



Essais cliniques chez les nouveaux-nés

Qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une étude de recherche interventionnelle chez l'Homme. Les essais cliniques visent à déterminer l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau traitement, par exemple l'efficacité d'un médicament, d'une thérapie, d'un régime ou d'une technologie. Les participants sont en général répartis en différents groupes, selon s'ils reçoivent le nouveau traitement ou le *placebo*/traitement standard.

Termes fréquemment utilisés dans les essais cliniques¹

Investigateurs	Ce sont les personnes qui réalisent l'essai clinique. Il peut s'agir de médecins, d'infirmières, de coordinateurs de recherche, de travailleurs sociaux ou d'autres professionnels de santé. Chaque essai clinique est dirigé par un investigateur principal, qui est le plus souvent un médecin.
En aveugle	Cela signifie que ni les participants ni les investigateurs d'un essai clinique ne savent qui recevra le traitement expérimental et qui recevra le <i>placebo</i> (voir ci-dessous) /le traitement standard jusqu'à la fin de l'essai clinique.
Groupe interventionnel	Groupe de personne qui reçoivent l'intervention, par exemple le médicament ou la nouvelle procédure à l'essai.
Groupe contrôle	Groupe de personne servant de comparateur à un autre groupe (<i>groupe interventionnel</i>) dans le cadre d'une expérience ou d'un essai clinique. Elles reçoivent un traitement standard ou un placebo.
Placebo	Substance ou traitement qui n'a aucun effet thérapeutique, c'est-à-dire qui n'est pas un médicament, généralement donné dans un groupe contrôle pour comparer l'effet observé dans ce groupe à l'effet observé dans le groupe qui reçoit le médicament/traitement.
Consentement éclairé	Il s'agit d'un processus par lequel les participants ou leurs parents/soignants acceptent de prendre part à un essai clinique. Les participants et/ou leurs parents/responsables doivent lire un document appelé formulaire de consentement qui contient les informations les plus importantes sur l'essai clinique. Ce processus comprend également un échange oral avec l'investigateur pendant lequel il est possible de poser et de clarifier les questions ou certaines préoccupations.
Etude interventionnelle	Autre nom donné aux études cliniques.
Participants	Personne se portant volontaire (est inclus) pour participer à un essai clinique.
Protocole	C'est le plan détaillé de l'essai clinique. Il décrit la façon dont l'essai est conduit.
Usage hors-AMM d'un médicament	Utilisation d'un médicament d'une certaine manière qui n'a pas (encore) été approuvée par les autorités réglementaires pour un groupe d'âge particulier, avec un dosage ou un mode d'administration spécifique, par exemple sous forme d'injection ou par voie orale.
Etude observationnelle	Étude dans laquelle est étudié l'effet d'un facteur de risque, d'un test diagnostique ou d'un traitement sans intervention directe sur l'Homme. Les groupes sont créés en fonction de l'existence d'un problème de santé, par exemple l'hypertension artérielle ou l'obésité.
Randomisation	Il s'agit d'une manière de décider quel traitement recevra chaque personne participant à un essai clinique afin de réduire le risque de biais, par exemple la préférence personnelle d'un investigateur. Cette méthode est comparable à celle qui consiste à tirer à pile ou face ou à lancer un dé, ce qui conduit à des résultats qui sont le fruit du hasard et non d'un choix.

Le contexte

Les nouveau-nés, et en particulier ceux nés avant terme, constituent une population unique, fragile et vulnérable. Malgré leurs besoins particuliers et leurs exigences en matière de soins et de traitement, jusqu'à 90 % des médicaments utilisés chez les bébés nés à terme et prématurés sont utilisés hors AMM, en raison d'une réticence historique à mener des études cliniques dans cette population.² Par conséquent, administrer un médicament particulier s'accompagne parfois d'un risque lié à un dosage optimal inconnu, d'effets secondaires inattendus ou d'une absence d'impact positif sur l'état de santé ou la maladie. Au cours des dernières années, la communauté médicale a changé d'avis sur les essais cliniques menés sur les nouveau-nés. Aujourd'hui, ces études sont considérées comme une exigence éthique pour garantir la pertinence et l'efficacité du traitement.³

Quels sont les objectifs des essais chez les nouveau-nés ?

- Traitement adapté aux nouveau-nés, par exemple en tenant compte de la semaine de grossesse à la naissance, des facteurs de risque, des maladies associées.
- Meilleurs résultats du traitement
- Moins d'effets secondaires des médicaments
- Réduction de l'utilisation de *médicaments hors AMM*
- Répondre aux besoins médicaux inconnus/non couverts des nouveau-nés

Pourquoi les essais chez les nouveau-nés peuvent-ils être perçus négativement ?

Les nouveau-nés constituent une population unique avec des préoccupations éthiques et cliniques spécifiques.⁴ Les essais sur les nouveau-nés peuvent être compliqués d'un point de vue éthique car les participants eux-mêmes ne sont pas en mesure de donner leur consentement. Au lieu de cela, leurs parents ou les personnes qui s'occupent d'eux doivent prendre la décision de les faire participer ou non à un essai, et cela intervient à un moment particulièrement difficile en raison du stress lié à la naissance d'un bébé malade et/ou prématuré. Certaines études commencent directement après la naissance et les décisions doivent être prises très rapidement à un moment où les parents peuvent être épuisés après l'accouchement. À cela s'ajoute la difficulté pour les adultes d'interpréter ou de percevoir avec précision les signaux de douleur et de stress du nourrisson. Enfin, le suivi d'une intervention dans le cadre d'un essai clinique fait souvent défaut, ce qui signifie que les effets à long terme d'une intervention sont difficiles à évaluer.

Comment relever ces défis ?

La participation précoce et fréquente des parents/soignants dès le début de tout essai planifié est essentielle. Cela signifie qu'il faut participer à la définition des objectifs précis de l'essai clinique, à l'élaboration du protocole de l'essai, à l'élaboration des documents nécessaires à l'obtention du consentement éclairé, puis au recrutement des patients, à la définition des résultats et au suivi. Pour les participants à l'étude et leurs familles, deux points clés méritent une attention particulière et peuvent affecter la réussite à court et à long terme d'un essai clinique.

Quelques recommandations sur ces points sont donnés ci-dessous :

1. Consentement éclairé

- Fournir des informations opportunes et facilement compréhensibles dans un environnement calme (résumé de l'essai clinique à l'intention des parents et des patients, vidéos explicatives, liens vers des informations complémentaires, etc.)
- Le médecin ou tout autre professionnel de santé en charge de l'enfant doit informer les parents sur l'essai et une relation de confiance et d'empathie doit se créer⁵
- Une discussion claire sur les bénéfices/risques de l'essai en laissant l'opportunité pour les parents/soignants de poser des questions
- Les deux parents doivent accepter et signer le formulaire de consentement éclairé⁵
- Processus de consentement continu : le consentement des parents/soignants est réaffirmé à plusieurs reprises au cours de l'essai (en raison de la courte période initiale de recrutement dans les essais sur les nouveau-nés)⁶



Il est important de noter que la participation à un essai clinique est toujours basé sur le volontariat et que la décision de ne pas participer et/ou d'arrêter un essai en cours n'a aucune conséquence négative sur la qualité des soins prodigués aux participants.

2. Suivi

Historiquement, la mise en place d'un suivi des essais cliniques sur les nouveau-nés et les enfants nés prématurément généralement sur une longue période a été difficile en raison de plusieurs facteurs. Sont en cause notamment la nécessité d'une collecte systématique des données, de protocoles standardisés et de la perte de contact avec les patients et/ou leurs familles. Malgré cela, de nombreux parents ou soignants font part d'expériences positives après la participation de leur enfant à un essai.⁷ Actuellement, dans le domaine de la recherche néonatale, des mesures sont prises pour relever ces défis grâce à diverses études et à la mise au point de nouveaux outils.

Voici quelques exemples d'étude de suivi :

- **Projet RECAP** : plateforme en ligne rassemblant les données de plus de 20 études observationnelles qui ont recruté des grands prématurés à la naissance et les ont suivis jusqu'à l'âge adulte : https://www.efcni.org/wp-content/uploads/2018/03/2017_04_24_EFCNI_RECAP_FLYER_web.pdf
- **PARCA-R** : questionnaire de dépistage gratuit qui évalue le développement cognitif et linguistique des enfants à l'âge de 24 mois : <https://le.ac.uk/parca-r>



Mandy C. Daly

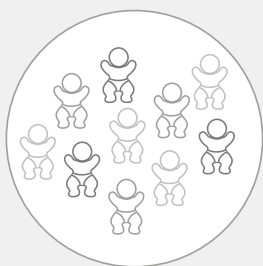
Directrice de la défense des intérêts et de l'élaboration des politiques,
Alliance irlandaise pour la santé néonatale (INHA)

“Jusqu'à ce que je devienne parent d'un bébé prématuré à la santé fragile, je n'avais jamais envisagé de participer à un essai clinique. La possibilité de changer le rapport d'une autre famille à la prématurité et le fait de savoir que le parcours de ma fille née prématurée pourrait faire progresser les connaissances et les traitements pour les autres enfants prématurés à l'avenir ont été les raisons déterminantes qui m'ont poussée à consentir à participer à un essai clinique.”

L'étude TRECOPA - Un exemple d'essai clinique chez les prématurés

TRECOPA est un essai clinique européen mené dans plus de 40 hôpitaux dans une douzaine de pays. L'essai vise à en savoir plus sur l'utilisation préventive du paracétamol chez les bébés nés prématurément au cours des cinq premiers jours de leur vie. L'objectif est de déterminer si l'utilisation du paracétamol est sûre et efficace pour fermer *le canal artériel* - un vaisseau sanguin qui contourne les poumons pendant la vie intra-utérine avant la naissance, mais qui se ferme normalement peu de temps après l'accouchement. Chez les prématurés, il arrive que ce vaisseau sanguin ne se referme pas sans intervention médicale ou chirurgicale. Les bébés participant à cet essai clinique sont *randomisés* dans l'un des deux groupes de traitement afin de pouvoir vérifier si le médicament étudié (le paracétamol) a l'effet escompté. La randomisation fait en sorte que certains bébés reçoivent le médicament à l'étude et d'autres un *placebo*. Le processus est basé sur le hasard et n'est pas influencé par les parents/soignants, les chercheurs ou les médecins.

> La randomisation dans l'étude TRECOPA :



Affecter les participants à l'étude aux groupes de traitement (=randomisation)



Groupe A :
paracétamol



Groupe B :
placebo
(une solution saline inactive qui n'a pas d'effet)

> Etape suivante après *la randomisation* :



Comment la voix des parents/familles est-elle prise en compte dans TREOCAPA ?

EFCNI est le partenaire œuvrant pour la Participation du Public et des Patients de l'essai clinique TREOCAPA. Il veille à ce que le public, les patients et les parents/soignants soient impliqués dans toutes les phases de l'essai. EFCNI révisé et crée des documents d'information compréhensibles (formulaire de consentement éclairé, résumé d'information pour les patients, etc), contribue au suivi et à la visibilité des essais cliniques. La fondation coordonne et gère un conseil consultatif des parents composé de représentants des parents qui apportent leur contribution au projet, par exemple en examinant les documents d'information destinés aux patients. De plus amples informations sur l'implication des représentants des parents dans la recherche néonatale sont disponibles ici :

<http://www.efcni.org/wp-content/uploads/2021/06/Involvement-of-parent-representatives-in-neonatal-research.pdf>

L'objectif principal de l'EFCNI est de s'assurer que les aspects importants du point de vue des parents sont pris en compte dans l'essai clinique et que les parents se sentent informés et soutenus tout au long de l'essai.



Plus d'information sur TREOCAPA : <https://treocapa.inserm.fr>

Où trouver de plus d'informations sur les essais cliniques chez les nouveau-nés ?

- Organisation Mondiale de la Santé : www.who.int/clinical-trials-registry-platform/clinical-trials-in-children
- Etudes cliniques & Enfants : www.childrenandclinicalstudies.org

Quels sont les essais cliniques en cours auxquels mon enfant pourrait être éligible ?

- L'Agence Européenne du Médicament fournit une plateforme qui liste les essais cliniques se déroulant en Europe : www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Références :

- American Academy of Pediatrics. HealthyChildren.org. <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/treatments/Pages/Should-My-Child-Join-a-Clinical-Trial.aspx> (accessed October 7, 2022).
- Reis, F. et al. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIIM)*. 2021; 10: e100213–e100213.
- Turner, M. A. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 79: 370–378.
- World Health Organization. <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/clinical-trials-in-children> (accessed December 15, 2022).
- Neyro, V. et al. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0198097.
- Allmark, P., Spedding, M. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 12: 318–323.
- Salaets, T. et al. *Trials*. 2020; 21: 907.

Images : Shutterstock /Andrey Zhernovoy

Nous remercions tout particulièrement Mandy Daly et Estela Coutinho (membres du conseil consultatif des parents de TREOCAPA) pour leur soutien et leurs conseils.

Le thème des essais cliniques chez les nouveau-nés bénéficie de l'aimable soutien de l'INSERM, promoteur de l'essai TREOCAPA. L'essai TREOCAPA est une étude de preuve de viabilité du projet Conect4Children (c4c) (<http://www.conect4children.org/>). Le projet c4c a reçu un financement de l'entreprise commune Innovative Medicines Initiative 2 dans le cadre de l'accord de subvention n° 777389.

Avec le soutien du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne et de l'EFPIA.

À propos de l'EFCNI

L'EFCNI (European Foundation for the Care of Newborn Infants) est la première organisation paneuropéenne qui représente les intérêts des nouveau-nés, des prématurés et de leurs familles. Cette organisation regroupe des parents, des médecins de diverses spécialités et des scientifiques, dont l'objectif commun est d'améliorer la santé des nouveau-nés et des prématurés sur le long terme. La mission de l'EFCNI est de garantir à chaque bébé le meilleur départ dans la vie.

Pour plus d'information, visitez notre site web : www.efcni.org

©EFCNI 09/2023. Première édition. Tous droits réservés. Le contenu présenté ici est fourni à titre d'information uniquement. Il ne remplace pas l'avis d'un professionnel de santé et ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer ou traiter un problème de santé ou une maladie.