

Les essais thérapeutiques en néonatalogie

L'évaluation des médicaments chez le nouveau-né est nécessaire en raison des particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques propres à cet âge de la vie. Le retard à l'évaluation des médicaments dans cette tranche d'âge est expliqué par les difficultés de réalisation des essais, l'application de la loi de protection des personnes et le faible marché représenté par la prescription en néonatalogie. Les règles méthodologiques classiques s'appliquent sans restriction à la néonatalogie avec certaines particularités dues aux rapides modifications physiologiques de l'organisme en développement. La quantification des effets des médicaments, souvent difficile en néonatalogie, nécessite l'adaptation des outils de mesure de ces effets.

**Elisabeth Autret
Annie-Pierre Jonville**

L'évaluation des médicaments nécessite la réalisation d'essais thérapeutiques selon une méthodologie maintenant établie. Nous envisagerons successivement la situation actuelle de ces essais en néonatalogie, leur justification et leur méthodologie.

Situation actuelle des essais en néonatalogie

Le retard relatif à l'évaluation correcte des médicaments en néonatalogie et le manque d'expérience des néonatalogistes dans le domaine des essais tiennent en grande partie à l'étroitesse du marché, au caractère facultatif de ces essais, et aux difficultés d'application de la loi portant sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales [1-6].

L'étroitesse du marché

On comprend le peu de motivation des firmes pharmaceutiques à investir dans l'évaluation d'un médicament destiné à une tranche d'âge où les retombées financières seront légè-

res, si on les compare à celles de secteurs clés tels que celui de la cardiologie ou des médicaments du vieillissement. Cela est d'autant plus vrai que la plupart des médicaments concernés possèdent déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée pour d'autres indications, notamment chez l'adulte, et sont souvent prescrits par extrapolation au nouveau-né, des données recueillies chez l'adulte. Quel industriel consentirait, par exemple, à financer la mise en place d'un essai destiné à évaluer l'effet des gluco-corticoïdes dans la bronchodysplasie séquellaire d'une maladie des membranes hyalines ?

Le caractère facultatif de cette recherche

Les autorités d'enregistrement n'imposent qu'exceptionnellement des essais en néonatalogie avant d'accorder une AMM. C'est ainsi que les antibiotiques prescrits très fréquemment sont encore trop souvent commercialisés sans étude spécifique en néonatalogie, et que des psychotropes puissants comme le midazolam et le fentanyl [7, 8] ont été utilisés pour la sédation des nouveau-nés, avant que

ADRESSE

E. Autret : *professeur des universités, praticien hospitalier*. A.-P. Jonville : *assistante hospitalo-universitaire*. Service de pharmacologie clinique, hôpital Bretonneau, 2 bis, boulevard Tonnelé, 37044 Tours Cedex, France.

leur pharmacocinétique, leur pharmacodynamie et encore moins leur intolérance ne soient évaluées. Ces mêmes autorités pourraient, d'une part, inciter les firmes à mettre en place des études, dès l'obtention d'une certitude de sécurité et d'efficacité laissant présumer une activité intéressante en néonatalogie, et, d'autre part, avertir les prescripteurs de la contre-indication des médicaments non évalués.

La législation

La loi portant sur la protection des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales votée le 20 décembre 1988 est d'application difficile en néonatalogie [3, 9, 10].

• *La défense des droits des enfants*

La défense des droits de l'individu souhaitée par cette loi est assurée par le comité consultatif de protection des personnes. Ce comité donne son avis sur la pertinence du projet, l'adéquation entre son objectif et les moyens mis en œuvre pour sa réalisation, ainsi que sur la qualification des investigateurs. Il analyse tout particulièrement la protection et les termes du consentement demandé au sujet. Dans la majorité des cas, ces comités de protection ne comportent pas de pédiatres et encore moins de néonatalogistes. Il paraît cependant indispensable qu'un expert en néonatalogie soit consulté afin de juger de la pertinence scientifique du projet, avant émission de l'avis éthique.

• *Son champ d'application*

Cette loi concerne toute étude visant à développer la connaissance médicale ou biomédicale. Mais ces recherches ne peuvent se faire que si elles sont fondées sur le dernier état des connaissances, sur une expérience préclinique suffisante et si leur risque prévisible n'est pas disproportionné avec le bénéfice attendu. Ces essais sont effectués sous la direction d'un pédiatre justifiant d'une expérience appropriée et dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes.

La recherche en pédiatrie peut être effectuée à condition qu'on en attende un bénéfice direct pour la santé des enfants. Ce préambule est difficile à satisfaire, car l'appréhension du béné-

fice est parfois délicate s'il s'agit d'un médicament strictement destiné au nouveau-né (surfactant).

Les recherches sans bénéfice individuel direct, représentées essentiellement par les études pharmacocinétiques, sont admises en néonatalogie, à certaines conditions. Elles doivent être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap. Cette recommandation est facile à suivre parce que les données pharmacocinétiques sont nécessaires, et que celles obtenues chez un enfant ne lui seront pas directement utiles mais le seront à d'autres. Si ces études sont éthiquement possibles avec un médicament potentiellement utile à l'enfant, il serait en revanche inacceptable de donner un médicament dans le seul but d'obtenir des données pharmacocinétiques. Les prélèvements répétés nécessaires à ces études, peu contraignants en présence d'un cathéter, sont douloureux s'ils sont obtenus par ponction. Ils s'accompagnent toujours d'une spoliation sanguine. Ces études doivent ne pas pouvoir être réalisées autrement, ce qui est souvent le cas puisqu'aucun modèle expérimental n'est utilisable en néonatalogie. Les dosages sur de petites quantités de sang et les études simplifiées utilisant un petit nombre de prélèvements contribuent à respecter ces recommandations. Si ces études simplifiées ne fournissent pas de données aussi précises que les études classiques, les renseignements qu'elles permettent d'obtenir sont souvent suffisants. L'absence de risque sérieux prévisible exigée par la loi est beaucoup plus ambiguë en raison de la difficulté d'appréciation du risque. En effet, cette appréciation est nécessairement biaisée par l'intérêt que l'investigateur voit à cette étude. La réflexion au cas par cas par un groupe d'experts serait à conseiller.

• *Le consentement*

L'une des plus sérieuses difficultés auxquelles sont confrontés les néonatalogistes est probablement celle du consentement. La loi exige un consentement libre, éclairé et écrit. Pour que le consentement soit libre, il faut que les sujets soient indépendants de l'investigateur et de l'expérimentateur. Pour que le consentement soit éclairé, le sujet doit être averti des

conditions de réalisation de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes, des risques prévisibles, de l'avis du comité de protection des personnes et de son droit de refuser ou de retirer à tout moment son consentement. Pour que le consentement soit réel, il doit être donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. De nombreux médecins acceptent mal l'idée du consentement écrit, qui modifie la relation médecin-malade. Cependant, il ne dégage en rien le médecin de sa responsabilité et doit être compris comme un droit à l'information, allant dans le sens d'un plus grand respect des malades. Le consentement en néonatalogie, donné par les parents ou le tuteur légal et qui se rapproche d'une autorisation, est indiscutablement difficile à obtenir. D'une part, parce que la présence simultanée des deux parents est exceptionnelle et, d'autre part, parce qu'il est plus simple de s'engager que d'engager autrui, surtout s'il s'agit de son propre enfant. Les parents sont partagés entre le désir de savoir et de décider, et celui de laisser au médecin la responsabilité de la décision. Les parents craignent une mauvaise tolérance s'ils donnent l'autorisation, et de priver leur enfant d'un éventuel traitement utile s'ils la refusent. Le problème est singulièrement plus compliqué lorsqu'il s'agit d'une situation d'urgence comme celle d'une naissance difficile. Un séjour en réanimation et la séparation immédiate de la mère et de son enfant rend cette clause inacceptable et vécue comme une agression supplémentaire [11]. L'aide à la décision par un groupe constitué de néonatalogistes, de parents et de personnel infirmier serait une solution non prévue par la loi.

Le consentement est encore plus difficile à demander et à obtenir s'il s'agit d'un essai sans bénéfice individuel direct.

Justification de l'évaluation des médicaments en néonatalogie

La nécessité d'essais thérapeutiques en néonatalogie

L'évaluation des médicaments en néonatalogie est nécessaire, en raison

RÉFÉRENCES

1. Autret E. Essais thérapeutiques des médicaments en pédiatrie. *Arch Fr Pédiatr* 1988 ; 45 : 155-6.
2. Autret E. Modalités générales de mise en place des essais des médicaments en pédiatrie. *Arch Fr Pédiatr* 1990 ; 47 : 627-8.
3. Autret E. Implications éthiques et pratiques en pédiatrie de la loi portant sur la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; 48 : 457-9.
4. Autret E, Jonville AP. La prescription médicamenteuse chez le nouveau-né et la responsabilité médicale. In : Soutoul JH, Laugier J, eds. *La Responsabilité médicale et les problèmes médico-légaux en néonatalogie*. Paris : Maloine, 1991 : 164-74.
5. Grodin MA, Alpert JJ. Children as participants in medical research. *Pediatr Clin North Am* 1988 ; 35 : 1389-401.
6. Janofsky J, Starfield B. Assessment of risk in research on children. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 842-5.
7. Arnold JH, Truog RD, Scavone JM, Fenton T. Changes in the pharmacodynamic response to fentanyl in neonates during continuous infusion. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 639-43.
8. Lane JC, Tennon M, Lawless ST, Greenwood RS, Zaritsky AL. Movement disorder after withdrawal or fentanyl infusion. *J Pediatr* 1991 ; 119 : 649-51.
9. Chabas F. La loi sur les essais thérapeutiques. *Médecine générale. Rev Prat* 1989 ; 72 : 115-24.
10. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée, relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *Journal Officiel de la République Française* du 22 décembre 1988 ; 16032-5 du 25 janvier 1990 ; 1009-14 du 29 septembre 1990.
11. Dawson J. Randomised trials and informed consent in neonatal medicine. *Br Med J* 1986 ; 292 : 1373-4.
12. Morselli P. Influence du développement sur la pharmacocinétique chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1986 ; 33 : 151-6.
13. W. Kendind J, Rubens LJ, Notter RH, Davis JN, Cox Ch. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 865-71.
14. Avery ME, Allen Merritt T. Surfactant-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 910-2.
15. Eschwege E, Bouvenot G, Doyon F, Lacroux A. *Essais thérapeutiques : mode d'emploi*. Paris : Éditions Inserm, 1990.
16. Bryce RL, Enkin MW. Six months about controlled trials in perinatal medicine. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 707-10.
17. Brazelton TB. *Neonatal Behavioral assessment scale*. London : William Heinemann Medical Books, 1973.
18. Owen ME. Pain in infancy : conceptual and methodological issues. *Pain* 1984 ; 20 : 213-30.
19. McGrath PJ, Cunningham SJ, Goodman JT, Unruh A. The clinical measurement of pain in children : a review. *Clin J Pain* 1985 ; 1 : 221-7.

des particularités cinétiques [12] et dynamiques décrites dans la tranche d'âge concernée. Ces particularités rendent impossible l'extrapolation *a priori* au nouveau-né des données obtenues chez l'adulte ou chez l'enfant plus grand.

L'élimination hépatique et rénale est ralentie pendant la période néonatale et se traduit par une prolongation de la demi-vie. Un espacement des prises ou une réduction des doses de médicaments dont l'index thérapeutique est étroit évite la toxicité due à un surdosage.

Les particularités pharmacodynamiques sont moins bien appréhendées bien que fréquemment évoquées à propos des effets indésirables particuliers à l'organisme en développement. Citons le *grey baby syndrome* dû au chloramphénicol et le retentissement sur la croissance, prouvé dans le cas des rétinoïdes et suspecté dans celui des quinolones. Enfin, les thérapeutiques des désordres exclusivement pédiatriques incluant toute la néonatalogie ne peuvent être évaluées que dans cette tranche d'âge. Les raisons éthiques aux essais des médicaments en néonatalogie sont claires, si l'on admet qu'il n'est pas éthique de priver un enfant d'un médicament potentiellement actif par contre-indication systématique ou de l'utiliser sans évaluation pédiatrique.

Les modalités de mise en place des essais

Une réflexion commune aux modalités de mise en place des essais par des pédiatres, des pharmacologues cliniciens et des industriels est sûrement une façon pragmatique de progresser dans l'évaluation des médicaments en néonatalogie [2]. Le schéma du développement en néonatalogie a pour objectif de présenter aux autorités d'enregistrement un dossier complet. Les moyens de l'obtenir exigent de persuader les investigateurs de cette nécessité, et de convaincre les firmes pharmaceutiques que l'investissement présente un intérêt sinon financier du moins de prestige.

Les études qui s'adressent à des volontaires sains (phase 1) ne concernent pas l'enfant.

Les études de pharmacocinétique sont entreprises en pédiatrie après l'obtention de données chez l'adulte, et en

utilisant une forme galénique adaptée aux enfants. La dose de départ est calculée *a priori* à partir des posologies adultes, en tenant compte des modifications pharmacocinétiques habituellement observées chez les nouveau-nés. En raison de la maturation rapide des systèmes d'élimination rénale et hépatique en fonction de l'âge gestationnel et postnatal, ces évaluations sont effectuées chez les prématurés et chez les nouveau-nés à terme âgés de 1 à 7 jours et de 7 jours à 1 mois. Il s'agit le plus souvent d'études réalisées après administration d'une dose unique à un petit effectif de nouveau-nés. La mesure des concentrations plasmatiques après des doses répétées n'est indispensable que lorsque le caractère prolongé du traitement fait craindre une accumulation dont les conséquences cliniques peuvent être délétères. Les études de pharmacocinétique en néonatalogie nécessitent des adaptations techniques, telles que les dosages sur de très petites quantités de sang, déjà évoqués. La faible sécrétion salivaire du nouveau-né rend peu réalistes les dosages salivaires. La pharmacocinétique dite de population, dont le principe est de réduire le nombre de prélèvements en augmentant l'effectif étudié, est certainement une méthode d'avenir pour l'évaluation pharmacocinétique en néonatalogie.

Tous les médicaments destinés à être prescrits à des nouveau-nés doivent être préalablement évalués dans cette tranche d'âge. Dans les affections strictement identiques chez le nouveau-né et chez l'adulte — qui, à notre connaissance, n'existent quasiment pas — seules des études de tolérance seraient envisagées en néonatalogie, mais celles-ci ne permettent aucune conclusion en l'absence de comparaison à un traitement de référence ou à un placebo. La condition préalable à ces études est la connaissance de la pharmacologie animale, identique à ce que l'on exige chez l'adulte, complétée par l'étude des conséquences sur le développement cérébral et osseux. Le moment le plus opportun pour ces études d'efficacité (phase 3) en néonatalogie dépend du type d'affection et du degré d'innovation attendu du médicament. S'il s'agit d'une maladie banale dotée d'une alternative thérapeutique et

d'un produit peu innovant, ou si l'affection est intermédiaire et/ou exclusivement néonatalogique [13, 14], l'étude de phase 3 sera entreprise chez l'enfant, après avoir acquis des renseignements suffisants sur le rapport bénéfice/risque chez l'adulte (phase 4). Ce sont les situations les plus fréquentes, notamment celles des antibiotiques et des médicaments du reflux gastro-œsophagien. En revanche, si la maladie est grave, sans alternative thérapeutique (SIDA, cancer) et si le produit apparaît innovant, la phase 3 pédiatrique sera menée parallèlement à la phase 3 adulte. L'absence d'essai de phase 3 pédiatrique doit être clairement motivée par une contre-indication chez l'enfant.

La méthodologie des essais des médicaments

Fondée sur des principes fondamentaux bien déterminés [15, 16], elle est applicable à la néonatalogie avec les contraintes éthiques déjà envisagées et certaines particularités techniques.

La comparaison

L'intérêt d'un médicament ne peut être évalué dans l'absolu, mais uniquement par comparaison à un autre traitement. Cette comparaison est bien souvent anecdotique, personnelle, et ne peut donc prétendre convaincre une assemblée scientifique. Pour avoir une valeur générale, la comparaison doit porter sur un ensemble de malades répartis en deux groupes, l'un recevant le traitement à évaluer, l'autre ne le recevant pas, appelé groupe témoin. Ce groupe témoin peut ne pas être traité, recevoir un placebo ou encore un médicament de référence utilisé, bien sûr, dans ses conditions optimales d'emploi. Ainsi, l'évaluation d'un nouvel antibiotique en néonatalogie doit le comparer au meilleur antibiotique disponible, utilisé dans le schéma posologique proposé dans cette tranche d'âge. Il est alors rare d'observer une différence d'efficacité, il s'agira tout au plus d'une absence de différence assortie d'une meilleure tolérance ou d'une pharmacocinétique plus intéressante.

Il est licite de comparer le médica-

ment à évaluer à un placebo s'il n'existe pas de traitement connu de la maladie, si la maladie est bénigne ou spontanément curable. Le surfactant a été ainsi comparé à un placebo, en l'absence de médicament de référence. Au manque d'enthousiasme des néonatalogistes à utiliser le placebo, on peut opposer, outre les arguments méthodologiques déjà envisagés, qu'il n'y a aucune raison de penser que l'effet placebo est absent chez le nouveau-né et que peu de médicaments sont suffisamment évalués pour servir de médicament de référence. De plus, la différence avec le traitement à évaluer, plus grande avec un placebo qu'avec un médicament de référence, sera plus rapide à mettre en évidence, ce qui permettra de proposer plus vite un médicament intéressant.

La causalité

La causalité est le second point fort méthodologique. La différence entre deux groupes traités différemment ne peut être attribuée au traitement que si ces deux groupes (traité et témoin) sont strictement comparables (âge, facteurs pronostiques, traitements associés), excepté par la nature des traitements comparés et ce, à l'inclusion et tout au long de l'essai.

Le seul moyen d'assurer que les groupes sont comparables au début de l'étude est d'attribuer le traitement par tirage au sort. En effet, si l'on maîtrise l'attribution des traitements, la tentation est forte d'inclure le malade qui paraît plus grave dans le groupe traitement à évaluer plutôt que dans le groupe témoin. Le tirage au sort est l'une des procédures qui confèrent aux essais leur valeur scientifique, et comme sa mise en œuvre concerne des patients pour lesquels on est en droit d'hésiter au sujet du meilleur traitement possible, il n'y a pas de contre-indication éthique à son utilisation.

La seule procédure permettant d'assurer la comparaison des groupes à la fin de l'essai est le double aveugle. Comment, en effet, évaluer de la même façon au cours de toute une étude, des patients dont on sait que l'un reçoit le traitement supposé actif et l'autre le placebo ou le médicament de référence ? La connaissance par le médecin du traitement reçu,

alors que le patient ou son entourage l'ignore (technique de simple aveugle), induit dans l'évaluation des résultats les mêmes biais que ceux des essais ouverts. L'évaluation par un médecin censé ignorer le traitement reçu est également illusoire à l'intérieur d'une même équipe. Ainsi tout devra être mis en œuvre pour travailler en double aveugle, y compris lorsque les voies d'administration ou les formes galéniques sont différentes, situations au cours desquelles il est possible d'utiliser un double placebo.

Le degré de signification

Le résultat d'un essai s'évalue par la présence ou l'absence d'une différence significative. La différence est dite significative au risque de 5 % ($p < 0,05$) s'il y a moins de 5 chances sur 100 pour que la différence mise en évidence soit due au hasard. Ce risque de mettre en évidence une différence non due au traitement (risque α) mais due simplement au hasard (fluctuations d'échantillon) est admis à 5 %. En revanche, le risque d'absence de mise en évidence d'une différence qui existe en réalité (risque β), calculé à la fin de l'essai, peut révéler un manque de puissance, le plus souvent en rapport avec un effectif insuffisant.

Le nombre de sujets nécessaires est calculé avant le début de l'étude et son calcul clairement justifié témoigne que l'essai envisagé a fait l'objet d'une réflexion suffisante. Ce nombre constitue un ordre de grandeur, seul moyen pour le clinicien de juger si l'essai est réaliste. Un effectif nécessaire trop important par rapport au recrutement des investigateurs, conduit à renoncer à l'essai ou à proposer une étude pluricentrique.

Le nombre de sujets dépend de quatre paramètres : de la taille de la différence cliniquement intéressante, fixée à l'avance par le clinicien, que l'on souhaite mettre en évidence entre les traitements comparés (plus cette différence est grande, moins il faudra de patients) ; de la variabilité du critère de jugement (qui nécessite un nombre de patients d'autant plus élevé qu'elle est importante) ; du risque α , accepté à 5 % ; et de la puissance du test de comparaison qui est la probabilité (fixée en général à 80

ou à 90 %, soit un risque β de 10 % à 20 %) d'estimer une différence entre les effets de deux traitements si cette différence existe vraiment.

La question à laquelle veut répondre l'essai

L'étude a pour objectif principal de répondre à une seule question principale et à la bonne. Celle-ci doit être clairement définie et formulée à l'avance. Ainsi, chercher à démontrer que les glucocorticoïdes sont efficaces pour traiter la broncho-dysplasie n'a pas de sens. En effet, veut-on savoir s'ils diminuent la durée de la ventilation assistée ou la fréquence de ses séquelles pulmonaires ? Ce ne sont ni les mêmes malades ni les mêmes critères de jugement qui apporteront ces réponses. Des objectifs dits secondaires peuvent être intéressants (sécurité d'emploi, interactions médicamenteuses, acceptabilité), mais ils alourdissent l'essai et compromettent ses chances d'aboutir. Un effort de réflexion préalable sélectionne les questions associés les plus pertinentes.

Définir la question à laquelle un essai thérapeutique veut répondre revient donc à définir un critère de jugement principal. Sans vouloir négliger l'appréciation globale du médecin, force est d'admettre que la comparaison de deux traitements passe nécessairement par le choix raisonné et toujours discutable du meilleur critère possible pour mesurer l'efficacité. Ce critère doit être unique car c'est lui qui servira au calcul du nombre de sujets. Il sera défini comme tel et sans ambiguïté dans le protocole, tout comme les critères secondaires sur lesquels il aura toujours la priorité et dont il ne faut pas majorer l'importance au vu des résultats. Ce critère doit être pertinent, fiable, facile à mesurer, disponible pour tous les investigateurs. Quel est, par exemple, le bon critère de jugement de l'évaluation d'un antibiotique dans les colonisations bactériennes néonatales ? Le nombre de nouveau-nés chez lesquels les germes pathogènes ont disparu, ou la fréquence de survenue d'une méningite précoce ? Le bon critère de jugement de l'évaluation du surfactant est-il le délai de sevrage de la ventilation assistée, ou la fréquence des survies sans séquelle ?

Le critère de jugement est parfois facile à mesurer, comme par exemple la température ou la fraction inspirée d'oxygène, mais souvent l'outil de mesure [17-19] n'est pas validé en néonatalogie (échelles d'hétéro-évaluation de la douleur et de la sédation). Pour des raisons techniques et éthiques, les explorations non invasives (échographie, doppler) méritent d'être développées.

La sélection des patients

La sélection des patients est nécessaire, même s'il existe une contradiction entre le désir de rigueur et le souci de représentativité, qui voudrait que l'on puisse extrapoler au plus grand nombre les résultats d'un essai ayant porté sur quelques dizaines ou, mieux, quelques centaines de patients. Il faut cependant définir la maladie par des critères précis, simples, non ambigus, d'obtention rapide et aisée.

Si certains facteurs ont une valeur pronostique dans l'affection étudiée, et que l'on ne veut pas courir le risque d'un déséquilibre dans la répartition de ce facteur entre les groupes comparés, qui empêcherait d'attribuer au médicament une éventuelle différence, deux attitudes sont possibles : soit imposer comme critère d'inclusion la présence ou l'absence de ce critère pronostique, soit séparer les patients avant l'inclusion (stratification) entre ceux ayant et ceux n'ayant pas ce critère, et effectuer un tirage au sort dans chacun de ces deux groupes. La plupart des affections néonatales ayant une évolution spontanée différente en fonction de l'âge gestationnel, une stratification sur ce critère est souvent pertinente.

Le plan expérimental

Parmi les trois types d'essais, en groupes parallèles (l'un recevant le traitement, l'autre ne le recevant pas), séquentiel et en *cross over* (le sujet est son propre témoin et reçoit l'un puis l'autre traitement dans un ordre attribué par tirage au sort), ce dernier, bien que séduisant parce qu'il réduit le nombre de sujets en diminuant la variabilité inter-sujets, est incompatible avec la situation physiologique évolutive qui caractérise la période néonatale.

L'analyse

Enfin, l'analyse des résultats doit être prévue et décrite à l'avance en précisant les variables qui seront analysées et les tests qui seront utilisés. Cela nécessite une discussion, avant le début de l'étude, entre le promoteur, les investigateurs et les méthodologistes.

Conclusion

Les essais thérapeutiques d'évaluation des médicaments en néonatalogie sont indispensables en raison de la physiologie particulière de la période néonatale. Leur développement doit permettre d'administrer aux nouveau-nés des médicaments correctement évalués dont le rapport bénéfice/risque soit positif. Ces essais requièrent l'implication de tous les partenaires, qu'il s'agisse des autorités d'enregistrement, des industriels et des néonatalogistes. Toutes les règles méthodologiques s'appliquent sans restriction aux nouveau-nés, mais une adaptation des outils de mesure et des protocoles expérimentaux est indispensable ■

Summary

Drug trials in neonatal medicine

In view of the specific pharmacodynamics and pharmacokinetics in neonates, it is necessary to evaluate drugs for use in this age range. The difficulties of performing drug trials in neonates, the application of the law which protects individuals and the small market represented by neonatal prescription, all account for the delay in the evaluation of drugs for this group of patients. Classical methodological rules can be applied without exception to neonatology, but with particular attention to physiological development. The precise measurement of the effects of drugs, often difficult in neonatology, requires the adaptation of the means of measuring these effects.

TIRÉS A PART

E. Autret.