



NKARE Claude Angéla

Master Ingénierie de la Santé, parcours Healthcare Business et recherche clinique

MEMOIRE (Master 2^{ème} année)

LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE : ENJEUX ET PERSPECTIVES

Date de soutenance : le 20 septembre 2019 à 15h00

Composition du jury :

-  Président du jury : Mr LAMBERT Marc
-  2^{ème} membre de jury : Mme Evgeniya Babykina
-  3^{ème} membre de jury : Mme DEMAILLY Audrey

REMERCIEMENTS

Je remercie toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à la rédaction de ce mémoire. Merci particulièrement :

- A Mme Evgeniya Babykina, ma tutrice de mémoire qui a accepté volontiers de diriger ma réflexion et qui était disponible chaque fois que j'en avais besoin.
- A Audrey DEMAILLY, qui a accepté d'être mon troisième membre de jury.
- Julien GEOFFRAY qui m'a motivé dans la rédaction, chaque fois que je n'avais pas le moral.
- A Karine ENAME NSOLET et à REE Béatrice qui m'ont relu.

TABLES DES MATIERES

Liste des figures

- Figure 1 : Pharmacocinétique des médicaments chez l'Homme
- Figure 2 : Malformations causées par le Thalidomide
- Figure 3 : Evolution de la réglementation des essais cliniques chez la femme enceinte aux Etats Unis

Liste des tableaux

- Tableau 1 : conduite à tenir au cours de la grossesse

Sommaire

Introduction	5
I- Les freins à la recherche clinique chez la femme enceinte	8
a- Les modifications physiologiques pendant la grossesse.....	8
b- Les modifications pharmacocinétiques des médicaments pendant la grossesse	9
c- Cas du Thalidomide.....	12
d- Freins méthodologiques	14
II- Les enjeux de la recherche clinique chez la femme enceinte.....	16
a- Etat actuel de la recherche chez la femme enceinte.....	16
a.1) Prise en charge actuelle de maladies survenant pendant la grossesse.....	16
a.2) Prise en charge actuelle des maladies chroniques chez la femme enceinte.....	21
a.3) Suivi de grossesses survenant au cours d'une étude clinique	26
b- Les enjeux de la recherche clinique chez la femme enceinte.....	27
III- Les perspectives de la recherche clinique chez la femme enceinte	29
a- La réglementation actuelle des études cliniques chez la femme enceinte	29
b- Projets d'études cliniques chez les femmes enceintes.....	36
Conclusion / discussion.....	39
Bibliographie	41

INTRODUCTION

La recherche clinique désigne toutes les recherches menées sur l'être humain en vue de l'amélioration des connaissances des maladies, de la mise au point de nouveaux traitements ou dispositifs médicaux et des méthodes de diagnostic afin d'assurer une meilleure prise en charge des malades. Les études cliniques peuvent être observationnelles ou interventionnelles et dans ce cas on parle d'essai clinique [1]. Les essais cliniques peuvent se faire chez des volontaires sains ou malades (à l'exception des études cliniques en cancérologie qui se font uniquement chez des volontaires malades du fait de la cytotoxicité des médicaments). Cependant, dans les études interventionnelles, certains groupes de la population générale sont plus à risque et nécessitent des études particulières. C'est le cas par exemple, des personnes âgées, des femmes enceintes et des enfants [2].

Les femmes enceintes constituent une population à risque élevé à cause des potentiels effets néfastes des médicaments sur l'enfant à devenir. Durant la grossesse, on distingue deux grandes périodes de développement : la période **embryonnaire** qui correspond aux trois premiers mois de grossesse, au cours de laquelle l'ébauche de tous les organes est mise en place. Puis s'ensuit la période **foetale** (après le premier trimestre), au cours de laquelle l'embryon se développe et les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique. En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-foetal. Les principaux effets néfastes des médicaments sur l'enfant à devenir sont [3] :

Les **effets tératogènes (malformatifs)** : qui se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement. Ces effets sont principalement liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).

Les **effets foetotoxiques** : qui se traduisent par un retentissement foetal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse).

Les **effets néonataux** : liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

Les **effets à distance de la naissance** : ces effets délétères sont diagnostiqués chez l'enfant à distance de la naissance (par exemple : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la seconde génération...). Ce risque concerne toute la grossesse (quel que soit le trimestre).

Ainsi de manière générale, l'utilisation des médicaments (aussi bien les médicaments commercialisés que les médicaments expérimentaux) est à éviter chez la femme enceinte [3]. Très souvent, en début de grossesse, il est demandé aux femmes enceintes d'interrompre leurs traitements en cours (lorsque cela ne présente pas de risque) [2]. Cependant, l'abstention thérapeutique n'est pas toujours la bonne solution car cela peut encourir à d'autres risques [4]. En effet, des maladies aiguës ou chroniques, liées à la grossesse (diabète gestationnel, pré-éclampsies ou des nausées et vomissements...) et non liées à la grossesse (épilepsie, dépression, asthme, hypertension, VIH...) peuvent nécessiter des prescriptions médicamenteuses. La majorité de ces médicaments prescrits n'a pas été spécifiquement testé chez la femme enceinte. Des études publiées en France ont montré un taux de prescription allant de 93.5 et 95%. Ce taux global de prescription est significativement plus élevé que celui rapporté dans d'autres pays : 80 à 86 % aux Etats-Unis, 85 % en Allemagne, 68 % au Royaume Uni ou encore 42 % en Suède [5, 6]. Cette tendance est en accord avec une étude de l'Inserm, publiée en septembre 2017 dans la revue *Pharmaco-epidemiology and drug safety*, qui montre que les femmes de l'Hexagone sont les plus grosses consommatrices du monde de traitements durant leur grossesse avec en moyenne 8 traitements contre de 2 à 7 en Allemagne et pas plus de 3 médicaments pour les femmes américaines ou d'Europe du Nord [7].

Ainsi, en voulant préserver les femmes enceintes des risques liés aux essais cliniques (en les excluant), cela les expose à un autre risque : celui de se voir prescrire des médicaments qui ne leur sont pas spécifiquement autorisés. Cette situation place donc les femmes enceintes ainsi que leurs médecins dans une impasse thérapeutique et pose la question de l'intérêt de mettre en place des essais

cliniques spécifiques aux femmes enceintes. Tout au long de ce mémoire, nous verrons en détail quels sont les freins de la recherche clinique chez la femme enceinte puis nous discuterons des enjeux et des perspectives de la recherche clinique dans la population sensible constituée par les femmes enceintes.

I- LES FREINS A LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Durant l'état de grossesse, la femme enceinte et le fœtus sont reliés par le placenta. Ce dernier les connecte physiquement et biologiquement. Il permet le passage de molécules nécessaires à la croissance du fœtus (eau, nutriments, oxygène...) à l'exception des molécules de grande taille telles que l'insuline et l'albumine. La prescription d'un médicament à une femme enceinte est donc risquée car elle doit tenir compte du **stade de développement de l'embryon**, des **propriétés pharmacologiques des médicaments** et des **changements** (physiologiques et pharmacocinétiques) consécutifs à l'état de grossesse [8].

a- Les modifications physiologiques pendant la grossesse

Au cours de la grossesse de nombreuses modifications apparaissent chez la femme dont une asthénie, des nausées, des vomissements et une prise de poids. Il y a également de nombreuses modifications physiologiques dont des modifications :

- **hématologiques** caractérisées par une forte augmentation du volume plasmatique et une modification de l'hémostase ;
- du **système cardiovasculaire** caractérisées par une augmentation de la quantité de sang circulant avec une hémodilution relative. La femme enceinte présente également une augmentation du débit cardiaque de 40 % due à une augmentation du volume d'éjection ventriculaire ;
- du **système respiratoire** caractérisées par une hyperventilation ;
- du **système digestif** caractérisées par des nausées et des vomissements dans la majorité des cas. On pense que les nausées seraient dues à une augmentation du taux de HCG. Une constipation peut également être observée résultant de l'effet myorelaxant de la progestérone sur les muscles lisses des intestins ;
- **métaboliques** caractérisées par une élévation du métabolisme de base avec des besoins caloriques qui sont environ de 2500 calories par jour. On peut voir apparaître au cours de la grossesse un diabète dit gestationnel car le glucose est l'une des principales sources énergétiques utilisée par le fœtus ;

- **rénales et hépatiques** caractérisées par une diminution de la créatininémie et de l'uricémie ;
- du **système immunitaire** caractérisées par une immunodéficience qui les rend plus sensibles aux infections bactériennes. Cette immunodépression générale constatée chez la femme enceinte, aurait pour origine l'imprégnation hormonale des tissus [9].

b- Les modifications pharmacocinétiques des médicaments pendant la grossesse

La posologie et les effets des médicaments sont déterminés à partir de :

- la pharmacocinétique qui correspond au devenir du médicament dans l'organisme, de son absorption à son élimination. Le schéma illustrant la pharmacocinétique chez l'Homme est représenté sur la figure 1;
- et de la pharmacodynamique qui correspond au début, à la durée et à l'intensité de l'effet d'un médicament sur un organisme.

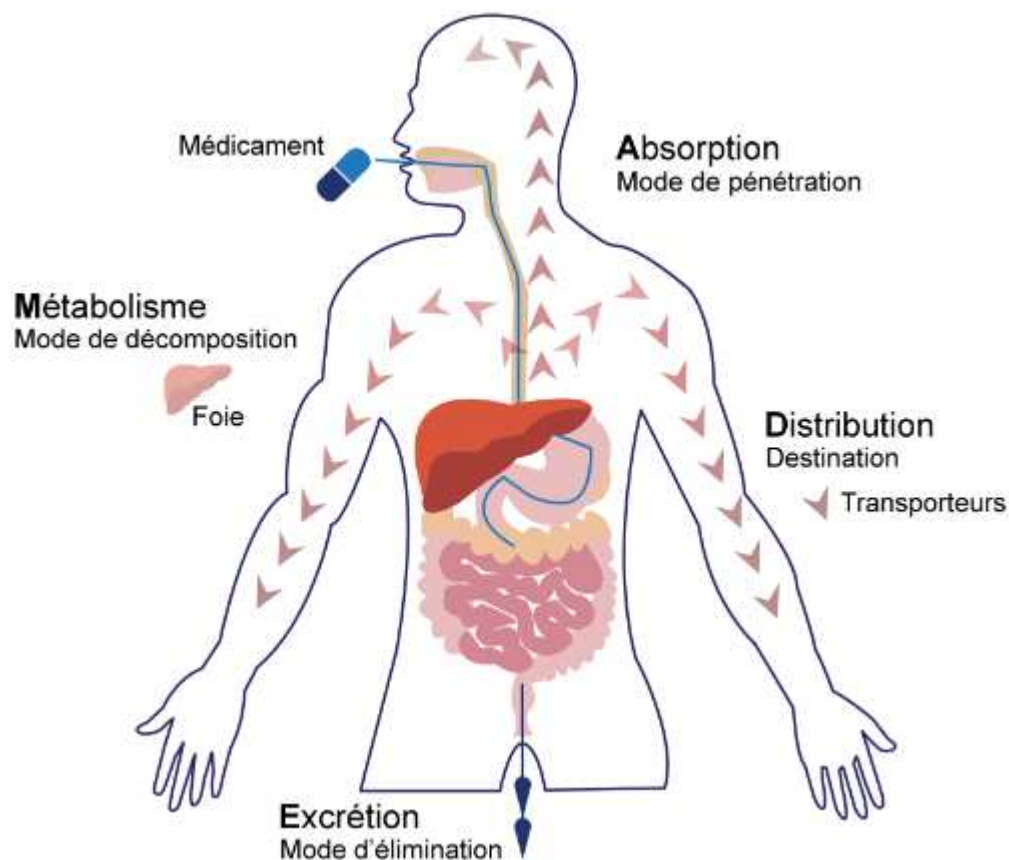


Figure 1 : Pharmacocinétique des médicaments chez l'Homme

Les modifications physiologiques induites par la grossesse chez la femme enceinte vont induire à leur tour des changements dans la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique des médicaments. Par conséquent, toutes les étapes de la pharmacocinétique du médicament, absorption, distribution, métabolisation et élimination, vont être affectées par la grossesse et les principaux changements sont les suivant [10] :

-l'absorption : c'est le mouvement du médicament du site d'administration dans la circulation systémique. Elle est généralement caractérisée par la biodisponibilité, la fraction ou le pourcentage de médicament actif qui parvient à la circulation systémique intacte quelle que soit la méthode administrée. Les médicaments administrés par voie intra vasculaire sont bio disponibles à 100% car ils sont délivrés directement dans le sang. Cependant, la plupart des médicaments sont administrés par voie extravasculaire et devraient agir de manière systémique. Ainsi donc, Les retards ou la perte de médicament pendant l'absorption peuvent contribuer à une variation de la réponse au médicament et à des effets indésirables, voire à un échec du traitement.

Pendant la grossesse, les nausées et les vomissements peuvent diminuer la quantité de médicament disponible pour absorption après administration orale. Par conséquent, les médicaments oraux devraient être administrés lorsque la nausée est minime. La production d'acide gastrique est également réduite pendant la grossesse, alors que la sécrétion de mucus est augmentée, entraînant une augmentation du pH gastrique. Ces changements pourraient augmenter l'ionisation des acides faibles (par exemple l'aspirine) et réduire leur absorption, permettant ainsi aux bases faibles (par exemple la caféine) de diffuser plus facilement. En outre, le ralentissement de la motilité intestinale et la diminution de la sécrétion d'acide gastrique pendant la grossesse pourraient modifier l'absorption du médicament et la biodisponibilité orale. Actuellement, peu d'informations sont disponibles sur les modifications de l'absorption des médicaments pour les autres voies d'administration pendant la grossesse.

-La distribution : elle décrit le transfert réversible d'un médicament entre différents endroits après son entrée dans la circulation systémique. Le volume de distribution (Vd) est utilisé pour indiquer à quel point une dose systémique de médicament est finalement dispersée dans tout le corps. Il est important pour déterminer la dose de charge d'un médicament nécessaire pour atteindre une certaine concentration thérapeutique. Il est également utile pour estimer la dose nécessaire pour atteindre une concentration plasmatique donnée. La distribution des médicaments est influencée par divers facteurs, notamment la perfusion tissulaire, la liaison tissulaire, la solubilité dans les lipides et la liaison aux protéines plasmatiques. Les variations de Vd affectent principalement la concentration plasmatique du médicament, ce qui peut avoir un impact direct sur les effets thérapeutiques et indésirables du médicament.

Pendant la grossesse les modifications cardiovasculaires augmentent le volume de distribution des médicaments hydrophiles, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques. En outre, la graisse corporelle de la mère augmente d'environ 4 kg, ce qui augmente le volume de distribution des médicaments lipophiles. Cependant, peu d'informations sont disponibles pour évaluer la contribution du tissu adipeux à la modification de l'utilisation du médicament pendant la grossesse.

Une autre modification dans la distribution des médicaments pendant la grossesse est la diminution de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques en raison de la réduction des concentrations d'albumine et de la glycoprotéine alpha-acide. Cette diminution de la liaison aux protéines entraîne des concentrations plus élevées de médicament libre (pour les médicaments dont la clairance est limitée) et favorise une plus grande distribution dans les tissus. Ces changements peuvent être cliniquement significatifs pour certains médicaments. On peut également observer une augmentation de la perfusion utérine et l'ajout du compartiment fœto-placentaire. Le débit sanguin dans l'utérus augmente de 10 fois, passant de 50 à 500 mL/min à terme. En général, les médicaments de faible poids moléculaire et lipophiles traversent facilement le placenta. Le fœtus et le liquide amniotique peuvent jouer le rôle de compartiments supplémentaires, ce qui entraîne une augmentation de l'accumulation de médicaments et une augmentation apparente du volume de distribution de certains médicaments.

-Le métabolisme : c'est la modification chimique d'un médicament par le biais de systèmes enzymatiques spécialisés. Pour la plupart des médicaments, le métabolisme entraîne une perte d'activité du médicament. Le foie est responsable du métabolisme de la grande majorité des médicaments. D'autres organes, notamment l'intestin et le placenta, peuvent également contribuer à la clairance de certains médicaments.

La grossesse induit une modification de l'activité enzymatique avec pour conséquence un changement dans le métabolisme.

-L'élimination : elle se fait principalement par le rein. L'excrétion rénale du médicament dépend du débit de filtration glomérulaire, de la sécrétion tubulaire et de la réabsorption.

Pendant la grossesse, le débit de filtration glomérulaire est 50% plus élevé au premier trimestre et continue d'augmenter jusqu'à la dernière semaine de grossesse. Les médicaments excrétés uniquement par filtration glomérulaire ont des clairances rénales qui suivent les modifications du débit de filtration glomérulaire. **Ces variations dans la clairance des médicaments limitent la généralisation de l'effet de la grossesse sur les médicaments éliminés par voie rénale et laissent présager des modifications importantes mais moins connues de la gestation chez les transporteurs tubulaires rénaux.**

c- Cas du Thalidomide

Le thalidomide est le médicament dont les effets ont pour la première fois mis l'accent sur les effets néfastes de nouveaux médicaments. C'est le premier médicament à avoir été déclaré tératogène [13]. En effet, il a été synthétisé en Allemagne de l'Ouest en 1953 et a été mis sur le marché par la firme ChemieGrünenthal en 1957, principalement en Allemagne et Grande-Bretagne. Il était utilisé durant les années 1950 et 1960 comme hypnogène chez l'enfant, comme sédatif et antiémétique chez les femmes enceintes. Il a été découvert que ce médicament provoquait de graves malformations congénitales des membres allant de l'absence d'un doigt à une malformation complète du membre et/ou du tube

digestif chez le nouveau-né (figure 2). On considère que 24 000 embryons pourraient avoir été endommagés, une partie de ceux-ci étant morts avant la naissance. Parmi les survivants, 40% sont décédés avant leur premier anniversaire. On estime donc que plus de 5 000 enfants atteints sont devenus adultes [12].

Seuls deux pays ont pu échapper à ce drame malgré le niveau de la recherche clinique à cette époque, les USA et la France. En effet, aux USA, le Docteur Frances KELSEY à qui le dossier du thalidomide avait été confié pour une autorisation de commercialisation sur le marché américain avait refusé de donner son accord. De fait, elle s'était interrogée sur l'absence totale d'effets indésirables à l'issue des tests précliniques, la faible quantité de données sur le métabolisme de la molécule et sur son utilisation chez la femme enceinte. En France, c'est le délai d'obtention de l'autorisation de commercialisation qui a permis d'éviter le drame. De fait, l'étude du dossier français du thalidomide a pris tellement de temps qu'au moment où l'accord a été donné, les premiers échos du risque tératogène avaient fait surface. L'autorisation à peine accordée a donc été retirée [14, 16].

Suite à ce scandale de sécurité sanitaire que la thalidomide souleva, il fut retiré du marché mondial en 1961. Cependant, ce médicament ne semblant pas porter préjudice aux patients hors contexte de grossesse, il a fait l'objet d'autres études cliniques en vue d'une autre utilisation. Il est actuellement réutilisé pour ses propriétés immunomodulatrices et anti tumorales [8,13].



Figure 2 : Malformations causées par le Thalidomide

En matière d'utilisation de médicaments, la conséquence directe de ce drame a été de favoriser **l'abstention thérapeutique chez la femme enceinte**, tant que l'on

n'est pas sûr qu'un médicament soit utilisé depuis longtemps et qu'il n'ait jamais eu d'influence néfaste sur le fœtus [15].

En matière de recherche biomédicale, la thalidomide a mis en évidence **l'insuffisance des études telles qu'elles étaient menées dans les années 1960**. Cela a conduit à une réglementation de plus en plus stricte [16]. Par exemple, ce désastre a permis de :

- Renforcer la pharmacovigilance. En effet, d'après le docteur Anne Castot, chef de service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé), ce drame a montré que les médicaments n'étaient pas anodins et qu'il fallait absolument organiser l'évaluation et le suivi de pharmacovigilance, en centralisant les données jusque-là éparses. La thalidomide avait fait l'objet d'études expérimentales chez le rat, mais cet animal n'est pas sensible aux effets néfastes de ce médicament... De plus, cette affaire a montré les conséquences de l'absence d'actions concertées à l'échelle internationale en matière de pharmacovigilance [14, 15, 16].
- Soulever des questions juridiques et éthiques qui n'avaient jamais été abordées. En effet, dans les années 1950, il n'y avait pas de prudence particulière en matière de prescriptions médicamenteuses aux femmes enceintes parce que l'on assimilait le placenta à une bonne barrière de protection : seules les drogues administrées à un dosage tel qu'il aurait été toxique pour la mère pouvaient être nuisibles au fœtus [13]. Ainsi, l'euthanasie, l'interruption volontaire de grossesse, la responsabilité médicale et pharmaceutique ainsi que l'indemnisation en matière d'accidents thérapeutiques ont été évoqués.

d- Freins méthodologiques

La prise de conscience des risques médicamenteux associés à l'état de grossesse a engendré une réticence des groupes pharmaceutiques à développer des essais cliniques incluant cette population. En effet, le drame du thalidomide a soulevé des questions éthiques. Il en est ressorti dans l'avis N°1 du 22 Mai 1984 du Comité

Consultatif National d’Ethique de France que : « l’embryon ou le fœtus vivant ne peut être, en aucun cas, l’objet d’expérimentation in utéro. Seules sont légitimes les actions thérapeutiques destinées à favoriser le développement et la naissance de l’enfant. Le maintien artificiel de la vie de l’embryon ou du fœtus en vue de la recherche ou de prélèvements à des fins thérapeutiques est interdit » [17]. Il en résulte une difficulté de mesure de toxicité directement chez la femme enceinte à la suite des essais précliniques. Par conséquent, ce sont les études de reproduction chez l’animal qui constituent la base de la catégorisation des risques de grossesse. Les données de surveillance post-commercialisation sont ensuite utilisées pour déterminer le risque fœtal après exposition au médicament. De plus, les laboratoires pharmaceutiques sont également freinés par le fait que la grossesse est un état temporaire, ce qui ne leur garantit pas un retour sur investissement [18].

II- LES ENJEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Pour faire ressortir les enjeux de la recherche clinique dans cette population à risque, nous évoquerons d'abord l'état actuel de la recherche clinique chez la femme enceinte, en nous focalisant dans un premier temps sur les médicaments couramment utilisés dans la prise en charge des affections (chroniques et aiguës) courantes. Ensuite nous nous focaliserons sur les études cliniques qui ont évaluées les effets potentiels de ces médicaments sur les fœtus ainsi que leur efficacité sur la femme enceinte. Et enfin, nous évoquerons la conduite à tenir en cas de survenue de grossesse au cours d'un essai clinique expérimental.

a- Etat actuel de la recherche chez la femme enceinte

a.1) Prise en charge actuelle de maladies survenant pendant la grossesse

Sur le plan immunologique, la grossesse induit de nombreuses modifications du système immunitaire. Elle est comparable à une semi-allogreffe temporaire qui survit pendant neuf mois. En effet, pendant la grossesse, le fœtus semi-allogénique est accepté par le système immunitaire maternel. Cette acceptation ne résulte pas d'une paralysie du système immunitaire, mais plutôt de l'installation d'une tolérance active dirigée par le trophoblaste. Au début de la grossesse, le trophoblaste sécrète de l'HcG, qui est une hormone aux vertus de tolérance, il se protège contre les effecteurs de l'immunité en n'exprimant pas les antigènes HLA de classe I et II classiques, mais une molécule HLA de classe I non classique, HLA-G, intervenant dans plusieurs mécanismes de tolérance [19].

Toutes ces modifications en vue de la tolérance du fœtus vont avoir des répercussions sur l'immunité de la mère. Les principaux changements se font au niveau de l'immunité cellulaire (l'immunité humorale restant normale pendant la grossesse). Ainsi, l'immunité cellulaire de la femme enceinte est légèrement diminuée avec entre autre une baisse de l'activité des cellules NK (Natural Killer, non-B-non-T-lymphocyte) et une diminution des possibilités chimiotactiques des

cellules phagocytaires. **Cette diminution de la réponse immunitaire rend la femme enceinte plus susceptible de tomber malade ou d'attraper une infection [19]. De plus, des infections bénignes à la base (toxoplasmose, grippe, lupus...) sont dangereuses chez la femme enceinte car elles peuvent être transmises au fœtus avant ou pendant l'accouchement et être nocives pour celui-ci, ou entraîner une fausse couche ou une naissance prématurée [21]. Comment sont donc traitées ces affections lorsqu'elles surviennent ?**

Pour illustrer la prise en charge des maladies liées à l'affaiblissement du système immunitaire pendant la grossesse nous prendrons pour exemple la prise en charge de la grippe, de l'infection urinaire et des maladies parodontales :

Prise en charge de la grippe :

La grippe est une infection virale aiguë touchant les voies respiratoires. Généralement, elle disparaît spontanément après l'apparition des premiers symptômes. Cependant, chez les populations vulnérables telles que les femmes enceintes, même si elles ne sont pas plus à risque de contracter cette infection, elles sont plus enclines à développer des complications respiratoires graves pouvant aller jusqu'à une pneumonie et nécessiter une hospitalisation. En revanche, la grippe contractée par la mère constitue un danger pour le fœtus en cas de forte fièvre, qui peut provoquer des contractions et un accouchement prématuré [22]. En France, le taux d'attaque de la grippe, dans la population générale, est estimé entre 5 % et 10 % chez les adultes, alors qu'il serait de 5 à 22 % au cours de la grossesse [23].

La prise en charge actuelle de la grippe chez la femme enceinte consiste à consulter le médecin traitant immédiatement en cas de syndrome grippal (personne présentant un syndrome respiratoire aigu à début brutal : signes généraux (fièvre >38° ou courbature ou asthénie) et signes respiratoires (toux ou mal de gorge) ou digestifs (diarrhée ou vomissements). Si le diagnostic est confirmé, le médecin traitant prescrit un traitement antiviral, le plus souvent Oseltavimир (Tamiflu). Le traitement doit être mis en place le plus tôt possible, au plus tard dans les 48 heures après les premiers signes [24]. Néanmoins, le moyen le plus efficace de lutter contre la grippe pendant la grossesse est le vaccin antigrippal. Depuis 2012, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande à toutes les femmes enceintes se faire vacciner quel que soit leur trimestre de grossesse [23, 24].

D'après une étude publiée en mars 2017 dans la revue médicale British Medical Journal (BMJ) l'utilisation d'antiviraux (Tamiflu et Zanamivir) contre la grippe chez la femme enceinte ne présente aucun risque accru pour l'enfant à naître. Cette étude observationnelle de cohortes et de méta analyses est à ce jour la plus importante étude menée sur l'impact des médicaments anti grippaux pris pendant la grossesse. Elle consistait à évaluer les effets possibles d'une exposition aux inhibiteurs de la neuraminidase au cours de la vie embryo-fœtale en comparant deux groupes :

- *les femmes à qui l'oseltamivir ou le zanamivir avait été prescrit durant leurs grossesses et leurs bébés nés séparément du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2010*
- *les femmes qui n'avaient pas reçues de médicaments anti grippaux et leurs bébés nés séparément du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2010 [25].*

De plus, d'autres études ont également démontrées l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins grippaux inactivés. Grâce à la transmission d'anticorps via le placenta, l'efficacité de la vaccination grippale chez les femmes enceintes protège également les nouveau-nés et les nourrissons [23].

Si aujourd'hui des études cliniques concernant la prise en charge de la grippe ont été réalisées dans la population spécifique des femmes enceintes, il n'en reste pas moins que le principal moteur a été l'épidémie de grippe A(H1N1) qui a évoluée en pandémie le 24 avril 2009 [22].

Prise en charge de l'infection urinaire :

L'infection urinaire est la contamination par un agent viral, bactérien ou parasitaire de l'urine, qui est normalement stérile. Dans certains cas, l'infection peut atteindre l'urètre, on parle alors de cystite ou le rein, on parle alors de pyélonéphrite. Les hormones et les modifications chimiques durant la grossesse rendent la femme enceinte vulnérable face à l'infection urinaire, qui représente la complication médicale la plus fréquente de la grossesse. Elle expose au risque de prématurité et de mortalité périnatale et à des accidents graves chez la mère [25].

Le traitement recommandé en première intention pour la prise en charge de l'infection urinaire est l'amoxicilline. Ensuite, un ECBU de contrôle est réalisé 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis chaque mois, jusqu'à l'accouchement. Cependant, malgré l'efficacité de l'amoxicilline, la prévention reste la meilleure option. Ainsi, en absence d'infection urinaire déclarée, si la femme enceinte ne présente pas de risque particulier, dès le 4^e mois de grossesse, le dépistage d'une éventuelle infection sera réalisé à partir d'une bandelette urinaire. Si une infection est constatée (leucocytes ou nitrites positifs), un ECBU sera effectué. Si au contraire, la femme enceinte présente un risque de développer une infection urinaire (uropathie sous-jacente organique ou fonctionnelle, diabète, antécédents de cystite aiguë récidivante), à la première consultation de suivi de grossesse, puis tous les mois à partir du 4^e mois, un ECBU sera réalisé [27].

Si une cystite aiguë est suspectée, un antibiogramme sera réalisé avec l'ECBU. Si le diagnostic est confirmé, un traitement probabiliste est démarré, sans attendre le résultat de l'antibiogramme avec en 1^{re} intention de la fosfomycine-trométamol. Après réception de l'antibiogramme, un traitement de relais sera éventuellement mis en place et un ECBU de contrôle sera réalisé 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement, puis chaque mois, jusqu'à l'accouchement [27].

Une étude publiée en février 2003 dans le British Pharmacological Society n'a mis en évidence aucune mortalité, ni risque particulier lié à l'exposition à l'amoxicilline pendant la grossesse. Cette étude consistait à évaluer le lien entre l'exposition à l'amoxicilline et le poids de naissance, accouchement prématuré, les malformations congénitales, les naissances et les avortements spontanés. La population de l'étude était composée de femmes enceintes primipares exposées à l'amoxicilline (prescription) pendant leur grossesse et des femmes enceintes primipares non exposées durant leur grossesse [28].

D'autres études cliniques évaluant la sécurité de la prescription des antibiotiques aux femmes enceintes ont été menées. Et, grâce à l'utilisation des antibiotiques, la mortalité maternelle par sepsis est devenue rare et la fréquence des infections materno-fœtales a reculé. **Cependant, ces études étaient principalement motivées par le taux élevé de mortalité des mères et des nouveau-nés [29].**

Prise en charge des maladies parodontales :

Les maladies parodontales (gingivites et parodontites) sont des maladies infectieuses poly microbiennes. Les gingivites n'atteignent que la gencive et sont le plus souvent bénignes et faciles à traiter. A l'opposé, les parodontites atteignent les tissus de soutien de la dent (ligament, os). Elles sont plus graves et peuvent aboutir à la perte de dents et retentir sur tout l'organisme. Elles nécessitent un traitement plus approfondi. Plusieurs études cliniques ont ainsi démontré une relation entre l'atteinte parodontale de la future maman et le risque d'accouchement prématuré. En effet, ces infections entraînent la production et la libération dans l'organisme de toxines par les bactéries, ainsi que de médiateurs biologiques de l'inflammation provoquant une réaction inflammatoire. Cette inflammation est susceptible d'entraîner des contractions, une fragilisation de la poche des eaux et un accouchement prématuré [30].

Afin de prévenir les maladies buccodentaires chez la femme enceinte, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande deux consultations chez le dentiste au cours de la grossesse. Actuellement, seules 23 à 25 % des femmes enceintes ont recours à des soins dentaires. Ainsi, depuis janvier 2014, un examen de prévention buccodentaire à destination des femmes enceintes a été instauré par l'Assurance maladie. La femme enceinte peut bénéficier de cet examen à compter du quatrième mois de grossesse jusqu'au 12^e jour suivant l'accouchement [30].

Cependant, même s'il est recommandé à la femme enceinte de consulter son dentiste pendant la grossesse, la prescription de médicament au cours de la grossesse est très souvent une source d'inquiétude tant pour le chirurgien-dentiste que pour la femme enceinte elle-même. Ainsi, en cas d'infection buccodentaire nécessitant un traitement, l'amoxicilline est l'antibiotique de choix chez la femme enceinte en raison de son spectre d'activité large, de sa faible toxicité et de sa pharmacodynamique. Chez une femme enceinte allergique aux pénicillines, le choix doit s'orienter vers un antibiotique de la famille des macrolides (la spiramycine ou l'érythromycine) [31].

a.2) Prise en charge actuelle des maladies chroniques chez la femme enceinte

Les maladies chroniques sont des affections de longue durée qui en règle générale, évoluent lentement [32]. Le fait que de nos jours les femmes soient enceintes de plus en plus tard augmente le risque que leurs grossesses s'accompagnent de maladies chroniques (diabète, asthme, lupus...). D'après une analyse menée par l'INSEE (Institut National de la Statistique et Etudes Economiques), l'âge moyen de maternité en France est passé de 24 ans en 1970 à 28 ans et demi en 2015. Cette augmentation est due à plusieurs facteurs, notamment la diffusion des moyens de contraception, la généralisation des études, la place croissante des femmes sur le marché du travail et à cela s'ajoute le fait que les couples veulent de plus en plus profiter de leur vie quelques années avant de fonder une famille [4, 8].

Cependant, si dans le passé il était inconcevable d'être enceinte en étant porteuse de maladie chronique grave, le pronostic de la grossesse chez ces patientes s'est beaucoup amélioré. Et même si aujourd'hui ces grossesses restent à risque, elles ne sont plus strictement contre-indiquées. Par exemple, la survie des enfants nés de mères sous dialyse pour insuffisance rénale chronique grave est passée de 20 % dans les années 1980 à 80-90 % en 2015 [33].

Pour illustrer la prise en charge des maladies chroniques pendant la grossesse nous prendrons pour exemple la prise en charge du diabète, du cancer du sein et de l'épilepsie :

Prise en charge du diabète :

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie). Il existe 3 types de diabète :

- Le diabète de type 1 insulino-dépendant ou diabète juvénile qui se caractérise par une production d'insuline insuffisante;

- Le diabète de type 2 non insulino-dépendant ou diabète adulte résultant de l'utilisation inadéquate de l'insuline par l'organisme. Il est souvent la conséquence d'un excès pondéral et de l'inactivité physique ;
- Le diabète gestationnel est l'hyperglycémie qui est détectée pendant la grossesse [34].

D'après la société francophone du diabète, en 2013 il y'avait 415 millions de personnes diabétiques dans le monde. En France, plus de 3 millions de personnes étaient atteintes de diabètes et 8,3 % des femmes enceintes avaient un diabète gestationnel [34].

Les femmes enceintes diabétiques de type 1 et 2 représentent une situation à haut risque d'aggravation des complications dégénératives du diabète (rétinopathie, néphropathie) et de l'augmentation du risque des complications périnatales. Par conséquent leur prise en charge nécessite un accompagnement allant de la conception à l'accouchement [36].

Ainsi, cette prise en charge consiste :

- A programmer la grossesse afin d'obtenir une hémoglobine glycosylée Hb1Ac avant la conception la plus basse possible (entre 6 et 6,5 contre entre 5,1 et 5,3% chez les femmes non diabétiques) ;
- En une prise en charge diététique afin d'obtenir une glycémie la plus proche de la normale pour diminuer le risque de macrosomie et ses conséquences. Cette éducation diététique sera basée sur les besoins nutritionnels spécifiques à la grossesse, les objectifs glycémiques à atteindre tout au long de la grossesse, mais également centrée sur une enquête diététique de la mère et la connaissance des patientes (habitudes, traditions, coutumes) ;
- A la mise en place d'une insulinothérapie. L'insuline étant le seul traitement médicamenteux de l'hyperglycémie actuellement validé par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français durant la grossesse puisqu'elle ne traverse pas le placenta [36].

Les études cliniques ayant montré l'efficacité de l'insuline dans le traitement du diabète sont pour la plupart des études observationnelles [37, 38, 39]. Cependant il

existe des études interventionnelles. Ces études ont également permis de montrer l'efficacité des analogues de l'insuline tels que l'insuline detemir et l'insuline aspart [37, 38].

Prise en charge du cancer du sein:

Le cancer est la deuxième cause de mortalité chez les femmes âgées de 25 à 44 ans. Etre enceinte pendant qu'on est malade ou découvrir un cancer alors qu'on vient de mettre un bébé en route est une situation très délicate. En France, 500 femmes par an se retrouvent dans cette situation. Le cancer du sein arrive en tête des cancers les plus fréquents chez la femme enceinte, suivi par le cancer du col de l'utérus, les lymphomes, les leucémies et les mélanomes [40].

D'après le Dr Michel Martin, chef de service du service de radiothérapie et oncologie médicale du Centre hospitalier de Créteil et président du Comité du Val-de-Marne de la Ligue contre le cancer, le recul de l'âge de la maternité pourrait en partie expliquer cette situation : Certaines ont leur premier enfant après 38 ans, or c'est précisément à partir de cet âge que le risque de cancer, en particulier celui du sein, augmente [41].

S'agissant du cancer du sein, sa fréquence chez la femme enceinte est de 15 % pour les moins de 45 ans, 10 % pour les femmes de moins de 40 ans, 2 à 3 % pour les moins de 35 ans. Autrement dit, les femmes les plus susceptibles de tomber enceinte (les moins de 35 ans) ont peu de chance de faire face à un cancer au cours de leur grossesse [40].

Le cancer ne présente pas de risque de contamination pour le fœtus, cependant cela reste une situation à risque élevé parce que la majorité des traitements ont des effets dangereux pour le fœtus. Le choix de la stratégie thérapeutique se fera donc en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues) mais aussi en lien étroit avec l'équipe obstétricale. Cette décision sera basée sur l'âge gestationnel, le stade de la maladie et les préférences de la patiente [40, 41].

Lorsque le cancer est découvert au cours du premier trimestre, l'avortement thérapeutique peut être proposé. La chimiothérapie étant contre-indiquée au

premier trimestre, l'interruption de grossesse ne sera proposée que lorsqu'il s'agira d'un cancer très agressif potentiellement préjudiciable au pronostic maternel et nécessitant un traitement d'urgence. Dans ce cas, les risques encourus doivent être clairement expliqués à la patiente [40, 41].

Chez les patientes diagnostiquées aux deuxième et troisième trimestres, l'interruption thérapeutique de grossesse n'est pas justifiée puisqu'elle n'entraîne aucune amélioration du pronostic maternel et qu'une prise en charge carcinologique satisfaisante est possible. Les traitements indiqués sont :

- la chirurgie, en priorité car elle peut se faire quel que soit le terme de la grossesse. Plusieurs études ont montré qu'elle est plus efficace lorsqu'elle est suivie d'une radiothérapie en post-partum [40, 41].
- la chimiothérapie, qui peut être proposée à partir du milieu du deuxième trimestre et au cours du troisième trimestre. Elle peut induire des effets secondaires qui sont rarement observés : retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero, accouchement prématuré. Cependant, des études cliniques ont retrouvé un taux de 2,8% de malformations fœtales, chez des enfants dont les mères avaient reçu une chimiothérapie pendant la grossesse. Une autre étude de suivi infantil à long terme sur la toxicité des chimiothérapies administrées à des mères atteintes de leucémies et de lymphomes n'a montré aucune complication physique liée à ces traitements [40, 41].

Seule la radiothérapie est strictement interdite durant la grossesse. L'exposition aux rayons ionisants peut avoir de graves conséquences sur l'enfant en terme de malformations, il est donc impératif d'attendre la fin de la grossesse pour entamer ce traitement [40, 41].

Prise en charge du tabagisme :

Dans un article publié dans la revue des Maladies Respiratoire en septembre 2015, la dépendance est une maladie chronique caractérisée par des cycles répétés d'abstinence et de rechute [41].

On distingue le tabagisme passif qui est le fait d'inhaler, de manière involontaire, la fumée dégagée par un ou plusieurs fumeurs [42] du tabagisme actif qui ne se définit pas par un seuil de consommation dépassé mais par le fait d'une addiction [43].

Le tabagisme maternel durant la grossesse est un facteur de risque modifiable majeur de morbidité maternelle et fœtale. En effet, les risques sur la mère sont une grossesse extra utérine, une fausse couche spontanée, une rupture prématurée des membranes, des troubles du placenta (placenta praevia ou un hématome rétro placentaire). Quant au fœtus, les risques encourus sont la mort fœtale in utéro, des malformations fœtales, le retard de croissance in utérin ou des pathologies cardiaques. Chez le nouveau-né, le tabagisme peut induire des pathologies cérébrales et respiratoires (asthme, détresse respiratoire) [44].

D'après un article publié par le Figaro, en 2011 la France est le pays d'Europe où les femmes enceintes fumaient le plus. Avec 36% des femmes qui fumaient avant le début de leur grossesse et 20% qui ont continué jusqu'à leur terme [45]. Ces chiffres ont légèrement baissé en 2016 avec 30,0% des femmes qui fumaient avant la grossesse. Parmi elles, 45,8% ont arrêté de fumer avant le 3e trimestre, 37,2% ont divisé par 2 leur consommation et 16,9% ont peu diminué leur consommation [46].

La prise en charge de la femme enceinte fumeuse consiste en :

- Un interrogatoire sur les antécédents et le milieu socioprofessionnel selon les recommandations de l'Agence nationale de l'accréditation en santé de 2004 ;
- Une aide à l'arrêt du tabac comprenant un volet psychologique et un volet médicamenteux [44]

La prise en charge médicamenteuse du tabagisme consiste à utiliser des traitements substitutifs à la nicotine tels que le TSN par exemple. En effet, le TSN apporte de la nicotine à un taux 2 à 3 fois moins élevé que celui lié au tabagisme et permet d'éviter la toxicité des autres composants de la fumée de cigarette (monoxyde de carbone en particulier) [44].

Une étude clinique a montré que l'utilisation du TSN associée au tabac diminue les effets du tabagisme sur le retard de croissance in utero. Cependant l'arrêt du tabac s'accompagne d'une diminution de l'efficacité du TSN. La prescription du TSN chez

la femme enceinte fumeuse pour arrêter le tabac se fait donc selon des modalités précises [44].

En France, en 2006, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) a réuni un groupe de travail chargé d'actualiser l'ensemble des données d'utilisation des substituts nicotiniques pendant la grossesse. Leurs conclusions confirment les recommandations émises en 2003 qui préconisent l'utilisation des TSN au cours de la grossesse en cas d'échec des autres approches [3].

a.3) Suivi de grossesses survenant au cours d'une étude clinique

Si les femmes enceintes sont d'emblée exclues des essais cliniques, les femmes en âge de procréer peuvent être incluses sous réserve de certaines conditions. En Europe, les conditions d'inclusion des femmes en âge de procréer sont :

- L'existence des données préliminaires de toxicité de reproduction, obtenues sur deux espèces animales.
- La mise en place des précautions pour éviter la survenue de grossesses dans les essais cliniques.
- La présence de 150 femmes en âge de procréer au maximum incluses.
- Une durée de traitement relativement courte (3 mois au maximum) *avant* que des tests de reproduction définitifs soient menés) [47].

Cependant, il arrive que malgré ces précautions, des grossesses surviennent chez des femmes incluses dans des essais cliniques. Dans ce cas, en France l'administration du médicament expérimental doit être interrompue immédiatement et l'investigateur devra :

- Déclarer la grossesse au promoteur dans les plus brefs délais qu'elle soit associée ou non à un événement indésirable ;
- Décaler le recueil initial de la grossesse avec la date prévisible d'accouchement, les coordonnées de l'obstétricien et de la maternité si la grossesse se poursuit ;
- Suivre la patiente jusqu'au terme de sa grossesse ou de son interruption (même si la patiente a été retirée de l'étude) et notifier l'issue au promoteur

(les résiliations volontaires pour des raisons médicales doivent être consignées) [48].

Aux Etats-Unis, la FDA recommande que lorsqu'une grossesse est identifiée au cours d'un essai clinique, la levée d'insu soit faite immédiatement, de sorte que la prise en charge puisse se faire selon que le fœtus ait été exposé au médicament expérimental placebo ou témoin. Les risques et les avantages de poursuivre ou d'arrêter le traitement expérimental doivent être examinés avec la femme enceinte. Ces dernières peuvent, si elles le souhaitent, être autorisées à poursuivre le médicament expérimental. A condition que les avantages potentiels de la poursuite du traitement chez la femme dépassent les risques d'exposition continue du fœtus au médicament expérimental, d'interruption du traitement maternel et / ou d'exposition du fœtus à médicaments si mis sur un traitement alternatif. Dans ce cas, elles doivent être soumises à un deuxième processus de consentement éclairé qui reflète ces considérations de risque-bénéfice supplémentaires. Indépendamment de si la femme continue dans la recherche il est important de collecter et de rapporter l'issue de la grossesse [49].

b- Les enjeux de la recherche clinique chez la femme enceinte

Nous avons pu voir que parmi les médicaments utilisés dans la prise en charge courante des affections survenant pendant la grossesse que certains sont issus d'études cliniques ayant impliquées les femmes enceintes, dont des études observationnelles majoritairement. Notons que les rares études interventionnelles qui ont été effectuées chez les femmes enceintes ont été motivées par des désastres sanitaires pour la plupart [23, 28, 37,38, 39]. C'est le cas par exemple des essais cliniques sur le vaccin contre la grippe et les antibiotiques qui ont été respectivement motivés par l'épidémie de grippe A(H1N1) qui a évolué en pandémie le 24 avril 2009 ainsi que le taux élevé de mortalité des mères et des nouveau-nés [22, 29].

Ainsi, les principaux enjeux à inclure les femmes enceintes dans les essais cliniques expérimentaux que nous avons mis en évidence sont :

- **Développer des médicaments efficaces pour la mère avec un risque contrôlé pour le fœtus** en tenant compte des modifications physiologiques et pharmacocinétiques liées à l'état de grossesse. D'une part, on peut se dire que ce serait exposer le fœtus à des médicaments potentiellement tératogènes. Mais d'autre part, n'est ce pas le même risque qui est déjà encouru lorsque les femmes enceintes se voient prescrire des médicaments non spécifiques à l'état de grossesse ? Ce risque serait peut être réduit si la prise de médicament était suivie et contrôlée comme c'est le cas dans les essais cliniques de la population générale. De telle sorte qu'en cas de survenue d'évènements indésirables la réaction soit rapide et adaptée.
- **Eviter certains désastres sanitaires à l'avenir** en développant des médicaments là ou le besoin se fait le plus sentir chez la femme enceinte.
- **Faciliter la prise en charge des femmes enceintes** par les prestataires de santé (médecins généralistes, dentistes, gynécologues...).

III- LES PERSPECTIVES DE LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

a- La réglementation actuelle des études cliniques chez la femme enceinte

Auparavant dans les études cliniques, on se souciait uniquement de la femme enceinte car on pensait que seuls des médicaments administrés à des doses toxiques pour la mère pouvaient être nuisibles au fœtus [13]. Suite au drame de la thalidomide, les risques médicamenteux prennent systématiquement en compte les potentiels effets néfastes (tératogène, foetotoxique et/ou néonatal) sur l'enfant à naître. Et les femmes enceintes ont été exclues des essais cliniques [50].

En Europe, 3 tables rondes ont eu lieu respectivement en 1997, 1998 et en 2002. Elles évoquaient les méthodes d'évaluation du risque médicamenteux chez la femme enceinte et la gestion de ce risque. Il en est ressorti que les études de tératologie expérimentale seront menées pour chaque médicament car ces études ont une bonne valeur prédictive des risques humains. En effet, l'absence d'effet tératogène lors des études pré cliniques est un élément très rassurant, puisqu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de médicament évalué comme non tératogène par les études animales bien conduites pour lesquels a été démontré un effet tératogène dans l'espèce humaine. Ainsi, les médicaments jugés tératogènes à l'issue des études de tératologie ne seront mis ou maintenus sur le marché que dans des cas exceptionnels et encadrés d'un plan de gestion de risque renforcé [6]. A cela s'ajoute la modification de la régulation du suivi post-AMM qui a également été modifiée. Cette modification consistait en la mise en place de règles de planification des activités de pharmacovigilance dans la période suivant la mise sur le marché d'un médicament. L'objectif étant l'identification des risques importants avérés durant le développement clinique, ou les risques potentiels ainsi que les données manquantes en particulier dans des sous-populations non étudiées telles que les femmes enceintes (en cas d'exposition) [6]. De plus, en 2005, l'European Medicines Agency a publié une série de lignes directrices encadrant *«la surveillance active et la collecte de toute donnée obtenue après autorisation»* auprès de femmes enceintes ayant été exposées à des substances médicales, nouvelles ou existantes. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et ONU sida ont publié un guide

d'orientation entourant les considérations éthiques relatives aux essais cliniques de prévention du VIH dans lequel ils recommandent explicitement aux chercheurs de faire appel à des femmes enceintes [51].

Actuellement en Europe, le règlement en vigueur sur les essais cliniques est le n° 536/2014 du 16 avril 2014 abrogeant la directive 2001/20/CE qui ne prévoyait aucune mention spécifique à la grossesse. Ce nouveau règlement prévoit dans son article 33 qu'un essai clinique ne peut être conduit sur des femmes enceintes que si, outre les conditions prévues à l'article 28, les conditions suivantes sont respectées:

- l'essai clinique a le potentiel de produire un bénéfice direct pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance supérieur aux risques et aux contraintes en jeu; ou
- si l'essai clinique ne produit pas de bénéfice direct pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance, il ne peut avoir lieu que si:
 - o un essai clinique d'une efficacité comparable ne peut pas être mené sur des femmes qui ne sont ni enceintes ni allaitantes;
 - o l'essai clinique contribue à atteindre des résultats qui peuvent être profitables aux femmes enceintes ou allaitantes, à d'autres femmes pour ce qui touche à la reproduction, ou à d'autres embryons, fœtus ou enfants; et
 - o l'essai clinique ne présente qu'un risque minime et une contrainte minime pour la femme enceinte ou allaitante concernée ou pour son embryon, son fœtus ou l'enfant après sa naissance;
- lorsque des recherches sont menées sur des femmes allaitantes, il convient de veiller en particulier à éviter tout effet néfaste sur la santé de l'enfant; et
- aucun encouragement ni avantage financier n'est accordé à la participante, hormis une compensation pour les frais et pertes de revenus directement liés à la participation à l'essai clinique [52].

En France, la loi de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est la loi Jardé. Cette dernière prévoit dans l'article L. 1121-1 modifié par la LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 que les femmes enceintes peuvent être

sollicitées pour se prêter à des recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle et à des recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ces recherches sont possibles sous réserve des conditions suivantes [53] :

-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 [53]

De plus, en France afin d'aider les prescripteurs dans la conduite à tenir en cas de grossesse, l'ANSM a mis en place un groupe de travail qui a pour objectif d'évaluer les effets des médicaments sur la reproduction et de définir un niveau de conduite à tenir pour le médicament pendant la grossesse. Ce groupe de travail est constitué d'une quinzaine d'experts (gynécologues-obstétriciens, pédiatres, néonatalogistes, épidémiologistes, embryologistes, pharmacologues, toxicologues, médecins généralistes, pharmaciens, et spécialistes de la discipline traitée).

L'évaluation du risque au cours de la grossesse repose sur les données **observées dans le cadre des études sur la toxicité de la reproduction menées chez l'animal** avec la substance active évaluée et sur les données **cliniques d'observation relatives à des femmes exposées** au produit au cours de leur grossesse. Ainsi, 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse sont proposés dans la rubrique « allaitement et grossesse » des autorisations de mise sur le marché des médicaments. Du plus restrictif au plus ouvert on retrouve (tableau1) [3]:

- la contre-indication ;
- ne doit pas être utilisé sauf ;

- l'utilisation déconseillée ;
- à éviter par prudence ;
- l'utilisation envisageable ;
- l'utilisation possible.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 1 : conduite à tenir au cours de la grossesse

Aux Etats-Unis, suite au drame de la thalidomide évoqué dans la première partie, la réglementation des essais cliniques chez la femme enceinte a été adaptée selon la chronologie de la figure 3. La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a réagi en publiant une nouvelle réglementation concernant l'approbation des médicaments destinés à l'utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes. En plus des données sur la reproduction et la fertilité et des études sur des animaux chez deux espèces différentes, la FDA a approuvé en 1977 la directive «Considérations générales sur l'évaluation clinique des médicaments», qui excluait les femmes en âge de procréer des essais cliniques de phases précoces I et II. De

plus, en 1979, la FDA a mis en place un système d'étiquetage des catégories de grossesse qui devait fournir aux prescripteurs des indications sur la disponibilité d'informations non cliniques et cliniques permettant d'informer sur l'utilisation sûre et efficace chez les femmes enceintes. Ce système a classé les médicaments en cinq catégories (A, B, C, D et X), en fonction de la toxicité connue ou présumée sur la reproduction et de la quantité et de la qualité des informations disponibles pour faire face à ce risque. Cependant, l'exclusion des femmes de la recherche a entraîné une connaissance biaisée de l'effet des médicaments ne prenant pas en compte la variabilité de la réponse aux médicaments et de la progression de la maladie entre hommes et femmes. La nécessité de remédier au manque de données cliniques disponibles sur la femme a amené l'Institut National de la Santé (NIH), en 1993, à recommander l'inclusion des femmes enceintes dans les essais cliniques (Figure 3). La même année, la FDA a également reconnu la nécessité de disposer de données cliniques sur l'utilisation de médicaments chez les femmes et a publié la «Directive pour l'étude et l'évaluation des différences entre les sexes dans l'évaluation clinique des médicaments». Peu après (1994), L'Office de la Santé des femmes (OWH) a été créé au sein de la FDA pour faciliter ces efforts. L'une des principales missions de ce bureau était de promouvoir les initiatives de recherche visant à comprendre les différences entre les sexes et les problèmes de santé propres aux femmes. En 1997, la FDA a commencé à réévaluer et à améliorer le système d'étiquetage des catégories de grossesse. Cet effort a abouti à la création, en 1998, d'un groupe de travail sur l'étiquetage des femmes enceintes. En 2008, la FDA a publié une proposition visant à réviser les exigences en matière d'étiquetage des médicaments et des produits biologiques destinés à la grossesse et à l'allaitement. Pour étudier les effets des médicaments (prescrits sur ordonnance) sur les femmes enceintes, la FDA a lancée en 2009 the Medication Exposure in Pregnancy Risk Evaluation Program (MEPREP). La dernière directive, intitulée «Règle d'étiquetage de la grossesse et de l'allaitement», a été publiée en décembre 2014 et est entrée en vigueur le 30 juin 2015. Cette règle remplace les anciennes catégories et est basée sur un rapport plus descriptif des risques liés à l'utilisation d'un médicament pendant la grossesse et l'allaitement. Et il requiert de fournir des données sur les études sur l'homme et l'animal, ainsi que les considérations cliniques pouvant aider les prescripteurs à mieux comprendre les informations disponibles [54].



Figure3 : évolution de la réglementation des essais cliniques chez la femme enceinte aux Etats-Unis

Comme en Europe, aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) considère qu'il est éthiquement justifiable d'inclure les femmes enceintes atteintes d'une maladie ou souffrant de troubles médicaux dans des essais cliniques interventionnels sous réserve des conditions suivantes [54] :

- Après la commercialisation (médicaments approuvés par la FDA)
 - o Que des études non cliniques adéquates aient été effectuées (y compris des études sur des animaux gravides).
 - o Qu'il existe une base de données d'innocuité établie chez les femmes non enceintes provenant d'essais cliniques ou données préliminaires de sécurité issues de la littérature médicale et / ou d'autres sources concernant l'utilisation chez les femmes enceintes.
 - o Que l'efficacité ne puisse être extrapolée et / ou que la sécurité ne puisse être évaluée par d'autres méthodes d'étude.

- Avant la commercialisation (médicaments expérimentaux)
 - o Que des études non cliniques adéquates aient été effectuées (y compris des études sur des animaux gravides).
 - o Que l'essai clinique laisse entrevoir des avantages directs pour la femme enceinte et / ou le fœtus qui n'est par ailleurs pas disponible en dehors du cadre de la recherche ou qui ne peut pas être obtenu par tout autre moyen (par exemple, la femme enceinte peut ne pas répondre au traitement de référence).

Les conditions ci-dessus s'appliqueraient également à un médicament en cours de développement pour traiter une affection spécifique de la grossesse.

Si on fait une comparaison de la réglementation des essais clinique chez la femme enceinte en Europe et aux États-Unis, on retrouve des similitudes. Notamment dans les conditions d'inclusion des femmes enceintes et l'existence de recommandations contenues dans la rubrique « grossesse et allaitement » dans le cas des médicaments non testés [3, 52]. Cependant, pour ces médicaments n'ayant pas fait l'objet d'essais cliniques spécifiques chez la femme enceinte, ce sont les études de reproduction chez l'animal qui constituent la base de la catégorisation des risques de grossesse et **les données de surveillance post-commercialisation sont ensuite utilisées pour déterminer le risque fœtal après exposition au médicament** [18, 3, 52]. Ces recommandations ont certes pour but principal d'aider les prescripteurs dans la prise en charge. Mais si on les regarde sous un autre angle, cela pourrait revenir à exposer volontairement des femmes enceintes à des médicaments ou à « ignorer » cette potentielle exposition. De telle sorte qu'en cas d'évènement indésirable grave il n'y ait pas de responsable désigné. En effet, avant le drame du thalidomide, les essais cliniques n'étaient pas strictement réglementés, et les médicaments étaient prescrits aux femmes en âge de procréer (enceintes ou non). A la suite du drame, les femmes enceintes ont été exclues des études, dans le but de protéger le fœtus. Cependant en cas d'absolue nécessité, ces médicaments non testés sur elles leur sont prescrits et l'on observe les effets par la suite. Les risques encourus ne sont ils pas comparables à ceux avant l'ère du thalidomide ?

En termes de différence dans la réglementation, on note principalement la conduite à tenir en cas de survenue de grossesse chez une patiente incluse dans un essai clinique expérimental. En effet, aux Etats Unis, en cas de survenue de grossesse, les femmes enceintes peuvent si elles le souhaitent être autorisées à poursuivre le médicament expérimental si les avantages potentiels de la poursuite du traitement chez la femme dépasse les risques d'exposition continue du fœtus au médicament expérimental, d'interruption du traitement maternel et / ou d'exposition du fœtus à médicaments si mis sur un traitement alternatif [49]. Tandis qu'en France, le médicament expérimental doit immédiatement être arrêté [48].

b- Projets d'études cliniques chez les femmes enceintes

D'après un article publié en février 2018 dans the British Journal of Clinical Pharmacology [51], aux Etats Unis, la plupart des médicaments ne comportent pas d'étiquetage indiquant leur utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. Bien que le nombre d'essais pharmacocinétiques ait augmenté avec le temps afin d'optimiser les effets des médicaments, la proportion de ceux impliquant les femmes enceintes est restée relativement constante. Elle ne représente que 1,29% du nombre total d'essais enregistrés des années 1960 à 2013. Il a été montré que parmi tous les essais pharmacocinétiques chez la femme enceinte publiés depuis 2008, 68% seulement prenaient des médicaments administrés de façon chronique, dont 29% étaient destinés au traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et à la prévention de la transmission verticale. De plus, une étude des données des médicaments approuvés par la FDA entre 2000 et 2010 a montré que 97,7% de ces études ne disposaient pas d'informations suffisantes pour déterminer le risque tératogène et que pour 73,3% d'entre elles, aucune donnée disponible n'étayait leur utilisation chez la femme enceinte. D'après les auteurs de cet article, la recherche en obstétrique nécessite une structure offrant ce que la Loi sur les meilleurs produits pharmaceutiques pour enfants (Best Pharmaceuticals for Children Act de 2002) et la Loi sur l'équité de la recherche pédiatrique (The Pediatric Research Equity Act de 2003) ont fait pour la recherche clinique pédiatrique. Plus précisément, les mesures législatives devraient permettre la mise en œuvre de plusieurs mesures incitatives

pour le développement de médicaments chez les femmes enceintes ainsi que la motivation des grands réseaux d'inclure un pourcentage spécifique de femmes enceintes dans toutes leurs études [51].

Cet avis est le même que celui du Pr Anne Drapkin Lyster [55], directrice adjointe du Center for Bioethics à l'Université de Caroline du Nord, qui a co-fondé la Second Wave Initiative, un projet encourageant l'inclusion responsable de femmes enceintes dans les études biomédicales. Selon elle, il y'a lieu d'être optimiste car les enfants qui étaient autrefois des « orphelins thérapeutiques » comme les femmes enceintes font désormais l'objet d'essais cliniques spécifiques grâce à la loi the Best Pharmaceuticals for Children Act de 2002 et à la Loi The Pediatric Research Equity Act de 2003. En effet, la difficulté de la recherche clinique en p réside dans le fait que tous leurs organes ne soient pas complètement développés et qu'il est difficile de recueillir leur consentement à l'étude ainsi que les effets des médicaments (chez les enfants à bas âges). Cependant malgré ces contraintes, la population sensible représentée par les enfants a pu quitter ce statut « d'orphelins thérapeutiques ».

De plus, contrairement au bilan négatif de Sylvia M et al, elle pense que la FDA a fait un pas dans la bonne direction. Notamment avec le lancement en 2009 du programme d'évaluation des risques liés à l'exposition médicamenteuse chez la femme enceinte (MEPREP). La première étude d'envergure du MEPREP a consisté à évaluer les risques de malformations congénitales chez les enfants dont la mère a été traitée avec des antibiotiques sulfamidés pendant le premier trimestre de grossesse. Ces données seront comparées à ceux dont la mère n'était pas traitée par antibiotiques, et à ceux dont la mère a été traitée avec un autre antibiotique pendant le premier trimestre. De plus, selon une étude de 2012, 262 essais cliniques américains se sont spécifiquement intéressés aux femmes enceintes entre 2010 et 2011. Les cinq types de médicaments les plus étudiés étaient les vitamines, la metformine, le misoprostol, la progestérone et l'insuline [51].

Notons qu'une autre perspective de la recherche clinique chez la femme enceinte est l'innovation technologique. Dans une étude publiée en Juin 2019 dans le journal F1000 Research, les chercheurs évoquent la perspective d'inclure le suivi d'une

génération entière tout au long d'un cycle de reproduction complet pour capturer les effets potentiels sur la progéniture. De plus les nouvelles techniques de laboratoire telles que les xénogreffes, les cultures cellulaires cellulaire et tissulaires...pourraient aider à mieux comprendre les modifications physiologiques et pharmacocinétiques qui surviennent pendant la grossesse. Et par conséquent à utiliser des modèles plus adaptés lors des études de reproduction chez l'animal [55].

CONCLUSION / DISCUSSION

Dans ce mémoire, il a été question de discuter des enjeux et des perspectives de la recherche clinique chez la femme enceinte. Pour identifier les enjeux, nous avons d'abord évoqué les freins de la recherche clinique chez la femme enceinte puis nous avons fait un focus sur la prise en charge médicamenteuse actuelle des femmes enceintes. Pour finir nous avons évoqué les perspectives.

Ainsi, outre les potentiels effets néfastes pour le fœtus (tératogènes, foetotoxiques...), les principaux freins chez la femme enceinte sont les modifications physiologiques associées à l'état de grossesse. Ces modifications sont responsables des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Par conséquent, la posologie utilisée dans la population générale n'est pas toujours optimale chez la femme enceinte [8, 9, 10]. De plus, à cela s'ajoutent des risques éthiques et méthodologiques. En effet, « l'embryon ou le fœtus vivant ne peut être, en aucun cas, l'objet d'expérimentation in utero. Seules sont légitimes les actions thérapeutiques destinées à favoriser le développement et la naissance de l'enfant. Le maintien artificiel de la vie de l'embryon ou du fœtus en vue de la recherche ou de prélèvements à des fins thérapeutiques est interdit » [17]. Il en résulte principalement une difficulté de mesure directe de toxicité chez la femme enceinte après les études précliniques. C'est donc logique qu'on arrive à un autre frein, qui est la réticence des groupes pharmaceutiques à développer des essais cliniques incluant des femmes enceintes [13-18].

Le principal enjeu de la recherche clinique chez la femme enceinte que nous avons identifié est le développement des médicaments plus efficaces pour la mère car adaptés aux modifications physiologiques et pharmacocinétiques liés à l'état de grossesse. Tout en assurant la sécurité du fœtus. En parallèle, un autre enjeu serait d'éviter la survenue d'autres désastres sanitaires en développant des médicaments là où le besoin se fait le plus sentir chez la femme enceinte. Cet avis rejoint celui du docteur Anne Castot, chef de service de la surveillance du risque, du bon usage et de l'information sur les médicaments à l'Afssaps (Agence française de sécurité

sanitaire et des produits de santé). Cette dernière a déclaré dans un article du journal Le monde publié le 09 Avril 2010 que : « *Aujourd'hui, avec un dossier comme celui de 1961, la thalidomide ne passerait sans doute même pas la phase I du processus de demande d'autorisation de mise sur le marché* » [16].

Aussi, promouvoir la recherche clinique chez la femme enceinte permettrait d'inciter les groupes pharmaceutiques à s'intéresser à cette population sensible.

En termes de perspectives de la recherche clinique chez la femme enceinte, le principal atout est la réglementation. En effet, auparavant les textes régissant la recherche biomédicale ne prévoyaient pas de recommandations particulières pour les femmes enceintes. Tandis qu'actuellement il en existe. Ainsi sur le plan réglementaire, les études cliniques interventionnelles ne sont pas interdites chez les femmes enceintes. Elles doivent néanmoins se faire sous réserve de respecter certaines contraintes. En Europe, le règlement en vigueur sur les essais cliniques est le N° 536/2014 du 16 avril 2014. Dans le cas précis de la France, la loi en vigueur de protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales est la loi Jardé. Et aux USA, la directive en vigueur est la « la Règle d'étiquetage de la grossesse et de l'allaitement » publiée en 2015 [3, 50, 51, 52].

Une autre perspective d'avancé est l'innovation technologique, qui permettraient d'avoir des modèles animaux plus adaptés aux femmes enceintes [55].

In finé, réfléchir à la question de la recherche clinique chez la femme enceinte reviendrait donc à se demander « quel risque est acceptable ? ».

BIBLIOGRAPHIE

1. **European references Network**, « Qu'est ce que la recherche clinique », sur <https://www.ern-eye.eu/fr/recherche/qu-est-ce-que-la-recherche-clinique>, consulté le 27/05/2019.
2. **Académie Européenne des Patients**, « Populations particulières dans les études cliniques », sur <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/populations-particulieres-dans-les-etudes-cliniques/>, consulté le 27/05/2019.
3. **Agence Nationale de la Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**, « Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse », sur [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et_grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et_grossesse/Evaluation/(offset)/1), consulté le 12/06/2019
4. **Planète Santé**, « Femmes enceintes: en finir avec l'orphelinat thérapeutique », sur <https://www.planetesante.ch/Magazine/Grossesse/Medicaments-et-grossesse/Femmes-enceintes-en-finir-avec-l-orphelinat-therapeutique>, consulté le 27/05/2019
5. **RONGIER Emilie**, « Prévalence de la consommation médicamenteuse (médicaments prescrits et automédication) chez la femme enceinte en fonction du trimestre de grossesse », DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME, Université d'Auvergne – Clermont 1, 2013
6. **Evelyne Jacqz-Aigrain, Véronique Lamarque et les participants à la table ronde n° 5 de Giens XXI**, « Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né », Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Thérapie 2006 Juillet-Août; 61 (4): 287–29
7. **RomainDemailly, Sylvie Escolano, Catherine Quantin, Pascale Tubert-Bitter**, « Prescription drug use during pregnancy in France: a study from the national health insurance permanent sample », Pharmacoeconomics & Drug Safety, 30 July 2017 <https://doi.org/10.1002/pds.4265>
8. **DAMIEN MASCRET**, « les grossesses restent difficiles après 40 ans », le figaro sante, sur <http://sante.lefigaro.fr/article/les-grossesses-restent-difficiles-apres-40-ans/>, consulte le 16/06/2019

9. **Akrour Sabrina**, « Prise en charge de l'infection à chlamydia trachomatis chez la femme enceinte », Thèse d'exercice-Doctorat de pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, 2012, pages 13-16.
10. **MaisaFeghali, Raman Venkataramanan, and Steve Caritis**, "Pharmacokinetics of drugs in pregnancy", Semin Perinatol. 2015 Nov; 39(7): 512–519.
11. **Académie Européenne des patients** "Pharmacocinétique", sur <https://www.eupati.eu/fr/glossary/pharmacocinetique/>, consulté le 28/05/2019.
12. **Ledermann François**, « L'affaire de la thalidomide en Allemagne et dans le monde : Béate Kirk, Der Contergan-Fall : eine unvermeidliche Arzneimittelnkatastrophe ? Zur Geschichte des Arzneistoffs Thalidomide », Revue d'Histoire de la Pharmacie , 2001, pp. 258-259,
13. **Ph. EUCHER**, « la thalidomide. lorsque l'histoire doit éclairer l'avenir », cliniques universitaires de Mont-Godinne, service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, avenue Therasse 1, B-5530 Yvoir, sur <https://thalidomide.ca/wp-content/uploads/2017/12/thalidomide-lorsque-lhistoire-doit-eclairer-lavenir.pdf>, consulté le 31/05/2019
14. « Malformations causées par le thalidomide », sur https://www.google.com/search?rlz=1C1TSNO_enGA526GA532&biw=1600&bih=789&tbm=isch&sa=1&ei=CATxXKTPMbICjLsP3_WrwAM&q=monstres+phocom%C3%A8les+thalidomide&oq=monstres+phocom%C3%A8les+thalidomide&gs_l=img.3...12709.17081..17380...0.0..0.202.1156.9j2i1.....0....1..gws-wiz-img.IRMShkleMIQ#imgsrc=dtWaFK33L79viM:, consulté le 31/05/2019
15. **Virginie MONACO**, « Le thalidomide, histoire et actualité », Thèse d'exercice-Doctorat de pharmacie, Faculté de pharmacie, Université Henri Poincaré, Nancy, 29 septembre 2000.
16. **Le monde**, « Un scandale qui a renforcé la pharmacovigilance », sur https://www.lemonde.fr/planete/article/2010/04/09/un-scandale-qui-a-renforce-la-pharmacovigilance_1331285_3244.html, consulté le 31/05/2019.
17. **Avis 001- Comité Consultatif National d'Ethique**, «Avis sur les prélèvements de tissus d'embryons et de fœtus humains morts, à des fins thérapeutiques, diagnostiques et scientifiques. Rapport.», disponible sur <https://www.ccne-ethique.fr/sites/default/files/publications/avis001.pdf>, consulté le 27/08/2019

18. **S. Hanssens^a, M. Salzet^b, D. Vinatier**, « Aspects immunologiques de la grossesse », Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Volume 41, n°7 pages 595-611 (novembre 2012)
19. **Comité éditorial pédagogique UVMaF**, « Le placenta : anatomie et physiologie », sur http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-obstetrique/placenta/site/html/2_22_225_1.html, consulté le 05/06/2019
20. **LE MANUEL MSD**, « Infections pendant la grossesse », sur <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-complic%C3%A9e-par-la-maladie/infections-pendant-la-grossesse>, consulté le 05/06/2019
21. **Organisation Mondiale de la Santé- Europe**, « La grippe : réponse aux questions les plus souvent posées », sur <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/Life-stages/maternal-and-newbornhealth/news/news/2014/10/influenza-common-questions-answered>, consulté le 11/06/2019
22. **Alice CAROUX**, «Quels sont les freins à la vaccination anti grippale chez les femmes pendant leur grossesse? », Thèse d'exercice-Doctorat de médecine, Faculté de médecine Henri Warembourg, Lille, 18 novembre 2015.
23. **Ministère de la Santé et des sports/ Direction générale de la Santé**, « Prise en charge des patients en obstétrique et néonatalogie », sur http://www.cngof.fr/formationshorsdpc/apercu?path=Clinique%252Fpreferentiel%252FGRIPPE%252FH1N1_ET_grossesse_V2JL_BM2.pdf&i=434, consulté le 11/06/2019
24. **Sciences et avenir**, « Médicaments contre la grippe durant la grossesse : pas de risque pour le bébé », sur https://www.sciencesetavenir.fr/sante/grossesse/medicaments-contre-la-grippe-durant-la-grossesse-pas-de-risque-pour-le-bebe_110975, consulté le 11/06/2019
25. **Brigitte MAUROY, Claude BEUSCART, Jacques BISERTE, Pierre COLOMBEAU, Ariane CORTESSE, Vincent DELMAS, Jean-Philippe FENDLER, Philippe MANGIN, Yves MOUTON, Jacques TOSTAIN**, « L'infection urinaire chez la femme enceinte », Progrès en Urologie (1996), 6, 607-622
26. **Haute Autorité de Santé (HAS)**, « Infections urinaires de la femme- Réduire les résistances bactériennes », sur <https://www.has->

sante.fr/portail/jcms/c_2725644/fr/infections-urinaires-de-la-femme-reduire-les-resistances-bacteriennes, mis à jour le 28/11/2016, consulté le 12/06/2019

27. **Peter Jepsen, Mette V. Skriver, Andrea Floyd, Loren Lipworth, Henrik C. Schønheyder, Henrik T.**, "A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark", the British Pharmaceutical Journal, 11 feb 2003
28. **Augait Céline**, « Effet d'une nouvelle classification des allergies à la penicilline sur la conformité de la prescription antibiotique chez les femmes enceintes », Thèse d'exercice- Doctorat de pharmacie, 2018, page 5.
29. **Sylvain CATROS, Jean-Christophe FRICAIN et Mathilde FENELON**, « Grossesse et état bucco-dentaire », Conseil en Hygiène bucco dentaire en officine, 2018 Elsevier Masson
30. **Sonia ZOUITEN SKHIRI, Wafa HOUIDI, Nahiba ZBIDI DOUKI, Mayada JEMAA, Badia JEMMALI, Michel BLIQUE**, « Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en odontologie », r EDP Sciences, sur <https://aos.edp-dentaire.fr/articles/aos/pdf/2011/01/aos2011253p63.pdf> consulté le 12/06/2019
31. **Organisation Mondiale de la Santé**, « Maladies chroniques » sur https://www.who.int/topics/chronic_diseases/fr/, consulté le 16/06/2019
32. **Martine Lochouarn**, « LA grossesse particulière des malades chroniques », Le figaro sante , sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/02/13/23388-grossesse-particuliere-malades-chroniques> », consulté le 16/06/2019
33. **Organisation Mondiale de la Santé**, « Diabète » sur https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/, consulté le 13/06/2019
34. **Société francophone du diabète**, « Chiffres clés », sur <https://www.sfdiabete.org/presse/chiffres-cles>, consulté le 13/06/2019
35. **Augait Céline**, « Traitement de la femme enceinte diabétique », Thèse d'exercice - Doctorat de pharmacie Faculté des Sciences Pharmaceutiques Année universitaire, 2012
36. **Elisabeth R. Mathiesen,^{1,4} Henning Andersen,² Sofia I. I. Kring,³ and Peter Damm**, "Design and rationale of a large, international, prospective cohort study to evaluate the occurrence of malformations and perinatal/neonatal death using insulin detemir in pregnant women with

diabetes in comparison with other long-acting insulins”, BMC Pregnancy Childbirth, 2017 Jan 18

37. **Elisabeth R., Mathiesen; Peter, Damm; Lois, Jovanovic; David R., McCance; Camilla, Thyregod; Anders Boisen, Jensen; Moshe, Hod,** “Basal insulin analogues in diabetic pregnancy: a literature review and baseline results of a randomised, controlled trial in type 1 diabetes”, Diabetes/Metabolism: Research & Reviews. Sep 01, 2011
38. **Farrar, Diane; Tuffnell, Derek J; West, Jane; West, Helen M,** “continuous subcutaneous **insulin** infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes” , 07 June 2016
39. **Ligue contre le cancer,** « Devenir mère malgré le cancer », sur https://www.ligue-cancer.net/vivre/article/26473_devenir-mere-malgre-le-cancer, consulte le 14 juin 2019.
40. **THEVENIN épouse PLOQUIN Anne,** « Etude des caractéristiques tumorales, prise en charge et pronostic des femmes atteintes d'un cancer du sein au cours de la grossesse », Thèse Pour Le Diplome D'état De Docteur En médecine, faculté de médecine Henri Warembourg, Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2014
41. **M.Enderner,** « Le tabagisme est-il une maladie chronique ? Oui », Revue des maladies respiratoire, Volume 32, numéro 7, pages 663-667, septembre 2015
42. **INPES Santé publique France,** « le tabagisme passif », sur <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/434.pdf>, consulté le 14/06/2019
43. **BERNARD Vanessa,** « tabagisme : qu'est-ce que le tabagisme actif ? », sur <https://www.observatoire-sante.fr/tabagisme-definition-le-tabagisme-actif/>, consulte le 14/06/2019
44. **42- REKIBI SAIDA,** « Etat des lieux de la prévention du tabagisme actif chez la femme enceinte par le médecin généraliste dans le nord. Place du médecin

généraliste dans cette prévention », thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, faculté de médecine Henri Warembourg, 10 avril 2013

45. **DELPHINE CHAYET**, « Grossesse et tabac : trop d'idées fausses », sur <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/10/11/12859-grossesse-tabac-trop-didees-faussees>, mis à jour le 17/10/2011, consulté le 14/06/2019
46. **Virginie Demiguel¹ , Béatrice Blondel², Camille Bonnet², Raphaël Andler¹ , Marie-Josèphe Saurel-Cubizolles², Nolwenn Regnault**, “Evolution of tobacco use during pregnancy in france in 2016”, BEH, 30 octobre 2018.
47. **Académie Européenne des patients**, « femmes en âge de procréer dans les essais cliniques » , sur <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/femmes-en-age-de-procreer-dans-les-essais-cliniques/>, consulte le 16/06/2019.
48. **Catherine Mouchel**, « Pharmacovigilance des essais cliniques », sur https://www.gircigo.org/PUBLICATIONS/documents/Conference_Vigilance_T_EC_GIRCI_2014_09_30.pdf, consulté le 16/06/2019
49. **Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**, “Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials Guidance for Industry”, April 2018 Clinical/Medical Revision 1. Sur <https://www.fda.gov/media/112195/download> consulté le 06/07/2019
50. **Marina Chauvenet, Alain Rimailho, Nathalie Hoog-Labouret et les participants à la table ronde n° 5 de Giens XVIII**, « Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte », Thérapie 2003 Mai - Juin; 58 (3): 247-252
51. **Sílvia M. Illamola, Christina Bucci-Rechtweg, Maged M. Costantine, Ekaterini Tsilou, Catherine M. Sherwin, and Anne Zajicek**. “Inclusion of pregnant and breastfeeding women in research – efforts and initiatives”, British Journal Of Clinical Pharmacology, 2018 Feb; 84(2): 215–222
52. **European Union Law**, « règlement (ue) n° 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, Article 33, Essais

cliniques sur des femmes enceintes ou allaitantes», disponible sur <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>, Consulté le 06/07/2019

53. Code de santé Publique, « Article L1121-5 Modifié par LOI n°2012-300 du 5 mars 2012 - art. 1 (V) », consulté le 06/07/2019

54. Marina Kamenev, « Femmes enceintes: en finir avec l'«orphelinat thérapeutique», [Slate.com](http://www.slate.com), 30 octobre 2013 à 11h13, mis à jour le 30 octobre 2013 à 11h23, sur <http://www.slate.fr/story/79454/femmes-enceintes-medicaments>, consulté le 21/07/2019

55. Sarah JE Stock, Writing – Original Draft Preparation and Jane E Norman, Writing – Review & Editing, “Medicines in pregnancy”, F1000 Research, 20 juin 2019, sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6587138/>, consulté le 28/08/2019.

RESUME

La recherche clinique chez la femme enceinte : enjeux et perspectives.

Les femmes enceintes représentent une population sensible en recherche. Par conséquent elles sont exclues de la grande majorité des études cliniques expérimentales. Et il leur est déconseillé de consommer des médicaments durant leurs grossesses. Cependant, certaines pathologies les obligent à braver cette interdiction. Promouvoir la recherche clinique chez cette population permettrait de développer des médicaments spécifiques et efficaces pour les femmes enceintes. Cela en contrôlant les risques pour le fœtus. La perspective majeure est la réglementation qui promeut la recherche clinique dans cette population.

Mots clés : Recherche clinique, femme enceinte, essais interventionnels, réglementation

Clinical research in pregnant women: issues and perspectives.

Pregnant women represent a sensitive population in research. As a result, they are excluded from the vast majority of experimental clinical studies. And they are advised not to consume drugs during their pregnancies. However, in some cases, they have no choice to take drugs. Promoting clinical research in this population would enable to develop specific and effective drugs for pregnant women. And at the same time to control the risks for the fetus. The major perspective is the regulation that promotes clinical research in this population.

Keywords: Clinical research, pregnant woman, interventional clinical trial, regulation