceptibles de procurer des effets toxiques ou des allergies doivent être évités au maximum. Successivement, l'établissement d'une posologie adéquate sera établi. Pour cela, il est crucial de prendre en compte l'âge ainsi que le poids des enfants concernés au même titre que le stade de développement physiologique. Les études pharmacocinétiques mises en place rendent possible que les doses soient minutieusement adaptées et déterminées selon les spécificités. D'après ces études, les adaptations thérapeutiques à la population pédiatrique sont essentielles, mais largement plus complexes notamment du fait que des évolutions permanentes et des différences notables sont présentes. Différences visibles au niveau des paramètres pharmacocinétiques, du poids, de la surface corporelle, de la maturité enzymatique ou encore en ce qui concerne l'état de fonctionnement rénal. Par conséquent, l'établissement de schémas posologiques rigoureusement spécifiques par rapport aux adultes, mais également entre les différentes classes d'âges pédiatriques est impératif. À la suite de ces premières étapes, des essais cliniques ainsi que des études de sécurité et d'efficacité sont initiés. L'issue idéale sera la mise sur le marché du médicament pédiatrique étudié. Adapter les médicaments à la population pédiatrique est un processus complexe qui demande une approche intégrée et multidisciplinaire pour répondre aux besoins spécifiques des enfants. Malgré les diverses contraintes, notamment réglementaires et coûteuses, l'urgence de répondre aux besoins pédiatriques est requise pour permettre aux enfants de bénéficier des progrès médicaux. En supplément, les questions éthiques soulevées par les agences compétentes lors du développement, notamment la mise en place d'inspections des sites et de processus de validation des données, ajoutent des défis supplémentaires [38]. L'accentuation des investissements futurs nécessite donc la résolution du défi fondamental de développer des formulations adaptées pour combler le fossé actuel dans les traitements pédiatriques.

D. Les divers autres enjeux du développement de traitements pédiatriques

Les principales réticences relatives au développement de composés et de thérapies pédiatriques concernent les exigences éthiques, les techniques et ressources nécessaires ainsi que les coûts engendrés [4, 46].

Le premier défi concerne celui de la rentabilité financière. Le coût élevé du développement des médicaments pédiatriques décourage les laboratoires en raison de la prévalence moindre des maladies pédiatriques par rapport à celles touchant les adultes. Les investissements nécessaires pour l'adaptation, y compris la formulation spécifique, le dosage ainsi que la forme galénique, sont limités en raison des volumes de ventes potentiels restreints. L'absence d'incitations conduit les entreprises à privilégier des molécules plus prometteuses et rentables. Bien que des contraintes récentes imposées par les agences de santé encouragent les essais pédiatriques, l'enthousiasme demeure limité en l'absence d'incitations significatives.

Le défi suivant concerne **les aspects éthiques et moraux**. Il est difficile d'évaluer précisément les risques acceptables pour les enfants lors de la conception et de l'administration de traitements conçus pour la population adulte, ce qui peut entraîner des préjudices. Les approches thérapeutiques pour de nombreuses pathologies pédiatriques restent approximatives, car elles ne sont pas toujours précises ou standardisées, ce qui entraîne le soulèvement de préoccupations éthiques, majoritairement depuis l'obligation du consentement éclairé en 1947. En complément, le principe de consentement substitué suscite des inquiétudes, particulièrement pour la population pédiatrique, considérée comme vulnérable. En complémentarité, la variabilité des réponses physiologiques selon les tranches d'âges ainsi que les incertitudes persistantes sur les effets à long terme accentuent la complexité de l'évaluation bénéfices/risques ainsi que l'apparition de questions éthiques. L'ajustement des doses pour les enfants représente non seulement un défi d'adaptation des traitements, mais également un défi éthique, car déterminer la dose optimale sans risques inutiles est complexe. Le suivi post-commercialisation soulève des enjeux éthiques liés à la surveillance à long terme des effets des médicaments pédiatriques.

Les aspects réglementaires peuvent au même titre que les aspects éthiques représenter un défi majeur. En effet, ils seront davantage stricts en raison de la vulnérabilité des enfants. Cela entraînera des complications, prolongeant les délais et augmentant les coûts. Les demandes rigoureuses des autorités réglementaires pour les études pédiatriques contribueront à ces retards et coûts accrus. Certaines substances nécessitent des autorisations de mise sur le marché spécifiques, prolongeant davantage le processus

d'approbation et dissuadant les industries de s'engager dans le développement de ces composés.

Savoir adapter les composés aux enfants est essentiel, mais relativement complexe. L'adaptation des composés pédiatriques est nécessaire en raison des différences avec les adultes. Comme vu précédemment, cela concerne la forme, la voie d'administration et les excipients, entraînant potentiellement des coûts supplémentaires. Les préférences gustatives des enfants et leurs difficultés à ingérer certains médicaments nécessitent des formulations adaptées, prolongeant le temps de développement et augmentant les coûts. De plus, les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques importantes chez les enfants, tant par rapport aux adultes qu'entre les individus, compliquent le processus de développement. Cela conduit parfois à l'abandon du développement de composés pédiatriques par les industries ou les laboratoires.

Un des derniers défis majeurs concerne **les aspects logistiques**. Le développement de médicaments pédiatriques nécessite dans la plupart des cas des durées plus importantes, influençant les délais et les coûts à la recherche et au développement. Ces spécificités de développement entraînent des défis logistiques tels que la production, le stockage ou encore une distribution de médicaments spécifiques et donc directement lié également, le personnel impliqué devra être minutieusement formé pour conduire le plus efficacement possible les missions qui leur sont confiées.

E. Les stratégies pour surmonter les défis rencontrés

Surmonter les divers défis précédemment cités est une préoccupation majeure. Pour cela, différentes actions, à savoir, des incitations réglementaires, la mise en place d'une collaboration avec diverses institutions et/ou centres médicaux spécialisés en pédiatrie, ainsi que le développement de formulations adaptées ou encore l'accélération des processus de recherche et de développement pourront être mises en place [17, 46].

Dans un premier temps, afin de surmonter **le défi de la rentabilité financière**, une identification rigoureuse des domaines thérapeutiques les plus prometteurs, à savoir, ceux où la demande est significativement la plus élevée et où les besoins médicaux ne sont pas satisfaits, peut participer à la relève de ce défi. Par la suite, afin de faire face le plus efficacement possible aux défis éthiques et moraux qui se posent, la mise en place d'une approche rigoureuse afin d'assurer la protection des enfants, tout en répondant à leur besoin médical est nécessaire.

En effet, cette approche repose sur plusieurs points clés incluant notamment la minimisation des risques en privilégiant des études non-invasives, la maximisation des avantages en

développant des médicaments sûrs et efficace, l'obtention d'un consentement éclairé de la part des parents et des enfants, l'implication active des familles dans le processus de développement ainsi qu'un renforcement de la collaboration entre l'ensemble des acteurs impliqués. En suivant ces principes, un développement éthique et responsable des médicaments pédiatriques peut être garanti, ce qui assure une meilleure santé pour les enfants [47].

Pour faciliter la compréhension des réglementations des composés pédiatriques et ainsi surmonter les défis associés **aux aspects réglementaires**, une communication étroite avec des organismes expérimentés dans ce domaine est essentielle. Leur expertise peut fournir des conseils pour anticiper efficacement les aspects réglementaires. La collaboration avec des organismes de régulation est cruciale, tout comme l'exploration de partenariats potentiels publics ou privés et la participation à des initiatives de financement de la recherche pédiatrique. Travailler avec des centres médicaux spécialisés peut atténuer les coûts et accélérer le processus de développement.

Pour vaincre **les difficultés d'adaptation des composés à la population pédiatrique**, des investissements, notamment dans la recherche de formulation galénique, etc... adaptés aux enfants dès le début du processus de développement, pourraient permettre de limiter les coûts et d'autres aspects néfastes liés aux adaptations nécessaires et faciliterait plus globalement le développement lui-même.

Finalement, minoritaires, mais tout de même présentes, des actions pour vaincre **les difficultés logistiques** sont nécessaires. À titre d'exemple, la mise en place de planifications minutieuses, d'étroites collaborations avec des organismes spécialisés ou encore l'instauration d'une certaine flexibilité face aux spécificités rencontrées ainsi qu'aux changements au cours des développements de composés pédiatriques, permet de passer outre de manière efficace.

IV. Le recrutement des enfants dans les essais cliniques

A. Exploration de l'éducation et du consentement des parents/tuteurs légaux et des enfants

Avant la majorité, le remplissage et le recueil du consentement éclairé des enfants vont dépendre de l'âge et de la maturité de l'enfant considéré. Leur avis est pris en compte, avec une adaptation du langage et des détails des informations selon la tranche d'âge pour assurer une compréhension adéquate de leur participation à l'essai [48].

Pour un recrutement adéquat et qu'il soit dans les règles, l'éducation et le consentement non seulement des parents/tuteurs légaux et enfants sont des éléments nécessaires. L'information avant le consentement est ainsi primordiale. Cette éducation doit inclure les objectifs, les risques et les bénéfices potentiels de l'essai, mais également les alternatives au traitement expérimental et les droits des participants et leur famille. Pouvant s'effectuer par des professionnels de santé, des chercheurs ou des organismes de recherche, elle se doit d'être adaptée au niveau de compréhension des enfants et leur famille.

Un autre point essentiel concerne le fait que ce consentement doit être donné de manière libre, éclairée, sans pression ni incitation, et traduire la compréhension des informations qui a été fournies. Un temps adéquat doit être consacré, permettant de répondre aux questions. De plus, une période de réflexion peut être accordée pour prendre en compte toutes les informations, y compris les bénéfices et les risques potentiels de l'étude. Lorsque l'enfant, entre autres un adolescent, est suffisamment mature, son consentement peut être sollicité rapidement, et son avis tient une place influente. En cas de divergence avec les parents, les professionnels de l'essai s'efforcent de prendre en compte les deux points de vue, avec une préférence pour le respect ferme de l'opinion de l'enfant. Pour rappel, en cas de passage à la majorité en cours d'étude, une nouvelle communication d'informations et un nouveau recueil de consentement seront effectués.

Il est important d'aborder le fait qu'en cas d'urgence ou de situations particulières, le recueil du consentement sera adapté. Si les bénéfices de la recherche pour l'enfant malade sont significatifs malgré des risques et des contraintes importantes, un seul des deux parents ou représentants légaux peut donner le consentement, sous réserve d'obtenir l'avis de l'enfant dès que possible. Il est interdit de substituer un autre membre de la famille, et si possible, le consentement du second parent ou représentant légal doit être obtenu ultérieurement. En complément, dans d'autres situations exceptionnelles où le recueil du consentement de la part des deux parents/tuteurs légaux est impossible, il peut être autorisé, selon des conditions strictes, de fournir l'information et obtenir le consentement éclairé d'un seul des deux. Ces situations particulières incluent les cas suivants :

- ☐ **La recherche est faite à l'occasion d'actes de soins.**
- ☐ **Le second parent ou représentant légal ne peut obtenir les informations et fournir le consentement éclairé dans un délai adéquat et en conformité avec les exigences spécifiques de l'étude.**
- ☐ **Les risques et les contraintes relatives à l'étude sont négligeables et n'auront aucune influence sur la prise en charge du participant mineur.**

Pour améliorer l'éducation et le consentement des parents/tuteurs légaux et des enfants, il est possible d'utiliser des supports visuels et des langages simples pour faciliter la compréhension des informations, rester ouverts aux questions et aux demandes de clarification ou encore fournir des supports écrits qu'ils peuvent conserver et consulter aux besoins.

B. L'importance de la participation des scientifiques, des pédiatres et autres professionnels

Avant le recrutement des enfants, il est obligatoire d'identifier clairement l'ensemble des acteurs qui vont intervenir tout au long de l'essai [49].

La participation ainsi que la collaboration étroite des scientifiques et des pédiatres dans le recrutement des enfants est essentielle pour garantir le succès.

En effet, les scientifiques sont responsables de la conception et la mise en œuvre. Ils doivent notamment identifier les populations cibles (élaboration de critères d'inclusion et/ou d'exclusion) et développer des protocoles qui soient sûrs et efficaces pour les enfants. Les pédiatres sont eux, responsables de la prise en charge et doivent informer les parents et enfants des risques et des avantages potentiels de leur participation. Ils vont également être responsables de la surveillance pour détecter tout effet indésirable.

Pédiatres et scientifiques travaillent ensemble pour identifier les parents et les enfants qui pourraient être intéressés par la participation à un essai en fournissant des informations complètes sur l'essai. Ils utilisent alors une variété de méthodes de recrutement et peuvent notamment contacter directement les parents/enfants déjà suivis par un pédiatre pour une maladie ou une condition particulière, publier des annonces dans les médias pour les informer de la possibilité de participer à un essai ou encore participer à des événements communautaires pour rencontrer des parents et des enfants qui pourraient être intéressés. En travaillant ensemble, ils peuvent garantir que les enfants qui ont besoin de nouveaux traitements y ont accès [4].

Les parents/tuteurs légaux ainsi que les autorités compétentes ont également une place centrale. L'implication maximale de ces personnes permet d'accentuer et de garantir l'efficacité du recrutement, tout en donnant la possibilité d'identifier le plus précocement possible les potentielles barrières existantes [4]. Dans certains cas, il sera envisageable et parfois nécessaire de faire appel et de collaborer avec des spécialistes expérimentés dans le recrutement des patients, notamment pour obtenir de l'aide lors de la conception de l'essai considéré. Beaucoup d'études démontrent le besoin de plus en plus prononcé d'une

nécessité de collaborer avec divers groupes de patients (associations de patients, organismes bénévoles, etc...)

La participation de l'ensemble des personnes citées précédemment, et particulièrement le pédiatre, permet de garantir la sécurité, l'efficacité, mais également un aspect parfois sous-estimé, l'éthique relative au recrutement des enfants dans les essais. La participation active des scientifiques et des pédiatres est donc cruciale et va permettre de s'assurer que ce recrutement répond au mieux aux besoins définis par l'essai clinique et donc spécifiquement aux besoins des enfants concernés.

C. Défis et freins spécifiques au recrutement des enfants

Le recrutement d'enfants présente des difficultés, certaines inhérentes au protocole, pouvant être contournées avec des choix judicieux, et d'autres externes au protocole, sur lesquelles le promoteur a peu de pouvoir, mais peut prendre des mesures pour atténuer leur impact sur les participants [4].

Un des premiers défis identifiés concerne **le protocole**. En effet, les critères d'éligibilité restrictifs dans les protocoles d'essais cliniques, surtout en pédiatrie, compliquent l'identification de participants. Le nombre élevé d'interventions ou de déplacements prévus décourage la participation en raison du stress et des contraintes. Les protocoles de plus en plus complexes, notamment les essais contrôlés randomisés, suscitent la réticence des patients/tuteurs légaux et des enfants, en particulier envers l'allocation aléatoire et l'utilisation de placebos chez les enfants. Pour améliorer l'efficacité statistique, il est nécessaire d'inclure plus de patients et de recueillir des données spécifiques, rendant le recrutement plus difficile.

Pour ce qui est **des acteurs**, le manque d'incitation et de motivation des investigateurs, en particulier ceux reliant le patient au promoteur, impacte significativement le recrutement. Les recommandations des médecins jouent un rôle clé et influencent la décision des patients quant à l'implication de leur enfant. Une étude menée sur 130 patients a révélé que la plupart des refus étaient liés à des médecins peu aimables ou utilisant des moyens de communication inappropriés [49]. La collaboration entre les professionnels de l'étude et les médecins traitants, en particulier les pédiatres, est cruciale pour le recrutement. Les pédiatres mal informés peuvent manquer des enfants éligibles, limitant le recrutement. Le manque de ressources humaines et logistiques, présent tant dans les essais académiques qu'industriels, se fait sentir, en particulier au niveau des centres de recrutement. Le manque de support logistique et l'absence de rémunération spécifique démotivent les professionnels.

En complément, **le manque d'informations et/ou l'incompréhension** constituent un autre obstacle majeur au recrutement d'enfants. Certains ont du mal à comprendre les détails de l'essai, et le manque d'informations fournies aux parents/tuteurs légaux représente une barrière significative. Ce problème est souvent lié au manque d'informations chez les pédiatres. Cependant, des progrès sont observés grâce à une meilleure accessibilité à l'information via internet et les réseaux sociaux, contribuant à une maîtrise améliorée et à une perception plus positive de la recherche clinique. Malgré tout, le manque de compréhension sur le rôle des essais dans le développement de médicaments génère une méfiance envers les industries pharmaceutiques et les laboratoires, soulignant le besoin d'une sensibilisation accrue.

Comme décrit précédemment, **les aspects éthiques**, en particulier le consentement éclairé, jouent un rôle crucial dans le recrutement d'enfants et constituent un défi majeur actuel. Parfois obtenu avec difficulté, le consentement des parents ou tuteurs légaux est entravé par des craintes concernant la sécurité et l'efficacité du traitement, surtout dans les essais randomisés avec l'utilisation de placebos. La motivation, l'influence des proches et les facteurs psychosociaux sont également des obstacles au recrutement. Le manque de confiance générale dans la recherche clinique peut compromettre la participation.

Le défi lié au **coût de la participation** fait écho au fait que les essais cliniques affectent différemment chaque participant et leurs proches. L'inclusion dans une étude peut entraîner des conséquences significatives sur la vie quotidienne, avec des contraintes sur les activités et des procédures parfois inconfortables. Les restrictions du protocole, comme la limitation des activités et des procédures invasives, peuvent entraîner des souffrances physiques temporaires, impactant la vie quotidienne des enfants. Bien que les essais visent à minimiser les risques, la participation des enfants comporte des risques potentiels pour la santé, notamment des effets indésirables inattendus et des impacts psychologiques dus au stress émotionnel lié à la participation à l'essai clinique.

La durée de l'étude a aussi une place importante, puisqu'un temps d'investissement considérable de la part des enfants ainsi que leur famille est plus ou moins nécessaire. De nouvelles contraintes sur la vie quotidienne, les activités ainsi que l'éducation des enfants interviennent. En complément, certains essais exigent un suivi sur le long terme et afin de les évaluer, des contraintes de temps et d'impact sur la vie s'ajouteront.

Un des derniers freins majeurs au recrutement des enfants est relatif à **l'accessibilité géographique**. Leur dispersion sur de vastes zones complique la coordination des visites et des suivis. Les familles à faibles revenus sont moins enclines à participer en raison des contraintes financières et logistiques liées aux déplacements. La proximité des centres de

recherche pédiatrique est un facteur majeur de refus, surtout pour ceux vivant dans des zones isolées. Les enfants, en tant que population vulnérable, présentent des différences physiologiques et développementales, limitant le nombre d'enfants éligibles par rapport aux adultes. Les différences culturelles et linguistiques sont également des défis à considérer, affectant la communication et la compréhension, et impactant ainsi le recrutement des enfants dans les études.

Enfin, le domaine des essais cliniques, notamment en pédiatrie, est **de plus en plus concurrentiel**, avec une augmentation constante du nombre d'essais. Les études se concentrent souvent sur des aires thérapeutiques spécifiques, créant une compétition accrue pour le recrutement d'enfants. Cette concurrence est renforcée par la focalisation des industries pharmaceutiques sur certaines maladies. Avec une population pédiatrique limitée, la concurrence diminue le nombre d'enfants éligibles. Lorsque plusieurs industries mènent des études sur la même pathologie, la prise de décision des participants est compliquée, même si des facteurs tels que les avantages de l'essai et la proximité des centres influencent leur choix. De plus, les sites de recherche compétents pour les études pédiatriques peuvent être sollicités par plusieurs promoteurs, créant une concurrence pour l'accès aux sites.

D. Approches novatrices et solutions mises en œuvre par l'industrie pharmaceutique pour surmonter les freins/défis au recrutement

C'est en conséquence des défis identifiés que les industries pharmaceutiques mettent en œuvre diverses approches novatrices pour les surmonter.

La mise en place de stratégies spécifiques est notamment cruciale pour surmonter les défis relatifs aux aspects éthiques. Cela passe notamment par l'utilisation d'outils pédagogiques adaptés à l'âge, des discussions interactives, et la fourniture d'informations complètes aux parents et aux enfants favorisent la confiance et encouragent la participation. La démonstration de l'examen approfondi des protocoles par un comité éthique renforce la confiance des familles. Montrer un engagement constant à répondre de manière transparente, honnête et respectueuse aux préoccupations éthiques ou autres questions des enfants et de leurs familles permet aussi de faciliter davantage le recrutement.

Le fait d'offrir des compensations financières, offertes notamment par le promoteur pour les dépenses liées à l'étude, stimule et influence la participation. En complément, la mise en place de systèmes de transport réduit les obstacles logistiques. Des horaires de visites flexibles, y compris le week-end ou après l'école, minimisent l'impact sur la vie quotidienne

(activités scolaires et extra-scolaires), favorisant ainsi la participation. L'ensemble de ces actions permettent ainsi de répondre au défi lié au **coût de la participation**.

L'adaptation des protocoles en tenant compte des différences culturelles facilite la participation des familles de divers milieux géographiques, apportant des solutions aux freins relatifs à l'**accessibilité géographique**. La collaboration avec différentes institutions médicales dans des régions variées améliore l'accessibilité géographique pour la population pédiatrique. En complément, l'utilisation de la télémédecine, via des plateformes et des technologies, réduit la nécessité de déplacements, limitant les coûts financiers et de temps pour les familles. Le soutien financier, pour couvrir les frais de déplacement, facilite également la participation.

Un défi précédemment cité, mineur, mais tout de même présent, concerne le **contexte concurrentiel** et induit la nécessité de mettre en place plusieurs actions pour répondre de manière la plus efficace possible. En effet, une communication améliorée avec les familles et les professionnels de la santé pour expliquer les avantages de l'essai améliore la participation. L'extension des sites de recherche dans différentes zones géographiques permet d'atteindre un plus grand nombre d'enfants éligibles. Surmonter la concurrence peut être réalisé en offrant des incitatifs tels que le remboursement des frais de déplacement pour stimuler le recrutement. La conception d'essais avec des critères d'inclusion/exclusion flexibles se démarque face à la concurrence, rendant le recrutement plus efficace. Finalement, en complément, le recrutement d'adolescents peut être amélioré en déployant des campagnes sur les réseaux sociaux et les sites internet populaires. La collaboration avec des influenceurs et des ambassadeurs, notamment des personnalités influentes, peut renforcer l'impact en promouvant la participation à travers des témoignages positifs de parents et/ou d'enfants ayant déjà participé.

En adoptant des approches novatrices pour surmonter les différents obstacles/freins au recrutement, on va créer un environnement propice à la participation des enfants dans les essais pédiatriques.

V. Méthodologie : étude de cas (retour d'expérience de professionnels)

A. Choix de la méthodologie

Afin de répondre au mieux à notre problématique, une approche qualitative a été utilisée. Elle implique la réalisation d'entretiens semi-directifs avec des professionnels engagés dans les essais cliniques auprès des enfants.

L'étude de cas cible divers professionnels impliqués, dont des médecins, des attachés de recherche clinique ainsi que des chefs de projet. Pour être admissible aux entretiens, il est requis que la personne soit engagée dans la réalisation d'essais pédiatriques, qu'ils se déroulent à l'échelle nationale ou internationale.

Les participants ont été recrutés grâce aux réseaux sociaux, aux plateformes professionnelles, par e-mail, et également via mes contacts personnels. Réalisés par téléphone, par visioconférence ou encore en face-à-face dans des endroits neutres, les entretiens semi-directifs ont duré entre 20 et 40 minutes.

Afin qu'ils se déroulent dans les meilleures conditions, un guide d'entretien comprenant 30 questions a été conçu (visible en annexe 4) et a permis d'offrir une certaine trame à leur réalisation, tout en laissant aux participants une certaine liberté de fournir le maximum d'informations, et surtout les informations les plus pertinentes dans le cadre de mon mémoire. Le thème principal abordé lors des entretiens concerne les essais pédiatriques dans leur globalité, mais l'idée était d'aller plus en détails afin de soulever les défis spécifiques, les solutions mises en place ainsi que les perspectives d'avenir des essais pédiatriques. Les objectifs incluaient également la compréhension des défis spécifiques, l'analyse des stratégies de développement, l'étude des méthodes de recrutement des enfants, l'évaluation des mesures de sécurité, la compréhension des tendances et des évolutions, et l'identification des bonnes pratiques.

Les données/informations collectées au cours des entretiens ont été enregistrées en accord avec les participants, puis retranscrites, en intégralité, puis analysées par moi-même. J'ai pris soin de recruter des participants issus de différents horizons professionnels afin d'obtenir des points de vue les plus diversifiés possible. L'ensemble des personnes interrogées ont été résumés au sein *du tableau 3* ci-dessous. La validité des données a été assurée par la triangulation des sources. Les entretiens ont été complétés par la consultation de documents et de publications scientifiques.

Identité	Fonction	Durée de l'entretien
Madame D.	ARC	25 minutes
Madame D-K.	Vice-Présidente des affaires scientifiques pédiatrique	40 minutes
Monsieur B	Ancien ARC, actuellement responsable de l'administration	20 minutes
Monsieur R	Interne en Pédiatrie	20 minutes

Madame V	Chef de projet	22 minutes
Monsieur L	Ingénieur	25 minutes
Madame A	ARC	25 minutes
Madame G	ARC	30 inutes

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des professionnels interrogés

B. Analyse des résultats

À la suite de la retranscription de toutes les interviews, une analyse a été effectuée afin d'identifier les concepts partagés par les 8 différents professionnels interrogés.

L'objectif de cette analyse de données est d'obtenir de nouvelles informations, mais également de faire ressortir les plus importantes et les plus pertinentes. Les idées principales ont alors été mises en avant, telles que les défis logistiques, réglementaires et éthiques auxquels ils font face dans la gestion des essais pédiatriques.

Légèrement divergent, mais cohérent avec les chiffres retrouvés dans la littérature, l'un des professionnels interrogés nous a communiqué la proportion du nombre d'essais pédiatriques en cours/menés à l'heure actuelle par rapport au nombre total d'essais cliniques dans la monde. Ce détail permet de saisir la réalité de la situation, mettant en lumière l'importante/l'urgence d'accroître le nombre d'essais pédiatriques pour renforcer la garantie de leur santé.

Essais cliniques totaux	Essais cliniques pédiatriques	Essais cliniques incluant des adultes et des enfants
57 715	3 414 (6%)	7 711

Tableau 4 : Nombre d'essais cliniques selon la population incluse

Au cours des différentes parties suivantes, l'ensemble des informations pertinentes recueillies sera mis en lumière.

1. Profils et fonctions des professionnels/personnes impliqués dans les essais cliniques pédiatriques

L'ensemble des professionnels interrogés insiste sur la nécessité d'impliquer une diversité de profils et de fonctions. Cette diversité permet d'offrir une certaine richesse d'expertise et de perspectives indispensables pour résoudre les défis complexes associés à ces essais. Cette importante collaboration offre l'opportunité également d'améliorer la

qualité des données collectées en identifiant et en minimisant les possibilités d'erreurs. En complément, une meilleure protection des enfants participants via la surveillance du respect de leurs droits et leur bien-être. Finalement, cette variété de professionnels, de personnes et de parties prenantes renforce la confiance du public dans les résultats des essais pédiatriques, favorisant ainsi des décisions éclairées en matière de santé infantile. C'est pour cela que cette variété est essentielle pour assurer la validité, la qualité et l'acceptation sociale des essais pédiatriques.

Dans le *tableau 5* ci-dessous, un aperçu des principaux experts et des personnes centrales impliquées dans les essais pédiatriques.

Fonction	Rôle
Les médecins	Responsable de la conception et la mise en place des essais En charge de rédiger le protocole, de recruter les enfants, collecter et analyser les données.
Les chercheurs	Impliqués dans la conception et dans la réalisation des essais En charge de mener des analyses scientifiques et de la publication des résultats obtenus notamment dans des revues scientifiques.
Les infirmières	Responsable de la prise en charge des enfants En charge de fournir des soins/traitements nécessaires, surveiller l'état de santé et répondre aux diverses questions.
Les psychologues	Évalue l'état psychologique des enfants Mesure les effets de l'essai sur le bien-être des enfants (moral, niveau d'anxiété, qualité de vie, etc) Soutien émotionnelle.
Les parents/tuteurs légaux	Acteurs essentiels Responsable de la fourniture de leur consentement Participe à diverses visites et réunion et partage leur avis et observations avec les professionnels
Autres	Selon l'essai considéré intervention potentielle de statisticiens, de biostatisticiens, de juriste, de gestionnaires de projets, etc.

Tableau 5 : Les principaux professionnels/personnes impliqués dans les essais pédiatriques

2. Informations clés relatives aux essais cliniques pédiatriques (phases, types...)

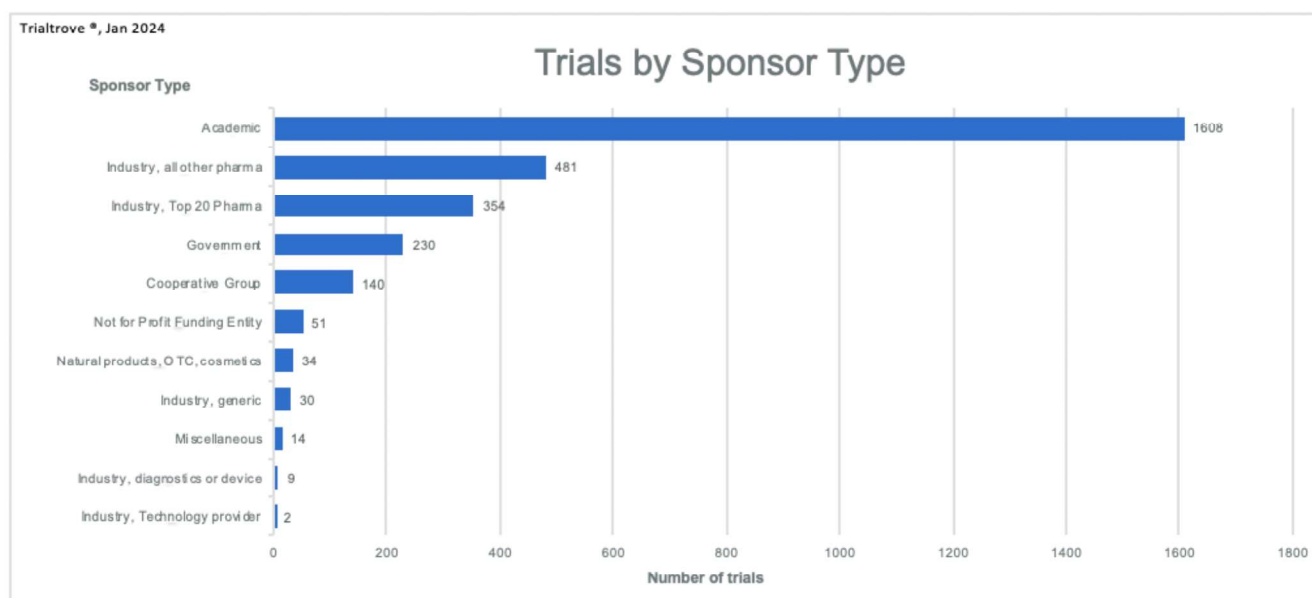
Pour mieux comprendre la réalité de l'état actuel des essais pédiatriques, et ainsi comprendre quelles sont les réelles urgences, Madame D-K nous a fourni un ensemble

d'informations en ce qui concerne notamment les proportions de types d'essais pédiatriques menés ou encore quelles phases sont majoritairement menées.

En premier lieu, un constat important à mettre en avant concerne le fait que les essais pédiatriques soient principalement réalisés par des institutions académiques. Comme *la figure 2* nous le démontre, malgré un investissement croissant de la part des industries pharmaceutiques à mener ce type d'essai, des efforts supplémentaires sont encore requis afin de réduire l'écart entre le nombre d'essais pédiatriques conduits par les institutions et ceux menés par les industries pharmaceutiques.

(Cf en annexe un graphique détaillant davantage les types de sponsor par nom d'industrie)

Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414



18

Figure 2 : Les principaux types de sponsors d'essais pédiatriques
Source : ICON plc (2023)

Au cours de la réalisation de la revue de littérature, il a été mentionné que l'ensemble des types d'études peuvent être menés chez les enfants. Madame D-K expose tout de même le fait que certains types prédominent. En effet, elle indique que la majorité des essais pédiatriques sur le traitement étaient sur un seul site (61,4%), à petite échelle (58,9%), randomisés (66,0%) et en ouvert (56,9%). Monsieur R ajoute que dans son établissement, la majorité sont observationnels. En effet, beaucoup d'études épidémiologiques sont réalisées. Concernant plus précisément les phases, à l'unanimité, les experts interrogés

confirment les observations littéraires précédentes relatives au fait que peu de phases I sont réalisées. Malgré tout en comparaison à ce que l'on retrouve dans la littérature, l'ensemble des professionnels affirment que la majorité des phases menées sont des phases IV. La figure 3, ci-dessous, fournie par Madame D-K appuie ces observations avec l'accroissement du nombre d'essais pédiatriques au fur et à mesure des phases. Monsieur R affirme que les préférences pour les études observationnelles découlent du fait qu'elles soient perçues comme présentant moins de risques pour les enfants participants.

Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414

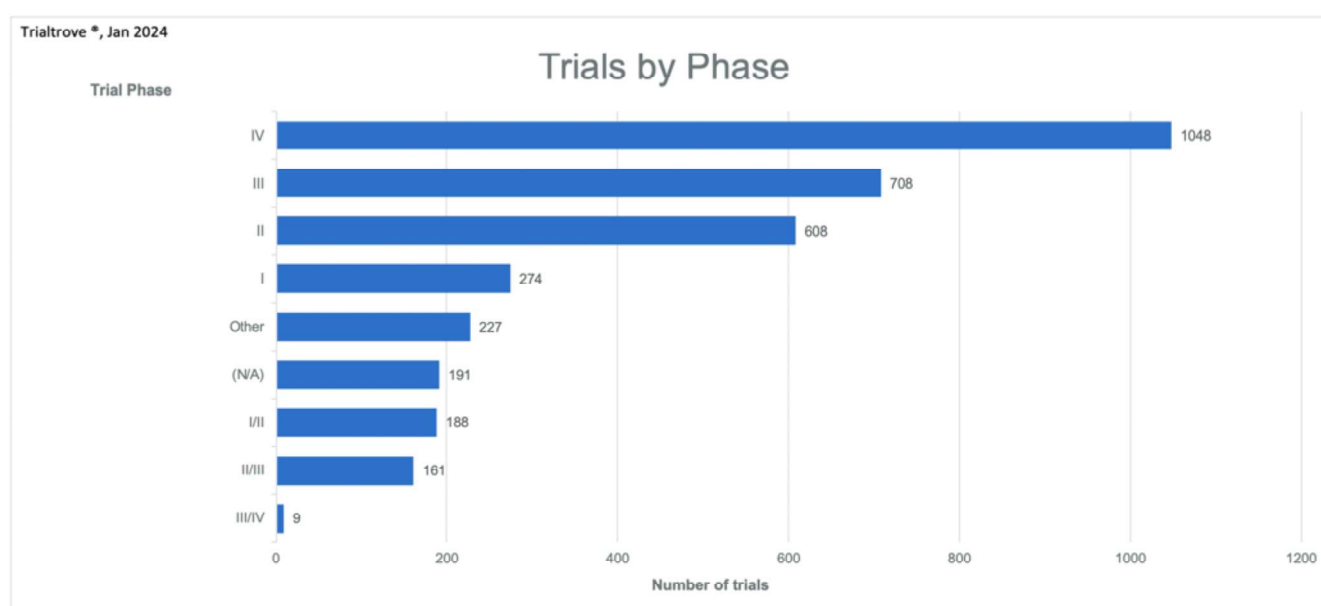
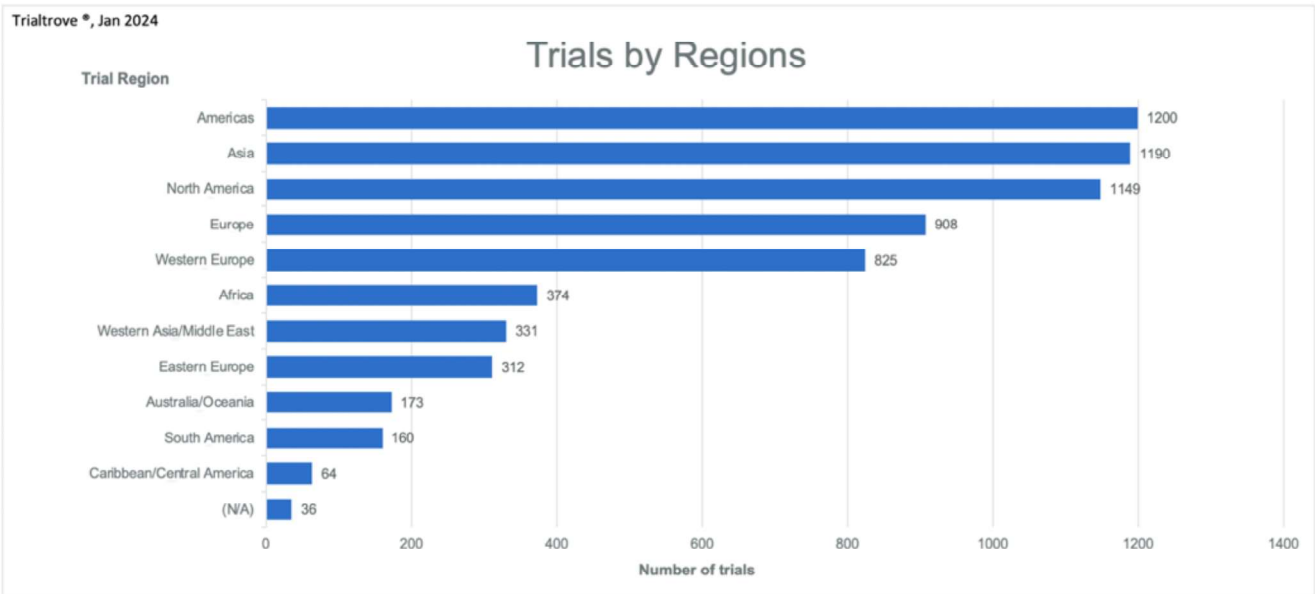


Figure 3 : Les principales phases concernées par les essais pédiatriques
Source : ICON plc (2023)

En complément, Madame D-K met en lumière l'importance d'analyser les différentes régions majoritairement concernées. Principalement menés par l'Amérique, on note également une forte implication de la part de l'Asie et l'Europe (figure 4).

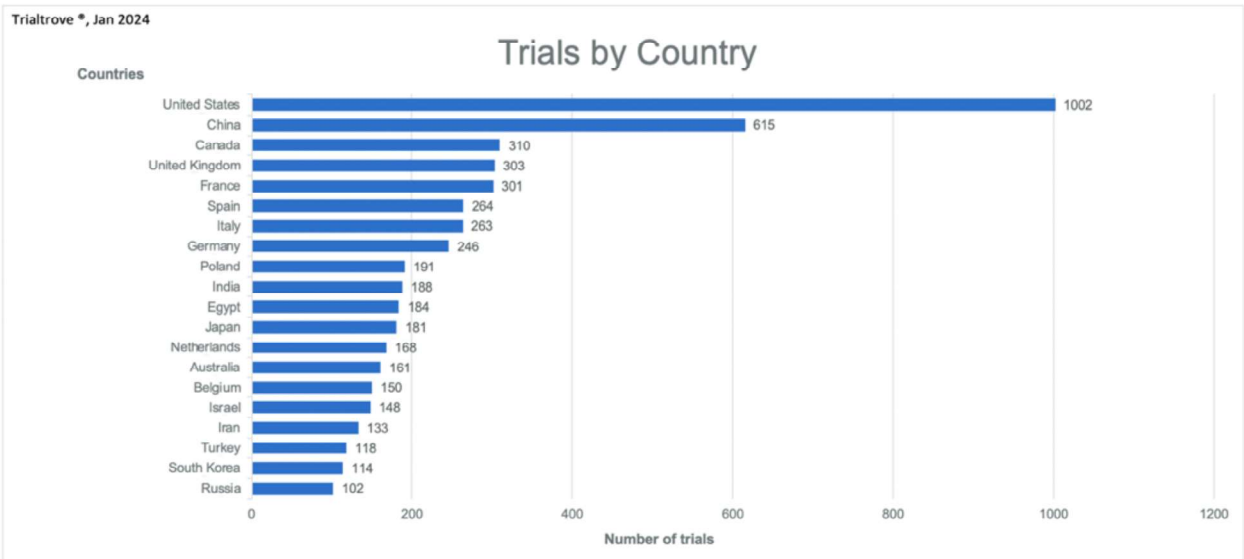
Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414



19

Figure 4 : Les principales régions menant des essais pédiatriques
Source : ICON plc (2023)

Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414



20

Figure 5 : Les principaux pays menant des essais pédiatriques
Source : ICON plc (2023)

Si l'on analyse de plus près les pays impliqués, on constate d'après *la figure 5*, que les États-Unis et la Chine sont les principaux acteurs. Le Canada, le Royaume-Uni ainsi que la France occupent également des positions importantes dans ce domaine, même si des progrès sont encore à faire afin de se hisser au niveau des États-Unis et de la Chine.

Madame D-K souligne le fait que ces constatations sont spécifiques aux récentes années, contrairement à ce qui était le cas dans le passé, puisque la Chine ne s'investit que depuis peu d'années.

C'est ensuite en accord avec ce que la littérature nous a démontré que *la figure 6* met en lumière que les essais pédiatriques sont bien établis pour certaines maladies, tandis que pour d'autres, leur réalisation est nettement moins développée. D'après le graphique, les essais se concentrent principalement sur les pathologies du système nerveux central (CNS), les maladies infectieuses, ainsi que les affections auto-immunes et/ou inflammatoires. Un grand nombre d'études concernent le domaine de la dermatologie. Finalement, un autre constat intéressant concerne le fait que les essais pédiatriques se diversifient de plus en plus. En effet, pas une maladie à proprement parler, mais plutôt un trouble du neuro-développement, l'autisme fait l'objet de nombreuses recherches. La Chine est particulièrement impliquée et va notamment offrir des avantages aux personnes qui s'investissent dans ce domaine afin de motiver les scientifiques à en réaliser.

(Cf en annexe un graphique détaillant davantage les principales maladies concernées par les essais pédiatriques)

Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414

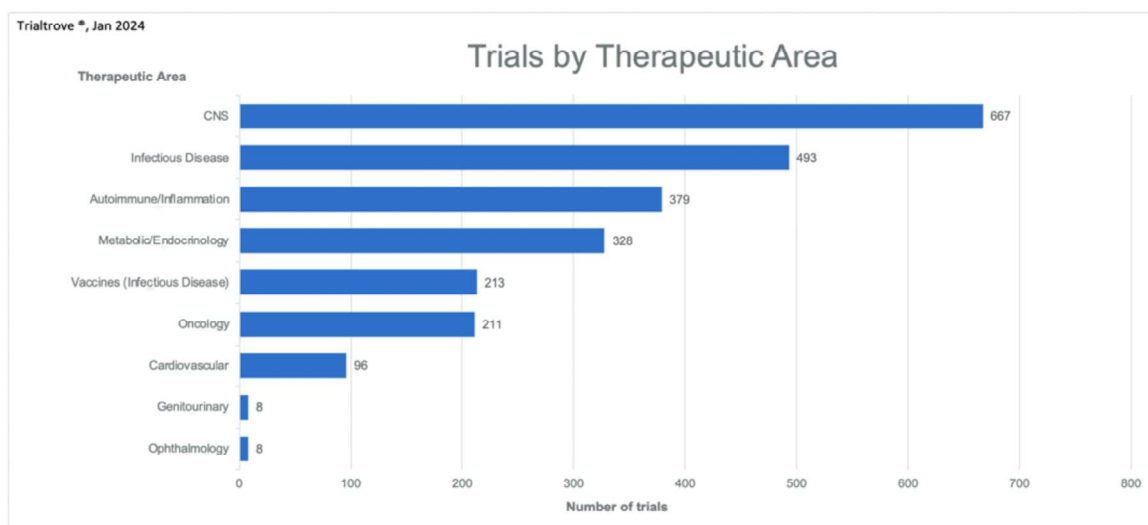


Figure 6 : Les principales aires thérapeutiques concernées par les essais pédiatriques
Source : ICON plc (2023)

Un autre point analysé tout au long de la revue bibliographique et évoqué lors des entretiens concerne l'importance de considérer la population en prenant en compte les diversités ethniques, culturelles, de sexe, etc... Ces éléments permettent entre autres de favoriser la qualité des données obtenues tout en favorisant davantage le recrutement. Lors de son interview, Madame D-K a spécifiquement partagé des données concernant la répartition des sexes dans les études. Si l'on tient compte des études incluant des enfants et des adultes, les filles sont majoritairement concernées. En effet, sur les 7562 essais, 7052 études sont menées sur les deux sexes, 298 concernent les filles et seulement 212 les garçons. Au contraire, en considérant les essais incluant uniquement des enfants (3319), on retrouve majoritairement des études masculines. En effet, 3169 essais sont menés sur les deux sexes, 105 concernent les garçons et seulement 45 les filles. Il est donc notable ici, que les essais incluant exclusivement des enfants présentent une prédominance de participants masculins. Ces observations découlent majoritairement du fait qu'il existe historiquement moins de données sur la sécurité et l'efficacité des médicaments chez les filles, conduisant les chercheurs à inclure davantage les garçons afin d'obtenir des données plus sûres et plus complètes [50]. En accord avec les propos et les chiffres partagés par Madame D-K, Monsieur R met en lumière une inclusion majoritairement masculine au sein des essais pédiatriques. Il exprime l'idée que cette tendance est visible étant donné que les filles ont des possibilités de grossesse. Ainsi lorsque des considérations relatives à la reproduction entrent en jeu, les lois sont beaucoup plus strictes. Malheureusement, Monsieur R souligne également le fait que dans les études, on remarque une surreprésentation des classes économiques favorisées, puisque généralement, les personnes venant d'un milieu défavorisé refusent plus fréquemment. De plus, les médecins ont plus de facilité et d'automatismes à proposer les essais aux familles favorisées.

L'impact de la race, bien que représentant une donnée sensible, peut avoir un impact et doit être, selon Madame D, davantage pris en considération. L'examen des origines ethniques est justifiée par le fait que, par exemple, les personnes ayant des ascendances hispaniques présentent des caractéristiques (dont l'ADME) qui diffèrent, pouvant ainsi entraîner des variations dans les résultats observés.

Finalement, la population pédiatrique au sens large englobe les enfants âgés de 0 à 18 ans. Cela représente un large panel d'âges différents. Madame D met en avant un aspect important correspondant au fait que lors de la conception d'essais pédiatriques, il est essentiel de déterminer précisément la tranche d'âge des participants considérés. Le choix de la tranche d'âge à cibler pour un médicament dépend de divers facteurs, notamment les caractéristiques du médicament lui-même, la nature de la maladie concernée ou encore les

considérations éthiques. *Par exemple, travaillant dans le domaine de la vaccination, Madame D met en lumière le fait que différentes tranches d'âges sont visées en fonction des caractéristiques spécifiques du vaccin et des recommandations réglementaires en vigueur.* L'inclusion d'enfants de différentes tranches d'âges dans les études permet d'évaluer l'efficacité dans l'ensemble de la population pédiatrique. En accord avec ces informations, Monsieur R souligne l'importance de cet aspect, car lorsque l'étude porte sur des tranches d'âges différentes (*nourrissons et adolescents par exemple*), les mêmes considérations ne s'appliquent pas uniformément. Par conséquent, des ajustements seront nécessaires en fonction des âges inclus. Afin d'étayer les propos précédents, Madame D-K nous a fourni des données chiffrées illustrant au mieux cet aspect. Parmi les 3 414 essais pédiatriques considérés, 593 sont menés sur des enfants de 0 à 2 ans, tandis que 310 sont consacrés aux enfants de 1 à 11 ans et 2 180 sur des enfants de plus de 12 ans.

3. Les éléments essentiels pour la réussite des essais pédiatriques

Premièrement, le protocole d'essai est un élément central. D'après l'ensemble des professionnels interrogés, simplement ajuster les doses en fonction du poids des enfants par rapport aux adultes n'est pas une approche appropriée pour traduire les protocoles des adultes aux enfants. Complémentairement, il est nécessaire de mettre en place des méthodes efficaces d'extrapolation afin de déterminer la bonne dose, tout en tenant compte de la tranche d'âge. Cet aspect est illustré par Madame D-K qui explique que les besoins varient entre les nouveau-nés, les enfants plus âgés ainsi que les adolescents. Chacun nécessite ainsi une dose spécifique. La dose optimale dépend également du médicament considéré. Avant de lancer les études, des modélisations ainsi que des simulations sont réalisées. Finalement, Madame D-K appuie sur le fait qu'au moment de la conception du protocole, il est essentiel de limiter au maximum la charge pour les parents et les enfants, tout en anticipant la mise en place d'initiatives pour atténuer la douleur et privilégier préférentiellement les sites où les patients sont familiers afin d'accentuer la confiance entre les familles et les professionnels.

Un autre élément essentiel à considérer, abordé dans la littérature, mais également lors des entretiens, concerne les procédures de consentement et d'information des participants. Avis obtenu unanimement, les parents possèdent une place centrale, particulièrement lors de la considération de l'ensemble des aspects relatifs au consentement, même si selon Monsieur R l'intérêt de l'enfant est toujours au centre des décisions. Madame D-K, nous partage l'information qu'il est souvent très difficile de recruter et d'inclure des enfants, car le consentement des deux parents/tuteurs légaux

est requis. De plus, lorsque l'enfant est plus âgé, nous devons recueillir l'assentiment de l'enfant, soit son accord de participation. Avant le recueil du consentement, l'étape préalable d'information est tout autant cruciale. Il est essentiel de s'adapter au niveau de compréhension de chacun. Madame D-K donne l'exemple de faire une vidéo pour les jeunes enfants. L'adaptation doit aussi se faire, selon Monsieur L à l'issue de la recherche, lors de la délivrance des informations relatives aux résultats globaux de la recherche, et ce, selon des modalités précisées dans les documents d'informations. Monsieur L ainsi que l'ensemble des professionnels interrogés mettent fortement en avant la complexité liée au recueil du consentement, d'autant plus dans notre société actuelle, où les familles recomposées, mono et poly-parentales ne sont plus d'exception, et ce qui en pratique ne simplifie pas la question. En d'autres termes, la protection éthique des enfants participants aux essais est cruciale et passe majoritairement par la prise en compte et l'étude des protections éthiques des enfants. Pour illustrer cette complexité, Monsieur R nous a fait part d'un dilemme auquel il a dû faire face. Un jeune enfant venant d'Afrique et devant se faire opérer en France a obtenu le consentement de sa mère pour l'opération. Après son arrivée en France, un médecin a souhaité l'inclure dans une étude. La question qui s'est posée était de savoir si le consentement relatif à l'accord de la mère pour faire opérer son fils en France était suffisant pour son inclusion ou non. Beaucoup d'échanges entre différents professionnels ont eu lieu avec également une tentative d'échanges avec l'enfant afin que la meilleure décision pour lui et dans son intérêt soit prise.

En supplément de l'ensemble des informations précédemment fournies, Monsieur L affirme que la protection des enfants dans la recherche est assurée par des contrôles externes, avec notamment l'avis du CPP et le pouvoir de police administrative de l'ANSM. Ces comités veillent à ce que les dispositions légales soient respectées. Ainsi, pour assurer davantage la protection des enfants, des mesures sont mises en place. Rigoureusement appliquées dans le but d'assurer la sécurité et le bien-être des enfants, les professionnels soulignent trois mesures clés. La première déjà mentionnée concerne l'obtention d'un consentement éclairé des parents, l'examen du protocole par un comité éthique ainsi qu'un suivi attentif des participants pour détecter tout effet indésirable. Pour donner un exemple, Madame V explique que dans un essai sur un médicament contre le cancer, les parents sont informés des potentiels risques ainsi que des bénéfices éventuels. Le comité d'éthique vérifie que les risques sont justifiés par les bénéfices, et les investigateurs surveillent étroitement les enfants participants. Malgré l'ensemble de

ces précautions, la sécurité des enfants dans les essais n'est jamais 100% garantie. Sensibiliser les parents aux risques est essentiel pour la prise de décisions éclairées.

4. Les principales difficultés rencontrées, défis à surmonter lors de la gestion des essais pédiatriques

Madame D-K souligne la distinction marquée entre les essais pédiatriques et ceux destinés aux adultes. Elle met en avant le fait que la plupart des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques s'engagent dans le développement de médicaments pour les enfants par un sentiment d'obligation. Toutefois, elle constate que le marché des médicaments pour enfants est relativement restreint, attribuant cela en partie à la meilleure santé des enfants.

La création de formulations spécifiques est un défi majeur et une étape très difficile pour les professionnels en charge.

La majorité des experts interviewés ont mis en évidence le fait qu'auparavant, 70% des médicaments administrés aux enfants étaient prescrits en dehors de l'AMM. Grâce à des réglementations plus strictes, ce chiffre est désormais réduit à 50%. Si l'on considère les soins intensifs néonataux, 90% des médicaments sont administrés sans AMM. Dans ces circonstances, aucune garantie n'est disponible quant à la précision de la posologie et les décisions reposent uniquement sur l'expérience et l'échange d'informations, sans données scientifiques. Dans de tels cas, aucune justification n'est requise, mais la responsabilité incombe aux médecins. En cas d'incident, ils devront justifier la nécessité de ces mesures auprès du gouvernement. Les difficultés touchent l'ensemble des personnes qui interviennent. D'après les déclarations de Monsieur R, les personnes qui design les études devront par exemple faire face à des défis et c'est pour cette raison que des bonnes connaissances pédiatriques sont essentielles. En effet, beaucoup moins d'aspects sont validés tel que les scores de douleurs, etc donc ce sont des choses à prendre en considération lors de la conception et la mise en œuvre des essais cliniques.

Les principaux défis mentionnés ont été résumés ci-dessous.

→ La complexité de la réglementation : Les essais cliniques impliquant les enfants sont soumis à des réglementations plus rigoureuses que ceux qui portent sur les adultes, en raison notamment de la considération des enfants comme population vulnérable. Cette réglementation vise à assurer la protection et le bien-être des participants pédiatriques. Elle sera potentiellement plus complexe et difficile à interpréter, ce qui peut risquer d'engendrer des retards dans le démarrage des essais cliniques. Les défis réglementaires incluent en

partie aussi les difficultés d'obtention des autorisations requises, la nécessité d'être constamment en conformité avec les réglementations en vigueur et l'assurance d'une bonne gestion des risques. Actuellement, uniquement en Europe, aux États-Unis et depuis 2024 au Canada, la réglementation oblige le développement de composés et d'essais pédiatriques. Ceci reste tout de même intéressant, puisque les États-Unis et l'Europe représente le plus grand marché pour les produits pharmaceutiques selon la littérature, ainsi que les affirmations de Madame D-K.

Monsieur R a mentionné que des cours théoriques sont parfois dispensés par des médecins ou chefs de projet possédant des connaissances substantielles en pédiatrie. Ces cours visent à informer toute l'équipe des aspects cruciaux à prendre en considération lors de la conduite d'essais pédiatriques. Il insiste sur l'importance de rester constamment informé des réglementations et des lois en consultant régulièrement les liens des différentes autorités, car des modifications peuvent survenir quotidiennement. Unaniment, la complexité et la difficulté de la compréhension des réglementations entourant les essais pédiatriques ont été mises en lumière. D'autant plus que les lois et réglementations diffèrent selon le pays considéré. Cette complexité peut entraîner un ralentissement du processus de mise en place et de déroulement des essais.

À l'heure actuelle, les réglementations pédiatriques font partie de réglementations distinctes, mais cette situation est appelée à évoluer puisqu'elles seront bientôt intégrées à la réglementation pharmaceutique générale.

Les points essentiels qui sont ressortis au cours des entretiens en ce qui concerne la complexité réglementaire concernent l'obligation d'approbation par deux comités éthiques indépendants (local, national ou international), la nécessité de conception d'études avec minimisation des risques ainsi que l'utilisation d'une communication totalement transparente des résultats obtenus.

→ Le recrutement des participants : Madame D. a mis en évidence le fait que les enfants sont moins enclins que les adultes à participer aux essais cliniques en raison de leur plus grande vulnérabilité face aux risques potentiels. Elle a également observé que les parents ou tuteurs légaux, chargés de prendre des décisions pour ces enfants, sont souvent réticents à les exposer à de tels risques. Complémentairement, les parents n'ont souvent pas qu'un seul enfant, mais plusieurs et doivent se rendre sur le site avec leur enfant. Ils devront alors emmener les autres ou rémunérer quelqu'un pour s'occuper d'eux le temps qu'ils soient sur le site. Les enfants eux-mêmes sont souvent réticents à manquer trop souvent l'école, se rendre sur le site est donc un véritable défi.

Les points essentiels relatifs aux difficultés de recrutement des enfants, qui sont ressortis au cours des entretiens concernent les craintes des parents vis-à-vis des effets indésirables potentiels, le manque de confiance de la part des parents/enfants ainsi que le manque de temps et/ou de motivation.

→ La collecte et l'analyse des données : Madame V insiste sur le fait que les informations/données collectées au cours des essais pédiatriques diffèrent généralement de celles obtenues dans les essais impliquant des personnes adultes en raison majoritairement de la croissance rapide et des changements constants chez les enfants. Ces changements constants provoquent une complexification de l'analyse des données, les rendant ainsi plus délicates à analyser. Madame V souligne pareillement un aspect souvent négligé qui concerne le fait que les enfants puissent avoir des difficultés à comprendre et à répondre aux questions des investigateurs.

Les points essentiels pour ces principaux défis concernent les difficultés liées à la collecte et l'analyse des données font référence au fait que les mesures de l'état de santé des enfants soient généralement différentes de celles utilisées pour les adultes, car dépendant de leur âge, leur poids, leur taille, etc. De plus, il y a souvent des difficultés de compréhension et de réponses aux questions posées. Pour finir, il a été souligné le fait que les parents/tuteurs légaux qui ont un rôle important, ont parfois du mal à fournir des informations précises par stress ou manque de volonté parfois.

→ La communication avec les participants : La confiance que les parents octroient aux chercheurs et autres professionnels est cruciale, d'après Madame D-K. En effet, plus leur confiance est importante, plus ils seront ouverts à laisser leur enfant participer à la recherche.

Les éléments essentiels ressortis ont été le fait que les enfants ainsi que leurs parents, n'aient pas toujours le même niveau de compréhension, parfois les enfants peuvent avoir plus d'incompréhensions linguistiques que leurs parents surtout si cela concerne une langue étrangère et pour finir, des difficultés de la part des enfants et leurs familles à communiquer leurs peurs et leurs différentes émotions.

→ L'aspect financier : D'après les professionnels interrogés, la conduite des essais pédiatriques entraîne des coûts considérables. Les ressources financières disponibles sont souvent limitées, ce qui peut entraîner des retards dans le lancement et l'achèvement des essais, entraînant ainsi des coûts supplémentaires. L'aspect coûteux des médicaments, les

coûts supplémentaires pour assurer une protection encore plus accrue des enfants et les coûts supplémentaires liés à la nécessité d'équipements et d'installations spécialisées sont les considérations qui ont été majoritairement énoncées.

→ Les difficultés éthiques : Les défis éthiques incluent la protection des enfants, la prise en compte de leurs intérêts ainsi que le respect de leur autonomie.

Monsieur R a souligné un aspect essentiel relatif au recueil des consentements, à savoir que seul un médecin thésé puisse le faire, les internes par exemple n'ont pas le droit de le réaliser, mais tout professionnel inclus dans la réalisation de l'essai a le droit de répondre aux questionnements et aux interrogations des parents et/ou des enfants.

Madame D souligne l'émergence de nombreuses questions éthiques. Protéger les intérêts des enfants et garantir que leur participation respecte les principes éthiques de la recherche peuvent parfois s'avérer difficiles. Ces préoccupations éthiques ont le potentiel de retarder le déroulement des essais et d'impacter négativement le recrutement d'un nombre suffisant de participants, entraînant ainsi diverses conséquences. Comme cela a pu être précédemment vu dans diverses études, Monsieur R confirme que l'inclusion de l'enfant est impossible si le consentement des deux parents n'est pas recueilli, surtout si les deux avis divergent. Seuls certains cas particuliers le permettent, comme par exemple si l'un des deux parents se voit être déchu de ses droits parentaux et la totalité revient à l'autre parent.

Les enjeux éthiques essentiels abordés incluent la nécessité d'obtenir le consentement des deux parents ou tuteurs légaux ainsi que celui de l'enfant dans certains cas, l'impératif d'une sélection juste et équitable des participants pour assurer l'égalité des chances et des accès aux soins, le risque continu de révocation du consentement parental, et l'importance cruciale d'une communication d'informations complètes et précises.

→ La gestion des ressources : La gestion des ressources représente un défi logistique majeur. Souvent plus onéreuses, ces ressources requièrent des ajustements spécifiques pour répondre à leurs besoins particuliers, lesquels peuvent différer de ceux des adultes.

Il est ainsi essentiel de souligner la nécessité de formation particulière du personnel qui intervient, la nécessité d'équipements, de médicaments et d'outils spécifiques ainsi que la présence de pratiques beaucoup plus techniques.

5. Les solutions pour faciliter la mise en place des essais pédiatriques

Ces dernières sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Solutions	Explications
Création d'une plateforme numérique nationale d'information et recrutement	→ Accessible aux parents et professionnels. Fournit des informations sur les essais en cours et/ou à venir ainsi que des outils de recrutement en ligne. Facilite le recrutement en raison d'un accès facilité aux informations sur l'essai. Madame D-K nous indique que dans sa compagnie, des applications ou des apps sont utilisées notamment pour faciliter le recrutement des enfants. Ces techniques sont très appréciées des adolescents.
Développement de programmes de formation pour les professionnels	→ Acquisition de connaissances et de compétences nécessaires pour une bonne transmission des informations et pour que leur accompagnement fourni aux parents soit de la meilleure qualité possible. Permet de réduire les craintes des parents, mais aussi des professionnels, car ils seront mieux informés et seront plus aptes à répondre aux différentes questions potentielles.
Mise en place de programmes de soutiens pour les parents et professionnels de santé qui accompagnent les enfants	→ Partage d'informations, d'un soutien psychologique et accompagnement pratique. Soutiens aux parents et professionnels
Mise en place de stratégies pour un recrutement efficace	→ Identification des sites qui ont de l'expérience → Identification des sites qui peuvent déjà avoir des relations de confiance avec des enfants potentiellement incluables dans l'étude considérée → Utilisation de méthodes de simplification des études, limiter le fardeau pour rendre l'étude plus facile. Madame D-K nous donne l'exemple d'utilisation d'ours en peluche qui ont des applications sur leur ventre qui expliquent à l'enfant les procédures de l'essai telles que comment on procède à une prise de sang, comment on effectue une IRM, etc, afin de favoriser leur recrutement. On va aussi utiliser par exemple des appareils à pompons pour prélever le sang. Chaque jour, de nouveaux outils sont imaginés. Parfois, il peut s'avérer être avantageux de programmer/organiser certaines visites à domicile de manière à ce que ce soit le site en question qui se déplace chez les participants. Il est tout de même essentiel, selon les dires de Madame D-K que certaines visites s'effectuent sur site, car

	les parents ont besoin de voir le médecin et autres personnes en charge de leur enfant. En effet, ils veulent se sentir à l'aise et en confiance. La décentralisation est donc un aspect qui se développe. Selon les informations partagées lors des entretiens réalisés, les apps sont en tête pour faciliter divers aspects de ces essais si spécifiques.
--	--

Tableau 6 : Les principales solutions pour faciliter la mise en place des essais pédiatriques

Les différentes solutions mises en place participent à favoriser la motivation des chercheurs à s'impliquer dans ce domaine et à consacrer un temps accru aux parents afin d'établir une relation de confiance et de faciliter le recrutement.

Si l'on considère les difficultés réglementaires, il est essentiel de toujours se tenir à jour et de s'assurer que chacune de nos décisions ou actions est en accord avec les législations et réglementations en vigueur. Madame D-K pour faciliter les choses en tant que présidente d'une CRO, envoie directement par e-mail toutes les nouvelles réglementations relatives aux études en cours aux différentes personnes concernées. Ceci est essentiel, car des revues et des ajouts sont effectués tous les jours. Selon elle, il est nécessaire d'avoir dans son équipe et d'effectuer des collaborations avec des personnes spécialisées dans la réglementation. Ces personnes consulteront le site internet tous les jours afin de vérifier s'il existe de nouvelles directives à ce sujet ou non. Pour l'Europe, il s'agit du site de l'EMA et pour les États-Unis, le site de la FDA.

Ainsi, le domaine pédiatrique n'est pas facile, mais très intéressant et en pleine croissance. Le marché pédiatrique devrait encore croître, ce qui explique le fait que la réalisation d'essais sur les enfants devient obligatoire dans de plus en plus de pays, même si certaines industries développent de leur plein gré de manière très efficace des médicaments spécifiques pour les enfants. Comme la figure 7 nous le démontre, les sociétés pharmaceutiques investissent de plus en plus et surtout investissent dans un large panel d'aires thérapeutiques et de même visible sur la figure 8, aux États-Unis, le nombre d'essais pédiatriques devrait augmenter au fur et à mesure des années.

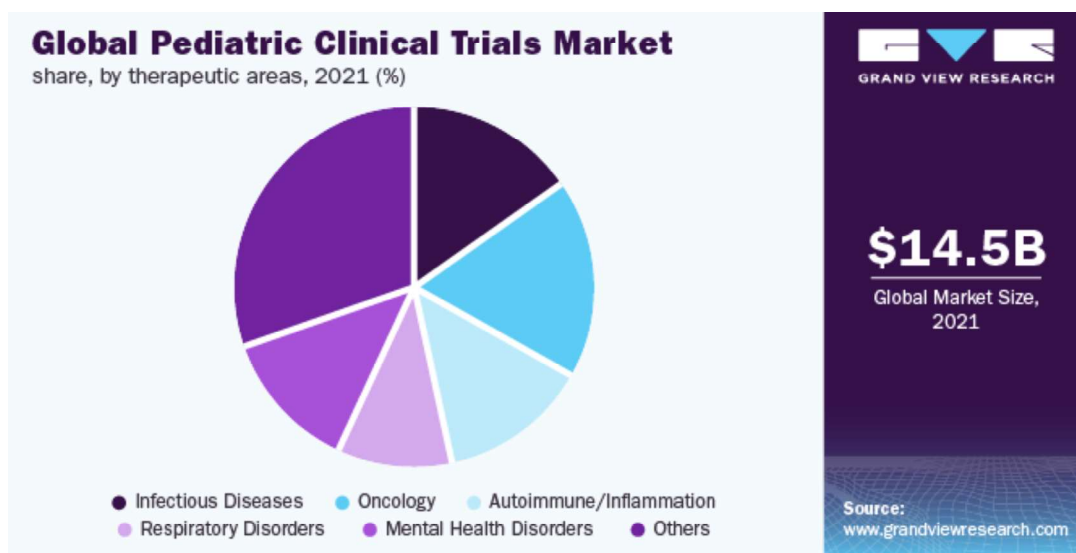


Figure 7 : Marché mondial des essais pédiatriques

Source: www.grandviewresearch.com/industry-analysis/pediatric-clinical-trials-market-report, base year for estimation

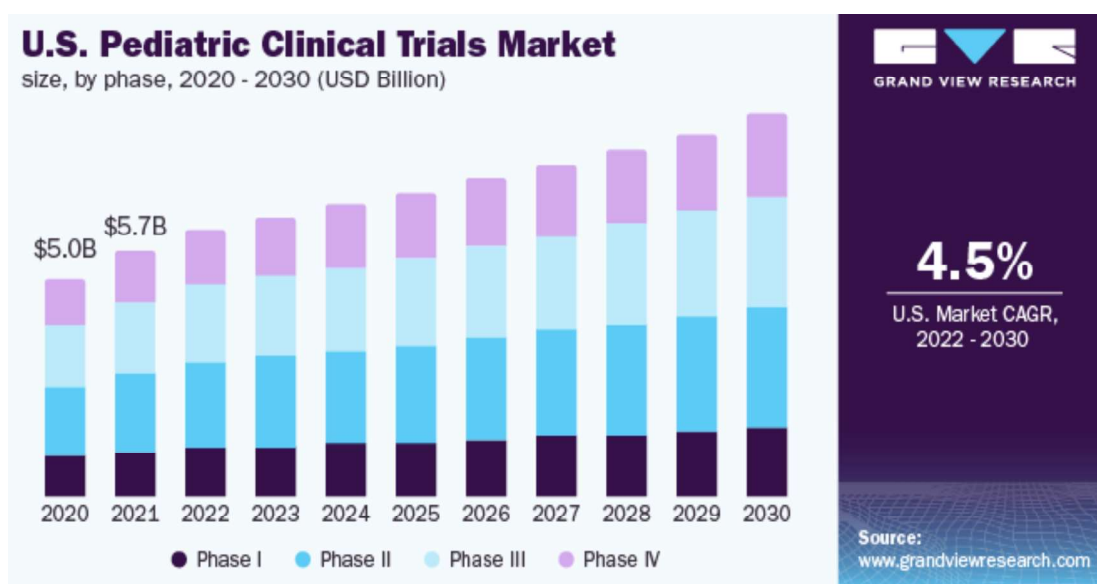


Figure 8 : Marché américain des essais pédiatriques

Source: www.grandviewresearch.com/industry-analysis/pediatric-clinical-trials-market-report, base year for estimation

6. Les perspectives pour les essais cliniques pédiatriques et solutions pour augmenter le nombre d'essais pédiatriques et les améliorer

Les horizons des essais pédiatriques ainsi que les divers moyens d'augmenter leur nombre et renforcer leur qualité correspondent au dernier thème essentiel abordé lors des entretiens. Parmi les solutions citées, la mise en place de programmes de sensibilisation et d'éducation des parents et des professionnels de santé en fait partie. Selon Madame D ainsi que Madame D-K, ces initiatives peuvent contribuer à encourager la participation aux essais pédiatriques et atténuer les inquiétudes des parents, mais également des professionnels eux-mêmes. Elles ont notamment pour rôle d'informer les

parents et professionnels sur les avantages et les risques éventuels relatifs à la participation d'enfants, tout en fournissant des informations sur les diverses options disponibles. Madame D-K insiste également sur le fait que les nouvelles technologies, dont les plateformes numériques, offrent des possibilités permettant de faciliter le recrutement des participants, mais aussi la coordination des différentes phases des essais. À titre d'exemple, elles peuvent permettre la diffusion d'informations, faciliter le recrutement, etc... Autre élément fondamental pour leur succès, souligné par Madame D, concerne l'assurance d'une collaboration harmonieuse entre les différents acteurs engagés dans les essais. En d'autres mots, il est essentiel d'établir des mécanismes de communication et de coordination efficaces, favorisant l'interaction entre les experts et les autorités réglementaires pour garantir le bon déroulement. Il est possible d'ajuster les règles qui les encadrent pour les rendre plus souples et mieux adaptées aux exigences spécifiques des essais. Pour finir, Madame D-K nous informe sur le fait que les gouvernements et organismes de financement de la recherche peuvent instaurer des politiques et des financements favorables aux essais. Initiatives qui peuvent comprendre des incitations financières destinées aux chercheurs et médecins impliqués dans ces essais, ainsi que des programmes de soutien dédiés aux parents et professionnels de la santé qui accompagnent les enfants qui participent. Ainsi, même si de nombreux efforts sont encore à faire, le nombre d'essais pédiatriques augmente au cours du temps, comme *la figure 8* nous le démontre.

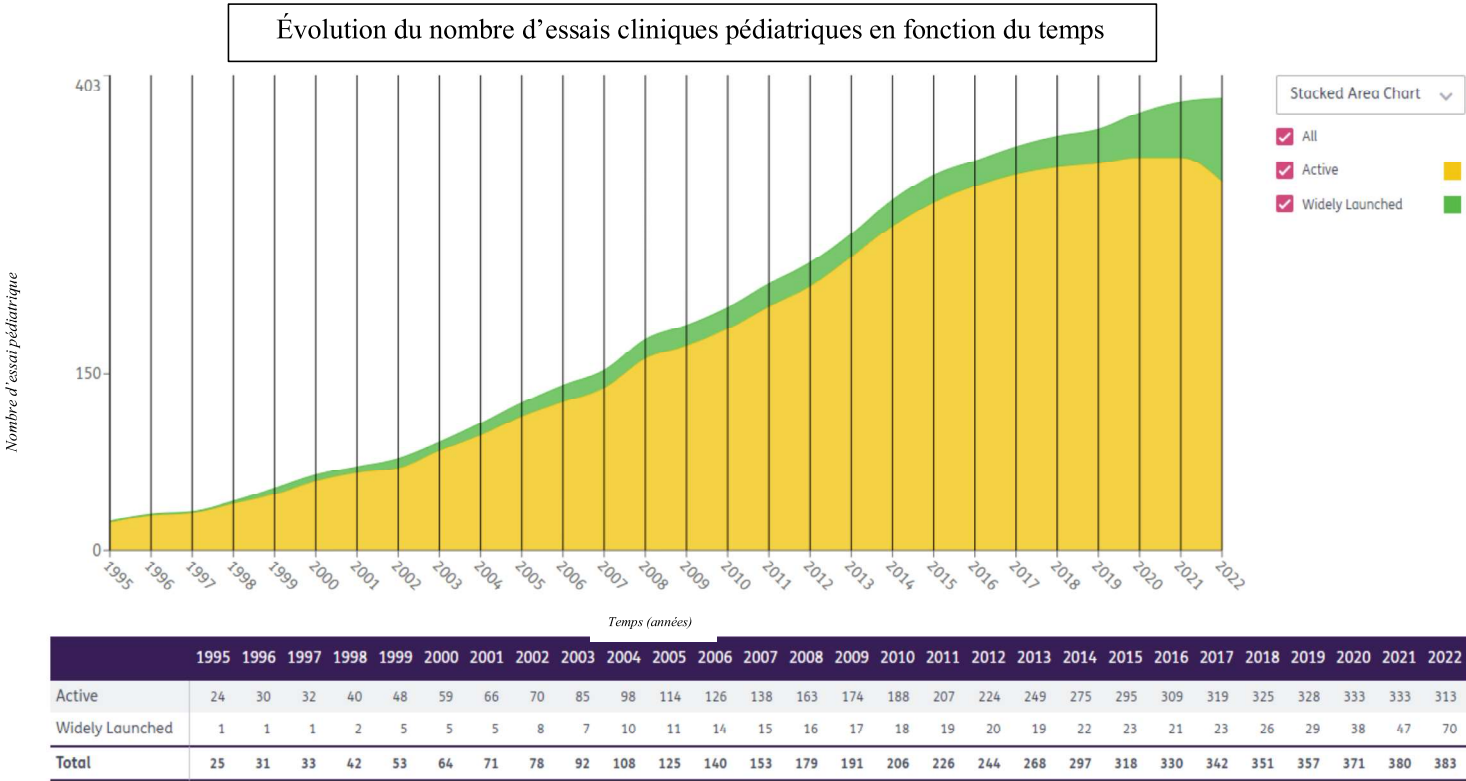


Figure 8 : Évolution du nombre d'essais pédiatriques au cours des années

Source: Pharmaprojects June 2023: Query: Event Type is First Approval or New Approval or Supplemental Approval, and Event Details contains paediatric or pediatric or infant or child or neonat or toddler or teen or adolescent or newborn

VI. Discussion

En actuelle constante évolution, les essais cliniques pédiatriques représentent un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique. Les difficultés de conception et de réalisation de ces essais découlent majoritairement de la vulnérabilité des enfants. Pas toujours appropriés à la population pédiatrique, les médicaments conçus pour les adultes doivent être revus en termes de posologie, de formulation, etc... pour être adaptés à cette population pédiatrique. Ainsi, par conséquent, des recherches et des développements spécifiques doivent être mis en place, tout en ajustant les processus pour répondre au mieux aux exigences particulières de chacune des tranches d'âges pédiatriques. Un autre défi majeur autant souligné dans la littérature que par nos différents professionnels interrogés concerne le recrutement. Tâche rendue ardue par la présence de critères d'éligibilité stricts, la nécessité de recueillir des consentements éclairés ainsi que l'impératif de garantir la sécurité et le bien-être des enfants. En complément, la disponibilité limitée d'enfants et la réticence des enfants constituent des obstacles supplémentaires. L'élaboration de stratégies de recrutement précises, travailler en étroite collaboration avec divers professionnels et établissements ainsi que le maintien d'une communication ouverte et transparente permettent de surmonter ces obstacles. Les normes éthiques rigoureuses, les exigences réglementaires ainsi que les préoccupations liées à la sécurité des participants accroissent le degré de complexité de l'organisation et la réalisation de ces essais.

A. Réussites et avancées

Pour entrer plus en détail, différents points relatifs aux réussites et aux avancées des dernières années ont pu être analysés au cours de l'analyse bibliographique ainsi que la réalisation des entretiens. Une meilleure gestion ainsi qu'une réduction des risques améliorent l'environnement de réalisation des essais pédiatriques. Effectivement, afin d'accentuer la sécurité des enfants participants ainsi que la qualité de recherche, la mise en place de directives spécifiques, avec notamment la création du PIP ou encore l'inclusion d'experts en pédiatrie, y participe. La minimisation des risques avec un suivi rigoureux des effets indésirables, l'obtention du consentement éclairé des parents et enfants y contribue également. Par conséquent, en suivant rigoureusement ces principes, la haute qualité de ce type d'essais peut être garantie et donc contribuer à l'amélioration de la santé des enfants. En outre, de nombreuses avancées législatives et réglementaires ont vu le jour et encouragent la mise en place d'essais pédiatriques. Pour illustrer, la loi PREA offre des incitations aux entreprises pour qu'elles mènent davantage d'essais pédiatriques. Une autre avancée majeure relevée dans la littérature et citée par les professionnels interrogés

concerne l'adaptation des essais pédiatriques selon les différents âges. Les avancées médicales et scientifiques permettent une meilleure connaissance et compréhension des spécificités relatives à chaque groupe d'âge, permettant la mise en place de protocoles adaptés. À cet effet, les différences développementales et physiologiques sont prises en compte et des adaptations, notamment à leur environnement, peuvent s'effectuer. Finalement, une meilleure participation des enfants ainsi que des familles se fait voir. En effet, contrairement aux essais incluant des majeurs, dans les essais pédiatriques, les familles ont une place cruciale. Une sensibilisation accrue pour faciliter leur implication et encourager l'inclusion de leur enfant est primordiale. L'installation d'un climat de confiance avec les parents et la famille des enfants participants contribue à améliorer l'ensemble des aspects relatifs à ce type d'essais. Complémentairement, une participation active des adolescents dans la prise de décision relative à leur participation traduit une avancée majeure et fait grandement évoluer les choses. Ainsi, les adolescents font l'objet d'une reconnaissance croissante quant à leur capacité de prise de décision de participation aux essais. La mise en place d'une approche plus respectueuse et adaptée à leur développement est visible ces dernières années. Finalement, pour évoluer en adéquation avec la société actuelle, il est nécessaire d'intégrer des technologies plus ou moins avancées, pouvant se traduire par exemple comme visible sur le graphique *en annexe 7* par la mise en place de télé médecine, l'intégration d'applications mobiles ou encore de dispositifs de suivi à distance. Ces outils visent à encourager la participation des enfants et de leur famille, à établir une communication transparente avec les professionnels impliqués, et à améliorer la collecte des données tout en diminuant les obstacles logistiques. Pour finir, l'établissement d'une meilleure collaboration entre les différents pays, organismes, institutions, entreprises de recherche, etc.... permet de cibler une population plus variée via la généralisation des résultats, puisqu'avec les années, les essais pédiatriques se voient être de plus en plus conduits internationalement.

B. Amélioration de la santé pédiatrique : focalisation sur les avancées médicales et scientifiques

Les progrès dans le domaine médical et scientifique ont joué un rôle essentiel dans l'amélioration notable de la santé pédiatrique ces dernières décennies. Ces avancées ont conduit, selon notamment la revue « The Economist » à une diminution de la mortalité et de la morbidité infantiles [51], entraînant une amélioration globale de la qualité de vie des enfants. Les nouveaux vaccins ont joué un rôle crucial dans la prévention de maladies infectieuses mortelles, telles que la poliomyélite, la rougeole, la rubéole et la coqueluche.

De nouveaux médicaments ont ainsi été développés pour traiter efficacement des affections graves telles que le cancer, le VIH/SIDA et la leucémie. Complémentairement, les progrès de la chirurgie ont permis de sauver des vies et d'améliorer les fonctions des enfants souffrant de malformations congénitales ou de blessures. Finalement, la médecine régénérative ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement de maladies graves, y compris les lésions de la moelle épinière et les maladies cardiaques. Les avancées technologiques quant à elles conduisent à la création de nouveaux outils et techniques, notamment de diagnostics ou encore de traitements des maladies pédiatriques. L'ensemble de ces nouveautés contribuent à transformer le paysage de la santé infantile. Divers outils, encore très peu développés actuellement, cités ci-dessous, voient le jour progressivement et vont potentiellement améliorer davantage ce paysage relatif aux essais pédiatriques.

- Technologies de diagnostic avancées : Technologies qui permettent d'améliorer les essais en offrant une précision accrue dans la sélection des participants ainsi qu'une évaluation plus fine des résultats. L'utilisation de l'imagerie médicale avancée, des biomarqueurs moléculaires et encore du séquençage génétique permet une compréhension approfondie des réponses physiologiques, contribuant ainsi à des résultats plus fiables, une efficacité opérationnelle accrue et une meilleure compréhension des mécanismes biologiques sous-jacents.
- Personnalisation des traitements : Avancée majeure qui améliore les essais en adaptant les interventions en fonction des caractéristiques individuelles des participants, comme les profils génétiques. Cette approche accroît l'efficacité des études en permettant une sélection plus précise des participants et en optimisant les résultats, ouvrant ainsi la voie à des avancées plus ciblées et personnalisées dans la recherche médicale.
- Développement de thérapies ciblées : Les thérapies ciblées améliorent les études en permettant des traitements plus précis et personnalisés. Agissant spécifiquement sur des cibles moléculaires liées à des maladies, elles augmentent l'efficacité et réduisent les effets secondaires. Cette approche ciblée facilite également la sélection des participants en fonction de leurs caractéristiques moléculaires, optimisant ainsi la pertinence des résultats. En somme, les thérapies ciblées enrichissent les essais cliniques en offrant des solutions mieux adaptées aux besoins individuels des patients.
- Utilisation de génomique : Utilisation qui améliore également la personnalisation des traitements en analysant les profils génétiques des participants. Cette approche permet une sélection plus adaptée des enfants en identifiant les réponses

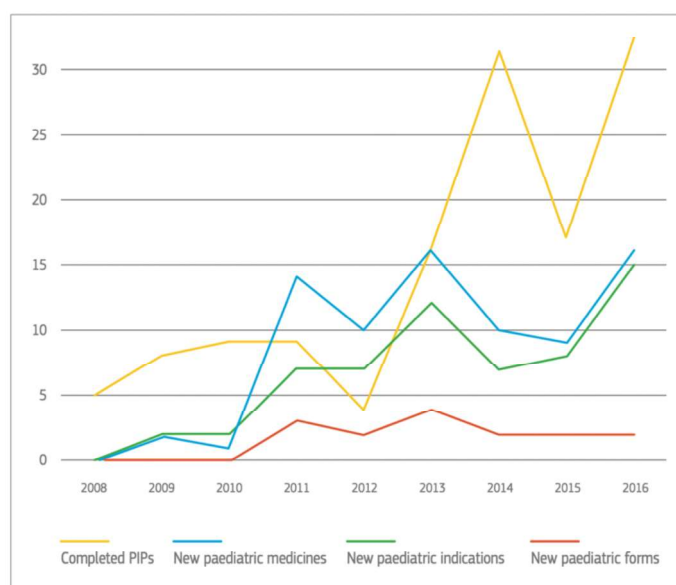
spécifiques aux interventions médicales en fonction des variations génétiques individuelles. Ainsi, la génomique contribue à des avancées significatives en optimisant l'efficacité des traitements tout en minimisant les effets indésirables.

- Thérapies cellulaires et génétiques : Deux thérapies révolutionnant les essais pédiatriques en offrant des traitements ciblés et personnalisés. En modifiant les cellules ou les gènes, ces approches ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement de maladies spécifiques. Leur contribution se traduit par des résultats prometteurs, offrant des solutions plus efficaces et adaptées aux besoins individuels des patients.
- Nouveaux dispositifs médicaux : Les nouveaux dispositifs médicaux révolutionnent les études pédiatriques via l'amélioration de la collecte de données, la surveillance des patients ainsi que la précision des mesures. Leur utilisation optimise l'efficacité des essais, garantissant des résultats plus fiables et une progression plus rapide dans la recherche clinique.
- Modèles in Vitro et in Silico : Ces modèles optimisent les essais en fournissant des résultats préliminaires avant les tests sur des sujets humains. Ces approches réduisent les coûts et le temps associés aux essais, améliorant la planification et la sélection des molécules candidates. Leur intégration contribue à une recherche médicale plus efficace et éthique.
- Télémédecine et suivi à distance : La télémédecine et le suivi à distance améliorent les essais pédiatriques en permettant une surveillance continue des participants, facilitant les consultations virtuelles et optimisant la collecte de données en temps réel. Cette approche flexible améliore la participation des patients, accélère la recherche médicale et la rend plus accessible.
- Collaboration interdisciplinaire : Elle rassemble des experts de différentes disciplines pour une approche holistique, améliorant la conception des protocoles, l'interprétation des résultats, et favorisant des solutions novatrices. Cette collaboration renforce la qualité des essais, conduisant à des avancées plus significatives dans la recherche médicale.

C. L'impact du PIP

Depuis son instauration en 2007, on observe une augmentation significative du nombre de médicaments pédiatriques. En effet, comme on peut le voir sur notre graphique, entre janvier 2007 et décembre 2016, 267 nouveaux traitements avec une indication pédiatrique ainsi que 43 nouvelles formes pharmaceutiques adaptées aux enfants ont été

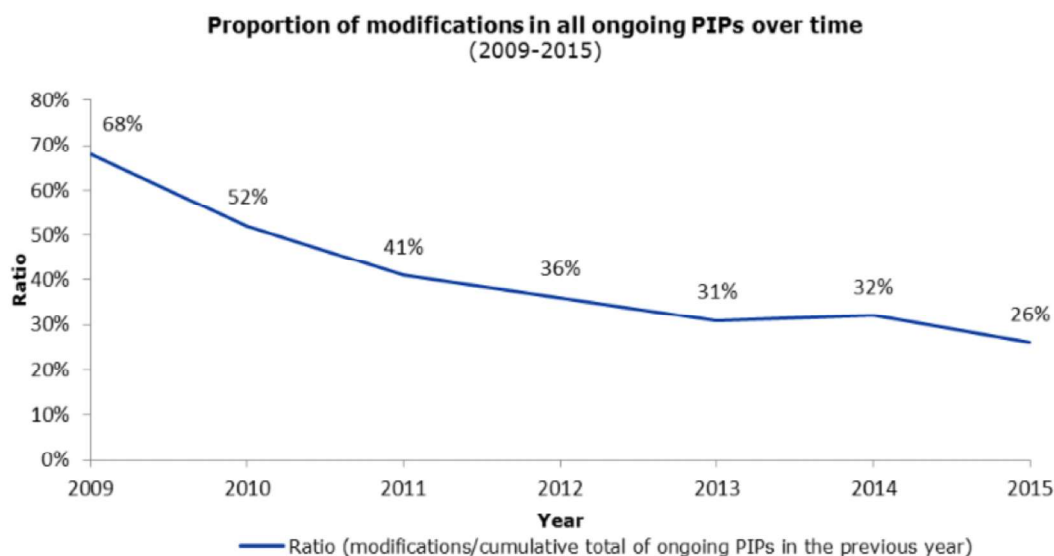
respectivement autorisés et développés en Europe. L'ensemble des informations observées ainsi que ce graphique mettent en lumière l'impact significatif qu'a eu cette réglementation sur l'augmentation du nombre d'autorisations de nouveaux traitements ainsi que sur le nombre de nouvelles indications et formulations adaptées aux enfants depuis son introduction. La mise en œuvre du PIP a permis en parallèle d'accroître les connaissances concernant la sécurité et l'efficacité des médicaments pédiatriques.



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

Figure 9 : Graphique de l'évolution du nombre de nouveaux médicaments pédiatriques approuvés
Source: EMA databases

La mise en lumière de ces connaissances a ainsi permis une amélioration notable dans l'élaboration des PIP. Amélioration corroborée par les données du graphique, révélant une diminution progressive des modifications apportées aux PIP. Cette évolution témoigne d'une montée en compétence des industries pharmaceutiques et des centres de recherche au cours du temps en ce qui concerne la conception et la réalisation de ces plans. Finalement, cela traduit une compréhension plus pointue des essais pédiatriques et de leur mise en pratique.



Source: EMA database (PedRA).

Figure 10 : Évolution de la proportion du nombre de modifications des PIPs au cours du temps
Source: EMA databases

D. Limitations et défis persistants

Malgré l'ensemble des améliorations citées, certaines limites persistent. En effet, les résultats d'essais pédiatriques peuvent être difficiles à généraliser en raison de la fréquente limitation de la taille des cohortes d'enfants par rapport à celle des adultes. De plus, les différences relatives au développement et à la variabilité individuelle (physiologiques, biologiques et/ou développementales) compliquent la détermination des doses appropriées et l'extrapolation des résultats à l'ensemble de la population pédiatrique. Ainsi, la nécessité d'ajustement des protocoles afin de garantir des résultats précis et sécuritaires est une réalité primordiale. Une limite, cette fois-ci éthique, qui persiste, fait référence à l'obtention du consentement éclairé de la part des parents/tuteurs et dans le cas échéant, celui de l'enfant. Effectivement, des dilemmes éthiques complexes voient le jour, notamment lorsque les avantages et les risques potentiels ont des difficultés à être bien compris. Finalement, l'indisponibilité de médicaments/thérapies adaptés aux enfants reste importante et rend difficile la garantie de l'administration d'une dose appropriée.

Estimer la valeur économique du règlement pour l'industrie est difficile, surtout par rapport aux coûts déjà engagés. Pendant de nombreuses années, les sociétés pharmaceutiques peuvent ne pas réaliser de profits provenant des recherches menées sur les médicaments pédiatriques. Les promesses de récompenses futures ne garantissent pas un retour positif sur investissement pour chaque programme de recherche, ce qui explique l'hésitation des

entreprises à développer volontairement des médicaments pédiatriques, en particulier pour les maladies moins courantes où les besoins pédiatriques sont plus importants. Une étude menée par Boukary Sana et son équipe (2019), a montré des bénéfices nets de 32 à 66 millions d'euros pour certains produits, tandis que d'autres ont entraîné des pertes nettes de -4 à -166 millions d'euros. Globalement, l'extrapolation de ces résultats suggère un équilibre entre les coûts de conformité pour l'industrie et les avantages pour la société. Pour finir avec les limites qui persistent, le manque d'incitation pour les entreprises pharmaceutiques est encore trop présent. En effet, du fait d'une réputation de rentabilité moindre, le marché pédiatrique décourage les industries à investir dans la recherche et le développement de médicaments spécifiquement destinés aux enfants. Ainsi, le peu de médicament développé va coûter très cher et de ce fait découlent des soucis d'accessibilité et de participation des familles. Non, la seule barrière de participation, le manque d'informations, les contraintes financières, la complexité des protocoles ou encore les barrières géographiques représentent également des freins importants à la participation des enfants et de leur famille. Une sensibilisation accrue est ainsi essentielle pour surmonter ces obstacles et encourager une participation équitable.

E. Perspectives futures et recommandations : importance de la collaboration internationale

Malgré des obstacles qui persistent, les essais pédiatriques offrent des perspectives encourageantes pour l'avenir.

Pour que les investissements en recherche et développement pédiatriques se traduisent par des avantages tangibles, il est essentiel de mettre en place des mécanismes assurant l'utilisation des connaissances acquises par les praticiens. Certains domaines thérapeutiques ne sont pas couverts, et le règlement n'encourage pas suffisamment le développement de médicaments pédiatriques, en particulier dans des marchés restreints. La Commission européenne examine les effets combinés des règlements orphelins et pédiatriques, avec un accent particulier sur les cancers pédiatriques, première cause de décès chez les enfants en Europe [52].

Pour permettre une amélioration encore plus marquée, il est important de mettre en place diverses solutions telles que le renforcement de la collaboration internationale. En effet, elle permet de partager les connaissances et les ressources. Des composés adaptés peuvent être plus rapidement et plus efficacement développés, permettant ainsi de diminuer les pénuries des composés pédiatriques. Pour ce qui est de la complexité, la collaboration

internationale permet de partager les ressources et les infrastructures, pouvant ainsi engendrer une réduction des coûts. Finalement, elle peut permettre également de développer des normes et des procédures communes facilitant les processus d'approbation réglementaire.

Afin de promouvoir cette collaboration internationale renforcée au sein du domaine des essais pédiatriques, il est nécessaire de mettre en place des réseaux de recherche internationaux. Jouant un rôle crucial, ils facilitent la coopération entre les divers acteurs impliqués, comprenant chercheurs, cliniciens, industriels et autorités réglementaires. Un investissement significatif dans le développement de nouvelles technologies, notamment les technologies numériques, s'avère essentiel pour atténuer les coûts ainsi que la complexité associée aux essais cliniques. De plus, il est impératif de promouvoir activement l'échange de connaissances et de ressources entre différentes régions du globe afin de favoriser une collaboration fructueuse et de maximiser les bénéfices pour la santé pédiatrique à l'échelle mondiale.

VII. Conclusion

Les industries pharmaceutiques abordent le défi des essais pédiatriques avec une approche collaborative et multidisciplinaire. Utilisant des techniques de modélisation pour choisir les composés adaptés aux enfants, elles collaborent avec des experts en pédiatrie pour évaluer les besoins et les risques. Des protocoles spécifiques sont élaborés, le consentement éclairé des participants est obtenu et un suivi attentif est assuré. Pour le recrutement, elles travaillent avec des réseaux de recherche pédiatrique et offrent des incitations aux familles. Malgré les avancées technologiques prometteuses, une meilleure communication sur les avantages est nécessaire. Les recommandations incluent le renforcement de la collaboration avec les experts en pédiatrie, l'adoption de protocoles spécifiques et l'amélioration de la communication. En conclusion, l'étude des essais pédiatriques met en évidence l'importance de l'innovation et de la collaboration pour relever les défis actuels. Cependant, des opportunités restent à saisir pour améliorer la santé des enfants. L'avenir des essais cliniques pédiatriques dépendra de l'engagement continu des industries pharmaceutiques à innover et à répondre aux besoins médicaux non satisfaits chez les enfants.

VIII. Bibliographie

1. European Medicines Agency. s. d. « Paediatric medicines: Overview ». [En ligne] disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview>. Consulté le 20 octobre 2023.
2. Scalfaro, Pietro. 2005. « Essais cliniques pédiatriques : un domaine en pleine évolution ». [En ligne] disponible sur <https://cdn.paediatrieschweiz.ch/production/uploads/2005/05/25-27.pdf>. Consulté le 20 octobre 2023.
3. Hôpitaux Universitaires de Genève. (2023). « Recherche clinique en pédiatrie, pédopsychiatrie et médecine de l'adolescence. » [En ligne] disponible sur <https://www.hug.ch/enfants-ados/recherche-clinique-pediatrie-pedopsychiatrie-medecine-ladoloscence#:~:text=La%20recherche%20en%20p%C3%A9diatrie%2C%20en,leur%20leur%20prise%20en%20charge>. Consulté le 20 octobre 2023.
4. Bonneaux, Ophélie. (2018). La recherche clinique en pédiatrie en France : quelle place pour la pharmacie hospitalière ? . Université de Lorraine. [En ligne] disponible sur <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770608/document>. Consulté le 24 octobre 2023.
5. Leem (Les Entreprises du Médicament). (2022). « Quel est le rôle de la recherche clinique ? » [En ligne] disponible sur [https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique#:~:text=Leurs%20objectifs%20%3A%20%C3%A9valuer%20et%20pr%C3%A9ciser,\(phases%20II%20et%20III\)](https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique#:~:text=Leurs%20objectifs%20%3A%20%C3%A9valuer%20et%20pr%C3%A9ciser,(phases%20II%20et%20III)). Consulté le 25 octobre 2023.
6. Institut Royal Albert II. s. d. « La recherche clinique en pédiatrie ». [En ligne] disponible sur <https://www.institutroyalbertdeux.be/fr/la-recherche-clinique-en-pediatrie#:~:text=La%20recherche%20clinique%20m%C3%A9dicale%20a,conditions%20de%20soin%20des%20patients>. Consulté le 06 novembre 2023.
7. ANSM. 2022. « Classes d'âge des enfants et adolescents ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 10 mars 2022. [En ligne] disponible sur <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-dage-des-enfants-et-adolescents#:~:text=La%20population%20p%C3%A9diatrique%20regroupe%20les,à%20leur%2017%20ans%20inclus>. Consulté le 06 novembre 2023.
8. Ponlot, Sylvie. (Décembre 2018). « L'essor de la recherche pédiatrique ». [En ligne] disponible sur <https://www.technoflex.net/actualites/flexmag/flexmag-n13/lessor-de-la-recherche-pediatrique/>. Consulté le 10 novembre 2023.
9. National Center for Biotechnology Information. s. d. « ClinicalTrials.gov ». [En ligne] disponible sur <https://clinicaltrials.gov>. Consulté le 10 novembre 2023.
10. De Giorgi, Isabella. 2005. « Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie ». https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/ens/mas/diplome_idg.pdf. Consulté le 12 novembre 2023.
11. Bourgeois, Florence T et al. "Pediatric versus adult drug trials for conditions with high pediatric disease burden." *Pediatrics* vol. 130,2 (2012): 285-92. doi:10.1542/peds.2012-0139, National Library of Medicine (NIH). [En ligne] disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408692/>. Consulté le 12 novembre 2023.
12. « La sombre histoire de la thalidomide, cause de malformations du fœtus ». (2017). [En ligne] disponible sur <https://ici.radio-canada.ca/ohdio/premiere/emissions/les-annees-lumiere/segments/entrevue/22149/thalidomide-medicaments-malformations-enfants-femmes-enceintes>. Consulté le 15 novembre 2023.
13. Subhash, Sai. (15 novembre 2023). « Global Pediatric Clinical Trials Market Overview – Market Growth Analysis And Key Drivers ». LinkedIn. [En ligne] disponible sur <https://www.linkedin.com/pulse/global-pediatric-clinical-trials-market-overview-growth-sai-subhash-efb5c/>. Consulté le 15 novembre 2023.
14. LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE. 27/05/2014. « Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ». Journal officiel de l'Union européenne. [En ligne] disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>. Consulté le 20 novembre 2023.
15. Bonneaux, Ophélie. (2018). "La recherche clinique en pédiatrie en France : quelle place pour la pharmacie hospitalière ?". DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. [En ligne] disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01999919/document>. Consulté le 25 novembre 2023.
16. Commission européenne. (2008). Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population. [En ligne] disponible sur https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ethical_considerations_en_0.pdf. Consulté le 26 novembre 2023.
17. Bonneaux, Ophélie. (2010). "La recherche clinique en pédiatrie en France : quelle place pour la pharmacie hospitalière ?" Université de Lorraine. [En ligne] disponible sur http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_BONNEAUX_OPHELIE.pdf. Consulté le 26 novembre 2023.

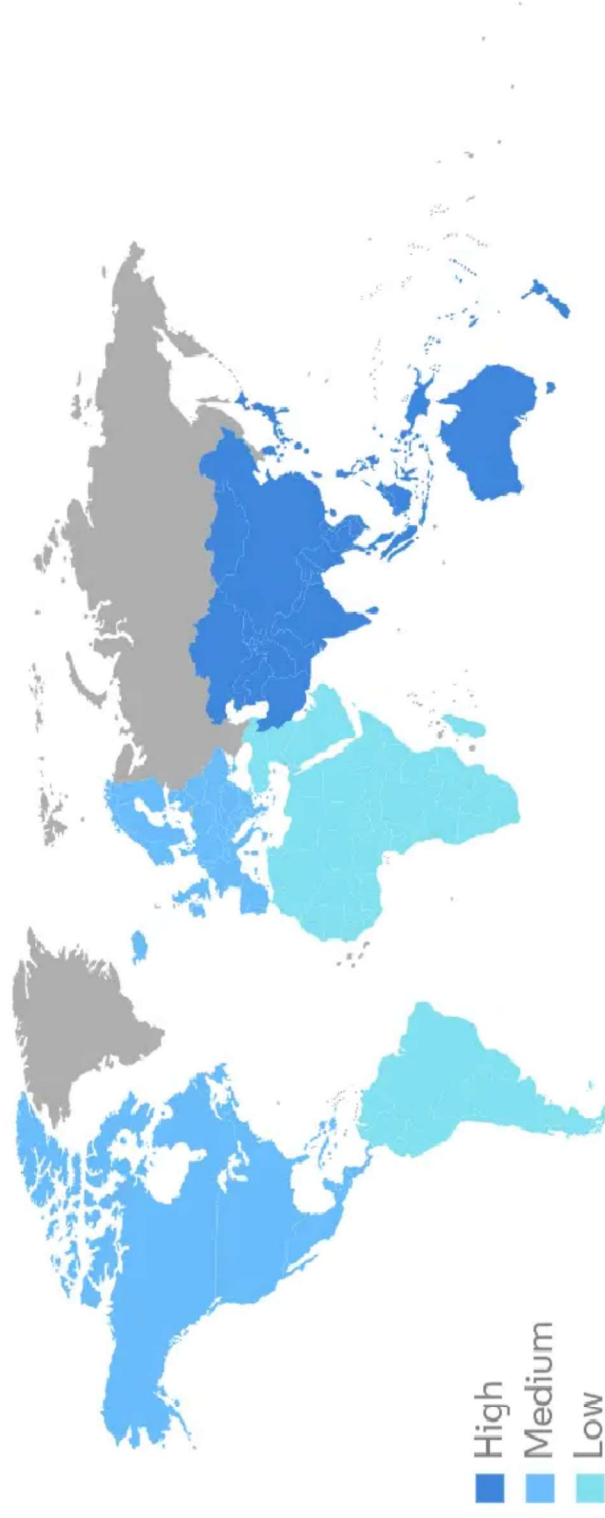
18. Hôpital Erasme - Université Libre de Bruxelles. s. d. « Le Code de Nuremberg (1947) ». [En ligne] disponible sur <https://www.erasme.ulb.ac.be/fr/enseignement-recherche/comite-d-ethique/consensus-ethiques/le-code-de-nuremberg-1947>. Consulté le 26 novembre 2023.
19. World Medical Association (AMM). (4 décembre 2014). « Déclaration d'Helsinki de l'AMM : Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains ». [En ligne] disponible sur <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>. Consulté le 08 décembre 2023.
20. Legifrance. (1 mai 2001). « Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ». [En ligne] disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000888646>. Consulté le 08 décembre 2023.
- 21 : EMEA. (janvier 2001). « ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population ». European Medicines Agency (EMA). [En ligne] disponible sur https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/e-11-clinical-investigation-medicinal-products-paediatric-population-step-5_en.pdf. Consulté le 08 décembre 2023.
- 22 : Organisation mondiale de la Santé (OMS). (s.d.). (16 décembre 2022). Rapport du Comité d'experts de l'OMS sur les médicaments essentiels, 152e session. [En ligne] disponible sur https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB152/B152_13-fr.pdf. Consulté le 08 décembre 2023.
- 23 : Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). (2016). Lignes directrices éthiques CIOMS pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains. [En ligne] disponible sur <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/09/CIOMS-EthicalGuideline-FR-2016-WEB.pdf>. Consulté le 10 décembre 2023.
- 24 : Ministère des Solidarités et de la Santé. (s.d.). (13 juin 2026). Les médicaments pédiatriques. [En ligne] disponible sur <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>. Consulté le 12 décembre 2023.
- 25 : Journal officiel de la République française (JORF). (5 mars 2012). « La loi Jardé du 05 mars 2012 ». [En ligne] disponible sur https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025441587?init=true&page=1&query=loi+jardé&searchField=ALL&tab_selection=a. Consulté le 12 décembre 2023.
- 26 : European Patients' Academy Eupati. (13 janvier 2016). « Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique ». [En ligne] disponible sur <https://toolbox.eupati.eu/resources/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/?lang=fr>. Consulté le 06 janvier 2024.
- 27 : European Medicines Agency. (2007). « Paediatric investigation plans ». [En ligne] disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/paediatric-medicines-research-development/paediatric-investigation-plans>. Consulté le 06 janvier 2024.
- 28 : European Medicines Agency. s. d. « Paediatric-use marketing authorisations ». [En ligne] disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/paediatric-medicines-marketing-authorisation/paediatric-use-marketing-authorisations>. Consulté le 06 janvier 2024.
- 29 : Service Public d'Information en Santé. (10 juin 2020). « Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche ». [En ligne] disponible sur <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>. Consulté le 11 janvier 2024.
- 30 : Maruani, A., M. Carriot, A-P. Jonville-Béra, G. Lorette, V. Gissot, association Recommandations, et En Dermatologie, 2015. « La recherche clinique en pédiatrie », 26 mars 2015. [En ligne] disponible sur <https://www.sfdermato.org/media/pdf/fmc/recherche-clinique-5001556main-2f91594576fdebd156c684dccc288c1b.pdf>. Consulté le 11 janvier 2024.
- 31 : Saint Raymond, Agnès, et Daniel Basseur. (mars 2005). « Development of medicines for children in Europe: ethical implications » [En ligne] disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15698816/>. Consulté le 20 janvier 2024.
- 32 : Subramanian, Deejesh et al. "Systematic Review of Early Phase Pediatric Clinical Pharmacology Trials." *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG* vol. 27,7 (2022): 609-617. doi:10.5863/1551-6776-27.7.609. [En ligne] disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9514761/>. Consulté le 20 janvier 2024.
- 33 : Lalande, Françoise, et Bernadette Rousille. (2003). « Les essais cliniques chez l'enfant en France ». n°2003 126. [En ligne] disponible sur <https://www.vie-publique.fr/files/rapport/pdf/044000002.pdf>. Consulté le 20 janvier 2024.
- 34 : Lazzati, Andrea. (2023). « Approches innovantes dans l'analyse des données massives en santé ». [En ligne] disponible sur https://inria.hal.science/tel-03948354/file/HDR_LAZZATI_2021.pdf. Consulté le 28 janvier 2024.
- 35 : Trudelle, Pierre. (2021). « Évaluation des Applications dans le champ de la santé mobile (mHealth) ». Haute Autorité de Santé. [En ligne] disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/criteres_de_qualite_du_contenu_medical_referencement_mhealth_ens_2021-06-30_10-58-28_773.pdf. Consulté le 02 février 2024.

- 36 : CNIL. 2015. « La loi Informatique et Libertés : Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ». Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). 17 décembre 2015. [En ligne] disponible sur <https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes>. Consulté le 02 février 2024.
- 37 : Raymond, Agnès Saint, et Daniel Brasseur. 2005. « Development of medicines for children in Europe: ethical implications ». *Paediatric Respiratory Reviews* 6 (1): 45-51. [En ligne] disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2004.11.008>. Consulté le 02 février 2024.
- 38 : Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. « Les médicaments pédiatriques ». 13 juin 2016. [En ligne] disponible sur <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatrique>. Consulté le 11 février 2024.
- 39 : Chinnadurai, Michelle J. (17 novembre 2023). « Pediatric Clinical Trials ». LinkedIn. [En ligne] disponible sur <https://www.linkedin.com/pulse/pediatric-clinical-trials-michelle-winifred-j-palve/>. Consulté le 11 février 2024.
- 40 : ANSM. (10 mars 2022). « Classes d'âge des enfants et adolescents ». Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Consulté le 15 février 2024.
- 41 : Toulisse, Camille. (2015). « Développement d'une forme pharmaceutique pédiatrique administrée par voies orale ou buccale : Réglementation et importance de la palatabilité. » LIMOGES. P20153366.pdf. Consulté le 18 février 2024.
- 42 : Mimona El Hor, Amélie. (2018). « Médicaments pédiatriques pour la voie orale : spécificités de développement et intérêt de la galénique dans l'optimisation de la palatabilité des formulations. Apport d'une technique in vitro d'évaluation de goût. » Lorraine. [En ligne] disponible sur <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733442/document>. Consulté le 18 février 2024.
- 43 : European Patients' Academy (EUPATI). (10 septembre 2015). « Développement de médicaments à usage pédiatrique : Récapitulatif ». [En ligne] disponible sur <https://toolbox.eupati.eu/resources/developpement-de-medicaments-a-usage-pediatrique-recapitulatif/?lang=fr>. Consulté le 18 février 2024.
- 44 : Ischemoul, Elena. (2016). « Les médicaments chez les enfants ». Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI). Consulté le 20 avril 2023. [En ligne] disponible sur http://www.ifsitroyes.fr/sites/default/files/medicaments_chez_les_enfants.pdf
- 45 : Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). s. d. « Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) ». [En ligne] disponible sur <https://www.inserm.fr>. Consulté le 22 février 2024.
- 46 : Kaguelidou, Florentia et al. "Développement des médicaments en pédiatrie : défis existants et recommandations." *Thérapie* vol. 78,1 (2023): 95-104. doi:10.1016/j.therap.2022.12.002. [En ligne] disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36543724/>. Consulté le 27 février 2024.
- 47 : Observatoire National de la Protection de l'Enfance (ONPE). (octobre 2016). « Les besoins fondamentaux de l'enfant et leur déclinaison pratique en protection de l'enfance ». [En ligne] disponible sur https://www.onpe.gouv.fr/system/files/publication/notedactu_besoins_de_l'enfant.pdf. Consulté le 27 février 2024.
- 48 : CeNGEPS. (2012). « Participation d'un enfant ou d'un adolescent à un essai clinique sur un médicament ce que les parents doivent savoir ». [En ligne] disponible sur https://www.leem.org/sites/default/files/Essai_Clinique_Enfant.pdf. Consulté le 03 mars 2024.
- 49 : Manceron, Laure. (2019). « Le recrutement des patients dans les essais cliniques industriels : problématiques actuelles et perspectives d'amélioration ». [En ligne] disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02331808v1/document>. Consulté le 03 mars 2024.
- 50 : European Institute of Women's Health Policy Brief. (2017). « The Impact of Sex and Gender on Medicines ». [En ligne] disponible sur <https://eurohealth.ie/wp-content/uploads/2018/05/Sex-and-Gender-in-Medicines.pdf>. Consulté le 03 mars 2024.
- 51 : Data Team. (19 septembre 2018). « Reductions in childhood mortality have prevented 100m deaths since 1990 ». The Economist. [En ligne] disponible sur <https://www.economist.com/graphic-detail/2018/09/19/reductions-in-childhood-mortality-have-prevented-100m-deaths-since-1990>. Consulté le 12 mars 2024.
- 52 : Varnai, Peter, Kristine Farla, Paul Simmonds, Wija Oortwijn, et al. (décembre 2016). « Developing medicines for children: 10 years of the EU Paediatric Regulation. Study on the economic impact of the Paediatric Regulation, including its rewards and incentives ». Technopolis-group. [En ligne] disponible sur <https://www.technopolis-group.com/developing-medicines-for-children-10-years-of-the-eu-paediatric-regulation/>. Consulté le 12 mars 2024.
- 53 : ANSM. (10 mars 2022). « Classes d'âge des enfants et adolescents ». Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] disponible sur <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-en-pediatrie-enfants-et-adolescents/classes-dage-des-enfants-et-adolescents#:~:text=La%20population%20pédiatrique%20regroupe%20les,à%20leur%2017%20ans%20inclus>
- 54 : « VIDAL ». s. d. Le site de référence des professionnels de santé. [En ligne] disponible sur <https://www.vidal.fr>. Consulté le 17 mars 2024.

- 55 : Vicari, Sophie. (janvier 2015). « Evaluation du taux et des facteurs d'acceptation ou de refus de participation des patients à un essai clinique en médecine générale. Enquête auprès de la population lorraine consultant ». [En ligne] disponible sur <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733943/document>. Consulté le 17 mars 2024.
- 56 : Talks.com. (s.d.). « 10 trends and statistics for clinical trials in 2023 ». [En ligne] disponible sur <http://talks.com/10-trends-and-statistics-for-clinical-trials-in-2023-3377/#:~:text=As%20of%20May%2017%2C%202023.64%2C838%20are%20actively%20recruiting%20participants>. Consulté le 17 mars 2024.
- 57 : Gaudouin, Astrid. (2015). « Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe : Autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique ». Rouen. [En ligne] disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234680/document>. Consulté le 23 mars 2024.
- 58 : Pfizer. s. d. « Pediatric clinical trials & children's safety ». [En ligne] disponible sur <https://www.pfizerclinicaltrials.com/about/pediatric-clinical-trials#:~:text=Pediatric%20clinical%20trials%20are%20designed,with%20special%20considerations%20for%20children>. Consulté le 25 mars 2024.
- 59 : Observatoire National de la Protection de l'Enfance (ONPE). (octobre 2016). « Les besoins fondamentaux de l'enfant et leur déclinaison pratique en protection de l'enfance ». [En ligne] disponible sur https://www.onpe.gouv.fr/system/files/publication/notedactu_besoins_de_lenfant.pdf. Consulté le 25 mars 2024.

Annexe 1 : Répartition du marché des essais cliniques pédiatriques dans le monde

Pediatric Clinical Trials Market - Growth Rate by Region



Source: Mordor Intelligence



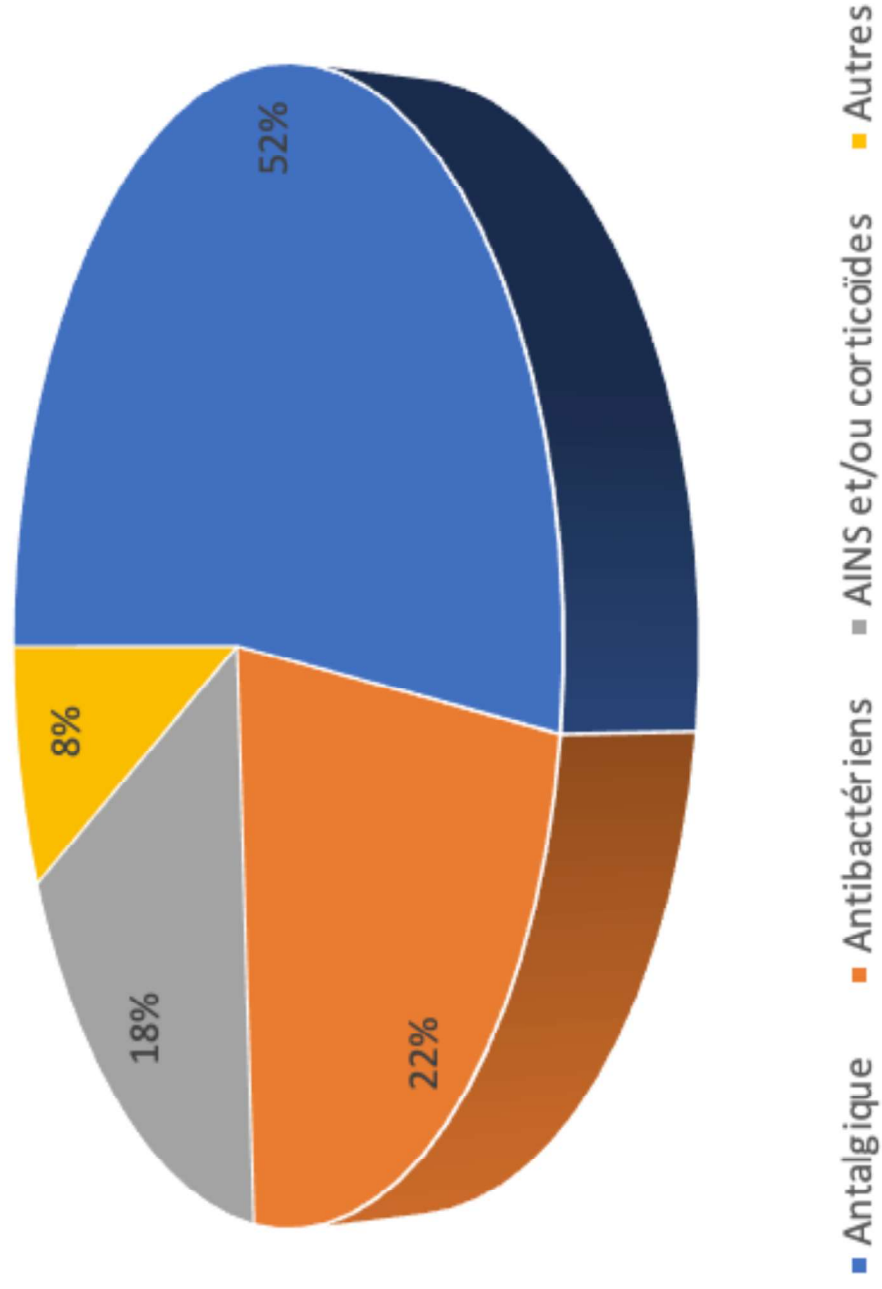
Annexe 2 : Représentation des processus d'approbation selon le type de recherche



Source: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2352580023001399?dgcid=rss_sd_all

Annexe 3 : Représentation de la proportion des différentes classes de médicaments prescrites hors AMM

Poucentage de prescription hors AMM



Source: <https://www.senat.fr/>

Annexe 4 : Grille d'entretien pour mener les entretiens semi-directifs des professionnels

Grille d'entretien : étude de cas relatif aux essais cliniques pédiatriques :

Nom de la personne interrogée :

Profession de la personne interrogée :

Date de l'entretien :

→ Remerciements pour la participation à l'entretien

- Bonjour, je tenais à vous remercier de prendre le temps de participer à cet entretien semi-directif. Votre contribution représente une aide précieuse et va grandement contribuer à enrichir la compréhension des enjeux liés aux essais cliniques pédiatriques. En effet, vos connaissances ainsi que votre expérience sont essentielles pour m'aider dans ma réflexion.
- *Hello, I'd like to thank you for taking the time to take part in this semi-structured interview. Your contribution is invaluable and will greatly enrich my understanding of the issues surrounding pediatric clinical trials. Indeed, your knowledge and experience are essential to help me in my reflection.*

→ Explication du contexte de l'enquête dans le cadre du mémoire sur les essais cliniques pédiatriques

- La réalisation de cette enquête dans le cadre de mon mémoire est une étape importante puisqu'elle va permettre de répondre à la question de recherche spécifique ainsi qu'aux objectifs du mémoire. C'est ainsi que les données collectées à partir de l'enquête vont permettre de fournir des éléments et/ou des preuves en réponse à la problématique de recherche. Dans le cadre des essais cliniques pédiatriques, la réalisation de ces entretiens va permettre d'identifier les tendances et les éléments clés relatives à ce domaine. Cela va donc me permettre d'ajouter une dimension pratique à la recherche afin notamment de renforcer la crédibilité et la pertinence du travail réalisé.
- *Carrying out this survey as part of my dissertation is an important step, as it will enable me to answer the specific research question as well as the objectives of the dissertation. The data collected from the survey will provide elements and/or evidence in response to the*

research question. In the context of pediatric clinical trials, conducting these interviews will enable me to identify trends and key elements in this field. This will enable me to add a practical dimension to the research, in particular to reinforce the credibility and relevance of the work carried out.

- **Décrivez votre expérience dans la gestion des essais cliniques pédiatriques ?**
 - *Describe your experience in managing pediatric clinical trials?*
- **Pouvez-vous expliquer les éléments clés essentiels pour les essais cliniques pédiatriques (protocole, considérations éthiques, etc...)**
 - *Can you explain the key elements essential for pediatric clinical trials (protocol, ethical considerations, etc...)?*
- **Savez-vous la proportion exacte du nombre d'essais pédiatriques en cours et/ou menés en comparaison au nombre total d'essai clinique ?**
 - *Have you the exactly proportion how many pediatric clinical trials are in progress compared with all the clinical trials?*
- **Quel type d'essai clinique est majoritairement concerné par les essais pédiatriques : intentionnel ? randomisé ? double aveugle ? etc ?**
 - *Which type of clinical trials are concerned for the pediatric population: intentional? randomized? double-blind? etc ?*
- **En quelle phase se trouve la majorité des essais cliniques pédiatriques ? Phase I, II, III ?**
 - *Which phase are mostly concerned? Phase I, II, III?*
- **Quelle tranche d'âge est majoritairement concernée par les essais pédiatriques en cours ?**
 - *In which age group are the most of the kids include in the clinical trials?*
- **Comment procédez-vous à l'information des patients et des parents ou tuteurs légaux ainsi que pour la récupération du consentement ?**
 - *How you proceed to inform the patients and their parents and to recuperate the consent formulary?*
- **Comment procédez-vous pour assurer la protection éthique des enfants incluent dans les essais cliniques ?**
 - *How do you ensure the ethical protection of children included in clinical trials?*
- **Quelles sont les difficultés majoritairement présentes lors de la mise en place et le déroulement d'essais cliniques pédiatriques ?**
 - *Which are the most important difficulties to make in place and to conduct a clinical trial in the pediatric population?*

- Existe-t-il certaines règles à suivre lorsque vous mettez en place et conduisez ce type d'essai clinique ?
 - *Are there any rules to follow when we are setting-up and running this type of clinical trials?*
- Quelles règles sont différentes de celles que l'on retrouve pour la conduite des essais cliniques pédiatriques par rapport à ceux conduits dans la population adulte ?
 - *Did exist some important rules that they have to follow when conducting this type of clinical trials and that are different from the rules for conducting clinical trials in the adult population?*
- Comment les réglementations influent la conception et la conduite d'essais cliniques pédiatriques ?
 - *How do regulations affect the design and conduct of pediatric clinical trials?*
- Avez-vous déjà fait face à un dilemme éthique ou autre dans un essai clinique pédiatrique et comment avez-vous procédé pour y répondre ?
 - *Have you ever faced an ethical or other dilemma in a pediatric clinical trial, and how did you go about addressing it?*
- Comment assurez-vous le respect des protocoles dans un environnement impliquant les enfants ?
 - *How do you ensure compliance with protocols in an environment involving children?*
- Comment restez-vous informé des réglementations en vigueur en matière d'essais cliniques pédiatriques ?
 - *How do you keep-up to date with current regulations on pediatric clinical trials?*
- Existe-t-il des facteurs démographiques, tel que l'ethnie ou le genre, qui influencent l'inclusion des enfants ?
 - *Did exist some demographic factors, like the ethnicity or the gender that influence the including of this particular population?*
- Est-ce que les parents ont une place/une influence importante dans le recrutement de leur enfant au sein des essais cliniques ?
 - *Have the parents an important place in the recruitment and the including of their kids in the clinical trials?*
- Comment gérez-vous les préoccupations ou les questions des parents pendant un essai clinique pédiatrique ?
 - *How do you deal with parents concerns or questions during a pediatric clinical trial?*
- Est-ce que la concurrence est importante ?

- *Is the concurrence hard or not?*

→ **Quelles solutions sont mises en place ou à quelles techniques pensez-vous pour augmenter le nombre d’essais cliniques mais également pour faciliter leur mise en place ?**

- *Which solutions are in place or about which are you thinking to increase the number of clinical trials leaded in the pediatric population and to make it easier their setting up?*

→ **Est-ce que certaines pratiques sont interdites dans la population pédiatrique ?**

- *Are some practices forbidden for the pediatric population?*

→ **Quelle aire thérapeutique est majoritairement concernée par les essais cliniques pédiatriques ?**

- *Which therapeutic fields are mostly concerned by the pediatric clinical trials?*

→ **Comment favorisez-vous la collaboration entre les membres de l’équipe dans un contexte pédiatrique ?**

- *How do you foster collaboration between team members in a pediatric context?*

→ **Quel Pays est le leader dans ce domaine ?**

- *Which country in the world lead pediatric clinical trials?*

→ **Est-ce que les essais cliniques pédiatriques sont plus onéreux ?**

- *Are the pediatric clinical trials more expensive than the clinical trials in the adult population?*

→ **Avez-vous un exemple d’essai clinique pédiatrique avec les différentes procédures que vous suivez et les difficultés que vous rencontrez ?**

- *Have you maybe example from pediatric clinical trials with the different procedures that you follow and the difficulties that you meet to have a concrete example?*

→ **Pouvez-vous expliquer votre point de vue personnel sur votre expérience en matière d’essai clinique pédiatrique ?**

- *Can you maybe explain your personal view about your experience to conduct pediatric clinical trials?*

→ Les différents professionnels ont-ils des connaissances différentes de celles nécessaires pour mener des essais cliniques dans la population adulte ?

- *Did the different professional have different knowledges come of those necessary to lead clinical trials in the adult population?*

→ Demander à la personne interrogée si elle a des questions et/ou des informations supplémentaires pouvant être utiles pour l'enquête

- Avant de mettre fin à l'entretien, il est possible si vous en avez de partager toute autre information supplémentaire potentiellement pertinente pour l'enquête. Il peut s'agir de détails, d'expériences supplémentaires ou d'autres points de vue que vous aimeriez potentiellement nous faire part et que vous pensez pourraient ajouter une perspective importante à la compréhension du sujet.

- *Before ending the interview, it is possible if you have any to share any additional information potentially relevant to the investigation.*

These could be details, additional experiences or other points of view that you would potentially like to share with us and think might add an important perspective to our understanding of the subject.

- Si vous avez également des questions, je serais ravi si je suis en capacité, d'y répondre.

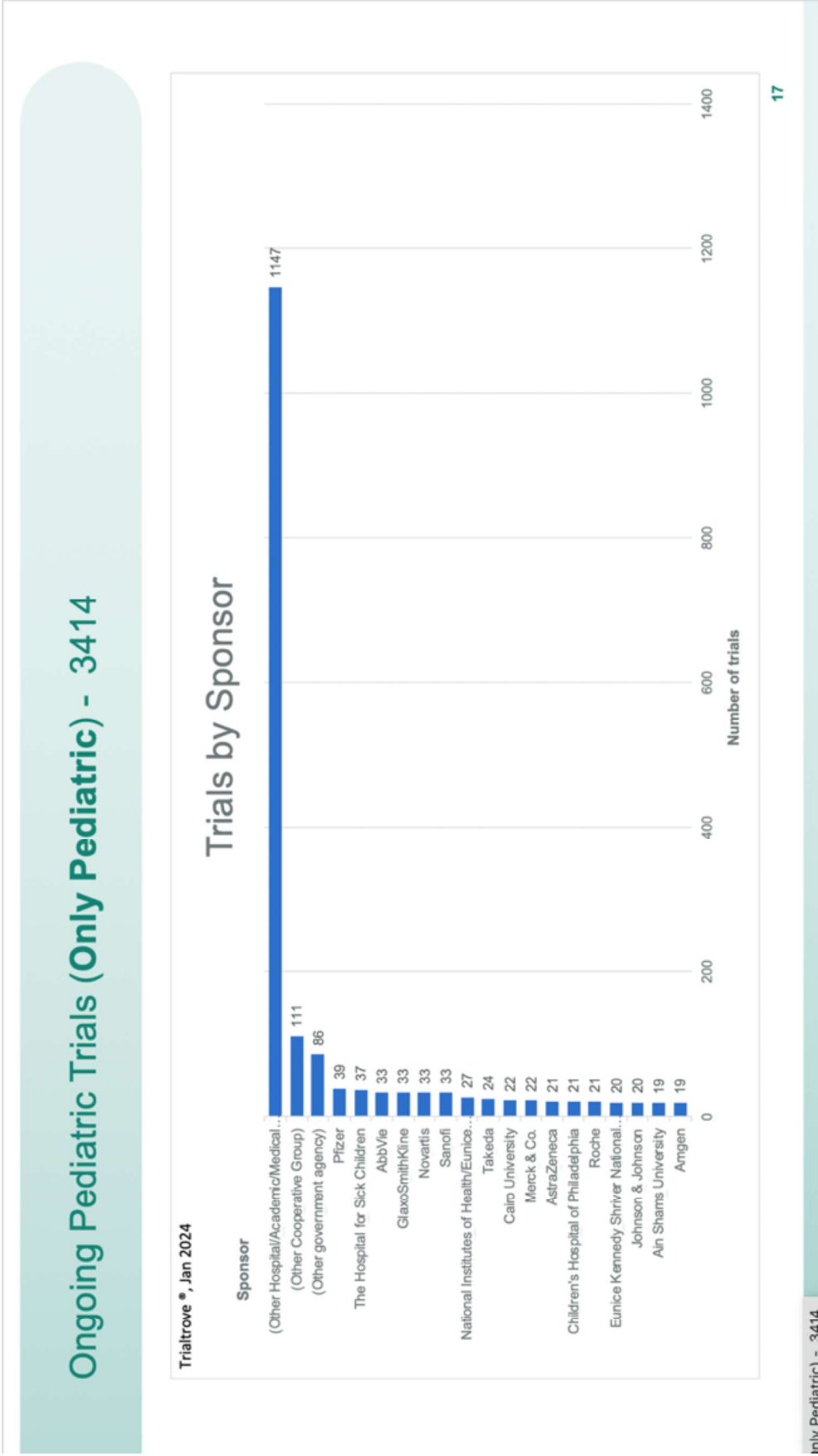
- *If you also have any questions, I'd be delighted, if I'm able, to answer them.*

→ Remercier pour la participation à l'entretien ainsi que la réponse aux questions

- Je tenais avant de vous quitter, vous remercier pour votre participation ainsi que votre implication tout au long de l'entretien. L'ensemble des informations fournies vont grandement enrichir notre compréhension du sujet. Votre contribution représente un élément essentiel pour la réalisation du mémoire et va jouer un rôle essentiel dans le succès de ma recherche. Merci encore pour votre précieuse collaboration.

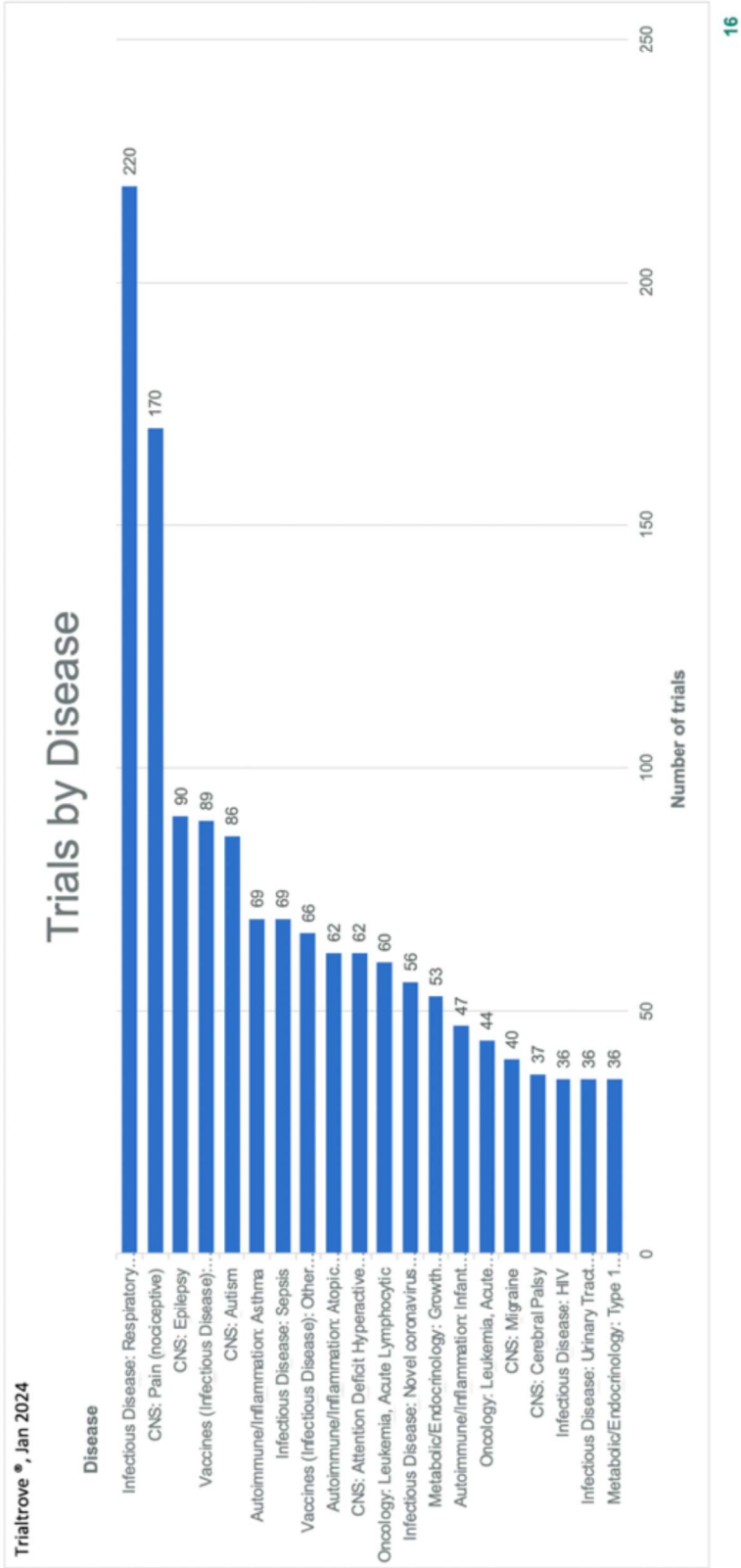
- *Before leaving, I'd like to thank you for your participation and involvement throughout the interview. All the information you provided will greatly enrich our understanding of the subject. Your contribution is essential to the completion of this thesis and will play a vital role in the success of my research. Thank you again for your invaluable collaboration.*

Annexe 5 : Détails des différents sponsors menant des essais pédiatriques



Annexe 6 : Les principales maladies concernées par les essais pédiatriques

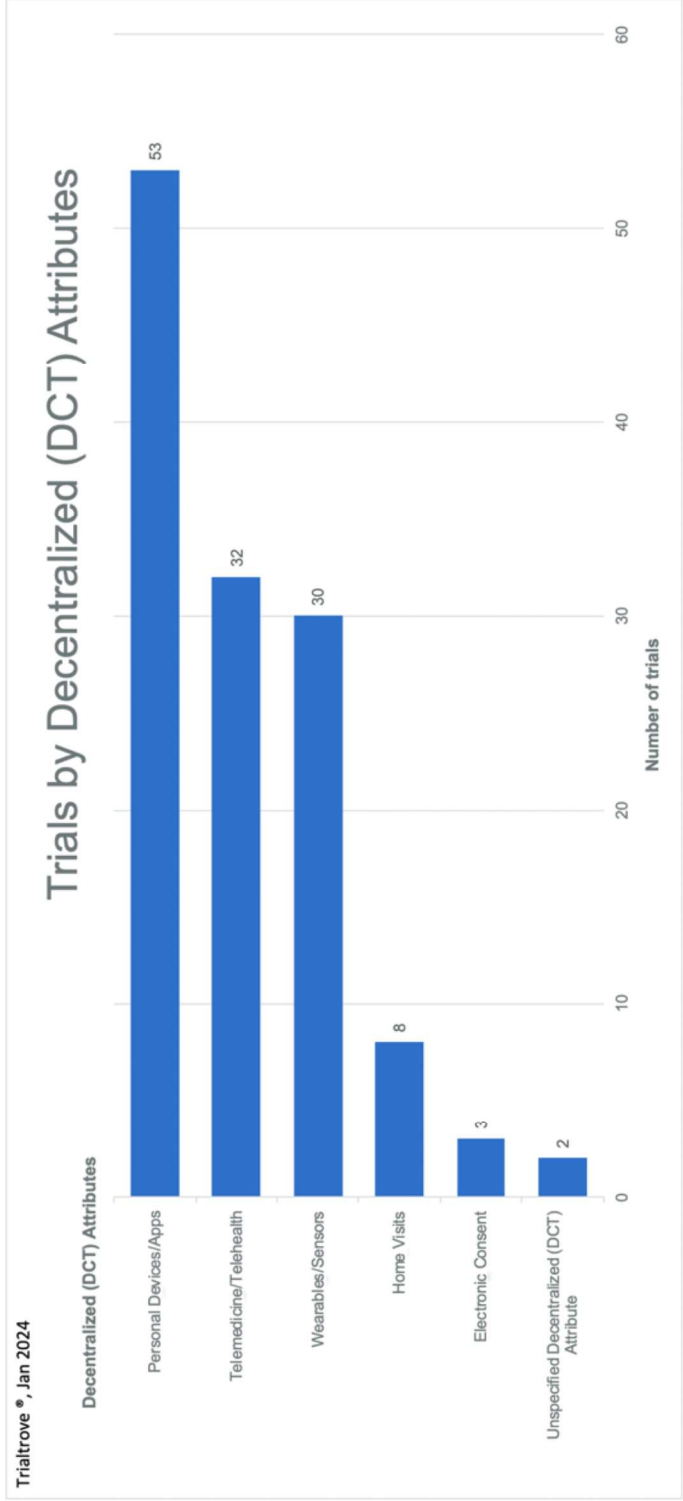
Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414



Source : ICON plc (2023)

Annexe 7 : Les différents attributs pour la décentralisation lors d’essais pédiatriques

Ongoing Pediatric Trials (Only Pediatric) - 3414



21

Source : ICON plc (2023)

Annexe 8 : Exemple de consentement pédiatrique



Source: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_BONNEAUX_OPHELIE.pdf

Annexe 9 : Les étapes de l'opérationnalisation du programme clinique pédiatrique

571 Steps to Operationalize Pediatric Clinical Program

(not including formulation, toxicology, PK/PD, dose, endpoints, design discussion)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Development Plan• Regulatory strategy• Feasibility assessment• Protocol, Investigator brochure, parental permission, child assent• Patient/parent engagement• Educational materials• Clinical study groups• Project management• Regulatory services• eCRF and EDC• Back end database• CRO selection, internal, network• Site identification and qualification• Site and faculty and hospital contracts• Site readiness• Central laboratories/shipping• Biostats and programming | <ul style="list-style-type: none">• IRB• Investigator meeting(s)• DSMB• Executive and adjudication committees• Training and education• Site initiation• Site monitoring• Patient recruitment and retention• Long term extension studies• Safety reporting strategy (AE, SAE)• Data standards• Pharmacy plan• Extended distance considerations• Amendments• Site closure and study completion activities• CSR completion• Regulatory filing• Publication |
|--|---|

Modified from P Simpkins

Source: <https://www.fda.gov/media/161190/download>

Annexe 10 : Les différents dosages et formes adaptés aux divers âges pédiatriques

PAEDIATRIC DRUG PRODUCT DEVELOPMENT

AGE-APPROPRIATE PAEDIATRIC DOSAGE FORMS

Route	Dosage Form	Preterm newborn infants	Term newborn infants (0d-28d)	Infants and Toddlers (1m-2y)	Children (pre school) (2-5y)	Children (school) (6-11y)	Adolescents (12-16/18y)
Peroral	Solution/ Drops	2	4	5	5	4	4
	Emulsion/ Suspension	2	3	4	5	4	4
	Effervescent DF*	2	4	5	5	4	4
	Powders/ Powders/	1	2	2	4	4	5
	Multiparticulates						
	Tablets	1	1	1	3	4	5
	Capsules	1	1	1	2	4	5
	Orodispersible DF	1	2	3	4	5	5
	Chewable tablets	1	1	1	3	5	5
Nasal	Solution		4	4	4	4	4
	Semisolid DF	3	2	3	4	4	4
Rectal							
	Suppositories	4	5	5	4	3	2
	Rectal Enema	5	4	4	3	3	2
	Rectal capsules	2	3	4	4	4	3
Topical/ transdermal	Ointment, Cream, Gel	4	4	4	5	5	5
	Liquid DF	4	4	4	5	4	4
	Transdermal Patch	1	2	2	4	4	5
Parenteral							
	i.v. Solution	5	4	4	4	4	3
	i.m.	3	3	3	4	4	3
	s.c.	4	4	4	4	4	3
	Pump system	5	4	4	4	4	3
Pulmonary							
	Nebuliser	2	3	4	5	4	3
	MDI / Spacer	1	3	4	5	4	4
Ocular	DPI	1	1	3	4	5	5
	Eye drops	3	4	4	4	5	5
	Semisolid DF	2	3	4	4	4	4

*DF: Dosage Forms

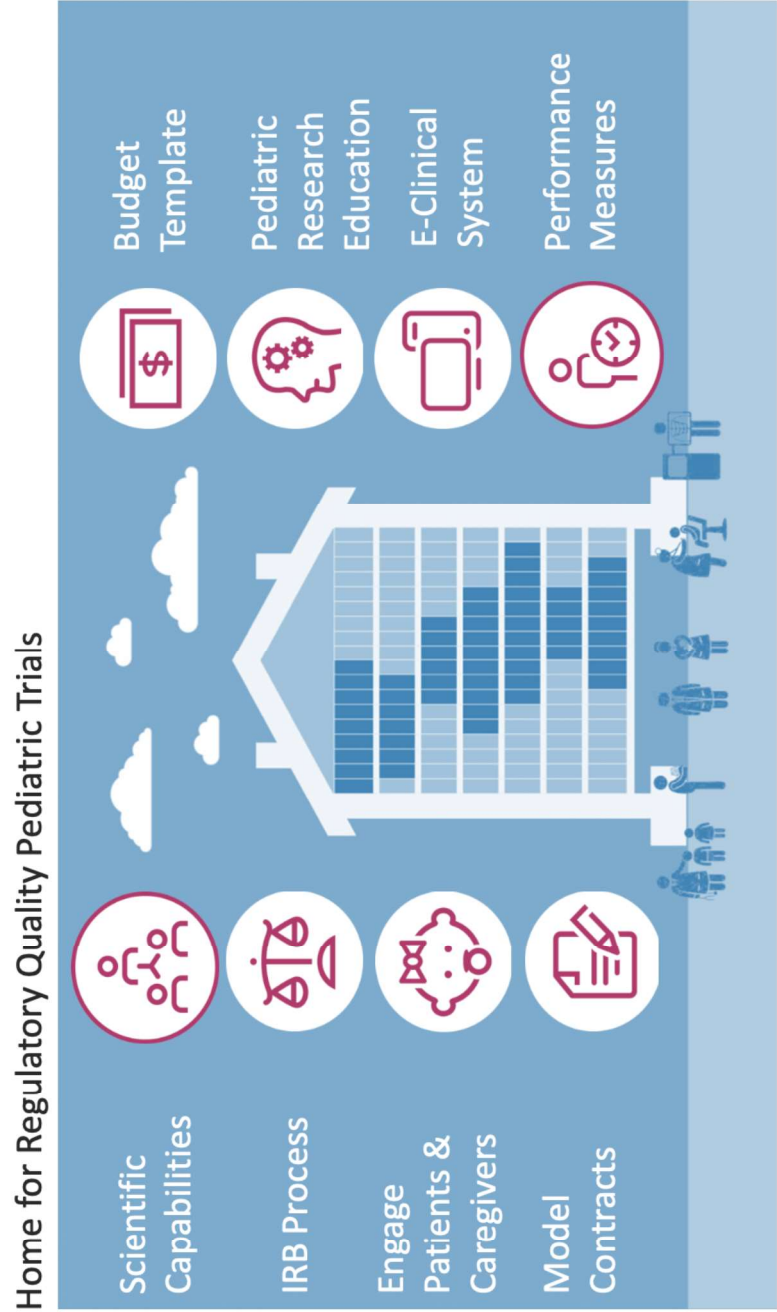
Table Key

	Early ages (applicability)	Higher ages (preference of children)
1	not applicable	not accepted
2	applicable with problems	accepted under reserve
3	probably applicable but not preferred	acceptable
4	good applicability	preferred acceptability
5	best and preferred applicability	dosage form of choice

Guidance from the EMA⁴



Annexe 11 : Les essentiels pour assurer la qualité réglementaire des essais cliniques



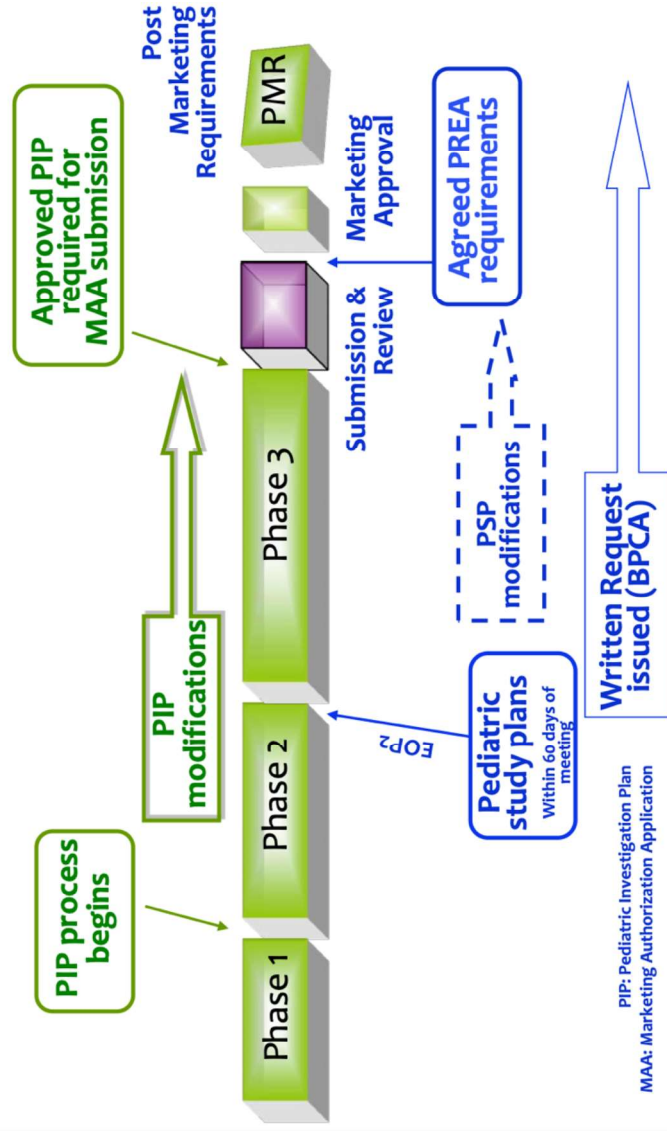
On site research staff: Site Champions, Network Trial Associates

B

Source : Source : <https://iactc.org>



Pediatric Planning in the Drug Development Process - Timing



Source : <https://www.precisionformedicine.com/blog/ftda-guidance-on-pediatric-drug-development/#~:text=To%20ensure%20the%20plan%20is,when%20studies%20will%20be%20conducted.>

Annexe 13 : Paysage relatif à la recherche des médicaments et dispositifs médicaux pédiatriques



Annexe 14 : Résumé de situations pratiques, anomalies relevées dans les formulaires de consentement et proposition de conduite à tenir pour les corriger ou les expliquer

F. Nacka et al. Archives de Pédiatrie 2015;22:989-995		
Tableau 1 Situations pratiques et réponses.		
Situation	Conduite à tenir	
Consentement ne portant pas les signatures des parents et les dates correctes	Cas de figure non envisagé car contraire aux exigences réglementaires et éthiques. Aucune recherche ne peut débuter dans ces conditions	
Date de signature des parents jugée non conforme	Voir les parents lors de la visite suivante pour apporter les modifications, puis les parents et le médecin signent et datent les modifications	
Date erronée		
Date manquante		
Consentement mal complété... par l'investigateur	Il s'agit d'un manquement grave à l'éthique — la recherche ne peut normalement avoir commencé. L'investigateur doit immédiatement apporter les corrections nécessaires et assurer la traçabilité de ces modifications sur le consentement et dans le dossier source L'investigateur doit mentionner sur le consentement « Information donnée le ... », puis signer et indiquer la date du jour de l'annotation	
Date de signature de l'investigateur postérieure à la première visite, au premier examen... réalisé dans le cadre de la recherche	La nouvelle version du formulaire d'information et de consentement est « applicable » à partir de la date de réception du formulaire envoyé par le promoteur. Elle doit être signée uniquement si l'enfant est concerné par l'amendement. Il convient alors de : récupérer la version précédente signée par le père et la mère de l'enfant mineur et la conserver ; faire dater et signer aux parents le nouveau formulaire lors d'une visite suivante planifiée et demander l'annotation : « J'ai reçu l'information de l'amendement en date... » ; remettre une copie de la nouvelle version aux parents	
Version du consentement signée lors de l'inclusion modifiée par un amendement	Le document est valide sur le plan éthique s'il porte la signature des deux parents et de l'investigateur et que toutes les dates sont antérieures à tout acte lié à la recherche L'investigateur doit : contacter les parents qui doivent rapporter l'exemplaire « parents » ; faire une copie du consentement, le signer à nouveau et le dater au jour de récupération. Si les parents n'ont pas gardé l'exemplaire, ils complètent un nouveau formulaire lors de la visite suivante et mentionnent : « J'ai donné mon accord le ... », (date initiale d'inclusion) datent et signent à la date du jour en précisant « formulaire re-signé à la demande de l'investigateur » puis l'investigateur signe et date. En cas de patient perdu de vue ou décédé, l'investigateur fait une attestation de perte de consentement en deux exemplaires, l'une à remettre au promoteur et l'autre à garder dans le classeur investigateur L'investigateur le remet aux parents à la visite suivante. En cas d'impossibilité de revenir à une visite ultérieure, l'investigateur adresse l'exemplaire par courrier envoyé avec accusé réception attestant que l'investigateur a tenté de leur remettre. Si les parents ne souhaitent pas récupérer leur exemplaire, l'investigateur y mentionne « les parents ne souhaitent pas conserver leur exemplaire du consentement » ou « n'ont pas récupéré le courrier envoyé avec accusé de réception ». Le document d'information est conservé dans le classeur investigateur avec le consentement original. Ajouter le nom du médecin à la liste des délégations de tâches. Récupérer son CV daté et signé et le soumettre au CPP	
Parents n'ayant pas signé à la même date		
Perte des formulaires de consentement sur site en cours d'étude (les consentements investigateur et promoteur si applicable doivent être archivés dans le classeur investigateur)		
Exemplaire du document d'information destiné aux parents retrouvé sur site		
Information et recueil d'un consentement par un médecin habilité à le faire mais ne faisant pas partie des investigateurs déclarés dans la liste de délégation de tâches	L'investigateur signe une attestation de délégation de tâches et inscrit le médecin sur le formulaire de délégation de tâches. Il revoit les parents, vérifie avec eux la qualité de l'information fournie et re-signe sur le formulaire déjà validé par les parents. À titre d'exemples : noms du père et de la mère écrits de la même main, styles identiques ou différents ; aucune remarque de ce type n'est recevable si les signatures sont présentes (la signature d'un document engage la personne qui a signé comme dans tout document officiel...)	
Information et recueil du consentement par un médecin non habilité car non inscrit à l'ordre des médecins		
Remarques concernant les renseignements essentiels du formulaire de consentement : nom du père et de la mère, date accompagnant les signatures		

Source :
<https://www.em-consulte.com/article/994976/alertePM>

Comment les industries pharmaceutiques relèvent-elles le défi de développer des composés, de mener des études et de recruter des enfants dans les essais cliniques pédiatriques ?

L'élaboration et le développement de médicaments pédiatriques présente des défis uniques par rapport aux adultes. Ayant des caractéristiques physiologiques, biologiques et développementales différentes, des études et des dosages spécifiques sont nécessaires. En complément, le recrutement des participants aux essais cliniques pédiatriques peut-être difficiles en faisant face à d'importants défis, en raison notamment de diverses considérations éthiques, sociales et/ou légales. Les entreprises pharmaceutiques doivent ainsi mettre en place des stratégies innovantes pour encourager la participation des enfants et de leurs familles tout en respectant les normes éthiques et réglementaires. Ces défis exigent une collaboration étroite entre les entreprises pharmaceutiques, les chercheurs, les régulateurs et les communautés médicales pour garantir le développement de médicaments sûrs et efficaces pour les enfants. L'ensemble des obstacles relatifs aux essais cliniques font de la populations pédiatriques une population qui soit sous-représenté entraînant la présence d'un manque de données relatifs à la connaissance de leur pathologie, l'efficacité et la sécurité des médicaments, d'où la nécessité et la pertinence d'inclure cette population dans les essais cliniques.

Mot clé : Pédiatrie ; Consentement ; Essai Clinique ; Challenges ; Évolution

How do the pharmaceutical industries meet the challenge of developing compounds, conducting studies and recruiting children for pediatric clinical trials?

The design and development of paediatric medicines presents unique challenges compared with adults. With different physiological, biological and developmental characteristics, specific studies and dosages are required. In addition, recruiting participants for paediatric clinical trials can be difficult, with significant challenges arising from a range of ethical, social and/or legal considerations. Pharmaceutical companies must therefore implement innovative strategies to encourage the participation of children and their families, while complying with ethical and regulatory standards. These challenges require close collaboration between pharmaceutical companies, researchers, regulators and medical communities to ensure the development of safe and effective medicines for children. All of these obstacles to clinical trials mean that the paediatric population is under-represented, resulting in a lack of data relating to knowledge of their pathology and the efficacy and safety of medicines, hence the need and relevance of including this population in clinical trials.

Key word : Pediatrics; Consent; Clinical trial; Challenges; Evolution