

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2017**

**THESE 2017 / TOU3 / 2083**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

Alice DE PLACE

Le 18 décembre 2017 à Toulouse

**RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

Directeur de thèse : Madame le Professeur Bettina COUDERC

**JURY**

Président : Madame le Professeur Florence TABOULET

1<sup>er</sup> assesseur : Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE

2<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Docteur Chantal DERRIEUX

3<sup>ème</sup> assesseur : Madame le Professeur Bettina COUDERC

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 17 février 2017**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Hospitolo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

## Universitaires

Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
PEM. PERE D.	Pharmacognosie
Mme PORTHE G.	Immunologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

# **REMERCIEMENTS**

A Madame Couderc, je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de m'encadrer avec autant d'enthousiasme pour ce sujet. Merci pour votre aide et votre disponibilité, je vous en suis très reconnaissante.

A Madame Taboulet, un grand merci pour votre accompagnement chaleureux et vos encouragements tout au long de ce dernier travail universitaire. Je suis très contente de vous avoir comme membre de mon jury.

Au Pr Vayssiere et à l'équipe de l'UROG pour m'avoir accueillie au sein de leur équipe de recherche. Merci pour m'avoir fait découvrir le domaine passionnant de la recherche clinique en obstétrique et en gynécologie.

A Chantal Derrieux, merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre présence me fait très plaisir. Merci aussi pour votre aide et vos conseils.

A mes parents et mes frères, merci pour m'avoir soutenue et avoir été présents pendant ces 6 années d'études. Surtout merci maman pour ton aide précieuse pour cette thèse.

A mes amies fidèles depuis 6 ans : Anais, Elena, Sophie x 2, Marion, Lauriane, Bibi, Valentine. Merci pour tous ces merveilleux souvenirs passés à vos côtés et pour les nombreux à venir.

A Lauriane, Clémentine, Alix, Albane, Penelope et Adèle, malgré la distance, merci d'être toujours aussi présentes.

A Loïck, merci d'être là chaque jour, je t'aime.

À toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement et la réussite de ces six années d'études et à l'élaboration de cette thèse, un grand merci.

# TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	9
<b>INTRODUCTION</b> .....	13
<b>PARTIE A : PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES DE LA FEMME ENCEINTE ET CONSEQUENCES DU PASSAGE PLACENTAIRE DU MEDICAMENT SUR LE FŒTUS ...</b>	<b>15</b>
<b>1. Modifications physiologiques maternelle ayant une influence sur la pharmacocinétique des médicaments</b> .....	<b>15</b>
1.1. Administration.....	15
1.2. Distribution .....	16
1.3. Métabolisation .....	17
1.4. Elimination .....	18
<b>2. Transfert placentaire</b> .....	<b>19</b>
2.1. Caractéristiques du placenta .....	19
2.1.1. Structure.....	19
2.1.2. Fonctions.....	21
2.1.3. Circulation maternelle et fœtale.....	22
2.2. Mécanismes de transfert placentaire.....	23
2.2.1. Diffusion passive.....	23
2.2.2. Diffusion facilitée.....	24
2.2.3. Transport actif .....	24
2.2.4. Transport vésiculaire (endocytose/exocytose).....	24
2.3. Transferts placentaires des médicaments .....	25
2.3.1. Passage placentaire selon les propriétés de la molécule .....	25
2.3.2. Facteurs influençant le transfert placentaire .....	26
<b>3. Impact sur le plan fœtal</b> .....	<b>26</b>
3.1. Phase du développement embryonnaire et risques associés .....	26
3.1.1. Phase peri-implantatoire.....	26
3.1.2. Phase embryonnaire .....	27
3.1.3. Phase fœtale .....	28
3.1.4. Phase néonatale .....	29
3.2. Classement des médicaments ayant un risque embryo-fœtal .....	29

3.2.1.	Médicaments à risque tératogène.....	30
3.2.2.	Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal .....	32
PARTIE B : « ORPHELINAT THERAPEUTIQUE », RESULTAT DE LA COMPLEXITE DE LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....		34
<b>1.</b>	<b>Nécessité des essais cliniques en obstétrique</b> .....	34
1.1	Pathologie gravidique pure : cas des MAP.....	34
1.2	Pathologie gravidique : cas du SIDA.....	36
1.3	Pathologie préexistante à la grossesse : cas de l'épilepsie.....	38
<b>2.</b>	<b>Limites des méthodes d'évaluation des risques médicamenteux</b> .....	41
2.1.	Etudes animales .....	41
2.2.	Cas isolés et séries de cas .....	42
2.3.	Etudes épidémiologiques .....	42
<b>3.</b>	<b>Cadre règlementaire et questions éthiques des essais cliniques chez la femme enceinte</b> .....	43
3.1.	Législation relative à la femme enceinte.....	44
3.1.1.	Textes historiques.....	44
<b>3.1.1.1.</b>	<b>Code de Nuremberg (1947)</b> .....	44
<b>3.1.1.2.</b>	<b>Déclaration d'Helsinki (1964)</b> .....	44
3.1.2.	Cadre législatif actuel en France.....	45
<b>3.1.2.1.</b>	<b>Loi Huriet Serusclat (1988)</b> .....	45
<b>3.1.2.2.</b>	<b>Loi de Santé Publique (2004)</b> .....	46
<b>3.1.2.3.</b>	<b>Loi Jardé (2012)</b> .....	47
3.2.	Questions éthiques.....	50
3.2.1.	Grossesse : physiologie ou pathologie ? .....	50
3.2.2.	Un risque du simple au double .....	50
3.2.3.	Balance bénéfice / risque étroite .....	51
3.2.4.	Stratégie de recherche et développement des promoteurs .....	51
<b>4.</b>	<b>Principes généraux des essais cliniques en obstétrique</b> .....	52
4.1.	Généralités.....	52
4.2.	Rappel des différentes phases des essais cliniques .....	54
4.3.	Acteurs .....	55
4.3.1.	Les participants.....	56
4.3.2.	L'investigateur .....	56
4.3.3.	Le promoteur .....	57

4.3.4. Les instances règlementaires .....	58
<b>5. Plan d'action possible.....</b>	<b>60</b>
5.1. Politique.....	61
5.2. Règlementaire .....	63
5.3. Ethique .....	63
<b>PARTIE C : EXEMPLES PRATIQUES D'ETUDES MENEES DANS L'UNITE DE RECHERCHE EN OBSTETRIQUE ET GYNECOLOGIE DE LA MATERNITE PAULE DE VIGUIER A TOULOUSE.....</b>	
<b>1. Présentation de l'unité de recherche en obstétrique et gynécologie (UROG).....</b>	<b>65</b>
1.1. Présentation.....	65
1.2. Types d'études.....	66
1.3. Thématiques abordées .....	66
<b>2. Cas d'une étude préclinique : transfert du Bisphenol A et du BPA-glucuronide à travers le placenta humain : approche ex vivo de perfusion de placenta humain isolé.....</b>	<b>67</b>
2.1. Contexte .....	67
2.2. Objectifs .....	68
2.3. Design de l'étude .....	69
2.4. Commentaires .....	69
<b>3. Cas d'une étude clinique observationnelle : étude de cohortes internationale non interventionnelle prospective pour évaluer la tolérance du traitement Levemir® (insuline detemir), chez des femmes diabétiques enceintes.....</b>	<b>70</b>
3.1. Contexte.....	70
3.2. Objectifs { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	72
3.3. Design de l'étude { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	73
<b>4. Cas d'une étude clinique interventionnelle sur un médicament : le misoprostol 25µg par voie vaginale peut-il être utilisé en première intention dans la maturation cervicale? Un essai randomisé versus dinoprostone à libération continue.....</b>	<b>74</b>
4.1. Contexte .....	74
4.2. Objectifs { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	75
4.3. Design de l'étude { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	75
4.4. Commentaires .....	76

<b>5. Cas d'une étude interventionnelle sur un dispositif médical : évaluation du Pessaire dans la prévention de la prématurité pour les grossesses gémellaires à col court.</b> .....	77
5.1. Contexte.....	77
5.2. Objectifs { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	79
5.3. Design de l'étude { <i>Clinicaltrial.gov</i> }.....	79
<b>6. Cas d'une étude à visée pédiatrique : étude de cohorte sur l'impact de la qualité de vie de la femme enceinte au cours de la grossesse sur l'allaitement maternel à la naissance.</b> .....	80
5.1. Contexte.....	80
5.2. Objectifs .....	84
5.3. Design de l'étude .....	84
<b>CONCLUSION</b> .....	86
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	87

## **SOMMAIRE DES ILLUSTRATIONS**

Figure 1 : Comparaison des volumes hydriques chez la femme et la femme enceinte, d'après Lorient et Grimma-2004 .....	17
Figure 2 : Modification de la fonction rénale pendant la grossesse. A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy-2012. (GFR: glomerular filtration rate. ERPF: effective renal plasma flow.) .....	18
Figure 3 : Structure du placenta à terme. The Role of Placental Tryptophan Catabolism- 2014 .....	20
Figure 4 : Circulation placentaire. Vascular Biology of the Placenta-2010 .....	22
Figure 5 : Les différents types de passage trans-placentaire. Placental Origins of Chronic Disease-2015 .....	23
Figure 6 : Période critique du développement humain. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (6th ed). Philadelphia: Saunders, 1998. ....	27
Figure 7 : Période critique du développement humain. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (6th ed). Philadelphia: Saunders, 1998. ....	28
Figure 8 : Pictogrammes des boîtes de médicaments .....	29
Figure 9 : Recommandations pour la femme enceinte VIH + non encore traitée. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français-2013 .....	38
Figure 10 : RCP Depakine.....	40
Figure 11 : Nouvelle organisation suite à la Loi Jardé .....	48
Figure 12 : Loi Jardé. INSERM-2016.....	49
Figure 13 : Ballonnet de Cook .....	53
Figure 14 : Ballonnet de Bakri .....	54
Figure 15 : Encadrement des essais cliniques suite à la Loi Jardé-Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014. ....	58
Figure 16 : Direction de l'évaluation de l'ANSM .Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014.....	60
Figure 17 : Pessaire .....	78

Tableau 1: Médicaments tératogènes contre-indiqués en cours de grossesse. Médicaments et grossesse-2007.....	30
Tableau 2 : Médicaments utilisables en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes. Médicaments et grossesse-2007.....	31
Tableau 3 : Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné. Médicaments et grossesse-2007.....	31
Tableau 4: Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet foeto-toxique. Médicaments et grossesse-2007.....	32
Tableau 5 : Médicaments utilisables pendant la grossesse mais dont les risques foëtaux et néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance. Médicaments et grossesse-2007.....	33
Tableau 6 : Tableau classant les déterminants liés à l'allaitement maternel selon le rapport du Pr Turck aux critères composants le score de qualité de vie. ....	82

## LISTE DES ABBREVIATIONS

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANRS : France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépatites

ANSES : Agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS : Agence régionale de santé

ATP : Adenosine triphosphate

BPA : Bisphenol A

BPA-G : BPA glucuronide

BPA-S : BPA sulfate

CCPPRB : Comité consultative de protection des personnes en matière de recherche biomédicale

CEROG : Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie

C<sub>max</sub> : Concentration maximale observée

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de protection des personnes

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

CRH : Corticotropin releasing hormone

CSP : Code de santé publique

CYP450 : Cytochrome P450

DM : Dispositif médical

DRI : Direction de la recherche et de l'innovation

ENP : Enquête nationale périnatale

EPOPE : Equipe de recherche en épidémiologie obstétricale, périnatalité et pédiatrie

ERPF : Effective renal plasma flow (débit sanguin rénal)

FDA : Food and drug administration

GCH ou HCG : Hormone Gonadotrophine chorionique

GFR : Glomerular filtration rate (= TFG : taux de filtration glomérulaire)

HAS : Haute autorité de santé

HCS : Hormone chorionique somatomammotrope  
HTA : Hypertension artérielle  
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé  
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale  
INTI : inhibiteurs de la reverse transcriptase  
IP : Inhibiteur de protéase  
MAP : Menace accouchement prématuré  
NET : Transporteur de la noradrénaline  
OCT3 : Transporteur de la monoamine extraneuronal  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
OR : Odd ratio  
PGP : P-glycoprotéine  
RCP : résumé des caractéristiques du produit  
SA : Semaine d'aménorrhée  
SERT : Transporteur de la sérotonine  
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise  
Tmax : Temps nécessaire pour obtenir la Cmax  
UGT : Glucosyl-transferase  
UNICEF : Comité national français du Fonds des Nations unies pour l'enfance  
UROG : Unité de recherche en obstétrique et gynécologie à Paule de Viguière de  
Toulouse  
USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche  
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# **INTRODUCTION**

La prescription et la consommation médicamenteuse en cours de grossesse sont une réalité incontournable. En revanche il n'est pas connu à ce jour l'impact de ces prescriptions et de ces prises de médicaments sur le déroulement et l'issue de la grossesse.

En France, une équipe de recherche s'est penchée sur l'évaluation du risque médicamenteux pendant la grossesse. En disposant des données de prescription de médicaments chez des femmes enceintes et des informations sur l'issue de leur grossesse, une base de données a été créée : la base EFEMERIS.

L'analyse intermédiaire des données sur 3 ans (2004-2007) permet de recenser 29880 paires « femme-issue de grossesse ». Plus de 95% des femmes ont eu au moins une prescription de médicaments remboursés pendant leur grossesse, avec une moyenne de 11.0 +/- 7.8 principes actifs différents. *{EFEMERIS : une nouvelle base de données française-2009}*

En effet, certaines affections aiguës ou chroniques peuvent amener les professionnels de santé à envisager la nécessité d'un traitement médicamenteux chez une femme au cours de sa grossesse.

Avant les années 60, le placenta était considéré comme une barrière impénétrable, capable de protéger le fœtus en toutes circonstances. Mais, suite à l'affaire du Thalidomide *{Les bébés du thalidomide-2011}*, la grossesse est devenue « zone interdite ».

Ainsi, en pratique courante, l'évaluation du risque médicamenteux chez une femme enceinte se base uniquement sur des données expérimentales précliniques soit des données obtenues par expérimentations animales systématiquement effectuées et nécessaires pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces données étant difficilement extrapolables à l'espèce humaine, par précaution, les conduites à tenir pendant la grossesse sont souvent les suivantes : « contre-indication » ou « ne doit pas être utilisé sauf » ou « utilisation déconseillée » ou « à éviter par prudence ».

Du fait d'une absence quasi totale d'évaluation des médicaments chez la femme enceinte, c'est alors au prescripteur d'en évaluer le bénéfice-risque.

Ce manque d'information débouche alors sur un véritable dilemme où il faut faire un choix entre prendre le risque de ne pas prescrire le médicament dont la femme enceinte a besoin, ou le prescrire, sans que le risque pour le futur enfant soit évalué.

A ce jour, il est donc nécessaire d'évaluer de plus près, par des données cliniques, ce risque embryo-fœtal médicamenteux tant redouté, d'où l'importance de la recherche clinique chez la femme enceinte.

Ce travail de thèse, inspiré par mon stage de sixième année de pharmacie, vise à faire un point sur la recherche clinique actuelle chez la femme enceinte.

Dans une première partie, nous aborderons brièvement les changements physiologiques chez la femme enceinte et les conséquences du passage trans-placentaire du médicament sur le fœtus. Cette partie ne traite pas à proprement parlé de la recherche clinique chez la femme enceinte, mais est essentielle pour en comprendre l'intérêt.

Puis, nous détaillerons en quoi la complexité des essais cliniques chez une femme enceinte peut amener à parler de population « orpheline thérapeutique ».

Enfin, dans une troisième partie, nous découvrirons quelques exemples pratiques et concrets d'études menées dans le service de recherche en obstétrique et gynécologie de la maternité Paule de Viguier à Toulouse.

# PARTIE A : PARTICULARITES PHYSIOLOGIQUES DE LA FEMME ENCEINTE ET CONSEQUENCES DU PASSAGE PLACENTAIRE DU MEDICAMENT SUR LE FOËTUS

## **1. Modifications physiologiques maternelle ayant une influence sur la pharmacocinétique des médicaments**

Bien qu'il n'existe que peu d'études sur la pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte, nous savons qu'elle peut être influencée par les changements physiologiques importants ayant lieu pendant la grossesse. Cela peut ainsi compromettre leur efficacité et leur sécurité. Voici les différents paramètres qui peuvent modifier la concentration d'un médicament sur son site d'action.

### **1.1. Administration**

De façon générale, l'absorption d'un médicament chez une femme enceinte est retardée ou diminuée par rapport à une femme qui n'est pas enceinte.

En effet, dans le cas des médicaments pris par voie orale, l'augmentation du taux de progestérone pendant la grossesse augmente de 30 à 50 % le temps de vidange gastrique et intestinale. La diminution des sécrétions gastriques pendant la grossesse induit une augmentation du PH gastrique, modifiant l'ionisation des acides et des bases faibles et donc leur absorption. Cette ionisation entraîne aussi un risque d'interaction médicamenteuse. On a donc, en particulier pour les traitements à dose unique, une diminution de la concentration maximale observée (C<sub>max</sub>) et une augmentation du temps nécessaire pour obtenir la C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>). *{Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy-2014}*

Il faut noter que les nausées et vomissements diminuent également l'absorption des médicaments.

Concernant la voie inhalée, dû à l'augmentation des œstrogènes, le système respiratoire subit aussi des modifications, notamment vasculaires, induisant une

absorption alvéolaire plus importante, augmentant ainsi la toxicité des médicaments inhalés comme par exemple les stéroïdes utilisées pour l'asthme. *{Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy-2014}*

Enfin, une vasodilatation très précoce pendant la grossesse pourrait avoir un impact sur l'absorption par voie intraveineuse et intramusculaire mais il existe encore peu de données à ce sujet.

## 1.2. Distribution

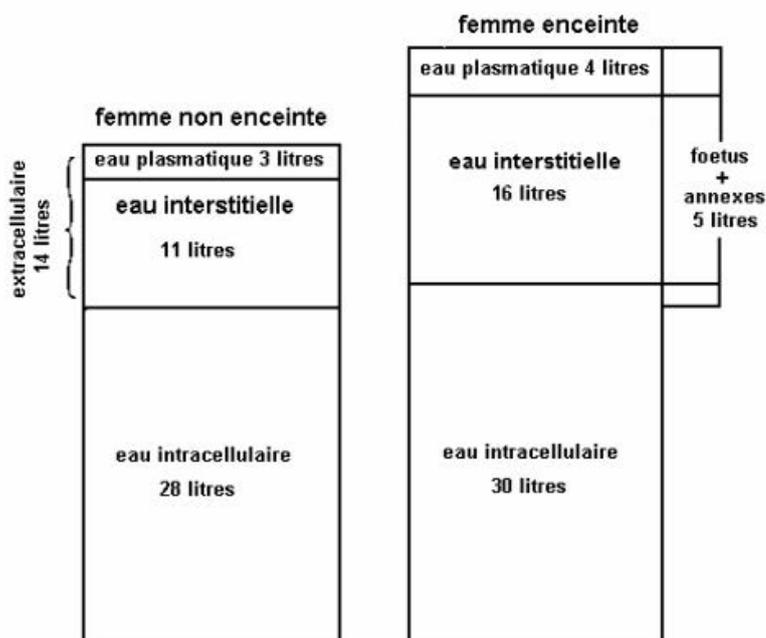
Il existe deux grands facteurs influençant particulièrement la distribution des médicaments.

D'une part, pendant la grossesse, on observe une augmentation des volumes hydriques totaux d'environ 8L, entraînant une augmentation du volume de distribution. (FIGURE 1)

C'est en particulier le compartiment extracellulaire qui est touché, avec une augmentation de près de 50% du volume plasmatique et la présence du fœtus et ses annexes qui augmente considérablement le volume d'eau interstitielle. Le volume de distribution des médicaments hydrophiles est donc élargi. *{Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy-2014}*

De la même manière, une augmentation de 3 à 4 kg des graisses pendant la grossesse entraîne une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles. *{C Loichot et M Grima-2004}*

Dans les deux cas, cela abaisse leur pic de concentration.



Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006  
 « Médicaments et grossesse » - C. Loichot et M. Grima - Mise à jour : septembre 2004

Figure 1 : Comparaison des volumes hydriques chez la femme et la femme enceinte, d'après Lorient et Grima-2004

D'autre part, une diminution des concentrations d'albumine à partir du deuxième trimestre de grossesse induit des conséquences pour les médicaments ayant une forte liaison aux protéiques plasmatiques. En effet, cela provoque une augmentation de fraction libre du médicament et donc une augmentation de l'action pharmacologique qui peut être problématique lorsque que le médicament possède une fenêtre thérapeutique étroite. *{Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy-2014}*

### 1.3. Métabolisation

Les hormones stéroïdes, œstrogènes et progestérone, entraînent une induction des enzymes du cytochrome P450 (CYP450) ainsi que des Uridine diphosphate GlucosylTransférases (UGT), favorisant ainsi le métabolisme et donc l'élimination des médicaments métabolisés par ceux-ci. Cela concerne les principaux isoenzymes tels que : les CYP3A4, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, UGT1A4 et UGT2B7. *{Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach-2005}*

A l'inverse, d'autres enzymes sont inhibées par les œstrogènes, c'est le cas des iso enzymes CYP1A2 et CYP2C19. *{Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach-2005}*

Il sera alors nécessaire d'adapter la dose.

Néanmoins, il est important de noter que l'activité des cytochromes et de l'UGT varie en fonction de l'individu, de son polymorphisme génétique, des facteurs environnementaux ou encore suite à la co-administration d'autres médicaments.

Ceci rend les effets du médicament difficiles à prévoir.

#### 1.4. Elimination

Lors de la grossesse, l'excrétion rénale est modifiée. En effet, le débit sanguin rénal (ERPF) est augmenté de 60% à 80% au cours des deux premiers trimestres de grossesse. Le taux de filtration glomérulaire (TFG /GFR) est, lui, augmenté de 40% à 50% à 30 semaines d'aménorrhées. (FIGURE 2) *{A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy- 2012}*

Concernant la réabsorption tubulaire, elle est probablement modifiée pendant la grossesse, mais le mécanisme est encore peu connu.

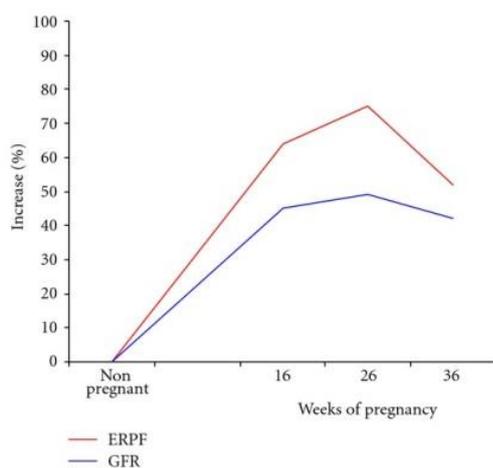


Figure 2 : Modification de la fonction rénale pendant la grossesse. A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy-2012. (GFR: glomerular filtration rate. ERPF: effective renal plasma flow.)

Notons aussi que l'excrétion biliaire peut être perturbée sous l'effet cholestatique des œstrogènes, diminuant la clairance des médicaments, éliminés par voie biliaire.

## **2. Transfert placentaire**

Le placenta constitue le lien entre la mère et le fœtus. Il assure les principaux échanges physiologiques, essentiel au développement de ce dernier.

C'est également un filtre imparfait qui laisse le passage à un certain nombre de médicaments administrés à la mère. Ce passage est dépendant des propriétés physico-chimiques des molécules, mais aussi de facteurs à la fois fœtaux et maternels.

### **2.1. Caractéristiques du placenta**

#### **2.1.1. Structure**

Le placenta à terme se présente comme un disque de 18 à 20 cm de diamètre, de 4 à 5 cm d'épaisseur au centre, 4 à 6 mm sur les bords. À terme, son poids représente environ 1/6 du poids du fœtus soit 500 g. {Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF-2011}

Le placenta est formé d'une plaque basale, d'une plaque chorale, et, entre les deux, une chambre intervillieuse et les villosités chorales. (FIGURE 3)

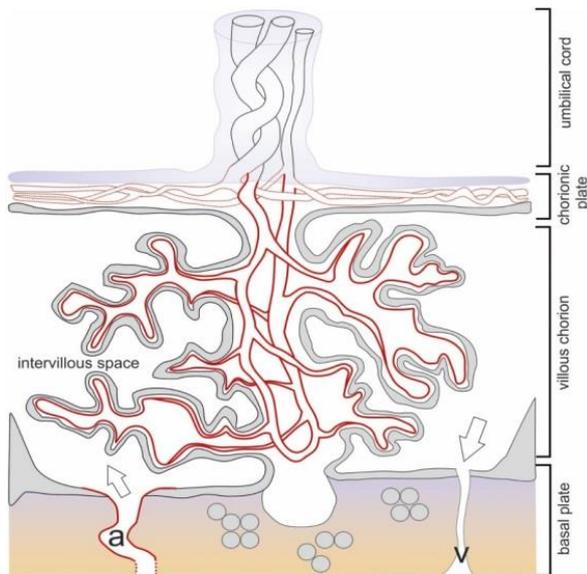


Figure 3 : Structure du placenta à terme. The Role of Placental Tryptophan Catabolism- 2014

On observe tout d'abord, la plaque basale, qui est la plaque rattachée à la paroi utérine. Elle est formée par les éléments résiduels du syncytiotrophoblaste et du cytotrophoblaste.

Puis, il y a la plaque chorale, qui est la plaque au contact de la cavité amniotique. C'est le cordon ombilical, qui relie la face fœtale du placenta à l'ombilic de l'enfant, qui est composé de plusieurs éléments : un revêtement amniotique, un tissu conjonctif : la gelée de Wharton, une veine et deux artères.

Les villosités choriales sont des structures qui partent de la plaque chorale. Certaines villosités vont d'une plaque à l'autre, ce sont les villosités crampons, d'autres restent libres dans la chambre intervillieuse. Notons que chaque pédicule villositaire et son arborescence constituent une unité vasculaire fonctionnelle : le cotylédon fœtal. La richesse de division des villosités donne une surface placentaire équivalente à 13 m<sup>2</sup>.

Entre les plaques basales et choriales se trouve la chambre intervillieuse, où les villosités baignent dans le sang maternel. {Le Placenta-Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF-2011/ Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue-1999}

## 2.1.2. Fonctions

Tout au long de la grossesse, le placenta assure une multitude de fonctions diverses : échanges gazeux, excrétion, sécrétion hormonale, protection ou encore maintien de l'homéostasie. En voici présentées quelques-unes. {*Le Placenta-Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF-2011/ Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue-1999/ Endocrine-related Organs-2013*}

Tout d'abord, le placenta a un rôle d'échanges.

Il a un rôle de transport des nutriments, comme par exemple le glucose maternel, dont le fœtus est dépendant pour assurer sa croissance. De plus, il a un rôle d'élimination des déchets, comme par exemple la bilirubine issue de la dégradation de l'hémoglobine fœtale, qui est transportée par endocytose à travers le placenta. Il assure aussi les échanges gazeux : le dioxygène et le CO<sup>2</sup> passent par diffusion passive.

Puis le placenta a un rôle endocrine en produisant diverses hormones.

D'une part, il permet la synthèse des hormones peptidiques, comme par exemple, la gonadotrophine chorionique (GCH ou HCG) ou la CRH (Corticotropin Releasing Hormone), qui stimule la libération d'ACTH par l'hypophyse fœtale, stimulant à son tour la synthèse de cortisol nécessaire à la maturation des poumons. Enfin, il permet la synthèse de l'hormone chorionique somatomammotrope (HCS) ou hormone placentaire lactogène (HPL), qui permet une adaptation du métabolisme maternel à la nutrition du fœtus.

D'autre part, il produit des hormones stéroïdes : la progestérone et les œstrogènes, qui sont synthétisées à partir du cholestérol maternel à l'intérieur du placenta. La progestérone inhibe les contractions du myomètre utérin jusqu'à la fin de la grossesse. Les œstrogènes stimulent la synthèse de prostaglandines, permettant la production, par les cellules du col, d'enzymes qui détruisent le collagène, afin de préparer le col à la naissance.

Le placenta a également un rôle de protection. En effet, il constitue une barrière efficace contre certains micro-organismes. Néanmoins, cette barrière reste limitée.

Notons que les anticorps (immunoglobulines IgG seulement) de la mère peuvent passer par endocytose et conférer une immunité au fœtus dès la naissance

Enfin, le placenta assure une régulation homéostasique notamment, en favorisant la thermorégulation et la régulation osmotique.

### 2.1.3. Circulation maternelle et fœtale

Elle est constituée de deux types de système circulatoire situés de part et d'autre du placenta : la circulation fœtale et la circulation maternelle.

Les échanges entre ces deux circulations se passent de la manière suivante : le sang maternel arrive dans les chambres intervillieuses par les artères spiralées, branches des artères utérines. Au niveau de la chambre intervillieuse, les échanges ont lieu entre le sang maternel et les vaisseaux fœtaux des villosités. Puis, ce sang revient vers la plaque basale où il est repris par les veines utérines. (FIGURE 4) {*Vascular Biology of the Placenta-2010*}

Notons que le sang maternel se trouve en dehors de tout réseau vasculaire lorsqu'il est dans la chambre intervillieuse, contrairement au sang fœtal, qui lui est un système vasculaire clos.

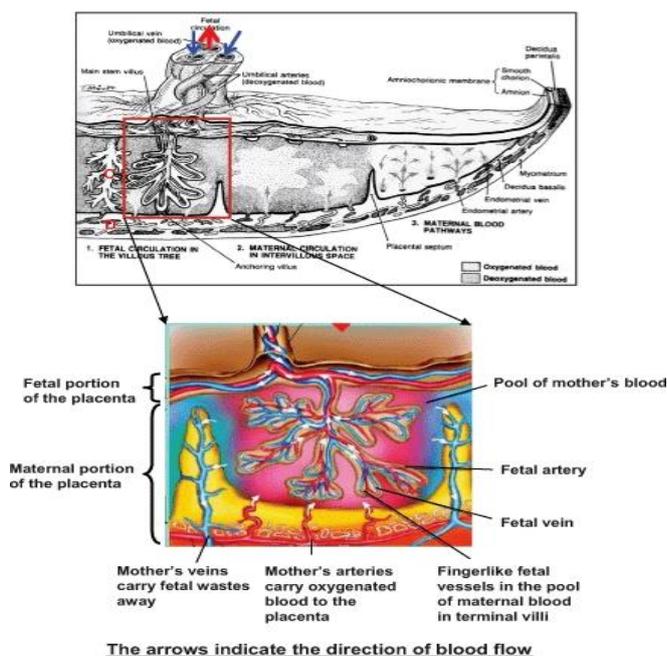


Figure 4 : Circulation placentaire. *Vascular Biology of the Placenta-2010*

## 2.2. Mécanismes de transfert placentaire

Le transport à travers la barrière placentaire peut s'effectuer par différents moyens : diffusion passive, diffusion facilitée, par transport actif d'ions ou par endocytose. (FIGURE 5) {Le passage transplacentaire des médicaments-2014/ Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux-1998}

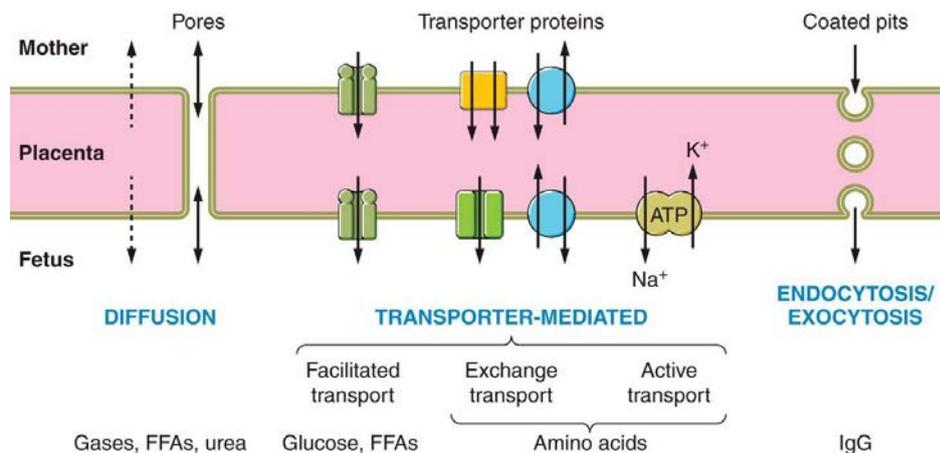


Figure 5 : Les différents types de passage trans-placentaire. Placental Origins of Chronic Disease-2015

### 2.2.1. Diffusion passive

Le transport passif se fait sans apport énergétique. Il existe d'une part la diffusion simple, cela concerne les molécules non polaires et liposolubles qui suivent un gradient de concentration en passant de la zone plus concentrée à la zone moins concentrée jusqu'à l'état d'équilibre. La vitesse de transfert dépend à la fois de la concentration des substances de part et d'autre de la membrane, de l'épaisseur de la membrane, de la surface membranaire et du diamètre des pores. C'est par exemple le cas de l'oxygène, du gaz carbonique, des graisses, de l'alcool et de la majorité des médicaments.

Puis, il y a le mécanisme d'osmose, c'est-à-dire la diffusion d'un solvant à travers une membrane à perméabilité sélective. C'est par exemple le cas de l'eau, fortement polaire, qui ne peut pas traverser la bicouche lipidique des membranes plasmiques mais qui peut en revanche diffuser à travers les pores de ces membranes par

l'intermédiaire des aquaporines ou des canaux hydriques (protéines membranaires formant des pores dans la membrane plasmique).

### 2.2.2. Diffusion facilitée

La diffusion facilitée est un transport permettant à une molécule de traverser la membrane plasmique grâce à l'intervention d'une molécule porteuse (protéine canal sélective). Ce transport s'effectue dans le sens du gradient de concentration et concerne en particulier les molécules peu lipophiles et volumineuses. C'est par exemple le cas du glucose et certaines vitamines, comme la vitamine C.

### 2.2.3. Transport actif

C'est un transfert à travers les membranes cellulaires contre un gradient de concentration avec apport d'énergie. L'énergie nécessaire est apportée par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) ou par un gradient électrochimique de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , ou  $\text{H}^+$ .

De nombreux transporteurs ont été découverts dans le placenta. Certains facilitent l'entrée des médicaments vers le fœtus (pompes d'influx : SERT, NET, OCT3) et d'autres permettent de limiter l'exposition fœtale (pompes d'efflux : Pgp).

Il concerne en particulier les ions ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ou  $\text{Ca}^{++}$ ), les acides aminés, les nutriments et peu les médicaments.

### 2.2.4. Transport vésiculaire (endocytose/exocytose)

Les macromolécules sont captées par les microvillosités et absorbées dans les cellules ou rejetées suite à une liaison des molécules à des sites spécifiques de la membrane. C'est le cas par exemple des immunoglobulines.

## 2.3. Transferts placentaires des médicaments

Comme vu précédemment, le passage des médicaments à travers le placenta peut se faire de différentes façons mais essentiellement par diffusion passive. Néanmoins, ce passage placentaire des médicaments dépend aussi de leurs propriétés physico-chimiques et des modifications liées à la grossesse.

### 2.3.1. Passage placentaire selon les propriétés de la molécule

La diffusion passive est influencée par la molécule même. En effet, elle dépend à la fois de sa structure chimique, de sa masse moléculaire (seules les molécules de bas poids moléculaire passent la barrière placentaire), mais encore de la constance d'acidité de la molécule, c'est-à-dire le PH pour lequel la molécule est à 50% sous forme ionisée. Les formes ionisées et chargées ne passent pas la barrière par diffusion simple. Enfin, le transport passif varie selon l'hydrophilie ou la lipophilie de la molécule, sachant que seuls les médicaments lipophiles passent la barrière par diffusion passive. Dans tous les cas, ce sont les molécules libres, non liées aux protéines plasmatiques qui traversent la barrière.

Si nous prenons l'exemple des corticoïdes, on observe que la différence de structure d'une molécule à l'autre peut faire varier le passage trans placentaire.

En effet, la prednisone et la prednisolone passent peu la barrière placentaire et seront donc réservées au traitement d'une pathologie maternelle (lupus érythémateux disséminé, maladies inflammatoires digestives, asthme).

Au contraire, la dexaméthasone et la bétaméthasone traversent très bien la barrière placentaire, c'est pourquoi elles sont utilisées par exemple dans les traitements des pathologies fœtales comme dans le cadre de la prévention de la maladie des membranes hyalines. *{Corticothérapie anténatale : prévention de la maladie des membranes hyalines et des complications de la prématurité-1999}*

### 2.3.2. Facteurs influençant le transfert placentaire

De nombreux facteurs influencent le passage des médicaments, qui varie donc au cours de la grossesse en même temps que les variations physiologiques du placenta et de la femme enceinte.

Voici quelques exemples de facteurs à la fois maternels et fœtaux qui peuvent influencer le passage placentaire : l'épaisseur des membranes du placenta qui diminue au cours de la grossesse, la surface d'échange qui augmente progressivement, le flux sanguin qui augmente au cours de grossesse, le degré de liaison aux protéines plasmatiques maternelles qui est modifié, les modifications des substances par le métabolisme placentaire (synthèse, stockage, dégradation), l'hémodynamique placentaire par exemple modifiée par les contractions utérines ou la prise de médicaments vaso-constricteurs, l'affinité des molécules pour certains tissus, ou encore le débit sanguin placentaire.

## 3. Impact sur le plan fœtal

La prise de médicament au cours de la grossesse expose le fœtus à plusieurs niveaux de risque en fonction de son stade d'évolution. Nous pouvons distinguer trois grandes périodes de la fécondation à la naissance : la période péri-implantatoire, la période embryonnaire et la période fœtale. A ces périodes peut être rajoutée la période néonatale. Chacune d'entre elle présente un risque différent. *{The Developing Human book-2015/ Médicaments et grossesse-2007}*

### 3.1. Phase du développement embryonnaire et risques associés

#### 3.1.1. Phase peri-implantatoire

Cette phase, qui correspond à la première semaine après la conception, est celle où l'œuf subit des divisions cellulaires successives aboutissant à la formation d'un blastocyste à la fin de la première semaine. A 7 jours, l'implantation de l'œuf dans la cavité utérine débute. C'est au cours de cette période qu'a été démontrée la loi du

« tout ou rien ». En effet, en cas de lésions, soit le blastocyste meurt et la grossesse s'arrête, soit les cellules non atteintes réparent la lésion et la grossesse se poursuit sans séquelle. (FIGURE 6)

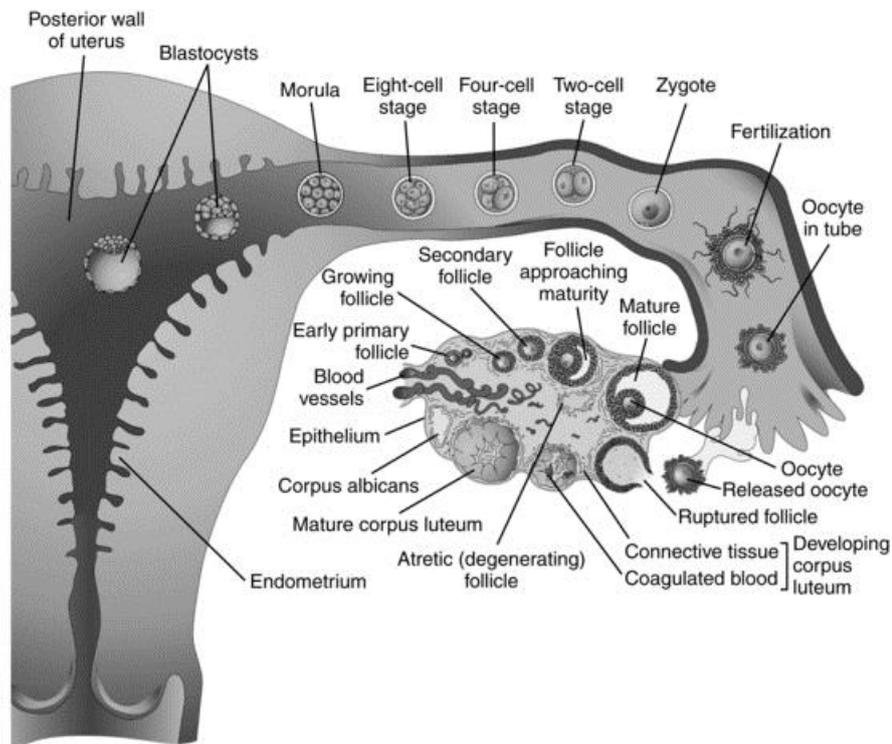


Figure 6 : Période critique du développement humain. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (6th ed). Philadelphia: Saunders, 1998.

### 3.1.2. Phase embryonnaire

L'organogenèse débute juste après l'implantation et se déroule jusqu'à la huitième semaine d'aménorrhée. Les mécanismes mis en jeu sont complexes, expliquant la grande vulnérabilité de chaque organe et de l'embryon durant cette période (FIGURE 7). La période embryonnaire est donc celle où le risque tératogène est maximal.

Le type de malformation dépend de l'organe touché et du moment de l'exposition.

Voici quelques exemples de malformations qui peuvent être rencontrées lors de la période embryonnaire : agénésie (anencéphalie, phocomélie), arrêt du développement (hypoplasie d'un organe), absence de fusion de deux structures,

défaut de migration d'un organe, persistance d'une structure provisoire, adhésion de deux structures voisines ou encore des troubles tissulaires (nécrose, dégénération).

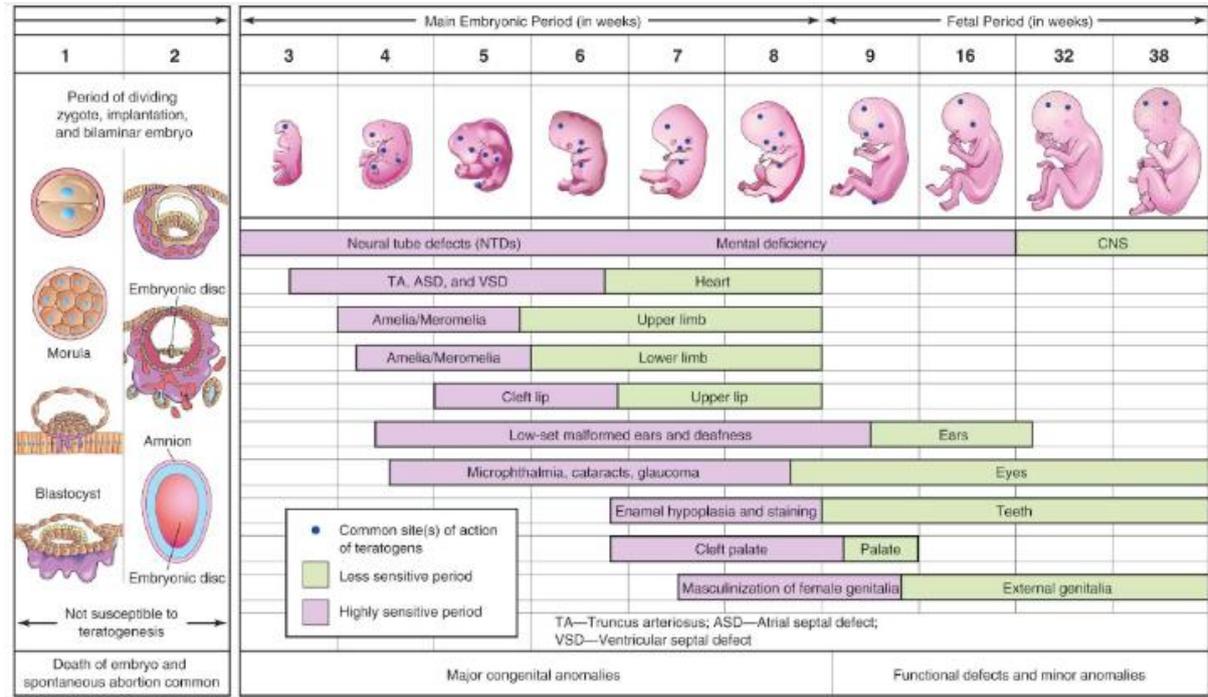


Figure 7 : Période critique du développement humain. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (6th ed). Philadelphia: Saunders, 1998.

### 3.1.3. Phase foétale

La période foétale commence à la fin du deuxième mois de grossesse et se poursuit jusqu'à la naissance. Cette phase est marquée par la croissance et la maturation histologique et enzymatique des organes en place. A noter que quelques organes poursuivent encore leur différenciation (système nerveux central, cervelet, appareil uro-génital) et sont susceptibles d'être affectés par un agent tératogène.

Durant cette période, les atteintes qui peuvent apparaître sont : une atteinte de la croissance, un défaut de maturation de certains organes, une destruction tissulaire ou encore des troubles fonctionnels plus tardifs.

### 3.1.4. Phase néonatale

Les médicaments pris juste avant l'accouchement peuvent entraîner, dans quelques cas, des effets chez l'enfant à naître. En effet, les capacités métaboliques et excrétrices du fœtus sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est deux à quatre fois plus longue chez lui que chez l'adulte. Il existe donc un risque dès la naissance et d'autant plus important que la dose maternelle est élevée.

Par exemple, un blocage des récepteurs bêta est possible chez les nouveau-nés dont la mère reçoit un bêtabloquant en fin de grossesse, ce qui peut conduire à une hypoglycémie et/ou une bradycardie néonatale. Un effet sédatif peut s'observer chez les nouveau-nés de la mère recevant une benzodiazépine.

### 3.2. Classement des médicaments ayant un risque embryo-fœtal

La liste des médicaments ayant un risque embryo-fœtal est disponible sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). De plus, depuis octobre 2017, suite à la publication d'un arrêté au Journal officiel du 11 mai 2017, il existe un pictogramme apposé sur le conditionnement extérieur des médicaments potentiellement tératogènes ou foetotoxiques afin que les patientes puissent être immédiatement et facilement averties des dangers encourus. Il en existe deux types : l'un est un triangle rouge contenant la silhouette d'une femme enceinte, accompagné de la mention "NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = DANGER" et du message "Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées) sauf en l'absence d'alternative thérapeutique". (FIGURE 8)

L'autre, est un cercle rouge contenant également la silhouette d'une femme enceinte, accompagné de la mention "NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT" et du message "Ne pas utiliser chez (mentionner les personnes concernées)". (FIGURE 8) *{Médicaments tératogènes ou foetotoxiques : des pictogrammes sur toutes les boîtes à partir de mi-octobre-2017}*



Figure 8 : Pictogrammes des boîtes de médicaments

### 3.2.1. Médicaments à risque tératogène

Le risque tératogène se traduit par la survenue d'une malformation en rapport avec l'exposition à un agent médicamenteux pendant la grossesse, il s'applique principalement à la période de l'organogénèse. On peut distinguer deux types de médicaments.

D'une part, les médicaments à risque tératogène élevé dont l'utilisation est formellement contre indiquée chez la femme enceinte. (TABLEAU 1)

D'autre part, les médicaments à risque tératogène certain mais faible, pour lesquels l'utilisation se fait selon l'appréciation du bénéfice maternel attendu par rapport au risque fœtal (TABLEAU 2). S'ajoute à cela des médicaments pour lesquels un risque tératogène semblent se confirmer mais pour lesquels les données actuelles divergent (TABLEAU 3).

Tableau 1. Médicaments tératogènes contre-indiqués en cours de grossesse

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1 <sup>er</sup> trimestre
<b>Isotrétinoïne (Roaccutane® et génériques)</b>	Risque malformatif ± 25 % pour l'isotrétinoïne orale. Malformations du système nerveux central, oreille externe, cœur et thymus.	Respect des indications et du programme de prévention de la grossesse. Contraception et βHCG un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et un mois après l'arrêt du traitement. Si une grossesse est conçue pendant le traitement ou le mois qui suit l'arrêt : évaluation au cas par cas avec un service spécialisé.
<b>Acitrétine (Soriatane®)</b>	Risque non chiffré. Malformations prédominant au niveau du squelette. Rétinoïde de synthèse tératogène chez plusieurs espèces animales.	Respect des indications et des précautions d'emploi. Contraception et βHCG un mois avant le début du traitement, poursuivie pendant toute la durée du traitement et pendant 2 ans après l'arrêt du traitement. Si une grossesse est conçue pendant le traitement ou les 2 ans qui suivent l'arrêt : évaluation au cas par cas avec un service spécialisé.
<b>Méthotrexate (Novatrex®...)</b>	Risque non chiffré. Atteintes craniofaciales et squelettiques, avec retard de croissance.	Contraception pendant le traitement. En cas d'exposition en début de grossesse et si la grossesse est poursuivie, surveillance échographique : crâne, face, membres et croissance fœtale.

Tableau 1: Médicaments tératogènes contre-indiqués en cours de grossesse. Médicaments et grossesse-2007.

Tableau 2. Médicaments utilisables en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1 <sup>er</sup> trimestre
<b>Acide valproïque (Dépakine<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup>, Dépamide<sup>®</sup>...)</b>	Risque malformatif : 10 à 15 %. Anomalies morphologiques : spina bifida environ 2 % des cas (soit 40 fois plus que dans la population générale) ; anomalies cardiaques ; dysmorphie faciale ; craniosténoses ; malformations des membres ; atteintes rénales et hypospadias. Anomalies fonctionnelles post-natales : diminution du QI verbal sans diminution du QI global (augmentation des recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire).	Contraception efficace pendant le traitement. En cas de désir de grossesse : envisager un autre traitement. En cas d'exposition pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse, diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique), le cœur (échographie cardiaque foetale), les membres, les reins, le crâne et la face.
<b>Carbamazépine (Tégréto<sup>®</sup>)</b>	Risque malformatif : doublement du risque de base, donc environ 6 %. Principalement anomalies de fermeture du tube neural (AFTN : spina bifida, myéloméningocèle...) et malformations cardiaques.	En prévision d'une grossesse, bien que non évaluée dans cette situation, la prévention de la survenue d'AFTN par 5 mg/j d'acide folique est proposée (1 mois avant et 2 mois après la conception). En cas d'exposition en début de grossesse : diagnostic prénatal orienté sur le tube neural (même si prise d'acide folique) et le cœur.
<b>Phénytoïne (Dihydan<sup>®</sup>...), phénobarbital (Gardenal<sup>®</sup>...)</b>	Risque malformatif : doublement du risque de base (3 % dans la population générale) donc environ 6 %. Atteintes principales : fentes faciales, cardiopathies, hypospadias.	En prévision d'une grossesse, bien que non évaluée dans cette situation, la prévention de la survenue des malformations par 5 mg/j d'acide folique est proposée (1 mois avant et 2 mois après la conception). En cas d'exposition en début de grossesse : diagnostic prénatal orienté principalement sur la face, le cœur, les OGE (hypospadias).
<b>Lithium (Téralithe<sup>®</sup>, Neuroolithum<sup>®</sup>...)</b>	Malformations cardiaques. Risque difficile à chiffrer, mais ≤ 7 % (fréquence des malformations cardiaques dans la population générale : 0,5 à 1 %). Sur-représentation des anomalies d'Ebstein.	En cas d'exposition pendant la mise en place du cœur (de J 21 à J 56 post-conception) : échographie cardiaque foetale réalisée par un spécialiste à partir de 22-24 SA.
<b>Anticoagulants oraux = antivitamin K (warfarine : Coumadine<sup>®</sup>, acénocoumarol : Sintrom<sup>®</sup>, fluindione : Préviscan<sup>®</sup>)</b>	Exposition pendant le 1 <sup>er</sup> trimestre : Risque de « Fetal warfarin syndrome » : 4 à 7 %. Dysmorphie faciale (os propres du nez hypoplasiques ou absents), hypoplasie des dernières phalanges des mains et des pieds, calcifications osseuses. Parfois atrésie des choanes, hypoplasie de corps vertébraux. Période à risque : entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée. Exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : Anomalies cérébrales dans environ 2 % des cas : hydrocéphalies, microcéphalies, atrophie optique.	En cas d'exposition pendant la période de risque de « fetal warfarin syndrome » : échographie du massif facial (os propres du nez) et du squelette. En cas d'exposition au-delà de 9 semaines d'aménorrhée : surveillance échographique du cerveau, voire IRM cérébrale foetale. Dès le diagnostic de grossesse, relais par héparine pendant toute la grossesse si l'efficacité est comparable.
<b>Carbimazole (Néomercazole<sup>®</sup>)</b>	Risque non chiffré mais a priori faible. Plusieurs cas d'enfants/foetus malformés : aplasies circonscrites du cuir chevelu (aplasia cutis), atrésies des choanes, atrésie de l'oesophage avec fistule oesotrachéale, dysmorphies faciales, anomalies de la paroi abdominale (omphalocèles, gastroschisis), absence ou hypoplasie des mamelons.	En cas de désir de grossesse : envisager de traiter par propylthiouracile (PTU) En cas d'exposition au cours du 1 <sup>er</sup> trimestre : surveillance échographique de la face, de l'appareil digestif, de la paroi abdominale et de la thyroïde du foetus. Relais par propylthiouracile (PTU) dès que possible, en surveillant la thyroïde foetale.

Tableau 2 : Médicaments utilisables en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes. Médicaments et grossesse-2007.

Tableau 3. Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné

Médicament	Risque tératogène	Conduite à tenir en cas d'exposition au 1 <sup>er</sup> trimestre
<b>Misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>...)</b>	Risque non chiffré. Paralysie des 6 <sup>e</sup> et 7 <sup>e</sup> paires crâniennes (syndrome de Moebius), malformations des membres, quelques hydrocéphalies. Période à risque : 1 <sup>er</sup> trimestre sans précision.	Surveillance de la face (déglutition, mouvements oculaires, mimique), des membres et du SNC.
<b>Mycophénolate mofétil (Cellcept<sup>®</sup>)</b>	Risque non chiffré. Malformations prédominant au niveau de l'oreille (microtie, anotie, conduits auditifs absents ou borgnes), accompagnées de diverses atteintes moins fréquentes (fentes labio-narinaires et/ou palatines, cardiopathies...) Période à risque : 1 <sup>er</sup> trimestre sans précision.	Surveillance des appareils cibles. Contraception poursuivie pendant toute la durée du traitement.

Tableau 3 : Médicaments pour lesquels un effet tératogène est soupçonné. Médicaments et grossesse-2007

### 3.2.2. Médicaments à risque fœtal et/ou néonatal

Le risque toxique fœtal correspond à la survenue de pathologies fœtales ou néonatales par l'action d'un médicament sur la maturation des organes et la différenciation histologique. La gravité des effets est variable. Ces traitements n'impliquent pas une contre-indication absolue à la prescription chez la femme enceinte, sauf pour les AINS et IEC (TABLEAU 4), mais doivent faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque ainsi que d'une surveillance particulière (TABLEAU 5).

Tableau 4. Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet foeto-toxique

Médicaments	Risque fœtal et/ou néonatal	Conduite à tenir
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris à faible posologie. Aspirine à dose supérieure ou égale à 500 mg par jour. Inhibiteurs de la COX2 (Celebrex®...)</b>	Toxicité de classe liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales et néonatales. Effets plus marqués à partir de 24 SA : 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale, transitoire ou définitive, pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i> . Des atteintes rénales fœtales réversibles à l'arrêt du médicament peuvent survenir avant 24 semaines d'aménorrhée en particulier lors de traitements prolongés. 2. Constriction <i>in utero</i> (partielle ou totale) du canal artériel pouvant entraîner une mort fœtale <i>in utero</i> , une insuffisance cardiaque droite et/ou une hypertension artérielle pulmonaire parfois mortelles chez le nouveau-né. Ces atteintes peuvent apparaître lors de prises très brèves (1 jour), à posologie usuelle, ce d'autant que la prise est proche du terme.	<b>Contre-indication formelle à partir de 24 semaines d'aménorrhée</b> (début du 6 <sup>e</sup> mois). Éviter les prises prolongées avant 24 semaines d'aménorrhée. En cas de prise par mégarde après 24 SA, pendant au moins la durée de la présence de la molécule dans le sang de la mère (5 demi-vies pour une élimination complète) : surveillance de la vitalité fœtale et visualisation échodoppler de la fonction cardiaque et du canal artériel du fœtus. Attention à l'automédication.
<b>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</b>	Toxicité commune à ces 2 groupes de médicaments : 1. Insuffisance rénale fœtale (oligoamnios, anamnios) et/ou néonatale transitoire ou définitive, morts fœtales <i>in utero</i> , morts néonatales précoces. 2. Quelques cas de retard d'ossification des os du crâne.	<b>Contre-indication formelle aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres.</b> Découverte d'une grossesse chez une femme traitée : relais le plus tôt possible par un autre antihypertenseur, surveillance du liquide amniotique.

Tableau 4: Médicaments contre-indiqués en fin de grossesse en raison d'un effet foeto-toxique. Médicaments et grossesse-2007

Tableau 5. Médicaments utilisables pendant la grossesse, mais dont les risques fœtaux et/ou néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance

Médicaments	Risques fœtaux et/ou néonataux	Conduite à tenir
<b>Antituberculeux inducteur enzymatique : Rifampicine (Rifadine®...)</b>	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K.	Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologie d'enfant à risque hémorragique majoré).
<b>Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques :</b> Phénobarbital (Gardénal®) Primidone (Mysoline®) Phénytoïne (Dihydant®) Carbamazépine (Tégréto®) Oxcarbazépine (Trileptal®)	Syndrome hémorragique précoce du nouveau-né par déficit en vitamine K. Pour phénobarbital et primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et parfois syndrome de sevrage chez le nouveau-né.	Pendant les 15 derniers jours de grossesse : Vitamine K1 à la mère (10 à 20 mg/j par voie orale). À la naissance : Vitamine K1 au nouveau-né (posologie enfant à risque hémorragique majoré).
<b>Anti-thyroïdien de synthèse : Propylthiouracile : PTU</b>	Hypothyroïdie fœtale ou néonatale, rarement goitre.	Posologie maternelle la plus faible possible. Surveillance échographique de la thyroïde fœtale. Bilan thyroïdien néonatal.
<b>Bêta bloquants par voie générale :</b> Propranolol (Avlocardyl®...) Labétalol (Trandate®) Aténolol (Ténormine®...) Métoprolol (Seloken®...) <b>Et aussi par voie locale oculaire :</b> Timolol (Timoptol®...)	Persistance possible du bêta-blocage plusieurs jours après la naissance, le plus souvent sans conséquence clinique grave pour le nouveau-né : hypoglycémie, bradycardie. Très rares insuffisances cardiaques aiguës par inadaptation du cœur à l'effort lors de la naissance. (facteurs de risque mal connus : accouchement difficile, souffrance fœtale aiguë associée...).	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et la surveillance du nouveau-né.
<b>Antidépresseurs :</b> Tricycliques : clomipramine (Anafranil®...), Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) : fluoxétine (Prozac®...), sertraline (Zoloft®...) Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : venlafaxine (Effexor®).	Trémulations, hyperexcitabilité et troubles respiratoires possibles dès la naissance et dans les jours qui suivent. En plus pour les tricycliques : distension abdominale éventuelle si les molécules ont des propriétés atropiniques.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.
<b>Neuroleptiques :</b> Phénothiazines : chlorpromazine (Largactil®) ... Butyrophénones : halopéridol (Haldol®) ...	Syndrome extrapyramidal néonatal en particulier si fortes doses maternelles. En plus pour les phénothiazines à fortes doses : signes d'imprégnation atropiniques (hypertonie, trémulations, distension abdominale), qui peuvent être majorés par la co-prescription de correcteurs antiparkinsoniens.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.
<b>Benzodiazépines :</b> Longue demi-vie : clorazépatate (Tranxène®), diazépam (Valium®...). Demi-vie intermédiaire : oxazépatam (Séresta®).	Hypotonie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale sont possibles. À fortes doses : pauses respiratoires. Syndrome de sevrage rare.	Tenir informée du traitement maternel l'équipe qui prend en charge la naissance, pour lui permettre d'adapter l'accueil et éventuellement la surveillance du nouveau-né.

Tableau 5 : Médicaments utilisables pendant la grossesse mais dont les risques fœtaux et néonataux nécessitent une prévention et/ou une surveillance. Médicaments et grossesse-2007

Ainsi, on comprend mieux l'importance de la recherche clinique chez la femme enceinte, afin d'évaluer ce risque embryo-fœtal. Le but est de pouvoir proposer des listes, comme celles ci-dessus, plus précises quant aux médicaments qui peuvent ou non être utilisés pendant la grossesse. Ceci se fait dans l'idée d'assurer le plus possible la sécurité de la mère et celle de son futur enfant.

# PARTIE B : « ORPHELINAT THERAPEUTIQUE », RESULTAT DE LA COMPLEXITE DE LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

## **1. Nécessité des essais cliniques en obstétrique**

Il arrive que dans le cadre de certaines pathologies, la prise de médicaments chez la femme enceinte soit inévitable.

Par exemple, nous pouvons décrire quatre situations pathologiques pendant la grossesse nécessitant un traitement.

Les premières sont les pathologies exclusivement fœtales, que nous n'aborderons pas dans ce travail, étant donné qu'elles relèvent plutôt de la pédiatrie. Ensuite, nous avons les pathologies gravidiques pures, pour lesquelles il n'y a pas d'indication en dehors de la grossesse. Ce sont par exemple les cas de menace d'accouchement prématuré (MAP), de rupture prématurée de membranes (RPM) ou encore d'allo immunisation rhesus-D foeto maternelle. Puis nous trouvons les pathologies gravidiques pour lesquelles le médicament est déjà validé chez l'homme et semble être tout aussi bénéfique pour la femme enceinte et son fœtus, c'est par exemple le cas des traitements dans le syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA). Enfin, les pathologies chroniques diverses préexistantes à la grossesse telles que l'épilepsie, les diabètes de type 1 ou de type 2, la dépression, les infections herpétiques génitales ou encore l'asthme.

*{Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte-2003/ Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences-2002}*

### **1.1 Pathologie gravidique pure : cas des MAP**

La MAP, qui se caractérise par l'association de modifications cervicales et de contractions utérines, peut survenir entre la 22 et 37 semaine d'aménorrhée (SA).

*{Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences-2002}* C'est une des principales

causes d'hospitalisation pendant la grossesse, pouvant conduire, en l'absence ou malgré une prise en charge, à un accouchement prématuré. Sur une population de 239 femmes présentant une menace d'accouchement prématuré, Hueston et al montrent que 33 % ont accouché prématurément (dont 67 % après 33 SA). *{Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions-1998}* L'accouchement prématuré peut être spontané ou provoqué à la suite d'une décision médicale.

Les causes sont multiples. Elles peuvent être obstétricales (grossesses multiples, malformations utérines congénitales ou acquises, incompetence cervico-ischémique, anomalie placentaire), médicales (diabète, infection) ou liées à des facteurs indirects tels que facteurs socio-économiques (précarité, travail pénible) ou psychologiques (grossesse illégitime). Notons que souvent, aucune cause particulière n'est identifiée.

La stratégie thérapeutique face au MAP est dépendante de sa gravité (modéré, moyenne ou sévère) et du terme de la grossesse (<28 SA : prématuré extrême, >28 SA et < 32 SA : grande prématurité, > 32 SA à 37 SA : prématurité moyenne). *{Naissances prématurées OMS-2016}*

De façon générale, la prise en charge est la suivante :

Dans un premier temps, une tocolyse, dont le but est de bloquer les contractions utérines. Pour cela il existe deux protocoles possibles : la Nifédipine ou l'Atosiban.

Le protocole Nifédipine (ADALATE®) est une prescription hors AMM mais recommandée par CNGOF 2016. La Nifédipine est un inhibiteur des canaux calciques de type II, ayant un effet relaxant sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, de l'utérus, de la vessie.

Son administration est par voie orale et la durée totale du traitement est 48 heures. *{Menace d'Accouchement Prématuré : prise en charge-Réseau Périnatal des 2 Savoie-2017}*

Le protocole Atosiban (TRACTOCILE®) lui est un antagoniste de l'ocytocine naturelle. Contrairement à la Nifédipine, son administration est intra-veineuse.

*{Menace d'Accouchement Prématuré : prise en charge-Réseau Périnatal des 2 Savoie-2017}*

Qu'il s'agisse du protocole Nifédipine ou du protocole Atosiban, ils sont contre indiqués en cas de chorioamniotite, de suspicion d'hématome rétro-placentaire, ou si le fœtus présente un rythme cardiaque pathologique.

Puis, une corticothérapie en prévention des complications de la prématurité par administration anténatale de corticoïdes est proposée. «L'administration d'une cure unique de corticoïdes anténatals avant 34 SA est associée en période néonatale à une réduction significative des maladies des membranes hyalines, des hémorragies intraventriculaires, des entérocolites ulcéro-nécrosantes et des décès, et possiblement à long terme à une réduction des paralysies cérébrales, et à une augmentation des scores de développement psychomoteur et de la survie sans séquelle ». {Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes)-2016} Cette cure s'adresse à toutes les patientes dont le terme est compris entre 25 et 34 SA. La molécule utilisée est la Bétaméthasone (CELESTENE®), la cure comprend 2 injections de 12 mg par voie IM à 24 heures d'intervalle. Il n'y a pas de contre-indication absolue sauf devant un tableau de chorioamniotite clinique. {Menace d'Accouchement Prématuro : prise en charge-Réseau Périnatal des 2 Savoie-2017} Notons que la deuxième injection est actuellement remise en question dans une étude nationale en cours. Le titre de cette étude est le suivant : étude Betadose : « Réduction des doses anténatales de betamethasone donnée pour prévenir les complications néonatales de la grande prématurité : essai randomisé multicentrique en double aveugle contrôlé contre placebo de non infériorité ». {Clinicaltrials.gov}

S'ajoute à cela des méthodes mécaniques, comme le cerclage du col utérin ou la mise en place d'un pessaire.

## 1.2 Pathologie gravidique : cas du SIDA

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'humain et responsable du SIDA. Le SIDA n'est pas une contre-indication à la grossesse, cependant c'est une grossesse à risque qui doit donc être suivie de près par une équipe médicale pluridisciplinaire. Selon les cas, les couples, pour procréer, peuvent avoir soit des rapports sexuels sans préservatifs (deux partenaires infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral et autres infections), soit réaliser des auto-inséminations à domicile ou avoir recours à la procréation médicale assistée (cas où seul l'un des deux partenaires est infecté). Lorsque l'insémination se fait à domicile,

on introduit une quantité de sperme dans le vagin à l'aide d'une seringue ou d'un compte-gouttes oculaire. Certaines femmes utilisent le sperme de leur partenaire, alors que d'autres ont recours aux services d'une banque de sperme. L'insémination médicalement assistée consiste à insérer le sperme directement dans l'utérus (insémination intra-utérine), ce qui peut augmenter les chances de succès. Certains médecins recommandent au préalable une technique appelée lavage du sperme. *{Livret grossesse et VIH-2009}*

En France, environ 2 pour 1000 femmes enceintes sont infectées par le VIH, soit 1500 naissances par an. *{Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français-2013}*

Cela représente un nombre non négligeable de grossesses, ce qui confirme l'importance d'un traitement ayant le moins de risque possible pour le fœtus.

Ainsi, il est préconisé de ne pas utiliser l'Efavirenz, au 1<sup>er</sup> trimestre à cause de son risque tératogène connu, ni la Névirapine, en raison d'un risque d'hypersensibilité et enfin, de ne pas utiliser de nouvelles molécules dont on ne connaît pas encore la tératogénicité.

A ce jour, le traitement recommandé est l'association de deux inhibiteurs de la reverse transcriptase (INTI) avec un inhibiteur de protéase (IP). Les associations recommandées pour une femme non encore traitée au moment de la découverte de la grossesse sont présentées sur la FIGURE 9. Les autres antirétroviraux ne sont pas conseillés en première intention, mais peuvent être nécessaires pour des raisons de résistance ou de tolérance. *{Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français-2013}*

## Femme enceinte VIH+ pas encore traitée

2 NUC		
<b>Zidovudine + Lamivudine</b> Traitement classique, expérience et recul considérables Toxicité mitochondriale	<b>Ténofovir + Emtricitabine</b> Association privilégiée hors grossesse Moins de tox mitochondriale Effets à long terme d'exposition fœtale mal étudiés	<b>Abacavir + Lamivudine</b> HLA-B*5701 avant prescription d'Abacavir Effets indésirables chez le fœtus et l'enfant à long terme encore mal étudiés
+ 1 IP « boosté » par ritonavir		
<b>Lopinavir</b> Plus grande expérience et recul parmi les IP	<b>Atazanavir</b> Envisagée dans l'AMM	<b>Darunavir</b> Moins de données grossesse Bonne tolérance hors grossesse

- Alternative : 2INTI + efavirenz à partir du 2e trimestre (mais très peu de données)
- Contre-indications :
  - efavirenz au premier trimestre (tératogénicité, données récentes)
  - Initiation de nevirapine pendant la grossesse (risque insuffisance hépatocellulaire)
- Données insuffisantes pour les autres molécules

**Paradoxe** : médicaments recommandés pour lesquels le risque de toxicité est connu (mais bénéfique/risque favorable), car on manque de recul sur les médicaments plus récents

### Désir d'enfant et grossesse

Laurent Mandelbrot et le groupe d'experts

PRISE EN CHARGE  
MÉDICALE DES PERSONNES  
VIVANT AVEC LE VIH  
RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
RAPPORT 2013  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Figure 9 : Recommandations pour la femme enceinte VIH + non encore traitée. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français-2013

Dans le cas où la patiente est déjà traitée, lorsque le traitement est efficace et bien toléré, il n'est pas nécessaire de le modifier si celui-ci fait partie des associations ci-dessus (FIGURE 9). Dans le cas contraire, la molécule doit être changée le plus tôt possible au cours de la grossesse, en particulier pour l'Efavirenz.

### 1.3 Pathologie préexistante à la grossesse : cas de l'épilepsie

Le cas du traitement de l'épilepsie pendant la grossesse est un sujet particulièrement d'actualité à ce jour pour les spécialités à base d'Acide Valproïque (Dépakine® et dérivés).

En effet, le 20 avril 2017, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ont publié les résultats du deuxième volet du

programme d'études pharmaco-épidémiologiques basé sur les données du système national inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) au sujet de l'exposition au valproate et des autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires au cours de la grossesse. Le résultat est le suivant : « Le nombre total d'enfants exposés *in utero* au valproate, atteints d'au moins une malformation congénitale majeure, a été estimé à partir de ces résultats. Sur l'ensemble de la période depuis sa commercialisation (1967-2016), le nombre total est estimé entre 2 150 (fourchette basse) et 4 100 (fourchette haute) ». *{Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires-Communiqué ANSM-20/04/2017}*

En août 2016, un premier travail pharmaco-épidémiologique à partir des bases de données de l'Assurance-maladie avait chiffré à 14 400 le nombre de femmes enceintes exposées au Valproate entre 2007 et 2014.

Ce communiqué soulève un vrai problème de santé publique quand on sait qu'en France, 100 000 femmes en âge d'être mères sont épileptiques. *{Epilepsie et grossesse-2010}*

C'est suite à cette affaire que le gouvernement a mis en place, entre autre, un pictogramme indiquant le danger de l'utilisation de médicaments contenant de l'Acide Valproïque pendant la grossesse. *{Contenu publié sous le Gouvernement Valls III du 11 Février 2016 au 06 Décembre 2016}* Voir partie A,3,3.2.

Lors d'une grossesse chez une femme épileptique, la conduite à tenir est donc la suivante : toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous Acide Valproïque et l'utilisation de ce dernier ne sera envisagée qu'en dernier recours et à la plus faible posologie possible. *{Antiépileptiques et grossesse-le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes-CRAT}* Il existe d'ailleurs maintenant une mise en garde d'emploi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) (FIGURE 11).

Notons que les nouvelles conditions de prescription et de délivrance imposent, en cas de prescription de Valproate à une jeune fille ou une femme en âge de procréer, la présentation d'un formulaire d'accord de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste datant de moins d'un an. Une enquête menée entre avril et juillet 2017 auprès de 249 pharmacies (sur 1837 sollicitées) met en évidence un respect minoritaire des conditions de prescription et de délivrance, lequel n'est constaté que dans 47 % des

délivrances. {*Délivrance du valproate aux femmes : des précautions insuffisamment respectées- JIM 25/10/2017*}

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ↵

##### Mises en garde spéciales

###### Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAKINE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (voir rubrique 4.6).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Figure 10 : RCP Depakine

Les traitements recommandés à ce jour sont les suivants : l'anticonvulsivant qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour est la lamotrigine (Lamictal®) (données très nombreuses et rassurantes sur l'aspect malformatif et le développement psychomoteur jusqu'à 7.5 ans).

Puis, viennent ensuite : le lévétiracétam (Keppra®) (moins d'expérience clinique mais rassurante sur l'aspect malformatif et psychomoteur), la phénytoïne (Di-Hydan®) (risque malformatif écarté, marge thérapeutique étroite: surveillance), l'oxcarbazépine (Trileptal®) (expérience clinique nombreuse et rassurante sur le plan malformatif, pas de données sur le développement psychomoteur).

D'autres anticonvulsivants peuvent être prescrits en cours de grossesse, mais sont à proposer après la lamotrigine ; ce sont : le lévétiracétam, la phénytoïne et

l'oxcarbazépine : la gabapentine (Neurontin®) (pas de données sur le développement psychomoteur), la prégabaline (Lyrica®), la carbamazépine (Tégrétol®) (risque malformatif faible). *{Antiépileptiques et grossesse-le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes -CRAT}*

En résumé, l'épilepsie n'est pas une contre-indication à la grossesse, cependant il n'existe pas de données cliniques pour les antiépileptiques et leur recommandations se fait par « expérience ». Il est donc important de rester prudent. C'est pourquoi, quel que soit le traitement utilisé, il faut toujours au préalable : peser le bénéfice-risque attendu pour la patiente, déterminer les posologies minimales efficaces, privilégier si possible les monothérapies, et avoir recours à une surveillance échographique accrue pendant la grossesse.

## **2. Limites des méthodes d'évaluation des risques médicamenteux**

L'analyse d'un risque médicamenteux (malformatif, foetal ou néonatal) repose sur l'analyse de diverses données : pharmacologie de la molécule (pharmacocinétique, effets indésirables...), données de sécurité préclinique (toxicologie de la reproduction), ou des grossesses exposées (études épidémiologiques, séries de patientes exposées, cas isolés de malformation ou d'effet néonatal). *{Médicaments et grossesse-2007/ The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety-2017/ Site internet EFEMERIS / Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte-2003}*

### **2.1. Etudes animales**

Généralement, les études animales sont réalisées sur au moins deux espèces animales différentes, sur lesquelles différentes doses sont testées pendant la période d'organogenèse.

Cependant, ces études sont peu informatives dans le sens où un effet nocif chez l'animal n'est pas toujours prédictif de la situation chez l'homme. Cela a par exemple été le cas de la Thalidomide.

La Thalidomide a été synthétisée par la firme Ciba en 1953. A l'époque, les tests sur les animaux pour son indication sur le sommeil n'avaient montré aucune toxicité particulière. Elle a ensuite été largement utilisée pour son action anti-nauséuse chez la femme-enceinte dans 48 pays sauf les Etats-Unis (refus de la FDA) et la France (lenteur de la procédure pour le visa). Malheureusement, il en a suivi une explosion de l'incidence de la phocomélie avec près de 15 000 enfants atteints de malformation. *{Les bébés du thalidomide-2011}*

Aujourd'hui, même si la conduite des essais précliniques s'est beaucoup améliorée, les études animales restent insuffisantes et peu fiables pour prédire un risque chez la femme enceinte.

## 2.2. Cas isolés et séries de cas

Les cas isolés de malformation foetale sont difficiles à interpréter. En effet, lorsqu'un médicament est pris par beaucoup de femmes enceintes, et qu'il y a quelques rapports de cas de malformation, la valeur informative est limitée car le taux de malformations spontanés est d'environ 4%. Il faut donc beaucoup de patients pour avoir un résultat significatif.

Cependant, cette méthodologie est intéressante et peut être utilisée lorsqu'un médicament est associé à un taux de malformation élevé (ex: isotrétinoïne) ou lorsqu'un médicament provoque des malformations reproductibles (ex: thalidomide).

Cette méthode a donc ses limites lorsqu'il s'agit seulement de quelques cas isolés et elle nécessite d'être complétée par des études épidémiologiques.

## 2.3. Etudes épidémiologiques

A ce jour, la plupart des agents tératogènes pour l'espèce humaine ont pourtant été mis en évidence grâce à des cas isolés qui ont ensuite été validés par des études épidémiologiques conduites ultérieurement.

Ces études ont pour objectif d'évaluer si les femmes qui ont pris un certain médicament spécifique pendant la grossesse ont une incidence d'avoir des enfants malformés supérieures aux femmes n'ayant pas pris ce médicament.

Les données de la base EFEMERIS ont permis la réalisation de plusieurs études épidémiologiques comme par exemple l'étude des effets de l'utilisation de la paroxétine pendant la grossesse. Cette analyse a montré que l'utilisation de ce médicament augmentait la prévalence de malformations cardiaques chez les nouveaux nés. *{Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication-2012}* L'analyse des effets de l'exposition pré natale aux psychotropes pendant la grossesse a montré que cette exposition est associée à une augmentation du risque d'un développement moteur anormal à 9 mois (OR = 1.3 [1.1-2.2]) et un développement moteur et mental anormaux à 24 mois (OR = 4.8 [2.1-11.0] and OR = 2.3 [1.05-4.9]). Ce risque a été observé sur des enfants nés de femmes ayant été exposées à des antileptiques, neuroleptique et antidépresseurs pendant la grossesse. *{Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database-2016}* Nous pouvons citer une autre étude qui décrit les prescriptions de médicaments pour l'asthme pris pendant et avant la grossesse, qui montre que la prescription de médicaments pour l'asthme varie pendant la grossesse, avec une augmentation des corticoïdes inhalés. Reste à évaluer les impacts de ces changements sur le fœtus et le nouveau-né. *{Médicaments de l'asthme chez la femme enceinte : étude au sein de la cohorte EFEMERIS-2015}*

Bien que indispensables pour une évaluation globale et à long terme du risque médicamenteux, ces études n'interviennent qu'après la commercialisation et ne permettent pas d'évaluer le risque d'un médicament chez la femme enceinte avant sa première utilisation. Les études cliniques avant la commercialisation sont donc essentielles.

### **3. Cadre réglementaire et questions éthiques des essais cliniques chez la femme enceinte**

La recherche clinique chez la femme enceinte ne peut se concevoir en dehors du cadre strict de la loi.

Au cours du temps, l'adaptation du cadre juridique constitue un progrès majeur afin de garantir la qualité scientifique des essais cliniques et la protection des personnes, notamment des femmes enceintes. Cependant, le respect de ces principes éthiques

et de ces règles se heurte à toute une série de difficultés, particulièrement dans le cas de cette population particulière.

### 3.1. Législation relative à la femme enceinte

#### 3.1.1. Textes historiques

##### 3.1.1.1. Code de Nuremberg (1947)

C'est en 1945, à la fin de la Seconde Guerre Mondiale que fut révélé au monde entier la nature des actes commis sous le nazisme, actes qualifiés de « crimes contre l'Humanité ». Des médecins nazis pratiquaient en effet des essais sur des êtres humains, y compris sur des femmes enceintes.

Il a fallu attendre le procès historique dit « Procès des médecins de Nuremberg » pour que les juges se rendent compte du vide juridique qui entourait à l'époque les expérimentations sur l'homme. L'identification de quelques principes éthiques a donné lieu à la rédaction de textes déclaratoires appelés à servir de modèles aux Etats pour élaborer un cadre juridique, notamment un dispositif pénal. C'est ainsi que le code de Nuremberg a été élaboré, posant les bases de l'éthique des pratiques expérimentales.

Ce premier encadrement des expérimentations sur l'homme a ainsi vocation à devenir la référence à l'échelle planétaire.

Mais ce texte ne mentionne pas le cas des femmes enceintes. Il faudra attendre une quinzaine d'années pour que la déclaration d'Helsinki introduise le terme de « populations vulnérables ».

##### 3.1.1.2. Déclaration d'Helsinki (1964)

Suite au Code de Nuremberg, il a été nécessaire de mettre en place des textes définissant clairement les bases éthiques des essais cliniques. L'idée a donc été transmise au Comité d'éthique médicale de l'Association Médicale Mondiale (formé en 1947, afin de guider les médecins du monde entier dans leurs projets de

recherche impliquant les êtres humains), c'est ainsi que fut adoptée en 1964 cette déclaration.

La déclaration d'Helsinki est un texte qui évolue avec la recherche ; elle a été révisée à neuf reprises avant d'aboutir à la version actuelle en vigueur : 2013.

C'est au cours de ses nombreuses révisions qu'est apparu le terme de « populations vulnérables ».

En effet, dans l'introduction, point 9 de la version de 2008, on peut voir écrit :

« 9. La recherche médicale est soumise à des normes éthiques qui promeuvent le respect de tous les êtres humains et qui protègent leur santé et leurs droits. Certaines populations faisant l'objet de recherches sont particulièrement vulnérables et ont besoin d'une protection spéciale. Celles-ci incluent les personnes qui, d'elles-mêmes, ne sont pas en mesure de donner ou de refuser leur consentement et celles qui peuvent être vulnérables à la coercition ou à des influences indues. »

De même, dans la partie B : PRINCIPES APPLICABLES A TOUS LES TYPES DE RECHERCHE MEDICALE, point 17 :

« 17. La recherche médicale impliquant une population ou une communauté défavorisée ou vulnérable se justifie uniquement si la recherche répond aux besoins et priorités sanitaires de cette population ou communauté et si, selon toute vraisemblance, les résultats de la recherche seront bénéfiques à cette population ou communauté. »

### 3.1.2. Cadre législatif actuel en France

#### 3.1.2.1. Loi Huriet Serusclat (1988)

En 1964, la déclaration d'Helsinki introduit le cadre éthique dans la recherche au niveau international. Elle a inspiré le législateur français : la France a été le premier pays à se doter d'un dispositif spécifique, avec la loi du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Cette loi

impose un cadre juridique et définit le rôle de chaque acteur dans la recherche clinique.

Dans l'article L. 1121-4., le cas de la femme enceinte apparaît clairement : « Art. L. 1121-4. - Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ou celle de leur enfant, si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement et si elles ne peuvent être réalisées autrement.». *{Article L. 1121-4 Loi Huriet Serusclat 1988-Legifrance}*

Cette loi a aussi créé des comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CCPPRB). Ces CCPPRB donnent des avis sur une recherche : « favorable », « favorable sous réserve » ou « défavorable ». *{Loi Huriet Serusclat 1988-Legifrance}* Ces CCPPRB vont devenir essentiels afin d'assurer la qualité des essais cliniques et protéger les participants. Dans le cadre de la recherche clinique chez la femme enceinte, ces comités vont avoir un rôle très important. La loi de 1988 sera modifiée, et, sur certains points, simplifiée en 2004, mais elle demeurera un tournant essentiel dans l'histoire du développement des essais cliniques en France à la fin du XXe siècle. *{L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988-INSERM}*

### **3.1.2.2. Loi de Santé Publique (2004)**

La loi Huriet Serusclat de 1988 a été profondément modifiée avec la transposition en droit français de la directive européenne de 2001 relative aux essais cliniques réalisée par la loi du 9 août 2004. Alors que la loi Huriet différenciait les recherches avec ou sans intérêt pour le patient, la loi de santé publique se base quant à elle sur la question du rapport bénéfice / risque.

La réglementation de la recherche clinique chez la femme enceinte a donc été modifiée en ce sens. L'article L. 1121-5 est ainsi rédigé :

« Art. L. 1121-5. - Les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour elles-mêmes ou pour l'enfant est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;

- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres femmes se trouvant dans la même situation ou pour leur enfant et à la condition que des recherches d'une efficacité comparable ne puissent être effectuées sur une autre catégorie de la population. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal». *{Article L. 1121-5 Loi santé Publique 2004-Legifrance}*

Un autre aspect important de cette loi est qu'elle substitue aux CCPPRB des comités de protection des personnes (CPP). L'Etat élargit donc leur champ de compétence. Les avancés en recherche clinique impliquent que les CPP approfondissent leur dimension éthique et que leur reconnaissance soit renforcée. Leur composition va donc être modifiée : à partir de 2004, ils sont formés de scientifiques mais aussi de représentants de la société civile. Leurs avis sont désormais obligatoires pour toute recherche biomédicale ; les comités ne sont donc plus seulement consultatifs. *{Recherche biomédicale : comités de protection des personnes—pratiques et deontologie-TM16-INRS-2011}*

On comprend vite le rôle essentiel que vont avoir les CPP. En effet, dans le cas des essais cliniques chez des femmes enceintes, les CPP vont être particulièrement attentifs et vigilants au vu des risques et des questions éthiques que pose la recherche chez la femme enceinte.

### **3.1.2.3. Loi Jardé (2012)**

La loi du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), telle que modifiée par l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016, est entrée en application suite à un décret du 9 mai 2017. Cette loi propose un nouvel encadrement des recherches médicales. Dans la loi de santé publique de 2004, la recherche était organisée en distinguant d'une part les recherches interventionnelles comprenant les recherches biomédicales et les recherches de soins courants et, d'autre part, les recherches non interventionnelles. (FIGURE 11)

**Les nouvelles catégories de recherches définies selon le niveau de risque encouru mises en place par la loi Jardé de 2012 (art L1121-1), et les avis et/ou autorisations à obtenir.**

<b>AVANT : LOI HURIET RÉVISÉE (2004)</b>	<b>APRÈS : LOI JARDÉ (2012)</b>
<b>Recherches biomédicales</b> <b>AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM</b>	<b>Recherches interventionnelles non dénuées de risques</b> <b>AVIS FAVORABLE CCP + AUTORISATION ANSM</b>
<b>Recherches portant sur les soins courants</b> <b>AVIS FAVORABLE CCP</b>	<b>Recherches à risques minimales (liste publiée par arrêté)</b> <b>AVIS FAVORABLE CCP</b>
<b>Recherches non-interventionnelles</b> <b>HORS CHAMP DE LA LOI HURIET</b>	<b>Recherches non-interventionnelles</b> <b>AVIS FAVORABLE CCP</b>

Figure 11 : Nouvelle organisation suite à la Loi Jardé

Depuis l'entrée en vigueur de la loi Jardé, la recherche est organisée en trois catégories. La catégorie 1, qui concerne les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. La catégorie 2, pour les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales (la liste est fixée par arrêté du ministre de la santé après avis du directeur de l'ANSM). Puis, la catégorie 3 : les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance. *{Legifrance/ Site du ministère des solidarités et de la santé}* Voici un tableau récapitulatif (FIGURE 12). Notons que les essais cliniques de médicaments seront régis à partir d'octobre 2018 par les dispositions du règlement de l'Union européenne. *{Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives". ANSM 2014}*

## DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

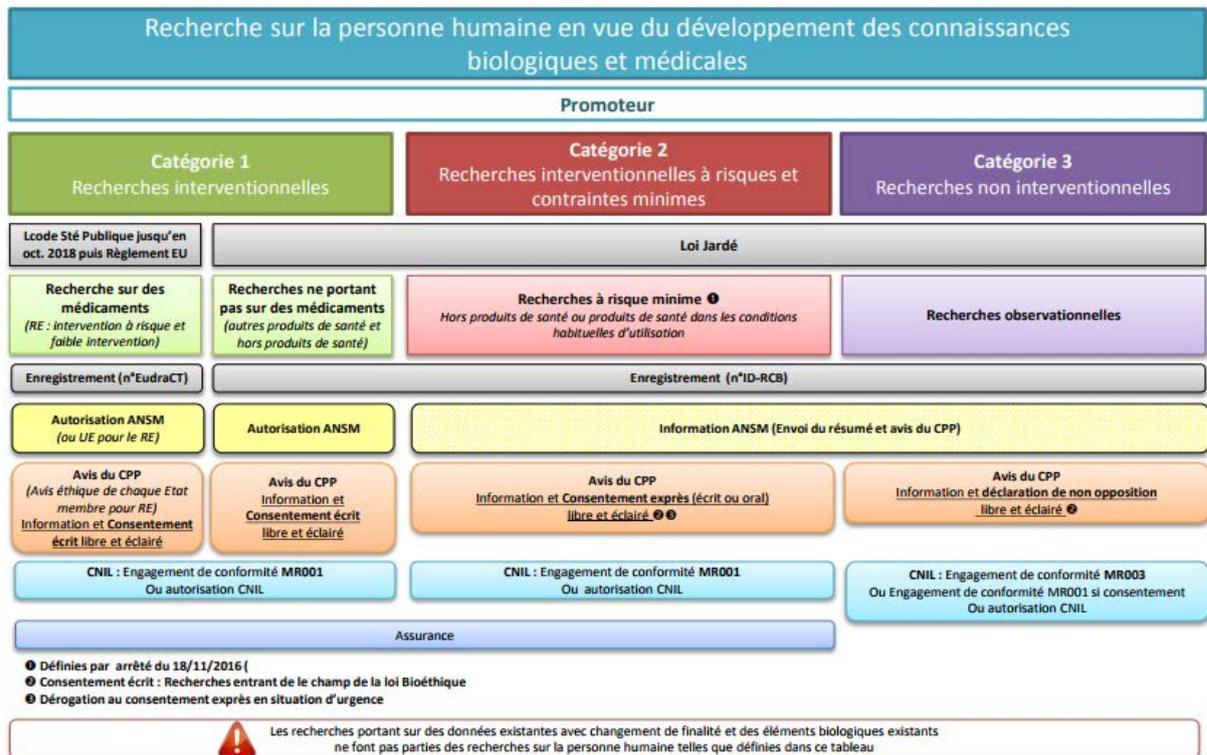


Figure 12 : Loi Jardé. INSERM-2016

Cette nouvelle organisation concerne évidemment la recherche clinique chez la femme enceinte, qui peut, selon les cas, se trouver dans les catégories 1, 2 ou 3.

Un autre point très important à noter est le renforcement de la sécurité et de la vigilance. En effet, suite à « l'accident de Rennes » en janvier 2016, où lors d'un essai clinique de phase I, un volontaire sain a perdu la vie, le délai de déclaration des effets indésirables a été modifié. « Pour les recherches portant sur les médicaments, les dispositifs médicaux et les recherches ne portant pas sur un produit de santé, le promoteur notifie les effets indésirables graves inattendus qui entraînent la mort ou la mise en danger de la vie sans délai. » {Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016-Legifrance} Cette mesure vise à améliorer encore la protection des participants à des recherches cliniques afin de ne pas passer à côté d'un événement qui pourrait être irréversible. Cela profite à la femme enceinte, considérée comme vulnérable et sensible, nécessitant une surveillance accrue et une protection renforcée.

D'autres modifications existent suite à la loi Jardé, mais nous ne les aborderons pas dans le cadre de ce travail car elles concernent la recherche clinique de façon générale et non directement la recherche chez la femme enceinte.

### 3.2. Questions éthiques

#### 3.2.1. Grossesse : physiologie ou pathologie ?

La grossesse n'est pas une pathologie.

Ce point est particulièrement important à comprendre lorsque nous parlons de recherche clinique chez la femme enceinte.

En effet, en comparaison avec d'autres spécialités médicales, comme par exemple la cancérologie, nous sommes face à des patientes qui ne sont pas demandeuses de soins et encore moins de protocole de recherche étant donné qu'elles ne se considèrent pas comme malades.

Bien sûr, une grossesse peut devenir pathologique, comme c'est le cas par exemple pour des diabètes gestationnels, des cas de pré-éclampsie ou encore des menaces d'accouchements prématurés. Toutes ces situations peuvent mettre en péril la vie de mère ou du futur enfant, néanmoins, cela reste dans le cadre de la grossesse et donc ne concerne pas directement la future maman.

Ainsi, il est difficile de poser une limite entre physiologie et pathologie lorsque nous nous adressons à une femme enceinte pour lui proposer un protocole de recherche.

Cette dimension remet en question la définition de pathologie.

La situation est différente lorsque la recherche concerne une pathologie préexistante à la grossesse, où la patiente connaît ses risques et comprend mieux ceux auxquels peut être exposé son enfant.

#### 3.2.2. Un risque du simple au double

Un autre point très important : la responsabilité de la future mère.

Dans les essais cliniques chez la femme enceinte, la future mère prend un double, voire un triple risque. En effet, pour un protocole de recherche clinique, il arrive que l'accord de participation doive être donné par les deux parents, mais souvent, seul

l'accord de la mère est nécessaire. De ce fait, c'est la mère qui prend la décision pour son ou sa partenaire et pour son enfant. Ceci rend donc la responsabilité de son choix au moins multiplié par deux.

Ce double risque qu'elle doit prendre est au cœur de la réflexion lorsqu'un protocole de recherche est proposé à une femme enceinte. En effet, la première question que se pose une femme enceinte dans le cadre d'une recherche est : « Quel est le mieux pour mon enfant ? ».

Ce « cas de conscience » est difficile à gérer pour les investigateurs d'une étude car il est essentiel de rester aussi neutre que possible afin que la patiente puisse faire son propre choix, qui n'est pas le même que si elle le faisait pour elle toute seule.

Cette importante responsabilité est moins marquée dans le cas des études observationnelles, où quelle que soit la décision de la mère, la prise en charge reste la même.

### 3.2.3. Balance bénéfice / risque étroite

La balance bénéfice / risque est un point essentiel dans toutes recherches cliniques. Dans le cas de femme enceinte, elle est bien sûr particulièrement étroite.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la recherche clinique chez la femme enceinte s'adresse non pas à une personne mais à deux, on pourrait parler de « couple mère-enfant ». Ainsi, la balance bénéfice / risque est double car il faut que le bénéfice de l'un ne devienne pas un risque pour l'autre et vice-versa. C'est ce double risque qui la rend aussi étroite.

Notons également que la fragilité de l'enfant augmente la difficulté. Le risque à prendre est très souvent pour l'enfant plus que pour la mère.

Cependant, nous pouvons nous demander si *in fine*, à trop éviter le risque, n'en prenons nous pas davantage ?

### 3.2.4. Stratégie de recherche et développement des promoteurs

Souvent, il est peu intéressant pour les promoteurs industriels de s'attarder sur le cas de la femme enceinte.

En effet, la recherche clinique chez la femme enceinte est tellement sensible et s'adresse à une population si vulnérable qu'il est plus « simple » de ne pas prendre de risque et d'inscrire la mention « contre-indication » ou « ne doit pas être utilisé sauf » ou « utilisation déconseillée » ou « à éviter par prudence » dans l'indication chez la femme enceinte.

De plus, financièrement, il n'est pas toujours intéressant d'engager autant de dépenses dans un essai clinique pour une population « peu rentable ».

Ce point est intéressant à noter dans le sens où on s'aperçoit que la femme enceinte, du fait de son état physiologique, n'a pas accès à la même évaluation thérapeutique que le reste de la population.

## **4. Principes généraux des essais cliniques en obstétrique**

### **4.1. Généralités**

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Il peut concerner les médicaments ou les dispositifs médicaux (DM).

Les essais cliniques portant sur les médicaments ont pour objectifs, d'établir ou de vérifier, selon le cas, certaines données pharmacocinétiques (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament), pharmacodynamiques (mécanisme d'action du médicament notamment) et thérapeutiques (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu. {ANSM}

Dans le cas de la recherche clinique chez la femme enceinte, cela peut concerner par exemple les médicaments antidiabétiques utilisés dans les diabètes gestationnels, les médicaments utilisés pour diminuer les contractions utérines dans les menaces d'accouchement prématuré, les antibiotiques utilisés lors des ruptures prématurées des membranes, ceux utilisés en prévention des récurrences d'herpès génital et bien d'autres encore.

Les essais cliniques peuvent aussi concerner les DM, définis par le code de la santé publique comme : « tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques». {Code de la Santé publique}

Voici quelques exemples de DM utilisés chez la femme enceinte : le double ballonnet de Cook (FIGURE 13), utilisé pour le déclenchement du travail ou encore le ballonnet de Bakri (FIGURE 14), utilisé dans la prise en charge des hémorragies du post partum. Un dernier exemple, le pessaire, que nous aborderons dans la partie C, 5.

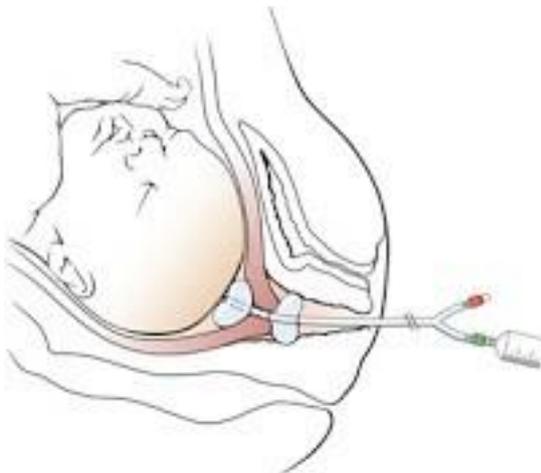


Figure 13 : Ballonnet de Cook



Figure 14 : Ballonnet de Bakri

Les essais cliniques chez la femme enceinte peuvent être soit interventionnels, soit observationnels.

#### 4.2. Rappel des différentes phases des essais cliniques

La réalisation d'un essai clinique se déroule en plusieurs temps :

- une phase de préparation pendant laquelle la question scientifique à laquelle on souhaite répondre est recherchée de façon précise, ceci afin de procéder à la rédaction du protocole
- une phase d'autorisation par les instances réglementaires
- une phase d'inclusion et de suivi qui marque le début « opérationnel » de l'essai clinique avec l'inclusion des patients
- une phase d'analyse et de publication qui débute lorsque la base de données est complète.

Il peut s'agir d'un essai sur un médicament, sur un dispositif médical.

Dans le cadre du médicament, l'essai clinique se déroule en 4 phases.

La phase 1 ou l'évaluation de la tolérance et de l'innocuité. Cette phase s'adresse à des volontaires sains (sauf dans certains cas particuliers comme la cancérologie). Des doses croissantes sont administrées chez les volontaires sains afin d'évaluer le

profil de tolérance du produit et commencer à décrire les propriétés pharmacocinétiques du produit. Cette phase est bien sûr sous étroite surveillance.

Puis, la phase 2 pendant laquelle l'efficacité du produit est évaluée sur de petites populations et à court terme. Le but de la phase 2 est de valider les propriétés pharmacodynamiques déjà observées chez l'animal et de poursuivre les études de pharmacocinétique. Elle permet également d'identifier les effets indésirables et déterminer la posologie efficace.

La phase 3 qui est l'étude "pivot". Cette phase se réalise sur des effectifs de patients plus importants. Le but étant de confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament avec des durées de traitement plus prolongées. A terme, elle permet d'établir les recommandations d'usage du médicament.

Enfin, la phase 4, après l'obtention de l'AMM, correspond à l'évaluation du médicament tout au long de sa vie. L'idée est d'affiner la connaissance du produit et du médicament afin de déceler de nouveaux effets indésirables qui pourraient remettre en question sa place dans la stratégie thérapeutique.

Chez la femme enceinte, à ce jour, les essais sont principalement de phases 3 ou 4.

Contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux ne nécessitent pas de phase I, II, III pour la mise sur le marché.

Pour beaucoup de dispositifs médicaux à faible risque, seulement une étude pré-marketing est réalisée. Le fabricant doit alors justifier d'une évaluation des risques, qui peut être basée sur une analyse de risque ou sur des études antérieures. *{Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux- HAS-2013}*

### 4.3. Acteurs

Les acteurs des essais cliniques sont multiples : les participants, les investigateurs, le promoteur et les instances réglementaires. Pour chacun d'eux, nous allons préciser quelles sont les particularités spécifiques quand il s'agit d'essais cliniques chez la femme enceinte.

#### 4.3.1. Les participants

Tout d'abord, les participants, qui sont les individus participant « physiquement » à un essai clinique et dont nous recueillons les données. Cela concerne un échantillon de personnes qui ont été sélectionnées à partir de la population générale. Pour les sélectionner, il existe des critères d'inclusion et des critères d'exclusion. Il est important de préciser que chaque participant est volontaire. En effet, le code de la santé publique (CSP), Article L1111-4 affirme que « Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. ». *{Article L1111-4 -CSP}*

Dans le cadre de la femme enceinte, les participants sont uniquement des femmes, le consentement étant soit signé uniquement par la mère, soit par les deux parents. Cela est à évaluer au cas par cas par l'ASNM et le CPP lors de la demande d'évaluation du projet.

#### 4.3.2. L'investigateur

L'investigateur est l'individu médicalement qualifié, responsable de la conduite de la recherche. D'après le CSP, il est défini par « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu sont dénommées investigateurs » *{Article L 1121-1 CSP}*. Il participe à l'inclusion des patients dans l'étude et veille à leur sécurité tout au long de l'étude. De façon générale, il existe un investigateur principal pour une étude et plusieurs co-investigateurs. Dans les essais cliniques chez les femmes enceintes, l'investigateur principal est souvent un gynécologue-obstétricien, et les co investigateurs sont des gynécologues-obstétriciens ou des sages-femmes. Pour qu'une sage-femme soit investigatrice, le promoteur doit en faire la demande auprès de l'ANSM et du CPP. L'article L.1121-3 du code de la santé publique modifié par la loi bioéthique du 7 juillet 2011 affirme que « les recherches biomédicales concernant le domaine de la maïeutique et conformes aux dispositions du dernier alinéa de l'article L. 1121-5 peuvent être effectuées sous la direction et la surveillance d'un médecin ou d'une sage-femme ». En outre, la loi leur donne l'aptitude à recevoir une délégation de l'investigateur pour

procéder à l'information de la personne et au recueil du consentement : « Lorsque la recherche biomédicale concerne le domaine de la maïeutique et répond aux conditions fixées au dernier alinéa de l'article L. 1121-5, l'investigateur peut confier à une sage-femme ou à un médecin le soin de communiquer à la personne qui se prête à cette recherche les informations susvisées et de recueillir son consentement ». *{Article L.1121-3 du code de la santé publique}*

La sage-femme responsable d'essais cliniques a des missions allant de la mise en place de l'essai jusqu'à sa clôture, ceci faisant appel à des compétences variées. A la fois médicales (information, inclusion, suivi, déclaration évènements indésirables), scientifiques (formation des professionnels de santé au screening des patientes, à l'inclusion des patientes, aux règles de bonnes pratiques cliniques, saisie des données) et de coordination et de management en collaborant avec les différents acteurs de la recherche clinique (les obstétriciens, les autres sages-femmes, les pédiatres, les pharmaciens, les aides-soignantes, les secrétaires, les attachés de recherche clinique, les personnels des laboratoires, les autres centres participants à la recherche...).

#### 4.3.3. Le promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique. Cela peut être un industriel (laboratoires pharmaceutiques parfois représentés par des CRO) ou un institutionnel (INSERM, ANRS, CHU, divers associations...). Comme vu précédemment, pour les femmes enceintes, les promoteurs sont surtout des institutions. L'obstétrique étant un domaine à risque et peu rentable, les industriels s'y penchent peu.

Un des rôles très important du promoteur est d'évaluer la sécurité des patientes tout au long de la recherche. Ainsi, il se doit de relever tous les évènements et effets indésirables afin de repérer toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'essai ou du produit objet de l'essai, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de l'essai, ou à suspendre, interrompre ou modifier le protocole de recherche.

#### 4.3.4. Les instances règlementaires

Les instances règlementaires se composent principalement de l'ANSM, du CPP et de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Comme vu précédemment, conformément à la Loi Jardé, l'encadrement des essais cliniques est le suivant :



Figure 15 : Encadrement des essais cliniques suite à la Loi Jardé-Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014.

Les CPP ont pour mission de donner un avis préalable à toute recherche impliquant la personne humaine dans un délai de 60 jours. Les CPP s'assurent de la protection des participants à la recherche impliquant la personne humaine (information préalable, recueil du consentement, période d'exclusion, délai de réflexion ...) et de la pertinence de la recherche. Ils ont un rôle à la fois scientifique et éthique. Ils vérifient que l'évaluation du rapport bénéfice/risque est satisfaisante et que la méthodologie est bien adaptée. *{Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014}* Ce sont des structures régionales nommées par l'ARS (Agence régionale de santé) et agréées par le Ministère de la santé pour une durée de 6 ans. On en compte 39 en France. Chaque CPP est représenté par des autorités et des organisations, recouvrant diverses compétences : 1er collège scientifique composé de 4 personnes qualifiées en recherche

biomédicale (médecins, biostatisticien ou épidémiologiste, médecin généraliste, pharmacien hospitalier, infirmier). Puis, un 2ème collège sociétal composés de personnes ayant diverses qualifications qualifiées (éthique, psychologue, travailleur social, juridiques, représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de soins).

Notons que des changements sont en cours et qu'à partir de l'automne 2018, l'évaluation de la méthodologie sera transférée à l'ANSM. *{Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives.2014}*

Une nouvelle disposition a été prise par la loi Jardé : les comités perdent leur compétence régionale et deviennent compétents pour l'ensemble du territoire, les dossiers de recherches seront donc répartis de manière aléatoire entre les CPP.

Dans le cadre des essais cliniques chez la femme enceinte, les CPP sont particulièrement vigilants.

L'ANSM procède parallèlement au CPP à l'examen de la demande d'autorisation de l'essai clinique. A l'automne 2018, la clé d'entrée sera un dépôt de demande sur un portail unique européen. Suite à la Loi Jardé, l'ANSM ne donne son autorisation que dans le cadre de recherches de catégorie 1 : recherches interventionnelles (Voir FIGURE 12, partie B, 3 et FIGURE 15). Pour les catégories 2 et 3, l'ANSM est seulement informée. D'après le code de la Santé publique, le rôle de l'ANSM est le suivant : « L'autorité compétente se prononce au regard de la sécurité des personnes qui se prêtent à une recherche biomédicale, en considérant notamment la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche conformément, le cas échéant, aux référentiels en vigueur, leur condition d'utilisation et la sécurité des personnes au regard des actes pratiqués et des méthodes utilisées ainsi que les modalités prévues pour le suivi des personnes ». *{Article R1123-29 du Code de la Santé Publique}*

Lorsque le promoteur obtient l'autorisation de l'ANSM et un avis favorable du CPP, l'essai peut commencer. (FIGURE 16)

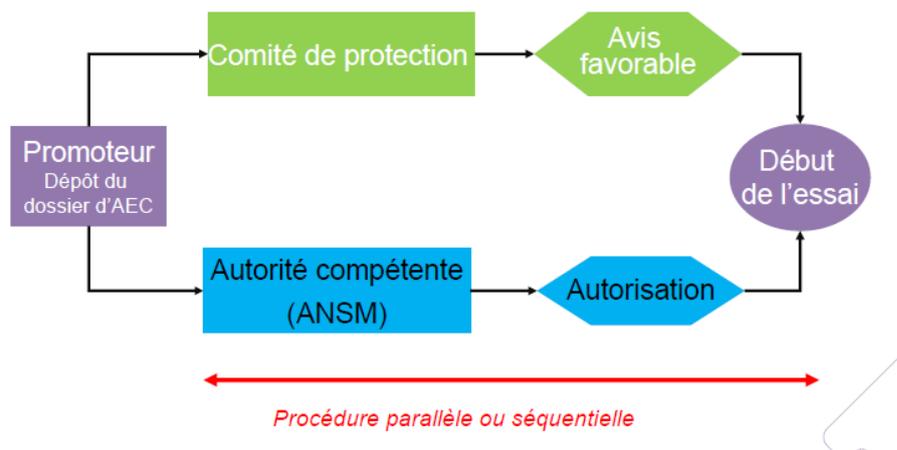


Figure 16 : Direction de l'évaluation de l'ANSM .Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014.

La CNIL a pour rôle de faire respecter certaines obligations concernant la collecte des données personnelles. En effet, pour démarrer une recherche, le promoteur doit s'engager à respecter une méthodologie de référence, la MR001 pour les recherches interventionnelles à risques et une partie des recherches à risques minimes, et la MR003 pour une partie des recherches à risques minimes et les recherches non interventionnelles. Cet engagement se matérialise par une déclaration internet à la CNIL. *{Les essais cliniques : un pas dans l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Bilan et perspectives-2014}*

## 5. Plan d'action possible

Au travers des diverses parties précédentes, nous avons pu constater l'importance des essais cliniques chez la femme enceintes, mais aussi les difficultés que cela représente, notamment sur le plan règlementaire et éthique.

Néanmoins, la recherche clinique chez la femme enceinte étant essentielle à ce jour pour assurer la meilleur prise en charge possible à cette population si particulière, la question à se poser est la suivante : quelles mesures sont ou pourraient être mises en place pour améliorer l'évaluation du médicament chez la femme enceinte ?

Voici quelques exemples en termes politique, règlementaire et éthique.

## 5.1. Politique

En terme politique, on peut voir que certaines pathologies gravidiques dures ont été classées parmi « Des maladies gynéco-obstétriques rares » sur le site Orphanet (serveur d'informations sur les maladies rares et les médicaments orphelins). Dans la catégorie « Maladie gynécologique ou obstétrique rare », on trouve la sous-catégorie : « Condition rare associée à la grossesse et la périnatalité ». Dans cette partie, on retrouve les pathologies suivantes : cancer diagnostiqué pendant la grossesse, cholestase intrahépatique gestationnelle, déficit en aromatasase, hypertension par mutation « gain de fonction » du récepteur aux minéralocorticoïdes, hyperthyroïdie gestationnelle, insuffisance placentaire, myocardiopathie gravidique primitive, plaques et papules prurigineuses urticariennes de la grossesse, pré-éclampsie, psychose puerpérale, stéatose hépatique aiguë gravidique, syndrome HELLP. *{Orphanet}*

Dans le cadre des maladies rares, afin que les patients atteints de ces dernières ne soit pas écartés des progrès de la science et de la thérapeutique, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives à l'attention des industriels de la santé et des biotechnologies, afin de stimuler la recherche et le développement dans le secteur du médicament orphelin. *{Orphanet}*

Cette mesure permet de dynamiser la recherche afin que la femme enceinte ait accès aux mêmes soins que les autres patients.

De plus, il serait nécessaire qu'en France, s'organise un registre national d'évolution des grossesses recensées, dans lequel un certain nombre d'informations pourraient être analysées, en particulier la notion d'exposition médicamenteuse. Il faudrait pour cela dans un premier temps informatiser les dossiers. *{Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte-2003}*

En attendant, afin de suivre à l'échelle du pays les principaux indicateurs de l'état de santé de la mère et du nouveau-né, les pratiques médicales pendant la grossesse et l'accouchement, et les facteurs de risque, il existe régulièrement des Enquêtes Nationales Périnatales (ENP).

Ces ENP sont réalisées sous formes de questionnaires, pour fournir des données sur ces indicateurs et aider à l'orientation des politiques de prévention.

Cinq enquêtes ont eu lieu à ce jour : en 1995, 1998, 2003, 2010 et mars 2016.

La dernière, qui a eu lieu en mars 2016, a été co-pilotée au ministère des Solidarités et de la Santé, par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), la Direction générale de la santé (DGS), et la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), ainsi que par l'Agence nationale de santé publique (Santé publique France) et par l'équipe de recherche en Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EPOPé) de l'Inserm. *{Les Enquêtes Nationales Périnatales-EPOPE-2017}*

La dernière enquête réalisée en mars 2016 a permis un recueil de 14 142 naissances et 13 894 femmes auprès de 517 maternités en France.

Notons que des mesures sont mises en place afin d'éviter les risques de la prise médicamenteuses chez la femme enceinte. Par exemple, plusieurs campagnes ont été mises en place pour les patientes comme celle de l'INPES ; « Prise de médicaments pendant la grossesse » ou encore par l'ANSM « Médicaments et grossesse mode d'emploi ». Pour les professionnels de santé, il existe des centres comme le CRAT qui informe sur les risques des médicaments, vaccins, radiations et dépendances, pendant la grossesse et l'allaitement. *{Site internet du CRAT}* De plus, le sujet des médicaments pendant la grossesse est aussi abordé lors de grands colloques comme celui du « Réseau mère enfant de la Francophonie » qui, encore en juin 2017, abordait le thème « Médicaments et vaccination durant la grossesse : impacts sur la santé du nouveau-né. ».

Enfin, il existe aussi le GROG (Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie), qui est un groupe d'obstétriciens et gynécologues français désireux de promouvoir la recherche clinique en obstétrique et gynécologie. Il se réunit 3 fois par an et en particulier lors des Journées Nationales du CNGOF pour préparer les projets de recherche le plus en amont possible des appels d'offre afin d'augmenter les chances de financement. Lors de ces réunions, le rationnel d'une étude, la méthodologie utilisée, les critères de jugements choisis ainsi que le nombre de sujets nécessaires à inclure sont longuement discutés afin d'améliorer la qualité scientifique des projets ainsi que leur faisabilité. *{Site internet du CNGOF}*

## 5.2. Règlementaire

En 2011, l'OMS a publié une liste des médicaments prioritaires pour la santé de la mère et de l'enfant, où elle recommande aux pays les médicaments les plus importants pour sauver des vies. Parmi eux, se trouvent les médicaments utilisés pour les hémorragies, ou saignements importants, les médicaments visant à traiter l'infection, l'hypertension artérielle et les infections sexuellement transmissibles, ainsi que des médicaments visant à prévenir l'accouchement avant terme. Cette liste a été révisée en 2012. *{Une liste de 30 médicaments essentiels pour sauver les mères et les enfants-2011}* Cette mesure montre l'importance du cas de la femme enceinte.

Une idée qui pourrait être intéressante serait d'inclure parmi les CPP des membres ayant des compétences particulières en obstétrique et néonatalogie et qui pourraient examiner de façon plus approfondie le bien-fondé des protocoles obstétricaux. *{Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte-2003}*

Dans la même idée, en 2008, un Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG) a été créé. Le CEROG est le premier comité d'éthique de la recherche nationale spécialisé en gynécologie obstétrique, permettant de soumettre des études non interventionnelles. Son objectif est de délivrer un avis éthique et méthodologique des études entrant dans le champ de la gynécologie obstétrique et ne relevant pas d'une soumission à un CPP. *{CEROG}*

Cette procédure a été mise en place avant la loi Jardé, lorsque les recherches non interventionnelles (observationnelles), portant sur des traitements administrés selon l'AMM et sans randomisation n'étaient encadrées par aucune disposition particulière. A ce jour, toute recherche, qu'elle soit interventionnelle ou non, est soumise à un avis du CPP.

De ce fait, les missions du CEROG vont donc être probablement modifiées.

## 5.3. Ethique

Sur le plan éthique, une réflexion s'impose quant aux risques à prendre dans les essais cliniques chez la femme enceinte. Les difficultés de ces essais sont certes liées à la femme, à son couple, parfois aux réticences des cliniciens, mais un point

mérite d'être approfondi : les industriels, voire les institutionnels. En effet, à ce jour, il n'existe aucune obligation pour les industriels de fournir des données chez la femme enceinte (sauf dans le cas d'indication obstétricale). Ainsi, l'idée d'orphelinat thérapeutique sera d'autant plus renforcée tant que les industries seront réticentes à s'aventurer sur ce terrain sensible.

# PARTIE C : EXEMPLES PRATIQUES D'ETUDES MENEES DANS L'UNITE DE RECHERCHE EN OBSTETRIQUE ET GYNECOLOGIE DE LA MATERNITE PAULE DE VIGUIER A TOULOUSE

## **1. Présentation de l'unité de recherche en obstétrique et gynécologie (UROG)**

### **1.1. Présentation**

Créée en septembre 2012, l'Unité de Recherche en Obstétrique et Gynécologie (UROG) est dirigée par le Pr Christophe Vayssière, gynécologue-obstétricien et chef du service d'échographie et de diagnostic prénatal. Il est assisté par le Dr Marion Groussolles, gynécologue-obstétricien et Mathieu Morin, sage-femme, respectivement responsable scientifique et responsable d'études cliniques. Il bénéficie également de l'appui de techniciens de recherche clinique et de différents stagiaires.

L'UROG est située à l'Hôpital Paule de Viguier, maternité du CHU de Toulouse située sur le site de Purpan. L'unité travaille en collaboration avec différents services cliniques du CHU : (Hôpital des enfants, service de diabétologie de l'Hôpital Rangueil,...) et des services d'appui à la recherche (DRI, INSERM, USMR, DIM, pharmacie...).

Depuis sa création en 2012, l'UROG a su développer son réseau au niveau local. Elle travaille ainsi non seulement avec les différents sites du CHU de Toulouse, mais aussi avec les professionnels libéraux et les hôpitaux et cliniques de la région toulousaine, tel que les centres hospitaliers de Pau, Agen, Carcassonne, Lourdes, Rodez, Albi, Auch, Villefranche de Rouergue, Saint-Girons, et la clinique Boyer située à Montauban, qui ont adressé des patientes à l'UROG dans le cadre de plusieurs études.

L'UROG bénéficie également d'un réseau à l'échelle nationale, garantissant sa performance et sa notoriété. Il est notamment constitué par le réseau de recherche en Gynéco-Obstétrique des Centres d'Investigation Clinique (GO-CIC).

L'UROG est aussi présente sur le plan international, lui permettant des échanges avec différents pays, lors de meetings et réunions dans le cadre d'études internationales auxquelles l'UROG participe.

## 1.2. Types d'études

Quatre types d'études sont réalisées au sein de l'UROG : des études institutionnelles (initiées par différents CHU de France), des études à promotion CHU Toulouse (initiées par le CHU de Toulouse), des études académiques (initiées par exemple par l'école vétérinaire de Toulouse) ou encore des études industrielles (initiées par des laboratoires pharmaceutiques).

Depuis sa création en 2012, plus d'une quinzaine d'essais cliniques ont été réalisés, dont certains sont toujours en période d'inclusion de patientes.

Cela représente à ce jour déjà plus de 2 000 patientes incluses dans les essais cliniques.

Les études sont très diverses : études précliniques, études de phase II, études de phase III ou de phase IV. Les études réalisées au sein de l'UROG sont interventionnelles et observationnelles. Il existe aussi plusieurs serothèques en place, notamment une de liquide amniotique de patientes ayant subi une séroconversion toxoplasmose.

## 1.3. Thématiques abordées

La gynécologie-obstétrique offre un panel de domaines thérapeutiques très diversifiés à tous les stades de la grossesse. Ainsi, les sujets des études mises en place sont très variés, allant du dépistage non invasif de la trisomie 21 au traitement précoce de l'hémorragie du post-partum.

Voici de façon plus détaillée quelques exemples de thématiques abordées jusqu'ici dans l'unité de recherche : le diabète et la grossesse (diabète gestationnel, diabète de type 1 et 2 , diabète Mody 2), les grossesses gémellaires, prévention et grossesse (état parodontal des femmes enceintes, patientes en situations de précarité), la simplification thérapeutique dans le SIDA, la séroconversion toxoplasmose, l'obésité, les corticoïdes dans les menaces d'accouchement prématuré, le diagnostic prénatal, le déclenchement, le travail et l'hémorragie du post partum ou encore la toxicité environnementale (bisphenol A, bisphenol S, dérivée bromés).

Nous aborderons dans les parties suivantes quelques exemples d'études menées à l'UROG : le cas d'une étude préclinique, le cas d'une étude observationnelle, le cas d'une étude interventionnelle sur un médicament, le cas d'une étude interventionnelle sur un dispositif médical et le cas d'une étude à visée pédiatrique. Notons que seule l'étude préclinique est une étude terminée. Les autres sont actuellement en cours, il n'existe donc pas de résultat à ce jour.

## **2. Cas d'une étude préclinique : transfert du Bisphenol A et du BPA-glucuronide à travers le placenta humain : approche ex vivo de perfusion de placenta humain isolé.**

(Etude terminée)

### **2.1. Contexte**

Le Bisphénol A (BPA), xénoestrogène issu de l'industrie plasturgique intervenant dans la fabrication d'emballages alimentaires est décrit comme un perturbateur endocrinien. L'évaluation du risque de sa présence sur le développement foetal est actuellement l'objet de controverses. La dose journalière admissible de BPA, a été établie à 50µg/kg {EFSA}. Une partie de la controverse concernant cette dose de BPA est liée à la difficulté d'extrapoler les données expérimentales obtenues chez la brebis à l'homme en raison des données limitées concernant l'exposition foetale au BPA associée aux expositions maternelles expérimentales.

Chez l'homme adulte, ce xénobiotique est métabolisé rapidement au niveau du foie majoritairement en BPA-Glucuronide (BPA-G) par les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) mais également en BPA-Sulfate (BPA-S) par les sulfotransférases (SULT). Ces deux métabolites sont éliminés dans les urines étant dépourvus d'activité oestrogénique.

Le récent rapport de l'agence de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) {ANSES-2011} suggère que la gestation représente, chez l'homme, la période où l'exposition au BPA pourrait présenter un danger. En effet, les études de biosurveillance (chez la brebis gestante ont permis de détecter des concentrations en BPA dans les différents compartiments fœto-maternels, à savoir le sang maternel, le placenta, le liquide amniotique et le sang fœtal. Cela suggère un passage placentaire du BPA depuis la circulation maternelle vers le compartiment fœtal.

Les résultats obtenus précédemment sur un modèle intégratif ovin montrent que lors d'exposition maternelle au BPA, le fœtus reçoit une dose équivalente à celle de sa mère, et qu'il est capable en fin de gestation de métaboliser le BPA en BPA-G et BPA-S. {*Bisphenol A disposition in the sheep maternal-placental-fetal unit: mechanisms determining fetal internal exposure-2013*}

Pour extrapoler les expositions fœtales de notre modèle ovin à l'homme, il a donc été développé un système *ex vivo* de perfusion de placenta isolé humain en circuit ouvert pour quantifier le passage transplacentaire des formes conjuguées et non conjuguées du Bisphénol A. L'intérêt du circuit ouvert est la possibilité de suivre la cinétique du transfert du BPA ou BPA-G sur une durée de 90 minutes et sans nécessité de suivre des marqueurs de viabilité placentaire.

## 2.2. Objectifs

Le premier objectif est d'évaluer le transfert du BPA et du BPA-G à travers le placenta humain dans le sens materno-foetal et foeto-maternel. Le deuxième objectif est d'évaluer le métabolisme et l'accumulation placentaire du BPA et du BPA-G.

### 2.3. Design de l'étude

L'étude a été réalisée sur des placentas humains à terme. Les placentas humains ont été récupérés au CHU Paule de Viguier au moment d'une césarienne ou après un accouchement spontané. Les placentas sont récupérés rapidement et transportés jusqu'au laboratoire dans un délai n'excédant pas 15 minutes après la délivrance. Puis, ils seront perfusés pendant 90 minutes.

La méthode de perfusion étant complexe, elle ne sera pas présentée ici.

### 2.4. Commentaires

Cette étude a été menée en 2013, un article est paru en 2014 *{Bidirectional placental transfer of Bisphenol A and its main metabolite, Bisphenol A-Glucuronide, in the isolated perfused human placenta-2014}* et montre qu'il existe bien un passage du BPA au travers du placenta humain. Ce transfert bidirectionnel du BPA se fait par diffusion passive conduisant à un rapport maximal des concentrations plasmatiques de BPA libre entre le fœtus et sa mère de 1. En revanche, la perméabilité placentaire du BPA-G est très limitée, en particulier dans le sens materno-foetal.

Au sujet de la réglementation du BPA, la commercialisation de biberons fabriqués à base de BPA a été interdite en France en 2010 *{Legifrance}*, puis en Europe en 2011. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, seulement dans l'hexagone, cette interdiction a été étendue à l'ensemble des contenants alimentaires comportant du BPA.

Cependant, il existe des divergences d'analyse scientifique entre l'Autorité européenne de sécurité des aliments (European food safety authority – EFSA) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses). Des différences persistent sur l'évaluation des risques sanitaires de la présence de BPA dans les contenants alimentaires. *{Bisphenol A-Ministere de Transition écologique et solidaire-2016}*

C'est pourquoi leur fabrication pour l'exportation a été ré-autorisé par le Conseil Constitutionnel en France en septembre 2015.

A noter qu'en 2015, des chercheurs de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) ont mis en garde contre deux produits de substitution du

bisphénol A (BPA) : le bisphénol S (BPS) et le bisphénol F (BPF). *{Bisphénol A : des produits de remplacement ont la même dangerosité- INSERM-2015}*

Des études sur le passage transplacentaire du Bisphenol S sont actuellement en cours à l'UROG.

### **3. Cas d'une étude clinique observationnelle : étude de cohortes internationale non interventionnelle prospective pour évaluer la tolérance du traitement Levemir® (insuline detemir), chez des femmes diabétiques enceintes.**

(Etude NN304-4016 en cours par le laboratoire Novo Nordisk)

#### **3.1. Contexte**

La grossesse est par nature diabétogène, à tel point qu'elle peut déclencher un diabète temporaire dit "gestationnel" chez les femmes qui ne sont pas diabétiques. Elle soumet l'organisme à des fluctuations de glycémie avec des effets de déséquilibre glycémique dangereux pour la mère diabétique et le fœtus. *{Ma grossesse avec un diabète-Fédération française des diabétiques}*

De ce fait, la grossesse chez la femme diabétique s'accompagne d'un risque accru de complications pour la mère et le fœtus/nourrisson, en particulier lorsque la glycémie n'est pas maîtrisée conformément aux objectifs.

Une glycémie élevée exerce des effets indésirables sur le fœtus tout au long de la grossesse. À la conception et pendant le premier trimestre, une hyperglycémie augmente le risque de malformations fœtales. Plus tard pendant la grossesse, elle accroît le risque de macrosomie et de complications métaboliques à la naissance. *{Diabètes et Grossesse-Canadian Journal of Diabetes-2013}*

L'intérêt des traitements antidiabétiques est donc double ; prévenir les complications maternelles et fœtales.

Des études d'envergure menées récemment auprès de femmes souffrant de diabète pré gestationnel (diabètes de type 1 et 2) continuent de montrer des taux plus élevés de complications chez ces dernières, comparativement à ce qu'on observe dans la population générale. Ces complications incluent en particulier la mortalité périnatale, les malformations congénitales, l'hypertension, l'accouchement prématuré, les

nourrissons macrosomes, le taux de césarienne et la morbidité néonatale *{Diabètes et Grossesse-Canadian Journal of Diabetes-2013}*

Pour exemple, une étude de population menée en Angleterre, au Pays de Galle et en Irlande du Nord montre que la prévalence d'anomalies congénitales majeures chez les nourrissons de femmes diabétiques a été multipliée par 4,5. *{Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study-2016}* De plus, les nourrissons de mères diabétiques ont 5 fois plus de risque d'être mort-nés et 3 fois plus de risque de décéder pendant le premier mois de vie (mort néonatale) que les nourrissons de mères non diabétiques. Le risque de mort périnatale est d'environ 3 % et le risque de mort néonatale est de 0,9 % *{Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study-2016}*, soit des taux comparables à ceux rapportés pour d'autres pays d'Europe. *{Stillbirth in diabetic pregnancies-2011}* Ces complications sont principalement liées au diabète préexistant à la grossesse.

Le taux de macrosomie fœtale (mensurations fœtales ou néonatales supérieure au 90e percentile pour l'âge gestationnel) est augmenté lorsque le diabète est mal équilibré. Il est expliqué par un hyper anabolisme fœtal expliqué entre autre par l'hyperinsulinisme fœtal lorsque la capacité placentaire d'épurer le fœtus d'un excédent de glucose est dépassée. *{Conséquences placentaires associées au diabète et macrosomie fœtale-2010}*

La fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de la prééclampsie est augmentée chez les femmes qui ont un DT1. L'HTA gravidique est définie par une pression artérielle systolique  $\geq 140$  mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique  $\geq 90$  mm Hg après 20 SA, à deux occasions, à au moins 6 heures d'intervalle chez une femme antérieurement normotendue. La prééclampsie est définie par l'association d'une HTA gravidique à une protéinurie  $\geq 300$  mg/24 h. *{Inserm}* Une étude sur 462 femmes enceintes avec des diabètes pré-gestationnel montre une prévalence de la prééclampsie d'environ 20 %, cinq fois plus élevée que dans la population générale. *{Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus-2000}*

Enfin, concernant le risque de fausses couches spontanées, elles sont deux fois plus fréquentes en cas de mauvais équilibre glycémique : risque d'environ 30 % en cas d'HbA1c  $> 8$  %, contre 15 % dans la population générale. *{Incidence of Spontaneous*

*Abortion among Normal Women and Insulin-Dependent Diabetic Women Whose Pregnancies Were Identified within 21 Days of Conception-1988}*

Cependant, les femmes diabétiques enceintes dont le diabète est bien équilibré ne courent pas plus de risque que les femmes non diabétiques. D'où l'importance de mettre en place un traitement le plus adapté possible.

A ce jour, l'équilibre glycémique est plus strict pour une grossesse diabétique. Les antidiabétiques oraux étant proscrits, l'insulinothérapie par injection (ou par pompe) est nécessaire. Par ailleurs, la pompe à insuline peut s'avérer très efficace pour lutter contre les fluctuations de la glycémie. *{Ma grossesse avec un diabète-Fédération Française des diabétiques}*

De plus, nous pouvons noter l'importance des vitamines et de l'acide folique pendant la grossesse qui réduisent les risques de malformations congénitales du tube neural des enfants de mères diabétiques. *{Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy-2016}*  
Il est dans tous les cas nécessaire d'adopter une prise en charge multidisciplinaire, alliant le suivi par un diabétologue au suivi classique de grossesse.

L'étude présentée dans ce travail est une étude de tolérance post-autorisation, menée par le laboratoire Novo Nordisk pour surveiller la sécurité d'emploi à long terme du Levemir® (Insuline Detemir) chez la femme enceinte, sur la période de la grossesse et de l'allaitement. *{An International Non-interventional Cohort Study to Evaluate the Safety of Treatment With Insulin Detemir in Pregnant Women With Diabetes Mellitus. Diabetes Pregnancy Registry-Clinicaltrial.gov}*

En effet, en décembre 2013, l'avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé a mentionné que : « Un traitement par LEVEMIR peut être envisagé durant la grossesse, mais tout bénéfice potentiel devra être évalué au regard d'une possible augmentation du risque d'issue défavorable de la grossesse ». *{Avis de la Commission de la Transparence -2013}*

### 3.2. Objectifs *{Clinicaltrial.gov}*

L'objectif primaire est la comparaison de la proportion de grossesses ne menant à aucun des événements cités ci-après chez des femmes enceintes traitées par

Levemir® (Insuline Detemir) ayant mené une grossesse jusqu'à 22 semaines et chez des femmes enceintes traitées avec une autre insuline basale ayant mené une grossesse jusqu'à 22 semaines: malformations congénitales majeures, mort périnatale et mort néonatale.

Le suivi des patientes est effectué jusqu'à 4 semaines après l'accouchement et celui des enfants jusqu'à un an après la naissance.

Les objectifs secondaires sont multiples.

-D'une part, du côté maternel : comparaison des événements indésirables suivants : Incidence d'événements d'hypoglycémie majeure pendant la période de la grossesse ou développement d'une pré-éclampsie pendant la grossesse.

-Concernant l'aboutissement de la grossesse : comparaison de l'aboutissement de la grossesse en terme d'accouchement prématuré, d'avortement spontané, de mort périnatale, de mort néonatale.

-Puis, chez les nourrissons à l'âge d'1 an : Comparaison de la croissance et de l'état de santé des nourrissons nés de femmes traitées par Levemir® (Insuline Detemir) et nés de femmes traitées par une autre insuline basale.

### 3.3. Design de l'étude {*Clinicaltrial.gov*}

Cette étude de cohorte internationale (Europe et Asie), prospective, non interventionnelle, multi-centrique, surveillera et évaluera la sécurité d'emploi du Levemir® (Insuline Detemir) pendant la grossesse et surveillera l'état de santé des nourrissons à 1 mois et à 1 an. Ces mêmes paramètres seront aussi surveillés et évalués pour d'autres traitements antidiabétiques en injection.

Elle concerne des femmes diabétiques de type 1 ou 2, enceintes et traitées par Levemir® (Insuline Detemir) ou par d'autres traitements antidiabétiques injectables, n'ayant pas changé d'insuline basale ni d'autre médicament antidiabétique injectable (pour celles qui ne sont pas traitées par insuline basale) au cours des 4 semaines

précédant et suivant la conception, et n'ayant pas dépassé les 16 SA à la visite de d'inclusion.

Les résultats de cette étude sont attendus pour fin 2019.

#### **4. Cas d'une étude clinique interventionnelle sur un médicament : le misoprostol 25µg par voie vaginale peut-il être utilisé en première intention dans la maturation cervicale? Un essai randomisé versus dinoprostone à libération continue.**

(Etude CYTOPRO de phase II en cours : PHRC National 2010, Investigateur coordinateur : Christophe Vayssiere, Toulouse)

##### **4.1. Contexte**

Le déclenchement artificiel du travail est une intervention médicale permettant l'initiation du travail avant son apparition spontanée. Lorsqu'il est réussi, il induit l'apparition de contractions utérines, permettant l'effacement et la dilation du col conduisant à l'accouchement.

En 2010, le taux de femmes enceintes qui ont eu un déclenchement du travail était de 23%. *{Enquête nationale périnatale 2010}*

Les indications du déclenchement peuvent être soit maternelles, c'est par exemple le cas lors du dépassement du terme, de rupture prématurée des membranes, de diabète ou encore d'hypertension artérielle et pré-éclampsie, soit fœtales comme par exemple en cas de retard de croissance intra-utérin ou de grossesse gémellaire. *{Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée-HAS}*

Il existe différentes façons de déclencher le travail : décollement des membranes, ocytocine, dinoprostone : prostaglandines E2, Sonde de Foley, mais aussi par le misoprostol (prostaglandine E1).

Dans ses recommandations de 2008, l'HAS affirme que : « Le misoprostol n'a pas d'AMM pour le déclenchement artificiel du travail. Des études réalisées avec des faibles doses de misoprostol paraissent montrer une efficacité et une tolérance comparables à celles des prostaglandines E2. Son utilisation dans cette indication doit être réservée à des essais randomisés de puissance suffisante pour en évaluer

le ratio bénéfices/risques ». *{Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée-HAS}*

Le but de cette étude est donc de comparer le déclenchement par misoprostol 25µg par voie vaginale versus dinoprostone à libération continue.

#### 4.2. Objectifs *{Clinicaltrial.gov}*

L'objectif principal de l'étude est de montrer que le traitement expérimental (misoprostol faible dose intravaginal 25µg) utilisé dans la maturation cervicale pour déclenchement artificiel du travail de patientes singletons à terme avec un col utérin défavorable n'est pas cliniquement et statistiquement inférieur au traitement de référence, à savoir le dispositif intravaginal de dinoprostone à libération continue (10mg).

Cette non-infériorité du misoprostol faible dose intravaginal sera évaluée sur le taux de césarienne toutes indications confondues.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le rapport coût-efficacité différentiel ainsi que la tolérance des deux stratégies.

#### 4.3. Design de l'étude *{Clinicaltrial.gov}*

Il s'agit d'un essai clinique de non-infériorité randomisé en simple aveugle en groupes parallèles et multicentrique comparant :

- le misoprostol intravaginal 25µg toutes les quatre heures (Cytotec®)
- à la molécule de référence: la dinoprostone en dispositif intravaginal à libération continue à la dose de 10mg (Propess®).

Le nombre de sujets nécessaire est de 850 par groupe soit 1700 patientes.

Cette étude s'adresse aux patientes ayant une grossesse singleton, sans antécédent d'utérus cicatriciel nécessitant un déclenchement d'indication médicale, un score de Bishop  $\leq 5$  ,  $\leq 3$  contractions utérines/10 minutes  $\geq 36$  semaines d'aménorrhée.

#### 4.4. Commentaires

Le misoprostol est au cœur de l'actualité aujourd'hui.

En effet, en octobre 2017, un des laboratoires (Pfizer) qui commercialise le misoprostol a décidé d'arrêter la commercialisation de la spécialité Cytotec en raison de la persistance d'un usage majoritaire hors AMM en gynécologie-obstétrique (interruption volontaire de grossesse et déclenchement de l'accouchement). En accord avec l'ANSM, cet arrêt sera effectif le 1er mars 2018. *{Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018-Communiqué ANSM-2017}* Cette utilisation pourrait s'expliquer par le fait que le misoprostol se distingue des autres préparations parce qu'il est stable et facile d'emploi.

A savoir que le Cytotec (misoprostol) a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1986. Cette spécialité est une analogue synthétique des prostaglandines E1, actuellement indiquée dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à titre préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications graves induites par les AINS. *{Vidal}*

En 2013, L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait déjà mis en garde les professionnels de santé sur les risques liés à une utilisation hors AMM de spécialités qui n'ont pas d'indication prévue dans le déclenchement artificiel du travail (rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal). *{Point d'information ANSM-2013}*

Cette annonce du laboratoire Pfizer est étonnante quand nous savons que, au même moment, une demande d'autorisation de mise sur le marché du laboratoire Danois Azanta au dosage de 25 microgrammes est en cours d'évaluation et pourrait peut-être être disponible courant 2018 (données fournies par la directrice générale adjointe de l'Agence du médicament ANSM).

Cela concerne la spécialité Angusta®, qui a déjà son AMM pour le déclenchement dans 5 pays nordiques : le Danemark, la Suède, la Finlande, la Norvège et l'Islande.

En effet, l'avis de la France à ce sujet n'est pas unanime. En 2011, la World Health Organization (WHO) affirme : "Low-dose oral misoprostol (20–25 µg 2-hourly) is safer

and more effective than vaginal misoprostol and therefore may be seen as the first-line option for cervical ripening and induction of labour.”. *{Misoprostol for cervical ripening and induction of labour-WHO-2011}*

De plus, un groupe d'experts de l'OMS a publié en 2007 des recommandations pour le déclenchement du travail en faveur de l'utilisation du misoprostol à la posologie de 25µg toutes les quatre heures par voie vaginale suite à différentes études montrant des résultats plus favorables du misoprostol 25µg comparativement à la dinoprostone en terme de taux de césarienne.

Aussi, le misoprostol est recommandé par l'International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) et par l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) pour diverses indications durant la grossesse. *{FIGO/ACOG}*

On remarque donc de grandes discordances entre la France et les recommandations internationales. Les résultats de cette étude permettront certainement d'y voir plus clair sur la réalité de la situation en France. Les résultats sont attendus pour 2018.

## **5. Cas d'une étude interventionnelle sur un dispositif médical : évaluation du Pessaire dans la prévention de la prématurité pour les grossesses gémellaires à col court.**

(Etude PESSARONE en cours : PHRC National 2013. Investigateur coordinateur : Christophe Vayssière, Toulouse)

### **5.1. Contexte**

La grossesse gémellaire est définie comme le développement simultané de deux embryons dans l'utérus. Elle est considérée comme une grossesse à risque élevé et justifie toujours une attention particulière.

En effet, en France, alors que le taux de mortalité néonatale (décès dans les 27 premiers jours après la naissance) est de 2,3 pour 1000 naissances vivantes *{Enquête de périnatalité 2013-Inserm}*, celui-ci est 5 à 10 fois plus élevé en cas de grossesse gémellaire. *{Grossesse gémellaire : favoriser l'accouchement par voie basse-Communiqué Inserm 2017}*

Ce chiffre s'explique par le fait que le risque de prématurité (< 37 semaines) était de 44,3 % en 2003 en France, soit un risque relatif de 8,8 (IC à 95 % 7,8-10,0) par rapport aux enfants uniques. *{Increase in twin maternities and consequences on health- B. Blondel\* [1]-Inserm-2009}* Des données plus récentes de l'HAS montrent que sur l'ensemble des naissances, mort-nés inclus, le taux de prématurité est de 42,7 % au lieu de 6,3 % pour les enfants uniques, soit un risque multiplié par 7 environ. *{Données épidémiologiques générales liées à la grossesse-HAS-2012}* La prématurité serait responsable de 75% de la morbi mortalité néonatale. Il est donc important de la prévenir.

A ce jour, seuls les antécédents obstétricaux (antécédent d'accouchement prématuré) et surtout l'échographie endovaginale par la mesure de la longueur cervicale sont des facteurs prédictifs de prématurité. *{Recommandations CNGOF-2009}* Néanmoins, il n'existe pas de moyen de prévention efficace pour lutter contre la prématurité dans le cadre des grossesses gémellaires.

Dans le cas des grossesses singletons, la mise en place d'un pessaire (FIGURE 17) est une méthode utilisée qui a montré son efficacité avec une diminution de près de 40 % du risque d'accouchement prématuré. *{Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial-2012}*

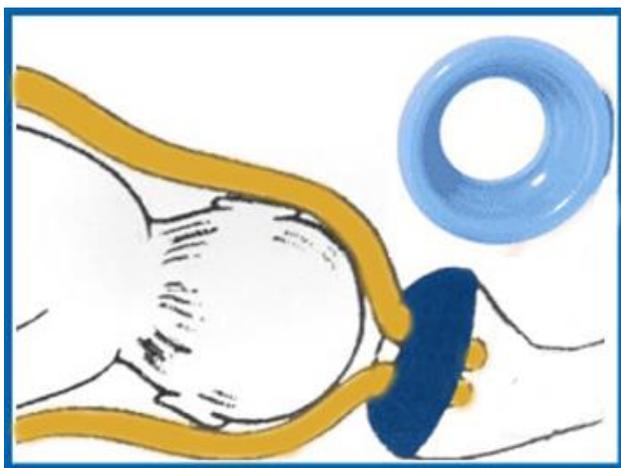


Figure 17 : Pessaire

Pour la gémellité, plusieurs équipes ont travaillé sur le sujet. Entre autre, une étude de cohorte d'Arabin et al. publiée en 2003 a montré une réduction des accouchements avant 32 SA. *{Is treatment with vaginal pessaries an option in patients*

*with a sonographically detected short cervix?-2003}* En revanche une étude menée en 2013 montre que le pessaire n'est pas associé à une réduction du risque d'accouchement avant 32 SA ou avant 37 SA. Toutefois chez les femmes ayant un col < 25ème percentile, le pessaire est associé à une réduction de la prématurité sévère et des issues néonatales défavorables. *{Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth (ProTWIN): a randomized controlled trial-2013}*

Le but de cette étude est donc d'évaluer l'effet bénéfique du pessaire sur la prévention de la prématurité en cas de grossesse gémellaire à col court.

.

## 5.2. Objectifs *{Clinicaltrial.gov}*

L'objectif principal de l'étude est de diminuer la morbi mortalité néonatale (critère composite) dans le groupe pessaire (pessaire et surveillance habituelle) par rapport au groupe contrôle (surveillance habituelle).

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- comparer les taux d'accouchement avant 34 SA
- comparer la prolongation de grossesse en jours
- étude coût-efficacité des 2 stratégies
- évaluation de la tolérance du pessaire

## 5.3. Design de l'étude *{Clinicaltrial.gov}*

Etude prospective nationale multicentrique (18 centres) randomisée. La randomisation des patientes se fait soit dans le groupe contrôle (prise en charge habituelle) soit dans le groupe pessaire (randomisation 1 :1). L'objectif est d'inclure 324 patientes, 162 dans chaque bras.

Les inclusions dans cette étude sont actuellement en cours, et devraient continuer jusqu'à la fin de de l'année 2018.

## **6. Cas d'une étude à visée pédiatrique : étude de cohorte sur l'impact de la qualité de vie de la femme enceinte au cours de la grossesse sur l'allaitement maternel à la naissance.**

(Article en cours de rédaction : Mathieu Morin, Christophe Vayssiere, Alice de Place)

### **5.1. Contexte**

L'allaitement maternel à la naissance est multifactoriel. Il dépend à la fois de l'état physique et psychologique de la femme au cours de sa grossesse, de facteurs financiers ou encore relationnels. Ces différents critères étant justement regroupés au sein des indicateurs de qualité de vie, il est aujourd'hui nécessaire d'approfondir le lien entre qualité de vie au cours de la grossesse et allaitement à la naissance.

La qualité de vie est définie par l'OMS comme « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement ».

Elle a émergé comme une composante de la santé qui élargit les préoccupations traditionnellement centrées sur la morbidité et la mortalité.

Le terme allaitement maternel est défini par l'HAS comme « réservé à l'alimentation du nouveau-né ou du nourrisson par le lait de sa mère. Il peut être exclusif lorsque le nouveau-né ou le nourrisson reçoit uniquement du lait maternel ou partiel lorsqu'il est associé à une autre alimentation ». Il faut noter que la réception passive (par l'intermédiaire d'une tasse, d'une cuillère, d'un biberon) du lait maternel exprimé est considérée comme un allaitement maternel même s'il ne s'agit pas d'un allaitement au sein.

Pour l'OMS, l'allaitement maternel réduit la mortalité de l'enfant et ses bienfaits pour la santé se ressentent jusqu'à l'âge adulte. Elle recommande donc de commencer

l'allaitement dès la première heure qui suit la naissance avec un allaitement exclusif au sein et à la demande.

D'après Blondel *{Enquêtes nationale périnatale française-2003}* l'allaitement au sein a augmenté de manière très importante au cours des 10 dernières années : la proportion d'enfants nourris entièrement au sein est passée de 40,5 % en 1995 à 45,0 % en 1998 et 56,5 % en 2003.

En 2009, le Pr Turck, membre du Comité Nutrition de la Société Française de Pédiatrie, avait été mandaté par la Direction Générale de la Santé pour réunir un groupe de travail afin de proposer des mesures concrètes permettant la promotion de l'allaitement maternel en France. Dans son rapport ; il détaille de façon précise les principaux déterminants de l'allaitement. On remarque que ces déterminants sont en lien avec les composantes du score de qualité de vie. (TABLEAU 6)

<b>Composantes des scores de qualité de vie</b>	<b>Déterminants de l'allaitement selon le Rapport du Pr Turck</b>
<b>Physique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age de la Mère</li> <li>- Participation à des cours de préparation à la naissance</li> <li>- Obésité, tabagisme</li> </ul>
<b>Psychique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir été allaitée, avoir vu allaiter, expérience positive d'allaitement</li> <li>- Expérience antérieure d'allaitement négative</li> <li>- Grossesse planifiée, désir et intention prénatale d'allaiter, perception de facilité</li> <li>- Confiance en soi, sentiment d'auto- efficacité</li> <li>- Informations sur l'allaitement</li> <li>- Soutien de la part des professionnels de santé</li> <li>- Gène d'allaitement en public</li> <li>- Environnement de travail défavorable à l'allaitement</li> </ul>
<b>Social/Relationnel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soutien du partenaire, partenaire favorable à l'allaitement</li> <li>- Perception de l'allaitement par le partenaire</li> <li>- Soutien émotionnel de l'entourage</li> <li>- Soutien téléphonique des paires (autres femmes allaitantes ou ayant allaité)</li> </ul>
<b>Financier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès à un congé de maternité rémunéré prolongé</li> <li>- Statut socio-économique</li> <li>- Récemment immigrée</li> </ul>

Tableau 6 : Tableau classant les déterminants liés à l'allaitement maternel selon le rapport du Pr Turck aux critères composants le score de qualité de vie.

En terme de santé publique, de nombreux axes de promotion de l'allaitement maternel ont été mis en place. Par exemple, la campagne sur la semaine mondiale de l'allaitement maternel qui est organisée chaque année du 1er au 7 août dans plus de 170 pays par l'OMS pour promouvoir cette pratique. De même, l'INPES en 2009 a également élaboré un guide sur la pratique et l'accompagnement à l'allaitement maternel contenant des informations simples et illustrées, des réponses aux questions les plus fréquentes, des conseils et des informations pratiques, des

ressources et des adresses utiles pour un accompagnement dans la poursuite de l'allaitement maternel au jour le jour. Ces recommandations sont appuyées par un rapport de 2016 de l'UNICEF où leurs analyses montrent que « dans le monde, seulement 43 % des enfants de moins de six mois sont allaités exclusivement au sein. Les bébés qui ne reçoivent jamais de lait maternel ont une probabilité quatorze fois plus élevée de mourir que ceux nourris exclusivement au sein ».

Cependant l'allaitement maternel étant multifactoriel, on peut s'interroger si l'évaluation de ces politiques de santé publique ne serait peut-être pas plus pertinente avec un indicateur de qualité de vie multifactoriel, à type d'un indicateur composite comme le score de qualité de vie, intégrant des critères physiques, psychologiques, sociaux et financier.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer le lien entre allaitement maternel à la naissance et qualité de vie au cours de la grossesse et secondairement d'évaluer le lien entre plusieurs facteurs connus liés à l'allaitement maternel et le score de qualité de vie au cours de la grossesse.

Pour cela, nous utiliserons un questionnaire EQ-5D-3L, adressé à une cohorte de patiente qui mesure la qualité de vie grâce à 4 dimensions :

- L'état physique comportant les notions d'autonomie, de capacités fonctionnelles, d'énergie, de fatigue, de sommeil, de repos, ...
- L'état psychologique intégrant les émotions, les états affectifs positifs ou négatifs (anxiété, dépression). On y inclut également des notions telles que le fonctionnement psychologique (mémoire, concentration, fatigabilité), le développement personnel, la réalisation de soi, les valeurs de l'individu, ...
- Le statut social révélant les relations sociales et le rapport à l'environnement familial, amical ou professionnel
- Le bien-être matériel et le statut économique.

Parallèlement à cela, un recueil des données pédiatriques des nouveaux nés de ces mêmes patientes sera réalisé afin de déterminer la corrélation entre qualité de vie pendant la grossesse et allaitement maternel à la naissance.

De même les données sur les critères connus liés à l'allaitement maternel seront recueillies (préparation à la naissance et à la parentalité, ...)

## 5.2. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de la qualité de vie (questionnaire EQ 5D 3L) au cours de la grossesse sur le taux d'allaitement maternel à la naissance.

Les objectifs secondaires sont multiples, les voici ci-dessous :

- Identifier le lien entre qualité de vie et les facteurs influençant positivement ou négativement l'allaitement maternel à la naissance.
- Evaluer si les facteurs de qualité de vie (niveau financier, préparation à l'accouchement...) sur lesquels les politiques de santé se basent actuellement ont bien une influence positive sur la qualité de vie et donc sur l'allaitement maternel.
- Déterminer les critères sur lesquels on a un levier d'action pour augmenter le taux de femmes qui allaitent à la naissance.
- Apporter des informations pour guider les décisions en santé publique et évaluer les actions de santé dans le domaine de l'allaitement maternel.

## 5.3. Design de l'étude

C'est une étude épidémiologique observationnelle descriptive de type cohorte prospective longitudinale avec observations répétées.

La population source est une cohorte de 500 femmes enceintes recrutées avant leurs 15 semaines d'aménorrhées et suivies du premier trimestre de leur grossesse à leur retour à domicile après l'accouchement.

En cas d'acceptation, l'adresse du site internet hébergeant l'e-crf ainsi que son code patient sont remis à la patiente. Elle pourra ainsi remplir chaque mois l'e-crf qui se présente de la façon ci-dessous :

1. Questionnaire d'inclusion (recueilli à une seule reprise lors de l'inclusion) :  
informations générales sur la patiente et données socio-démographiques, antécédents médicaux, chirurgicaux et obstétricaux, suivi de grossesse

2. Questionnaire sur le déroulement de la grossesse (recueilli tous les mois jusqu'à l'accouchement) : informations générales, suivi de grossesse
3. Questionnaire de qualité de vie en version française (recueilli tous les mois jusqu'au retour à domicile après l'accouchement) : EQ-5D-3L
4. Questionnaire relatif aux modalités d'accouchement (recueilli à une seule reprise en post-partum) : date d'accouchement, terme et notion de dépassement de terme, mode d'accouchement,...

L'analyse de la base de données est actuellement en cours.

## **CONCLUSION**

A travers ce travail de thèse, différents aspects de la recherche clinique chez la femme enceinte ont été abordés.

En conclusion, il est important de retenir qu'au vu des modifications physiologiques apportées par la grossesse chez la femme enceinte, il est essentiel d'être prudent quant à la consommation médicamenteuse de cette dernière et de l'éviter autant que possible afin de protéger le fœtus.

Dans le cas où elle est inévitable, les essais cliniques chez la femme enceintes ont une place essentielle et restent les plus adaptés afin d'évaluer le risque pour l'enfant d'un médicament administré chez une femme pendant sa grossesse.

Bien que la recherche clinique chez une femme enceinte se heurte à des difficultés de tous ordres, en particulier règlementaires et éthiques, il est indispensable de la soutenir, notamment en l'encadrant par des lois.

Aujourd'hui, la recherche clinique chez la femme enceinte en France évolue et les faits d'actualité, comme l'affaire de la thalidomide, du valproate de sodium ou encore le cas du misoprostol, rappellent chaque fois un peu plus son importance.

Néanmoins, notons que pour une évaluation pertinence de l'impact sur la mère et son fœtus d'un médicament, il est nécessaire de pouvoir bénéficier d'études épidémiologiques avec des critères de jugement portant sur le long terme après la naissance.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Acide valproïque : mise en place d'un dispositif d'indemnisation pour les familles [Internet]. Gouvernement.fr. Disponible sur: <http://www.gouvernement.fr>
2. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A Comprehensive Review of Hypertension in Pregnancy. J Pregnancy [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Allaitement [Internet]. UNICEF. Disponible sur: <https://www.unicef.org>
4. An International Non-interventional Cohort Study to Evaluate the Safety of Treatment With Insulin Detemir in Pregnant Women With Diabetes Mellitus. Diabetes Pregnancy Registry - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov>
5. Blondel\* B. Augmentation des naissances gémellaires et conséquences sur la santé. [Internet]. 6 janv 2010. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
6. Corbel T, Gayrard V, Puel S, Lacroix MZ, Berrebi A, Gil S, et al. Bidirectional placental transfer of Bisphenol A and its main metabolite, Bisphenol A-Glucuronide, in the isolated perfused human placenta. Reprod Toxicol. août 2014;47:51-8.
7. Corbel T, Gayrard V, Puel S, Lacroix MZ, Berrebi A, Gil S, et al. Bidirectional placental transfer of Bisphenol A and its main metabolite, Bisphenol A-Glucuronide, in the isolated perfused human placenta. Reprod Toxicol. août 2014;47:51-8.
8. Bisphénol A [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. Disponible sur: [www.ecologique-solidaire.gouv.fr/bisphenol](http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/bisphenol)
9. Bisphénol A | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. Disponible sur: <http://www.efsa.europa.eu>
10. Bisphénol A : des produits de remplacement ont la même dangerosité [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2015. Disponible sur: <http://presse.inserm.fr>

11. Corbel T, Gayrard V, Viguié C, Puel S, Lacroix MZ, Toutain P-L, et al. Bisphenol A disposition in the sheep maternal-placental-fetal unit: mechanisms determining fetal internal exposure. *Biol Reprod.* juill 2013;89(1):11.
12. CEROG [Internet]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr>
13. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 19 oct 2013;382(9901):1341–9.
14. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 12 mai 2012;379(9828):1800–6.
15. CNGOF - recommandations pour la pratique médicale - rpc - référentiels [Internet]. Disponible sur: <http://www.cngof.asso.fr>
16. Comparison Between 25 µg Vaginal Misoprostol vs Slow Release Pessary PGE2 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov>
17. Fajardy I. Conséquences placentaires associées au diabète et macrosomie fœtale. *Méd Nut.* 45(1):39–48.
18. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. Disponible sur: <https://lecrat.fr>
19. Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
20. Declenchement\_artificiel\_du\_travail\_-\_recommandations.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
21. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, et al. Diabète et grossesse. *Canadian Journal of Diabetes.* 1 oct 2013;37:S548–66.

22. Donnees\_epidemiologiques\_generales\_liees\_a\_la\_grossesse.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
23. Dose Reduction of Antenatal Betamethasone Given to Prevent the Neonatal Complications Associated With Very Preterm Birth - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov>
24. Dossier 1999, 3 Corticothérapie anténatale.pdf [Internet]. Disponible sur: <http://www.cnhim.org>
25. Damase-Michel C, Lacroix I, Hurault-Delarue C, Beau A-B, Montastruc J-L, les partenaires d'EFEMERIS. [Drug in pregnancy: studies in the French database EFEMERIS]. Therapie. févr 2014;69(1):91-100.
26. Endocrine-related Organs | Hormone Health Network [Internet]. Disponible sur: <http://www.hormone.org>
27. European Medicines Agency - Find medicine - Levemir [Internet]. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu>
28. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. Int J Gynecol Obstet. 1 sept 2017;138(3):363-6.
29. Glossaire relatif aux essais cliniques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
30. Grossesse gémellaire : favoriser l'accouchement par voie basse [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2017. Disponible sur: <http://presse.inserm.fr>
31. Guide\_methodologique\_pour\_le\_developpement\_clinique\_des\_dispositifs\_medi-caux.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr>
32. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of

- conception. N Engl J Med. 22 déc 1988;319(25):1617–23.
33. Mandelbrot L, Berrébi A, Matheron S, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, et al. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français. [Internet]. 3 août 2014. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
  34. INPES - « Grossesse et accueil de l'enfant » Outil d'intervention en éducation pour la santé des femmes enceintes [Internet]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr>
  35. La grossesse et la séropositivité – Voici ce qu'il faut savoir [Internet]. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr>
  36. Deffieux X, Vayssiere C, Azria E, Porcher R, Parant O, Clavier J, et al. Le Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie (CEROG). [Internet]. 12 août 2010. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
  37. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Le diabète pendant la grossesse. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 1 juill 2016;38(7):680–694.e2.
  38. Le guide de l'allaitement maternel [Internet]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr>
  39. L'enquête nationale périnatale - État de santé et recours aux soins - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Disponible sur: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr>
  40. Le passage transplacentaire des médicaments | Académie nationale de médecine [Internet]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr>
  41. Alsat E, Evain-Brion D. Le placenta humain : neuf mois d'une intense activité encore méconnue. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 21 janv 1999;1(6):509–16.
  42. Lemaire F, Marchenay B, Chassany O, Barthélémy P, Bouzzagou M, Comet D, et al. Le règlement européen «essais cliniques» : articulation avec la loi Jardé : un atelier de Giens. Therapie. 70(1):21–8.

43. Lefrère J-J, Berche P. Les bébés du thalidomide. 10 mars 2011. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
44. Santé S et grossesses tardives en augmentation-E-A, dit BÊ. Les Enquêtes Nationales Périnatales [Internet]. EPOPé. Disponible sur: <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr>
45. Les essais cliniques en 12 questions | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. Disponible sur: <http://www.leem.org>
46. Jaillon P, Demarez J-P. L'histoire de la genèse de la loi Huriet-Sérusclat de décembre 1988: Loi sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. *médecine/sciences*. mars 2008;24(3):323-7.
47. Ma grossesse avec un diabète [Internet]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org>
48. Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
49. Bismuth E, Bouche C, Caliman C, Lepercq J, Lubin V, Rouge D, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). *Diabetes & Metabolism*. juin 2012;38(3):205-16.
50. Feldman AZ, Brown FM. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 1 août 2016;16(8):76.
51. Beau AB, Damase-Michel C, Lacroix I, Didier A. Médicaments de l'asthme chez la femme enceinte : étude au sein de la cohorte EFEMERIS. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 janv 2015;32(Supplement):A11-2.
52. Médicaments et grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur:

<http://ansm.sante.fr>

53. Médicaments tératogènes ou foetotoxiques : des pictogrammes sur toutes les boîtes à partir de mi-octobre [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
54. Organization WH. Médicaments vitaux prioritaires destinés aux femmes et aux enfants 2012. Priority life-saving medicines for women and children 2012 [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.who.int>
55. Menace d'accouchement prématuré et travail prématuré à membranes intactes : physiopathologie, facteurs de risque et conséquences.[Internet]. 9 mars 2008. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com>
56. Chauvenet M, Rimailho A, Hoog-Labouret N. Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte. *Thérapie*. 58(3):247–52.
57. Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr>
58. Nouvelles recommandations pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH en France [Internet]. Conseil national du sida et des hépatites virales. 2013. Disponible sur: <https://cns.sante.fr>
59. OMS | L'allaitement maternel [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int>
60. OMS | Naissances prématurées [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int>
61. OMS | Une liste de 30 médicaments essentiels pour sauver les mères et les enfants [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int>
62. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006

63. Orphanet: Classifications [Internet]. Disponible sur: <http://www.orpha.net>
64. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. - PubMed - NCBI [Internet] Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
65. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 22 juill 2006;333(7560):177.
66. Hegeman MA, Bekedam DJ, Bloemenkamp KW, Kwee A, Papatsonis DN, van der Post JA, et al. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth: the ProTwin Trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 17 sept 2009;9:44.
67. Pessary to Prevent Prematurity in Twins in Case of Short Cervix - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov>
68. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. [Pharmacokinetic alterations in pregnancy and use of therapeutic drug monitoring]. *Therapie*. juin 2014;69(3):223–34.
69. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* [Internet]. 3 avr 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
70. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiological Reviews*. 1 oct 2016;96(4):1509–65.
71. Plan d'action : Allaitement maternel [Internet]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr>
72. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(10):989–1008.
73. Demailly R, Escolano S, Quantin C, Tubert-Bitter P, Ahmed I. Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. sept 2017;26(9):1126–34.

74. Beau A-B, Didier A, Hurault-Delarue C, Montastruc J-L, Lacroix I, Damase-Michel C. Prescription of asthma medications before and during pregnancy in France: An observational drug study using the EFEMERIS database. *J Asthma*. avr 2017;54(3):258–64.
75. Présentation d'EFEMERIS [Internet]. Disponible sur: <http://www.efemeris.fr>
76. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions. *Obstet Gynecol*. juill 1998;92(1):43–6.
77. Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, Finotto L, Guitard C, Vayssière C, Montastruc J-L, et al. Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2016;30(5):476–82.
78. Recherches impliquant la personne humaine [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr>
79. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>
80. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1 févr 2000;182(2):364–9.
81. Search | FIGO [Internet]. Disponible sur: <https://www.figo.org>
82. Spécialités pharmaceutiques comprenant de l'acide valproïque (Dépakine® et dérivés) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr>
83. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. févr 2011;25(1):105–11.
84. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. juin 2015;105(2):140–56.

85. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists - ACOG [Internet]. Disponible sur: <https://www.acog.org/>
86. Benevent J, Montastruc F, Damase-Michel C. The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety. *Expert Opin Drug Saf.* oct 2017;16(10):1181-90.
87. Sedlmayr P, Blaschitz A, Stocker R. The Role of Placental Tryptophan Catabolism. *Front Immunol* [Internet]. 19 mai 2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
88. Jacqz-Aigrain E. Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 25 sept 1998;1(4):372-7.
89. Wang Y, Zhao S. *Vascular Biology of the Placenta* [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. (Integrated Systems Physiology: from Molecules to Function to Disease). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

**AUTOR :** Alice DE PLACE

**TITLE:** Clinical Research in pregnant women

**THESIS DIRECTOR:** Madam Professor Bettina COUDERC

**DATE AND PLACE OF DEFENSE:** 18/12/2017 at Toulouse

---

## **SUMMARY**

Given the physiological modifications of the pregnant woman, it is essential to be careful on the prescription of medicine during the pregnancy (limitations of the ingestion and the doses even total ban on certain substances). Clinical trials at the pregnant woman are essential as they remain the most adapted method to estimate the embryo-foetal risk that a medicine can represent when its ingestion is inevitable. This type of research comes up against barriers of all kinds due to its strict regulatory framework and to the ethical questions which it raises. Nevertheless, to date, the creation in France of units of researches specialized in obstetrics and gynecology, as the CHU of Toulouse, in which are led the very diverse studies tend to facilitate it.

---

**KEY WORDS:** Clinical trial, pregnancy, pathology, medicine, embryo-foetal risk

---

**ADMINISTRATIVE DISCIPLINE:** clinical research

---

**NAME AND ADDRESS OF THE U.F.R. OR LABORATORY:** Faculty of Pharmaceutical Sciences, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

**AUTEUR** : Alice DE PLACE

**TITRE** : Recherche Clinique chez la femme enceinte

**DIRECTEUR DE THESE** : Madame le Professeur Bettina COUDERC

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : le 18/12/2017 à Toulouse

---

## **RESUME**

Au vu des modifications physiologiques de la femme enceinte, il est essentiel d'être prudent sur la prescription de médicaments pendant la grossesse (limitations des prises et des doses voire interdiction totale de certaines substances). Les essais cliniques chez la femme enceinte ont une place importante puisqu'ils restent la méthode la plus adaptée pour évaluer le risque embryo-fœtal que peut représenter un médicament lorsque sa prise est inévitable. Ce type de recherche se heurte à des barrières de tous ordres dû à son cadre réglementaire strict et aux questions éthiques qu'elle pose. Néanmoins, à ce jour, la création en France d'unités de recherches spécialisées en obstétrique et gynécologie, comme celle du CHU de Toulouse, dans laquelle sont menées des études très diverses tendent à la faciliter. (125 mots)

---

**MOTS-CLES** : Essai clinique, grossesse, pathologie, médicament, risque embryo-fœtal

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : recherche clinique

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE** : Faculté des sciences pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse