

Points saillants du rapport

AMÉLIORER LES MÉDICAMENTS POUR ENFANTS AU CANADA

Les enfants malades ont besoin de traitements adaptés à leur âge et à leur stade de développement. Pourtant, chose surprenante, des médicaments sont régulièrement administrés à des nourrissons, à des enfants et à des adolescents, sans que l'on connaisse bien leur innocuité et leur efficacité pour ces populations. C'est notamment le cas chez les jeunes enfants, dans les services de soins intensifs et pour certaines classes de médicaments (p. ex. les antidépresseurs). Toute utilisation d'un médicament — dite non conforme ou en dérogation aux directives de l'étiquette — qui s'écarte de ce qui est homologué par l'organisme de réglementation, par exemple pour une affection ou à un âge autres que ce qui est approuvé, peut être nocive, car le médicament risque de ne pas être efficace ou d'avoir de graves effets secondaires imprévus. À défaut d'étudier l'innocuité et l'efficacité des médicaments chez les enfants, ces dangers possibles demeurent inconnus.

Depuis quelques années, l'inclusion d'enfants dans la recherche n'est plus réservée à des situations de dernier recours. Les organismes de réglementation, de même que les professionnels et les chercheurs en santé considèrent maintenant que la participation d'enfants est un moyen important de réduire les inégalités en santé et d'améliorer les données probantes en vue de meilleurs soins. Étant donné cette évolution des points de vue, des organismes de réglementation — p. ex. l'Administration américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) — exigent des études sur des enfants et mettent de l'avant des mesures favorisant de telles recherches. Le Canada pourrait adopter cette démarche et cette orientation, et améliorer les médicaments pour les enfants d'aujourd'hui et de demain. Le rapport *Améliorer les médicaments pour enfants au Canada* expose les possibilités et les défis qui se présentent à notre pays, et fournit les données probantes nécessaires pour établir un plan en la matière.



Mandat du comité d'experts

Conscient de l'importance de mettre au point des médicaments sûrs et efficaces conçus spécifiquement pour les enfants, le ministre de la Santé, au nom de Santé Canada, a demandé au Conseil des académies canadiennes (CAC) de répondre à la question suivante :

Quel est l'état actuel des connaissances en pharmacologie clinique, au Canada et à l'étranger, qui peuvent servir à la mise au point éthique de produits pharmaceutiques et biologiques sûrs et efficaces, déclarés comme traitements destinés aux nourrissons, aux enfants et aux adolescents?

Pour répondre à cette question, le CAC a formé un comité pluridisciplinaire de 14 experts canadiens et étrangers. Le comité d'experts a examiné des publications savantes revues par des pairs, des rapports gouvernementaux accessibles au public et d'autres documents liés à la recherche sur des enfants. De plus, le comité a commandé une analyse originale à propos de l'emploi de médicaments sur ordonnance chez les enfants. Son rapport final met l'accent sur la mise au point éthique de médicaments sûrs et efficaces pour les enfants. Il décrit les lacunes actuelles de nos connaissances en ce qui concerne les liens entre la pharmacologie clinique, le développement de l'être humain et les recherches sur les médicaments pédiatriques. Le rapport fait aussi état des possibilités d'amélioration des connaissances en matière de médicaments pédiatriques sûrs et efficaces.

« De meilleurs recherches sur les enfants contribueront de manière importante à améliorer leur santé et à enrichir les données probantes qui éclairent la pratique médicale. »

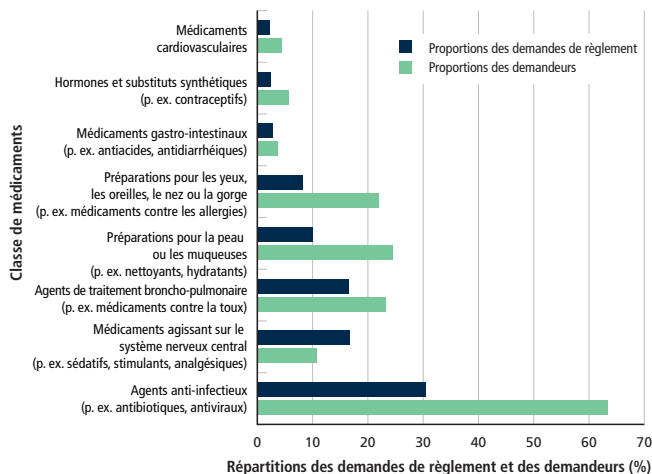
– Stuart MacLeod, président du comité d'experts

Principales constatations

Le comité a fait cinq constatations importantes qui répondent au mandat confié par Santé Canada.

1. Les enfants prennent des médicaments, dont un grand nombre n'ont pas fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité pour l'usage auquel ils sont destinés.

Chaque année, environ la moitié des sept millions d'enfants qui vivent au Canada prennent au moins un médicament sur ordonnance, et cette proportion est encore plus élevée dans le cas des enfants de moins d'un an. Le comité a constaté que, chez les enfants âgés de moins de 13 ans, les antibiotiques sont les médicaments les plus souvent prescrits, suivis des médicaments qui agissent sur le système nerveux central. Ces derniers peuvent servir à traiter des affections telles que le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, la douleur, les crises d'épilepsie, les troubles autistiques et la schizophrénie (voir la figure 1). Le tableau 1 donne des exemples de médicaments communément prescrits.



Source des données : Base de données des régimes privés de règlement direct des médicaments d'ordonnance – IMS (2013)

Figure 1

Types de médicaments couramment utilisés par des enfants en 2012

Cette figure montre certains des types de médicaments les plus couramment utilisés par des enfants de moins de 13 ans. Les classes de médicaments qui y figurent représentent la majorité des utilisations en 2012. Les proportions de demandeurs totalisent plus de 100 %, puisque certains ont présenté des demandes de règlement pour plus d'une classe de médicaments.

Tableau 1. Premiers médicaments selon leur part des demandes de règlement, en 2012*

Médicament	Fraction des demandes de règlement (%)
Amoxicilline	14,5
Chlorhydrate de méthylphénidate	7,4
Salbutamol	6,9
Propionate de fluticasone	5,8
Clarithromycine	4,0
Azithromycine	3,3
Cefprozil	2,5
Montélukast sodique	2,4
Fuorate de mométasone	2,3
Acétate d'hydrocortisone	2,1

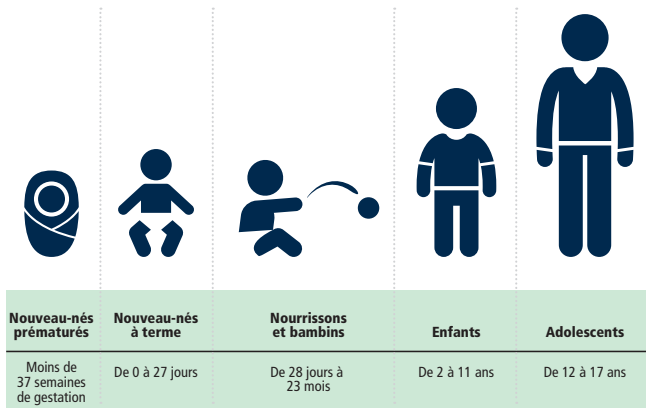
Source des données : Base de données des régimes privés de règlement direct des médicaments d'ordonnance, IMS Santé Canada inc. (2013)

Le besoin de médicaments pour les enfants ne fait aucun doute. Mais peu de médicaments disponibles au Canada sont homologués pour eux. Par conséquent, la plupart des médicaments administrés à des enfants le sont en dérogation aux directives de l'étiquette, sans examen réglementaire des données sur leur innocuité et leur efficacité, et sans indication des doses, formes et formules appropriées. À défaut d'une référence validée et complète faisant autorité, les cliniciens doivent souvent recourir à d'autres sources, dont des listes de médicaments d'hôpitaux et de l'information en ligne sur les médicaments. Le comité voit pour le Canada une occasion de mettre au point une source consolidée de données pédiatriques à jour, afin d'éclairer et d'améliorer dans la pratique quotidienne une utilisation cohérente et précise de médicaments pour toutes les tranches d'âge. Le comité a noté l'intérêt d'une ressource nationale exhaustive de prescription comprenant de l'information pédiatrique, semblable à ce qui existe au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Australie.

2. Les enfants réagissent aux médicaments différemment des adultes; les médicaments doivent donc faire l'objet d'études chez les enfants et être formulés pour les enfants.

Au cours de leur croissance, les enfants vivent d'importants changements liés à leur développement, qui ont des effets sur la manière dont leur organisme réagit aux médicaments et sur

la manière dont les médicaments affectent leur organisme. La réaction des enfants aux médicaments est non seulement différente de celle des adultes, mais elle varie aussi selon les stades de développement. Les changements physiologiques liés à l'âge les plus spectaculaires surviennent avant l'âge d'un an. Les réactions peuvent également varier en raison d'un certain nombre de facteurs non liés à l'âge ou au développement : bagage génétique, traitements concomitants, état de santé, diète, environnement et bien d'autres facteurs. Dans certains cas, la combinaison de facteurs liés au développement, à la génétique et à d'autres paramètres peut se traduire par de graves réactions indésirables à des médicaments.



Source des données : ICH (2000)

Figure 2
Cinq stades du développement de l'être humain

L'ICH a défini un ensemble de catégories qui correspondent aux stades du développement de l'être humain (ICH, 2000). À partir de subdivisions de ce type, les chercheurs sont parvenus à démontrer que non seulement la réaction aux médicaments est différente entre les enfants et les adultes, mais qu'elle varie chez les enfants selon leur âge et leur stade de développement. La normalisation des tranches d'âge et d'autres paramètres d'études tels que les mesures de résultats peut contribuer à améliorer la constance et la comparabilité des essais de médicaments.

La *forme* (p. ex. comprimé ou liquide) et la *formule* (c.-à-d. la combinaison d'ingrédients actifs et non actifs) d'un médicament peuvent influencer entre autres sur : la manière dont l'organisme d'un enfant traite le médicament; l'innocuité et l'efficacité du médicament; l'acceptation du médicament par l'enfant et l'observance de la prescription. Souvent, des formes conçues pour les adultes sont manipulées ou adaptées pour des enfants, ce qui peut accroître le risque d'erreurs de dosage. Le scénario idéal de traitement fait intervenir des formes et formules disponibles dans le commerce et adaptées à l'âge des patients. À défaut de cela, des recettes détaillées, normalisées et fondées sur des données probantes pour la préparation de formules adaptées amélioreraient l'innocuité et l'efficacité des médicaments. La prise en considération de ces facteurs généraux (p. ex. stade de développement, bagage génétique, forme et formule) et de leurs interactions serait bénéfique pour la conception et la prescription de médicaments destinés aux enfants, de la naissance à l'adolescence.

3. Il est toujours possible d'étudier les médicaments sur des enfants, et cela est dans leur meilleur intérêt.

Comme ailleurs dans le monde, de nombreux chercheurs dans le domaine de la santé au Canada sont d'avis que les enfants devraient être protégés *grâce* à la recherche plutôt que *de* la recherche. De nos jours, divers protocoles et méthodes sont de plus en plus reconnus comme éthiques et scientifiquement solides. L'opportunité de diverses méthodes varie selon les objectifs de l'étude et les données disponibles, mais il est toujours faisable et souhaitable de démontrer l'innocuité et l'efficacité d'un médicament par des études sur des enfants.

L'essai clinique aléatoire (ECA) est une méthode répandue et digne de confiance pour tester l'efficacité d'un médicament, et est dans la plupart des cas réalisable chez des enfants. Il est toutefois important de faire preuve de souplesse dans la recherche menée sur des enfants à propos de médicaments. Le tableau 2 énumère certaines difficultés propres aux études d'efficacité de médicaments pédiatriques et quelques moyens possibles de les résoudre. Ces moyens sont exposés en détail au chapitre 5 du rapport.

Tableau 2. Difficultés des études d'efficacité de médicaments pédiatriques et solutions possibles

Difficultés propres aux essais pédiatriques	Solutions possibles
Il y a un manque d'information spécifiquement pédiatrique pour répondre aux questions sur les paramètres précis d'un essai.	Définir des essais qui prévoient des modifications et ajustements intermédiaires planifiés (p. ex. modifications de la taille de l'échantillon), en fonction des données accumulées.
Il y a des réticences à faire participer des enfants à des essais, pour des raisons d'éthique ou d'acceptabilité perçue (p. ex. affectation possible à un groupe placebo).	Définir des essais qui diminuent la durée d'administration d'un placebo, ou qui font en sorte qu'au bout du compte tous les patients reçoivent le traitement.
Il y a moins d'enfants que d'adultes susceptibles de participer à des essais.	Définir des essais qui regroupent des ressources (p. ex. essais multicentres) ou qui sont à effectif unique. Utiliser des techniques d'analyse qui exploitent au maximum les données existantes (p. ex. extrapolation).
Les techniques traditionnelles de collecte et d'analyse d'échantillons sanguins peuvent ne pas être appropriées dans le cas de jeunes enfants.	Utiliser d'autres prélèvements (p. ex. salive) ou des restes du sang prélevé pour des soins médicaux. Utiliser des techniques d'analyse où de faibles volumes suffisent, ou qui permettent plusieurs mesures sur un même échantillon.

« **Les enfants devraient être protégés grâce à la recherche plutôt que de la recherche. Au bout du compte, ils ont droit à un traitement qui soit adapté à leur âge et à leur stade de développement.** »

– Stuart MacLeod, président du comité d'experts

Étant donné l'absence fréquente d'essais précommercialisation de médicaments sur des enfants et l'emploi non conforme qui s'ensuit, il arrive souvent que l'innocuité d'un médicament pour les enfants *ne soit évaluée qu'après* sa commercialisation. De plus, les effets indésirables rares ou inattendus ne sont souvent détectés que grâce à la collecte et à l'analyse postcommercialisation de données d'innocuité. Des études d'innocuité postcommercialisation de grande qualité sont donc cruciales pour les enfants. Les décisions concernant l'innocuité des médicaments pédiatriques peuvent s'appuyer sur des bases de données bien conçues d'effets indésirables, qui favorisent et simplifient le signalement de tous effets indésirables possibles (même ceux qui résultent d'un emploi non conforme) et permettent d'extraire des données spécifiquement pédiatriques. Dans le cas des enfants, il est particulièrement important de veiller à ce que les effets indésirables qui affectent le développement physique ou psychologique fassent l'objet d'études de suivi à long terme. Grâce à des techniques d'analyse et à des initiatives de surveillance permettant de mieux détecter ou prédire les effets indésirables, on pourrait mieux connaître l'innocuité et l'efficacité des médicaments chez les enfants. En particulier, des données laissent entendre qu'il peut être plus avantageux de faire appel à des initiatives de surveillance active plutôt qu'à des techniques de surveillance passive.

4. Aux États-Unis et dans l'Union européenne, la recherche sur des médicaments pédiatriques est encouragée, obligatoire et surveillée selon des modalités qui constituent des leçons utiles pour le Canada.

Aujourd'hui, Santé Canada peut demander à un fabricant de remettre des données pédiatriques ou de faire une demande d'indication pédiatrique (c.-à-d. d'homologation pour une utilisation chez les enfants), mais il ne peut pas en faire une obligation. De plus, une mesure réglementaire incitative encourageant les fabricants à présenter des données sur l'usage pédiatrique de médicaments au Canada a connu un succès limité. C'est un domaine où le Canada pourrait tirer parti des expériences d'autres organismes de réglementation, afin de créer des politiques pour le bénéfice de la santé des enfants. Pour encourager la recherche sur les médicaments pédiatriques, les homologues de Santé Canada aux États-Unis (la FDA) et dans l'Union européenne (l'EMA) font appel à une combinaison :

- **d'exigences réglementaires** : les organismes de réglementation ont le pouvoir d'exiger des fabricants de médicaments qu'ils mènent des études pédiatriques;
- **de mesures incitatives** : les fabricants de médicaments bénéficient de certains avantages en retour d'études d'innocuité et d'efficacité;

- **d'infrastructures** : en soutenant des activités telles que la définition de priorités, en offrant des outils d'échange d'information, de même qu'en favorisant la communication et les partenariats entre universités, milieux cliniques, entreprises et organismes de réglementation.

Ainsi, dans ces pays, les fabricants remettent aux organismes de réglementation des données sur l'innocuité et l'efficacité de médicaments pédiatriques. Souvent, les mêmes données pourraient servir à un examen réglementaire au Canada. Toute politique doit néanmoins tenir compte du contexte propre au Canada, des points forts et des limites du cadre actuel, ainsi que du besoin d'une réponse adaptée.

5. La recherche sur les médicaments pédiatriques constitue un atout du Canada, mais elle doit être renforcée et bénéficier d'une capacité et d'infrastructures durables pour réaliser son plein potentiel.

L'un des atouts du Canada réside dans la capacité des patients, des familles, des soignants, des chercheurs, des organismes de réglementation, des experts de l'industrie, des éthiciens et des bailleurs de fonds à collaborer grâce à la recherche. Beaucoup des ressources nécessaires à une collaboration entre ces acteurs sont déjà en place, sous forme d'expertise technique et clinique, d'installations de formation, de réseaux de recherche et d'infrastructures de base de données.

Le Canada a fait ses preuves en matière d'essais cliniques pédiatriques et de surveillance de l'innocuité des médicaments :

- des chercheurs de plusieurs hôpitaux canadiens de renom pour enfants ont dirigé des études internationales de grande qualité et très connues, comme l'étude sur la caféine dans le traitement de l'apnée du prématuré effectuée à l'Université McMaster;
- les chercheurs commencent à maîtriser le potentiel d'étude des bases de données disponibles sur la population et les services de santé, en combinant et en analysant l'information spécifiquement pédiatrique contenue dans diverses bases de données (p. ex. en Saskatchewan et au Manitoba);
- divers réseaux, comme le Réseau de recherche en santé des enfants et des mères (MICYRN) ont été mis sur pied au Canada pour faire de la recherche sur des médicaments, ce qui permet de planifier et d'effectuer des essais cliniques d'une manière plus efficace;
- des Canadiens dirigent ou soutiennent des initiatives internationales de recherche pédiatrique, telles que le réputé réseau StaR Child Health.



Même si aucun effort concerté n'a encore été défini, il y a des possibilités de renforcer la recherche sur les médicaments pédiatriques au Canada et à l'échelle internationale. L'encadré 1 présente plusieurs de ces possibilités.

Encadré 1 : Principales possibilités de renforcer la recherche sur les médicaments pédiatriques au Canada

Programme coordonné de recherche : Des efforts à grande échelle et concertés, qui définissent les grandes priorités de recherche, sont susceptibles de conduire à la mise au point d'options de traitement nouvelles et meilleures pour les enfants. Ces efforts pourraient consister : (1) à appuyer des études multicentres et des réseaux de recherche contribuant à l'obtention de données variées et exploitant de manière optimale les capacités de recherche de plusieurs pays; (2) à encourager la synthèse des connaissances disponibles, afin de maximiser l'utilisation de l'information et de réduire la duplication d'efforts dans les recherches futures.

Normalisation : Des initiatives visant à élaborer des normes, à regrouper les efforts, ainsi qu'à fournir des outils, des conseils et des infrastructures pour les essais pédiatriques, aideront à soutenir des essais éthiques, cohérents et significatifs menés sur des enfants à propos de médicaments. Par exemple, la normalisation des tranches d'âge et des mesures de résultats accroîtra la pertinence des essais et permettra de comparer plusieurs essais portant sur un même médicament. De plus, l'harmonisation des normes éthiques de recherche sur des enfants, concernant entre autres des questions nouvelles (p. ex. les tests génétiques), contribuera à clarifier le processus de recherche. La collaboration institutionnelle, par exemple en matière d'examen éthique de propositions de recherche, pourrait en outre accélérer les essais cliniques.

Communication : Les chercheurs et les organismes de réglementation peuvent entretenir un dialogue ouvert sur des types d'études réalisables par les chercheurs et acceptables en vue de l'homologation de médicaments destinés à un usage pédiatrique. Les organismes de réglementation peuvent ensuite enrichir cette compréhension commune en fournissant des conseils sur des situations où d'autres études peuvent être acceptées. De plus, des communications ouvertes avec des patients ou leur famille, sur des notions telles que la mise au point de mesures de résultats pertinentes dans les essais cliniques, contribueraient à une meilleure perception du public envers la recherche.

CONCLUSION

Les études scientifiques éclairent les décisions en matière de réglementation tout en étant le fondement de la pratique de la médecine. Un manque de preuves scientifiques à l'appui de pratiques cliniques peut exposer les patients à des risques inutiles d'effets nocifs; certains aspects des médicaments pédiatriques comportent de nombreuses inconnues. Le Canada a nettement la possibilité d'améliorer la santé et la sécurité des millions d'enfants qui, chaque année, sont malades et ont besoin de médicaments. À l'échelle mondiale, l'évolution récente des politiques en matière de médicaments donne plus d'importance aux recherches menées sur des enfants et suscite davantage d'attentes à ce sujet. Le comité s'est efforcé de faire une évaluation qui puisse être utile pour améliorer les connaissances sur les médicaments pour enfants. Ses travaux montrent comment des méthodes de recherche, une attitude de collaboration et des modifications de la réglementation peuvent contribuer à améliorer l'innocuité et l'efficacité des médicaments. Le comité espère que son rapport éclairera un dialogue constant entre de nombreux intervenants, au Canada et ailleurs dans le monde, à propos de la mise au point de médicaments pour enfants.

ICH, 2000 – International Conference on Harmonisation. *E11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population*, ICH.

IMS, 2013 – IMS Santé Canada inc. *2012 Pediatric Drug Utilization*, Ottawa, ON, IMS Santé Canada inc.

D'AUTRES RAPPORTS DU CAC QUI PEUVENT ÊTRE D'INTÉRÊT :

La sécurité alimentaire des populations autochtones dans le Nord du Canada : Évaluation de l'état des connaissances



L'état de la R-D industrielle au Canada



L'état de la science et de la technologie au Canada, 2012



LE COMITÉ D'EXPERTS SUR LES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES POUR LES NOURRISSONS, LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS :

Stuart MacLeod, MACSS, président, professeur de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique (Vancouver, C.-B.); **Denise Avard**, ancienne directrice de la recherche, Centre de génomique et de politiques; professeure agrégée, Département de génétique humaine, Faculté de médecine, Université McGill (Montréal, Qc); **Luis Barreto**, conseiller spécial - programme de vaccination, portefeuille Thérapeutiques en santé humaine, Conseil national de recherches Canada; président, Dr Luis Barreto & Associates (Toronto, Ont.); **Brian Feldman**, chef de rhumatologie et scientifique principal, Child Health Evaluative Science, Hospital for Sick Children; professeur de pédiatrie, et Institute of Health Policy Management and Evaluation, Université de Toronto (Toronto, Ont.); **Terry Klassen, MACSS**, directeur de la recherche, Manitoba Institute of Child Health (Winnipeg, Man.); **David Knoppert**, chercheur, Division de la santé et de la thérapeutique pédiatrique, Children's Health Research Institute (London, Ont.); **Michael Kramer, MACSS, MSRC**, professeur, Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, et Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université McGill (Montréal, Qc); **Catherine Litalien**, pédiatre intensiviste et directrice médicale, Unité de pharmacologie clinique du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine (Montréal, Qc); **Robert Nelson**, éthicien pédiatrique principal/médecin en chef, Bureau de la thérapeutique pédiatrique, FDA (Silver Spring, MD); **Martin Offringa**, néonatalogiste en milieu hospitalier et chercheur principal, Child Health Evaluative Sciences, Hospital for Sick Children; professeur de pédiatrie et Institute of Health Policy Management and Evaluation, Université de Toronto (Toronto, Ont.); **Robert Peterson**, directeur administratif, Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments, Instituts de recherche en santé du Canada (Ottawa, Ont.); **Michael Rieder**, professeur, Département de pédiatrie, de physiologie et de pharmacologie et de médecine, Université Western (London, Ont.); **Agnès Saint-Raymond**, chef, Médicaments à usage humain, Domaines spéciaux, Agence européenne des médicaments (Londres, Royaume-Uni); **Wendy Ungar**, économiste de la santé et chercheuse principale, Child Health Evaluative Sciences, Hospital for Sick Children; professeure agrégée, Institute for Health Policy Management and Evaluation, Université de Toronto (Toronto, Ont.).



Council of Canadian Academies
Conseil des académies canadiennes

Le Conseil des académies canadiennes (CAC) est un organisme indépendant à but non lucratif qui a été mis sur pied en 2005. Le CAC entreprend des évaluations spécialisées indépendantes, faisant autorité et fondées sur des données probantes, qui alimentent l'élaboration de politiques publiques au Canada. Ces évaluations sont effectuées par des comités pluridisciplinaires indépendants d'experts provenant du Canada et de l'étranger. Les membres de ces comités agissent à titre bénévole, et bon nombre d'entre eux appartiennent aux académies membres du CAC. Le CAC vise à être une voix respectée du savoir scientifique au service du public. Pour de plus amples renseignements sur le CAC ou ses évaluations, veuillez consulter le site www.sciencepourlepublic.ca.

Le présent Points saillants du rapport a été préparé par le CAC à partir du rapport intitulé *Améliorer les médicaments pour enfants au Canada*.