

**Prendre garde aux lacunes**  
**Fournir des pharmacothérapies sûres et efficaces aux enfants du Canada**

Michael Rieder, M.D., Ph. D., FRCPC, MACSS  
Titulaire de la chaire IRSC-GSK en pharmacologie clinique pédiatrique  
Université Western

**Pharmacothérapie et santé des enfants**

De tout temps, l'enfance a constitué une période dangereuse. Jusqu'aux années 1930, le taux de mortalité des enfants dans le monde était de 25 % à l'âge de 6 ans, c'est-à-dire qu'un enfant sur quatre mourait avant son sixième anniversaire, généralement d'une infection. À l'heure actuelle, au Canada, le taux de mortalité des moins de 6 ans est de 0,6 %; les décès sont principalement dus à des malformations congénitales ou à des problèmes pendant le travail et l'accouchement, comme la grande prématurité. Cette transformation – sans précédent dans l'histoire médicale – est due à trois facteurs seulement : les mesures d'hygiène publique, la vaccination et l'existence de pharmacothérapies efficaces (Rieder, 2010).

Les répercussions des pharmacothérapies efficaces sur la santé des enfants ne doivent pas être sous-estimées. Bien que l'on ait l'impression que les médicaments sont rarement prescrits aux enfants et que, lorsqu'ils le sont, il s'agit uniquement d'antibiotiques, nous avons montré qu'en fait, les enfants canadiens reçoivent en moyenne quatre ordonnances par année et que plus de 1 200 médicaments différents, d'une vaste gamme de classes thérapeutiques, sont prescrits (Rieder et coll., 2003). Des études de recherche menées aux États-Unis et en Europe ont fait état de résultats semblables (Clavenna et Bonati, 2009; Hales et coll., 2018). Fait à noter, l'utilisation des médicaments n'est pas répartie uniformément : 20 % des enfants, généralement des enfants atteints de maladies complexes ou chroniques, reçoivent 70 % des médicaments prescrits.

La pharmacothérapie a eu un effet majeur sur le bien-être de ces enfants. Des maladies qui étaient autrefois universellement fatales peuvent maintenant être maîtrisées et, dans de nombreux cas, guéries. La leucémie infantile constitue un exemple probant : depuis l'avènement de la chimiothérapie et après beaucoup de recherche ardue pour définir les meilleures pratiques, jusqu'à 90 % des cas de leucémie infantile sont désormais curables. Toutefois, des difficultés demeurent quant à la disparité des résultats et, de plus en plus, de l'accès (Winestone et Aplenc, 2019). Ces défis ne feront que s'accroître avec l'introduction des traitements biologiques, cellulaires et génétiques dans le paysage thérapeutique. En outre, la hausse substantielle de la prescription de médicaments pour les problèmes de santé mentale chez les enfants et les jeunes a ajouté une couche de complexité et amené de nouvelles questions, notamment étant donné qu'il existe souvent des différences considérables entre les manifestations cliniques des troubles de santé mentale chez les enfants et les jeunes et celles chez les adultes, ainsi que des différences encore plus importantes dans l'efficacité et l'innocuité des médicaments psychoactifs chez les enfants et les jeunes par rapport aux adultes. Ces défis ne peuvent être surmontés que par des études de recherche bien menées.

## Recherche sur les médicaments chez les enfants et lacunes dans la pharmacothérapie offerte aux enfants canadiens

La tragédie de l'élixir de sulfanilamide et la catastrophe de la thalidomide, deux événements provoqués par médicament qui ont touché principalement des enfants, ont modifié la réglementation pharmaceutique et la façon d'effectuer de la recherche (Rieder, 2010). Bien que les changements intervenus dans la recherche et la réglementation aient été destinés à améliorer la sûreté des traitements pour enfants, ils ont en fait entraîné une baisse importante des études sur les médicaments pour les enfants, faisant des enfants des « orphelins thérapeutiques » (Done et coll., 1977). Il y a eu une prise de conscience des conséquences de cette lacune sur les soins de santé des enfants aux États-Unis et en Europe, où des initiatives ont été mises en place, notamment des règlements exigeant des études sur les médicaments chez les enfants, des ressources spécialisées en matière de médicaments pour enfants dans les organismes de réglementation nationaux, un financement national consacré à des études sur les médicaments chez les enfants et un financement national consacré à des réseaux d'essais cliniques sur les enfants. Ces initiatives – comme le *Better Pharmaceuticals for Children Act* aux États-Unis, le règlement pédiatrique et le réseau de recherche connect4children dans l'Union européenne ainsi que le programme Medicines for Children au Royaume-Uni – ont permis d'augmenter considérablement le nombre de médicaments sûrs et efficaces pour les enfants commercialisés aux États-Unis et en Europe et de générer des données probantes et des connaissances qui orientent le traitement pharmacologique des enfants dans le monde entier (Roberts et coll., 2003; Nordenmalm et coll., 2018).

Cependant, malgré ces initiatives et des travaux semblables dans des endroits comme l'Australie, le Canada a pris du retard tant dans la réglementation des médicaments pour enfants ainsi que dans l'affectation de fonds réservés à la recherche sur les médicaments chez les enfants (Hepburn et coll., 2019; Moore-Hepburn et Rieder, sous presse). Le Canada est un peu à part en ne disposant pas d'un financement fédéral consacré à la recherche sur les médicaments chez les enfants. Bien que, dans la structure actuelle des comités d'évaluation des demandes de subvention des Instituts de recherche en santé du Canada, les études sur des enfants soient comprises dans le mandat de certains comités se penchant sur les pharmacothérapies, ces comités évaluent également les études de médicaments réalisées chez les adultes. Malheureusement, l'intégration des études sur des médicaments chez les enfants et chez les adultes dans les comités d'évaluation a tendance à entraîner de fait la disparition des études sur des enfants. Cela a créé des lacunes dans le traitement des enfants canadiens, lacunes qui ne feront que s'amplifier à mesure que les nouvelles connaissances en biologie permettront la caractérisation d'un nombre accru de cibles moléculaires et génétiques et que la complexité du traitement des enfants s'accroîtra (Conseil des académies canadiennes, 2014). La diversité de la population canadienne d'enfants – source de fierté nationale – pose également des défis à la définition de ce qu'est une pharmacothérapie sûre et efficace pour les enfants à l'ère de la médecine de précision (Elzagallaai et coll., sous presse). Ces lacunes sont particulièrement pertinentes, car les médicaments onéreux deviennent de plus en plus des options de traitement. Dans une étude que nous venons de réaliser, qui porte sur les politiques

en matière de médicaments dans les hôpitaux pour enfants de différentes régions du Canada, nous avons déterminé que les médicaments onéreux représentent un défi majeur pour le budget des hôpitaux et un obstacle à l'accès des patients (Pucchio et Rieder, sous presse). Ce problème ne fera que s'aggraver étant donné que de plus en plus de médicaments tels que l'onasemnogène abéparvovec (Zolgensma<sup>MC</sup>), une thérapie génique mise au point pour une maladie infantile très grave appelée amyotrophie spinale, sont mis sur le marché; à plus de deux millions de dollars, il s'agit du médicament le plus coûteux jamais commercialisé. Le besoin de réaliser des études pour établir l'innocuité et l'efficacité des médicaments chez les enfants et définir l'utilisation des médicaments qui permet d'améliorer au mieux la santé des enfants du Canada n'a jamais été aussi pressant.

Cette situation est particulièrement malheureuse, car le Canada est très bien placé non seulement pour combler l'écart, mais aussi pour être un chef de file international dans la recherche sur les médicaments chez les enfants. Le Canada compte le plus grand nombre de spécialistes en pharmacologie clinique pédiatrique par habitant dans le monde, et beaucoup d'entre eux sont reconnus à l'échelle internationale comme des chefs de file de la recherche sur les médicaments chez les enfants (MacLeod et coll., 2017). Il est malheureux que la plupart des études de recherche dans ce domaine soient menées à l'extérieur du Canada, étant donné que des spécialistes canadiens font partie de groupes d'experts et collaborent à des projets financés par des subventions ailleurs. Aussi louable que cela puisse être, il serait bon qu'une plus grande partie de cette expertise soit utilisée au Canada.

Le Canada est également bien placé pour effectuer de la recherche sur les médicaments chez les enfants, étant donné la capacité éprouvée des chercheurs canadiens dans le domaine de la santé des enfants de collaborer par l'entremise de réseaux pancanadiens. Il existe plusieurs réseaux très fructueux, comme le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety, qui ont mené avec succès des études grâce à la collaboration et à la coopération, et ce, d'une façon que d'autres pays plus grands ne sont pas en mesure d'imiter. Le Maternal, Infant, Child and Youth Research Network est un autre excellent exemple. L'un des défis auxquels tous les réseaux canadiens sont confrontés est le manque de soutien durable à long terme en matière d'infrastructures, un problème auquel nos collègues américains ne sont pas confrontés.

### **Comblent l'écart – Positionner le Canada comme chef de file dans la recherche sur les pharmacothérapies sûres et efficaces pour les enfants**

Il est urgent d'aborder immédiatement les défis que pose l'évolution rapide et dynamique de la pharmacothérapie pédiatrique pour les enfants du Canada, leur famille, leurs soignants et le système de santé. Pour affronter cette situation, les recommandations suivantes sont proposées :

1. Que Santé Canada procède à l'adoption d'un règlement pédiatrique dans le cadre de la modernisation de Santé Canada et que ce règlement prévoie à la fois des mesures incitatives pour la recherche sur les médicaments chez les enfants et des exigences voulant que des études soient menées chez les enfants pour les médicaments qui sont

susceptibles d'être utilisés par des enfants. Les discussions à ce sujet devraient inclure la question des formulations adaptées aux enfants pour les médicaments à utiliser chez les jeunes enfants. Le règlement devrait s'harmoniser à ceux des États-Unis et de l'Europe pour faciliter la préparation uniformisée des présentations de nouveau médicament.

2. Que Santé Canada mette sur pied un bureau pédiatrique doté de personnel et d'un budget pour soutenir ses activités, y compris des ressources pour créer et soutenir un groupe consultatif d'experts en produits thérapeutiques pour enfants. Ce groupe serait composé d'experts en pharmacologie et en pharmacothérapie pour enfants de partout au Canada, ainsi que de représentants de la communauté et d'intervenants clés dans le domaine de la pharmacothérapie pédiatrique. En plus d'évaluer les présentations de nouveau médicament, le bureau pédiatrique et le groupe consultatif d'experts surveilleraient l'environnement thérapeutique pédiatrique et fourniraient à Santé Canada et au ministre des conseils d'experts en temps opportun lorsque surviennent des enjeux liés à la pharmacothérapie pédiatrique. Le groupe consultatif d'experts devrait également servir de ressource pour les principaux partenaires du secteur des traitements pour enfants.
3. Qu'un financement fédéral soit consacré spécifiquement à soutenir la recherche sur les médicaments chez les enfants. Ce financement devrait être offert sur une base pluriannuelle et attribué par un comité d'évaluation des demandes de subventions dont le mandat et l'expertise porteraient spécifiquement sur la recherche sur les médicaments chez les enfants. Les retombées et les résultats de ces études devraient être évalués au fil du temps afin de déterminer l'efficacité de ce programme et la meilleure façon d'affecter les ressources.
4. Que des fonds de recherche stables soient consacrés par le gouvernement fédéral pour soutenir l'infrastructure nécessaire à l'appui des réseaux de recherche clinique pour les enfants, en particulier dans le domaine de la recherche sur les médicaments chez les enfants. Les retombées et les résultats de ces réseaux devraient être examinés régulièrement, mais l'élimination graduelle du soutien aux réseaux, qui est courante au Canada, devrait être évitée si le Canada espère effectivement se positionner comme un chef de file international dans la recherche sur les enfants.
5. Que les programmes de formation en recherche clinique et pharmaceutique chez les enfants soient améliorés et élargis, si possible au moyen de partenariats entre les établissements universitaires et les ordres de gouvernement fédéral et provincial. Ces programmes de formation devraient comprendre l'apprentissage des meilleures pratiques pour mobiliser les patients et les familles.
6. Que des programmes d'éducation du public sur la recherche sur les médicaments chez les enfants et sur la meilleure pharmacothérapie chez les enfants soient élaborés en partenariat avec des groupes comme la Société canadienne de pédiatrie.

En conclusion, il est important de rappeler que les enfants représentent 25 % de la population canadienne et 100 % de l'avenir du Canada.

Le tout respectueusement soumis,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by a long horizontal stroke. The name 'Rieder' is written in small letters below the signature.

Michael Rieder, M.D., Ph. D., FRCPC, MACSS, FAAP, FBPhS, FRCP (Édinbourg)  
Titulaire de la chaire IRSC-GSK en pharmacologie clinique pédiatrique  
Université Western

## Références

Elzagallaai AA, Barker C, Lewis T, Cohn R, Rieder MJ. Advancing Precision Medicine in Children. *Cambridge Prisms: Precision Medicine* (sous presse).

Conseil des académies canadiennes, 2014. Améliorer les médicaments pour enfants au Canada. Ottawa, Ont. : Le Comité d'experts sur les produits thérapeutiques pour les nourrissons, les enfants et les adolescents, Conseil des académies canadiennes.

Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:749-55.

Done, A.K., Cohen, S.N., Strebler, L. Pediatric clinical pharmacology and the "therapeutic orphan". *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977, 17: 561-73.

Hales CM, Kit BK, Gu Q. Trends in prescription medication use among children and adolescents – United States, 1999 – 2014. *JAMA* 2018; 319: 2009-20.

Hepburn CM, Gilpin A, Autmizguine J, Denburg A, Dupuis LL, Finkelstein Y, Gruenwoldt E, Ito S, Jong G, Lacaze-Masmonteil T, Levy D, Macleod S, P Miller S, Offringa M, Pinski M, Power B, Rieder M, Litalien C. L'amélioration des médicaments à usage pédiatrique : une prescription pour les enfants et les adolescents canadiens. *Paediatr Child Health*. Août 2019;24(5):333-339.

MacLeod SM, Greff M, Knoppert DC, Ito S, Rieder MJ. An international asset map of clinicians, educators and researchers pursuing better medicine use in children: initial findings. *Clin Pharmacol Ther* Feb 2017; 101:274-280.

Moore-Hepburn C, Rieder M. Paediatric Pharmacotherapy and Drug Regulation – Moving Past the Therapeutic Orphan. *Brit J Clin Pharmacol* (sous presse).

Nordenmalm S, Tomasi P, Pallidis C. More medicines for children: impact of the EU paediatric regulation. *Arch Dis Childhood* 2018;103:557-564.

Pucchio A, Rieder MJ. High cost drug policies at Canadian Children's Hospitals. *J Ped Pharmacy Ther* (sous presse).

Rieder MJ, Matsui DM, MacLeod S: Myths and challenges – Drug utilization for Canadian children. *Paed Child Health* 2003;8 SA:7A.

Rieder MJ: If children ruled the pharmaceutical industry: the need for pediatric formulations. *Drug News Perspect*. 2010; 23: 458-64.

Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric Drug Labeling: Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. *JAMA*. 2003;290:905–911.

Winestone LE, Aplenc R. Disparities in Survival and Health Outcomes in Childhood Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2019;14:179-186.