

Les particularités éthiques de la recherche en pédiatrie

Hélène Chappuy

Urgences pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15 ; Université Paris Descartes
<helene.chappuy@nck.aphp.fr>

L'utilisation des médicaments comme la recherche ne peuvent être conformes aux principes éthiques sans reposer sur la rigueur d'une démarche scientifique correcte. La loi Huriet-Serusetat définit un régime de protection pour les sujets, témoignant de la recherche d'un équilibre entre la protection des enfants en tant que groupe ayant des besoins de santé spécifiques, et la protection des droits et intérêts de l'enfant en tant qu'individu enrôlé dans une recherche. Il faut répondre à la double exigence de promouvoir des recherches biomédicales pertinentes chez l'enfant afin que ses pairs puissent bénéficier de soins d'une qualité équivalente à celle des adultes, et de le protéger de tout protocole inutile ou non respectueux de son intégrité et de ses droits. S'agissant du consentement, la règle retenue est celle de l'autorisation parentale (ou des tuteurs légaux), mais cette extension du principe de consentement personnel vers le consentement pour autrui est contrebalancée par le fait que la France donne une valeur légale au refus de l'enfant et le fait de primer sur la volonté des parents.

Mots clés : information, protection, recherche clinique

L'enfant, le très jeune surtout, n'est pas un petit adulte. Tant du point de vue physique que psychologique, il en est différent. Bien entendu, en raison de sa vulnérabilité, l'enfant a besoin que l'adulte le protège. Il possède, en recherche comme ailleurs, les mêmes droits que cet adulte dont il dépend, notamment en ce qui concerne l'exercice de son droit à la santé. Il existe un dilemme entre, d'une part, la nécessité de disposer de données basées sur des preuves à propos de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments chez l'enfant (*Evidence based medicine*) et, d'autre part, l'obligation de protéger l'enfant et de respecter son autonomie.

Cependant, il faut éviter que cet adulte ne le surprotège au détriment de son développement et de ses intérêts, en le privant des bénéfices d'une recherche le concernant. Priver un enfant des fruits

d'une recherche rigoureuse correspondrait à lui interdire l'accès à des traitements valables et adaptés à sa condition. Il faut donc permettre une recherche en médecine pédiatrique excellente afin d'éviter les abus envers les mineurs et qui, tout à la fois, les protégera de risques inconsidérés.

Intérêt de la recherche sur les médicaments

Il faut rappeler que les réponses nécessaires pour utiliser les médicaments au mieux ne peuvent être obtenues sans une démonstration fiable et reproductible, qui ne se limite pas à la seule conviction du prescripteur que le médicament proposé est efficace et sûr. La recherche clinique peut apporter ces réponses lorsqu'elle procède avec rigueur et méthodologie. L'utilisation

des médicaments comme la recherche ne peuvent être conformes aux principes éthiques sans reposer sur la rigueur d'une démarche scientifique correcte.

Essais cliniques

La nécessité de réaliser des essais cliniques s'applique aux enfants. En effet, en l'absence de modèles parfaits, nous sommes dans l'incapacité de connaître la façon d'utiliser un médicament sans l'étudier par de tels essais. Les modèles permettent d'aider à la décision, mais se heurtent à la complexité des systèmes biologiques humains. Celle-ci est accrue par la variabilité liée à l'âge et au poids d'un organisme en croissance et en maturation. Pour ces raisons, l'enfant n'est pas un modèle réduit de l'adulte et les données de ce dernier ne peuvent suffire à l'étude des médicaments de l'enfant.

Prescription hors AMM

L'alternative à l'inclusion des enfants dans les essais cliniques serait de continuer à prescrire « à l'aveugle » les médicaments qui leur sont nécessaires. Or, cette manière de procéder comporte des risques inacceptables, imprévisibles et non minimisés, et conduit en définitive à expérimenter sur chaque enfant le médicament, sans garde-fous, sans information sur la dose appropriée, sans moyen de mesurer l'effet du produit faute de comparateur et, enfin, sans utilité pour d'autres enfants. Cette prescription à l'aveugle n'est pas éthique. Il a été amplement démontré que la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) conduit à une augmentation de fréquence d'effets indésirables chez l'enfant, effets indésirables également plus graves [1, 2]. Tant à l'hôpital qu'en pratique ambulatoire, des médicaments sont souvent utilisés chez l'enfant après transformation magistrale de la substance active ou de la spécialité, ou encore en dehors des conditions d'enregistrement.

Plan de développement pédiatrique

Ces éléments sont à la base de la conception et de la mise en place du règlement sur les médicaments pédiatriques [3]. Pour les firmes pharmaceutiques, celui-ci crée une obligation de produire des données sur l'usage des médicaments chez l'enfant chaque fois que le besoin en est identifié par les experts, et de fournir un plan de développement pédiatrique (PIP), en échange d'extensions de la durée du monopole de commercialisation. Pour la France, un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) sur les essais cliniques chez l'enfant note que les essais pédiatriques représentent 11 % de la totalité des essais, alors que les mineurs de moins de 18 ans représentent 22 % de la population totale [4]. Il en résulte que, dans beaucoup de pathologies, les enfants sont « les oubliés du médicament ». Selon une étude récente [5], 60 % des prescriptions en pédiatrie générale sont hors

AMM et 90 % en néonatalogie. La littérature montre que ce problème se présente également dans d'autres pays [6]. À l'heure actuelle, en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et au Japon, les médicaments approuvés et testés chez les enfants, selon les principes de la science, sont peu nombreux (moins de 30 % de tous les agents disponibles ont précédemment été testés chez des enfants). La pratique médicale pédiatrique a donc reposé et repose toujours, pour des raisons historiques, sur l'utilisation de médicaments dont les preuves d'efficacité se sont construites à l'extérieur d'un cadre de recherche spécifiquement pédiatrique. Malheureusement, la médecine pédiatrique doit se contenter encore aujourd'hui d'avis d'experts, faute d'essais cliniques antérieurs, comme seule recommandation dans l'utilisation de beaucoup de médicaments, et cela en dépit de certaines expériences passées malheureuses [7].

Encadrement juridique

La recherche clinique avec les enfants a toujours bénéficié d'une attention particulière en éthique de la recherche ou dans les lois portant sur la protection de l'enfant.

Au niveau international

La nécessité de mettre au point des médicaments et des traitements adaptés aux enfants a incité l'Association médicale mondiale à trouver un compromis éthique qui s'est exprimé dans les versions successives de la Déclaration d'Helsinki [8].

C'est ainsi que le consentement substitué des parents a été autorisé et que l'exigence d'une minimisation des risques au regard des bénéfices escomptés pour l'enfant a été posée. Aux États-Unis, la *National commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research* a énoncé les grands principes de l'éthique de la recherche biomédicale et s'est préoccupée des populations vulnérables, notamment les enfants. La commission a recherché un équilibre subtil entre la protection, les risques acceptables et les bénéfices potentiels.

En France et en Europe

Les normes françaises de la recherche auprès des enfants se sont développées dans le cadre historique de l'intégration dans l'Europe et en liaison étroite avec l'élaboration progressive de la réglementation communautaire de la recherche biomédicale. L'approche française est marquée par quelques spécificités qui montrent une intention avant tout protectrice de l'enfant. Depuis 1988, une loi spécifique, la loi Huriot-Serusclat, détermine un cadre d'autorisation de la recherche sur les personnes et définit un régime de protection pour les sujets. Ce régime

témoigne de la recherche d'un équilibre entre la protection des enfants en tant que groupe ayant des besoins de santé spécifiques, et la protection des droits et des intérêts de l'enfant en tant qu'individu enrôlé dans une recherche.

Ainsi, s'agissant de la difficile question des recherches sans bénéfice individuel pour l'enfant, la loi, dans sa version initiale, pose qu'elles sont autorisées à plusieurs conditions :

- ne pas être possibles autrement ;
- permettre d'escompter des bénéfices pour d'autres mineurs ;
- présenter des risques minimaux pour le sujet.

La loi Huriet-Serusclat autorise ainsi à déroger au principe du Code civil d'inviolabilité du corps dans des conditions définies strictement :

- information, consentement écrit, consultation d'un comité de protection des personnes (CPP), assurance spéciale, balance bénéfices/risques positive pour le sujet ;
- et dans certains cas absence de risques sérieux prévisibles pour la personne, centres spécifiquement agréés, déclaration sur un fichier national, consentement des tuteurs légaux.

Cette loi a été remaniée en 2004, à l'occasion de l'harmonisation du droit interne avec le droit européen et de la transposition de la directive 2001/20/CE concernant « le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application des bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain ». Ce texte ne hiérarchise pas les recherches selon leur finalité, mais selon l'évaluation du niveau des risques encourus.

- S'agissant du mineur, la loi a été reformulée de la façon suivante : « Art. 1121-7 [...] Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches biomédicales que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes : - soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ; - soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. » Comme on le voit, le premier cas est celui de la recherche associée à un soin : la balance bénéfices/risques doit être positive pour le sujet. Le deuxième cas est celui d'une recherche où les bénéfices escomptés sont pour d'autres enfants et, dans ce cas, un niveau absolu est posé : les risques et les contraintes supportés par le sujet sont définis comme minimaux. La notion de risque minimal n'est pas précisée dans la loi française. Elle est en revanche ainsi définie dans les recommandations européennes : « probabilité de préjudice ou d'inconfort égale ou inférieure à celle

rencontrée dans la vie courante ou lors des examens et des explorations physiques et psychologiques de routine » (EEC 11.1).

- S'agissant du consentement, la règle retenue est celle de l'autorisation parentale (ou des tuteurs légaux), mais cette extension du principe de consentement personnel vers le consentement pour autrui est contrebalancée par le fait que la France donne une valeur légale au refus de l'enfant et le fait de primer sur la volonté des parents : « Art. L. 209-10 [...] Le consentement du mineur ou du "majeur protégé par la loi" doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement ». La France est le seul pays à donner une valeur légale au refus de l'enfant et à faire primer ce refus sur la volonté des parents. La loi a évolué sur son vocabulaire. Elle distingue désormais le consentement, qui est un acte supposant précisément la capacité juridique qui fait défaut aux mineurs, et l'acceptation de l'enfant qui est loin d'avoir la même portée. La formulation actuelle est la suivante : « Art. L. 1122-2 [...] Ils (les enfants) sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »

- Comme le dit très justement Jean-Paul Amann [9], la loi permet de voir que le concept éthique sous-jacent de la recherche pédiatrique n'est pas celui de l'autonomie, mais bien celui de la protection. En choisissant néanmoins de faire droit au refus de l'enfant, elle adopte une approche nuancée faisant place à l'autonomie naissante du grand enfant. Non pas que le refus soit le signe de l'autonomie, mais parce que la loi, en posant le principe de recueil de l'acceptation, institutionnalise le dialogue avec le mineur. « Art. L. 1122-2 [...] Les mineurs [...] reçoivent [...] l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. »

Une enquête de l'IGAS sur la prise en charge des enfants dans les services d'oncopédiatrie en région parisienne a montré que le législateur était en avance sur les habitudes et les pratiques des équipes de médecins chercheurs. Du fait qu'aucune signature du mineur n'est exigible aux termes de la loi, l'enquête a relevé que dans les dossiers soumis aux CPP, on ne retrouve nulle trace de la procédure d'information et de recueil de l'acceptation des mineurs [10]. Les dispositions actuelles prévoient que les investigateurs soient en mesure d'attester que le mineur a été informé et son acceptation recherchée, ou bien que cette démarche a été impossible en raison de son âge ou de son état clinique.

Critères d'un bon projet de recherche

À quels critères un bon projet de recherche pédiatrique doit-il répondre ? Cette question est discutée dans de nombreux documents, notamment ceux élaborés par la Conférence internationale sur par l'harmonisation [11], par l'*Ethics working group of the European confederation, of specialists in paediatrics* [12] et par l'*Ethics advisory committee* du *Royal college of paediatrics and child health* [13]. En France, la Commission de pédiatrie de la Conférence nationale des comités de protection des personnes a élaboré un document d'aide à l'examen des protocoles concernant les mineurs, dont nous allons reprendre les éléments (www.cncpp-pediatrie.fr).

Pertinence

La première question qui se pose lors de l'examen du protocole de n'importe quel essai chez l'homme est de savoir dans quelle mesure la question posée par l'essai est pertinente. Il est évident qu'une étude qui n'est pas pertinente du point de vue médical et scientifique ne peut jamais être éthique. Par ailleurs, un essai présentant un intérêt certain du point de vue médical et scientifique n'est pas nécessairement acceptable du point de vue éthique. Il est important que tous les intéressés (promoteurs, chercheurs, comités d'éthique, mineurs et leurs responsables) se penchent sur la question de la pertinence. Il faudra répondre à la double exigence de :

- promouvoir des recherches biomédicales pertinentes chez l'enfant afin que ses pairs puissent bénéficier de soins d'une qualité équivalente à celle des adultes ;
- le protéger de tout protocole inutile ou non respectueux de son intégrité et de ses droits.

En pratique, la pertinence de l'inclusion des mineurs doit toujours être argumentée et la méthodologie (effectifs, analyse spécifique des résultats) permettre de répondre aux questions pour cette catégorie de personnes. L'enfant est d'autant plus vulnérable qu'il est plus jeune. De ce fait, après avoir vérifié que l'inclusion de mineurs est justifiée, il est nécessaire d'apprécier la pertinence du choix de l'âge minimum d'inclusion : celui-ci doit être l'âge le plus élevé permettant de répondre à l'objectif principal [14].

Procédures

Concernant les procédures, le nombre de gestes invasifs ou contraignants doit être limité au strict minimum, en couplant autant que possible les prélèvements de la recherche et ceux nécessités par les soins. Les actes de diagnostic et de soin doivent être réalisés avec du matériel adapté à l'âge et par du personnel entraîné. Le volume de chaque prélèvement doit être minimal (microméthode) et le volume total des prélèvements spécifiques pour la recherche évalué et ajouté au volume des prélèvements nécessaires pour les soins.

Risques

Il faut admettre de manière réaliste que la recherche implique toujours des risques [15]. Les risques calculés ne sont pas acceptables pour toutes les personnes puisque toutes ne sont pas des patients atteints de maladies incurables ou ne bénéficient pas en proportion égale des fruits de la recherche. Il existe donc un éventail de conditions de gravité différentes, comme il existe des niveaux de risque plus ou moins acceptables selon les contextes cliniques des pathologies étudiées qui doivent tenir compte, bien évidemment, de la gravité de ces pathologies et des bénéfices espérés pour la personne ou son groupe.

Les risques doivent être clairement identifiés et énoncés, avec une argumentation obligatoire sur le risque de conséquence à long terme. Les risques liés à l'utilisation de chaque médicament expérimental doivent être appréciés selon quatre critères :

- la gravité ;
- la fréquence ;
- la réversibilité ;
- la chronologie.

Cette évaluation doit s'effectuer en tenant compte du fait que l'enfant est un être en développement et un adulte en devenir. Chaque risque identifié doit faire l'objet, chaque fois que possible, de mesures préventives afin d'en limiter l'apparition et la gravité. Il faut être conscient que le risque est toujours dans une certaine mesure imprévisible, même lorsque des études chez l'adulte en donnent déjà une certaine idée. Il est important que le CPP se penche sur cette problématique et qu'il évalue si le risque, mais également l'incertitude à son propos, peut être discuté en toute franchise avec l'enfant et les parents, ou autres responsables.

Consentement éclairé

Obtenir un consentement éclairé valable est déjà très difficile chez l'adulte, mais il l'est encore plus chez les personnes qui ne sont pas légalement en mesure de consentir, par exemple les mineurs. Le consentement éclairé du responsable et de l'enfant ne se limite pas à la seule signature d'un document. En effet, il doit être le fruit d'un dialogue continu entre le chercheur, les enfants et leurs parents. Cette information ne peut d'ailleurs être donnée en une fois. Ainsi, des contacts multiples sont nécessaires afin d'arriver au consentement. Cependant, des décisions doivent parfois être prises en urgence. Il appartient alors au clinicien responsable du traitement de donner les informations et d'obtenir le consentement. En effet, c'est lui qui entretient une relation de confiance avec l'enfant et ses parents, et cette relation de confiance constitue la base de la procédure. La vigilance s'impose aux médecins afin de ne pas valoriser une option par rapport à une autre, et de rechercher ardemment le point de vue des parents et de l'enfant s'il est grand.

Le discours médical doit être suffisamment ouvert pour que les familles puissent s'y loger et faire percevoir leurs désirs aux soignants. Certains parents souhaitent que les médecins soient capables de s'effacer pour leur laisser entendre les propositions comme des questions. D'autres parents souhaitent, à l'inverse, que le discours des médecins leur permette de se retrancher derrière la décision médicale [16].

Dans la littérature, nous voyons combien la compréhension est difficile pour les parents, notamment la notion d'alternative thérapeutique [17-19]. Pour les enfants, selon plusieurs études publiées au cours des dix dernières années, les éléments du formulaire de consentement les mieux compris sont l'objectif de l'étude, les risques et les bénéfices, la durée de l'étude et la liberté de poser des questions. En revanche, la liberté de se retirer du projet, le volontariat et le choix d'une alternative de traitement au projet de recherche sont des éléments peu intégrés par les enfants [17].

Avant l'âge de 6 ans, les enfants n'ont pas de notion du processus de consentement. Cependant, ils sont tout à fait capables d'indiquer, au cours d'un test ou d'une intervention, qu'ils sont fatigués et qu'ils désirent arrêter la procédure en cours, désir qui doit être respecté en toutes circonstances. Entre 6 et 10 ans, les enfants n'ont pas de véritable notion d'autonomie. En revanche, les adolescents comprennent bien les enjeux de l'alternative de participer ou non à un projet de recherche, mais les notions de liberté d'arrêter la participation et de volontariat ne sont pas encore bien intégrées. Pour les parents, la moitié d'entre eux est d'accord pour que l'enfant participe à la décision « *puisque'il est le principal concerné* » ou que « *cela l'aidera à mieux accepter sa maladie* », tandis que les autres s'y opposent car « *c'est trop lourd pour l'enfant* » ou « *qu'il ne connaît pas sa maladie* » [18]. Généralement, les parents ont une perception positive de la recherche réalisée chez les enfants. Selon les études, entre 30 et 50 % des parents n'ont pas compris le principe de randomisation. Alors qu'environ 50 % d'entre eux craignent des effets secondaires non anticipés du nouveau médicament à l'étude, seulement 10 % sont conscients des risques ou des désavantages de la randomisation et de l'utilisation d'un placebo.

Ainsi, le processus de consentement constitue-t-il une modalité supplémentaire de l'information s'inscrivant dans la logique d'une alliance thérapeutique de qualité. Il s'agit d'un moment spécifique dans l'information, soumis à des contraintes propres et variables pour chacune des personnes concernées, une situation « vivante » et non formelle qui confirme avec force le statut de la personne malade comme sujet à part entière. Mais c'est également, comme le dit très justement Jean-Paul Amann, « *précisément le rôle du principe de consentement éclairé que de rétablir l'équilibre éthique : par lui, on s'assure que les sujets de la recherche – et nous ajoutons, par l'inter-*

médiaire de leurs parents – ont fait de cette fin collective leur fin propre et par là qu'ils ne sont pas traités seulement comme des moyens » [20].

Conclusion

Après avoir affirmé que le meilleur intérêt de l'enfant n'est pas d'être protégé en étant gardé à l'extérieur des essais thérapeutiques, mais bien de permettre une recherche attentive aux besoins des enfants en général, force est de constater qu'il va dans le sens du meilleur intérêt pour l'enfant de reconnaître le risque beaucoup plus grand qu'est l'exposition à des médicaments non préalablement évalués.

Comment protéger l'enfant tout en ne le surprotégeant pas ? Est-il réaliste de s'attendre, pour toute recherche chez les enfants, à des bénéfices pour toutes les personnes impliquées, et à aucun risque ? C'est ce que l'on souhaiterait, mais la recherche contient en elle-même de l'incertitude, aussi est-il plus réaliste d'évaluer les bénéfices en fonction de risques acceptables compte tenu de l'état de l'enfant. Toute recherche clinique auprès des enfants doit tenir compte des paramètres de croissance, de développement et de métabolisme particuliers à l'âge. Les formulaires d'information et de consentement doivent insister sur le libre choix, l'alternative de traitement ainsi que la liberté de cesser la participation au projet de recherche. Il faut également permettre aux enfants d'exprimer davantage leurs souhaits et leurs préoccupations.

Conflit d'intérêts : aucun.

Références

1. Agence européenne du médicament (EMA). Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children, 2004. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/12632704en.pdf>
2. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 965-8.
3. Règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) n° 1768/92. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1/reg_2006_1901_fr.pdf
4. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Les essais cliniques chez l'enfant en France. Rapport n° 2003-26, 2003. <http://www.ladocfrancaise.gouv.fr/brp/notices/O44000002.shtml>
5. Baciocchi K. *Les prescriptions pédiatriques hors AMM et essais cliniques : paradoxes éthiques. MSBM d'éthique, déontologie et responsabilité médicale*. Paris : Université René Descartes, 2003.
6. 'T Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002 ; 324 : 1313-4.

7. Coffey MJ, Wilfond B, Ross LF. Ethical assessment of clinical asthma trials including children subjects. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 87-94.
8. Déclaration d'Helsinki : principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. www.wma.net/f/policy/b3.htm
9. Amann JP. La spécificité du modèle français de la recherche biomédicale avec les enfants, perspectives historiques et contemporaines. In : Delfosse ML, Parizeau MH, Amann JP, eds. *La recherche clinique avec les enfants : à la croisée de l'éthique et du droit*. Collection Bioéthique critique. Les Presses de l'Université de Laval 2009 : 269-99.
10. Inspection générale des affaires sociales (IGAS). Rapport sur la prise en charge sanitaire et les recherches biomédicales dans les services ayant une activité d'oncologie pédiatrique en région parisienne. Rapport n° 2001-146, 2002. <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/brp/024000166/0000.pdf>
11. International conference on harmonisation (ICH). Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population, 2000. www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html
12. Gill D. Ethics working group of the confederation of European specialists in paediatrics. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics working group of the confederation of European specialists in paediatrics (CESP). *Eur J Pediatr* 2004 ; 163 : 53-7.
13. Royal college of paediatrics, child health; Ethics advisory committee; McIntosh N, Bates P, Brykczynska G, et al. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 : 177-82.
14. European ethical considerations (EEC). Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the paediatric population: Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_consideration.pdf
15. Kodish E. *Ethics and research with children, a case based approach*. Oxford : University Press, 2005.
16. Davous D. L'implication des parents dans la décision en cas de maladie grave de leur enfant. In : Hirsch E (dir.). *Face aux fins de vie et à la mort, éthique et pratiques professionnelles au cœur du débat*. 3^e édition. Paris : Vuibert, 2009.
17. Chappuy H, Doz F, Blanche S, et al. Children's views on their involvement in clinical research. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50 : 1043-6.
18. Chappuy H, Doz F, Blanche S, et al. Parental consent in paediatric clinical research. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 112-6.
19. Deatrck JA, Angst DB, Moore C. Parents' views of their children's participation in phase I oncology clinical trials. *J Pediatr Oncol Nurs* 2002 ; 19 : 114-21.
20. Amann JP. Aspects éthiques des essais cliniques de l'enfant. In : Amann JP, Chiron C, Dulac O, Fagot-Largeault A. (dir.). *Épilepsie, connaissance du cerveau et société*. Collection Bioéthique critique. Les Presses de l'Université de Laval, 2006 : 112-21.