

Rima DRIDI

Master Ingénierie de la santé, parcours healthcare business et recherche clinique

**LA RECHERCHE CLINIQUE CHEZ LA FEMME
ENCEINTE SOUFFRANT DE PATHOLOGIES
CHRONIQUES**

Mémoire de Master 2

Date de soutenance : le 07 Juillet 2021

Composition du Jury Président du jury : **M. Regis LOGIER**
Directeur de mémoire : **M. Julien DE JONCKHEERE**
3^{ème} membre du jury : **Mme Hanane FODIL**

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenues lors de la rédaction de ce mémoire.

Merci à Monsieur Julien DE JONCKHEERE pour avoir accepté d'être mon directeur de mémoire et pour m'avoir dirigé vers le choix de mon sujet.

Merci à Hanane qui m'a pris sous son aile pour mon premier stage en M1 et qui un an après continue de m'encadrer avec autant de bienveillance.

Merci à Chaouki pour tout ce que tu m'as appris, pour ton aide et pour tes judicieux conseils.

Je remercie également mes amies et en particulier Céline, mon amie et ma collègue, qui illumine mes journées au travail.

Je remercie également mes parents et ma famille pour tout leur soutien et leur implication.

Enfin merci à toutes les personnes qui ont pu participer à l'élaboration de ce travail.

SOMMAIRE

PARTIE A : LES PARTICULARITÉS DE LA FEMME ENCEINTE EN RECHERCHE CLINIQUE.....	7
I. LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES.....	7
a. Les modifications physiologiques.....	8
b. Leurs impacts sur les molécules médicamenteuses.....	10
II. LES PATHOLOGIES CHRONIQUES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES.....	16
III. LA PARTICULARITÉ DU FŒTUS.....	17
a. Le fœtus.....	17
b. Le risque médicamenteux.....	18
PARTIE B : ENQUÊTE DE TERRAIN.....	21
I. CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES.....	21
II. CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE LILLE.....	23
a. Exemple d'études.....	23
b. Méthodologie.....	30
PARTIE C : LA RÉGLEMENTATION ET L'ÉTHIQUE.....	32
I. LA RÉGLEMENTATION EN VIGUEUR.....	32
II. LES QUESTIONS AUTOUR DE L'ÉTHIQUE.....	35
III. DISCUSSION.....	38

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les principes ADME de pharmacinétique.....	11
Figure 2 : La grossesse et la nutrition du fœtus	18
Figure 3 : La loi Jardé	34

Introduction

Jusqu'aux années 40, il était considéré que la morale des scientifiques était suffisante pour se prémunir contre les abus de la recherche thérapeutique. Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale et la dénonciation des médecins nazis qui pratiquaient des tests expérimentaux sur des êtres humains que l'on s'est aperçu du vide juridique entourant la recherche sur l'Homme.

Le procès des médecins nazi de Nuremberg fut un événement avec une portée historique fondamentale à la fois sur le plan juridique que médical, avec la mise en évidence de la dimension d'exceptionnelle gravité des expériences réalisées sans consentement.

L'élaboration du code de Nuremberg en 1947 a conduit à une prise de conscience sur les dangers du développement de la recherche clinique et a contribué à l'émergence de la bioéthique moderne et à la fixation pour la première fois de la légitimité de l'expérimentation médicale.

Aujourd'hui, la recherche biomédicale est un domaine fortement réglementé et soumis à de nombreuses règles éthiques afin de garantir le respect des êtres humains, leur sécurité et la protection et de leurs droits.

Ainsi, pour ce faire, certaines personnes considérées comme vulnérables sont mises à l'écart des protocoles de recherches. C'est le cas des femmes enceintes.

Du constat de l'exclusion systématique des femmes enceintes de toutes les études réalisées lors de mon alternance est né une réflexion: qu'en ai-t'il des femmes qui souffrent de pathologies chroniques et qui devront continuer leurs traitements au cours de leur grossesse?

Ainsi, mon sujet de mémoire portera sur la femme enceinte souffrant de pathologies chroniques. Nous tenterons ici de mettre en évidence en quoi la recherche clinique sur la femme enceinte souffrant de pathologies chroniques est elle importante pour évaluer la sécurité des traitements pour la mère et le fœtus.

Nous aborderons les spécificités du statut de la femme enceinte du point de vue médical et dans le cadre de la recherche clinique ainsi que les réglementations en vigueur et les questions éthiques qui se posent.

Partie A : Les particularités de la femme enceinte en recherche clinique

La grossesse est un état complexe où le corps de la future mère subit des changements physiologiques et biologiques afin de favoriser le développement et la croissance du placenta et du fœtus. [1]

Ces modifications peuvent affecter une maladie préexistante ou entraîner des troubles spécifiques à la grossesse.

Il est important de mettre en évidence ces changements et de les comprendre afin de percevoir pourquoi les femmes enceintes sont considérées comme une population particulière. [1]

I. Les modifications physiologiques

Lors de la grossesse, le corps de la femme subit diverses modifications physiologiques.

La prise de poids, les nausées, les somnolences, les asthénies et la perturbation de l'appétit sont des altérations de l'état général connues et vécues par de nombreuses femmes.

Ces modifications sont notamment dues à l'augmentation des sécrétions hormonales et à l'augmentation des besoins métaboliques du corps et ont des répercussions sur la physiologie des femmes enceintes. [2]

Il existe d'autres modifications physiologiques.

a. Les modifications physiologiques

En effet, lors de la grossesse on peut observer:

- Des modifications des glandes endocrines.

La glande hypophyse, la thyroïde, les glandes parathyroïdes et les glandes surrénales ou encore le pancréas subissent des changements lors de la grossesse.

Ces perturbations sont dues en partie à une production importante de hormones, la bêta-hCG ou encore la TSH qui sont sécrétées par le placenta.

La grossesse modifie de même considérablement les concentrations des hormones progestérone et œstrogène. La proportion en œstrogène qui passe de 50 pg/mL pendant la phase folliculaire avoisine les 25 000 au terme de la grossesse. Et la progestérone augmente aussi pendant la grossesse et passe de 25 ng/mL en moyenne pendant la phase lutéale du cycle à 200 ng/mL au terme de la grossesse.

Les concentrations en lactogène placentaire, prolactine ou encore prostaglandines sont elles aussi importantes pendant la grossesse.

- Des modifications métaboliques

Afin de fournir l'énergie nécessaire au développement du fœtus des changements métaboliques ont lieu. Par exemple, le métabolisme basal de la future mère se voit augmenter de 15 à 30%,

De même les apports glucidiques sont perturbés pendant la gestation, on observe ainsi une sécrétion en insuline qui augmente parallèlement à la résistance à l'insuline. La glycémie quant à elle diminue tandis que les acides gras augmentent. Tout cela afin que le corps de la future maman puisse fournir des apports stables au fœtus.

- Des modifications cardio-vasculaires et hémodynamiques

Durant la grossesse, la circulation utéro-placentaire influence l'activité cardiovasculaire de la femme. Il y a une augmentation générale de l'activité cardiaque qui est nécessaire pour compenser le transfert de 12-20% du débit cardiaque vers le placenta, ainsi la fréquence

cardiaque d'une femme gestante au cours du dernier trimestre peut avoisiner 90 battements par minute au repos.

Pareillement, le débit cardiaque augmente de 30 à 50% avec une vasodilatation artérielle qui est due à l'augmentation de la fréquence cardiaque et au volume de éjection systolique. On parle alors d'hypervolémie.

La pression artérielle quant à elle baisse lors de la grossesse et la pression veineuse augmente au niveau des jambes.

Le volume plasmatique augmente de 42% en moyenne et dépasse alors les 3.5 L à 38 semaines de aménorrhées.

- Des modifications respiratoires

Lors de la grossesse, on observe une augmentation importante des besoins en oxygène. Cela induit systématiquement l'augmentation de la fréquence respiratoire. Cette élévation des besoins en oxygène de 20 à 30% provoque de l'hyperventilation et explique le sentiment de essoufflement que les femmes peuvent ressentir durant la grossesse.

- Des modifications hématologiques

Lors de la grossesse, le volume plasmatique augmente en corrélation avec le développement du fœtus et du volume érythrocytaire. Au niveau biologique on observe une augmentation des globules blancs et une diminution des plaquettes.

La grossesse provoque aussi des changements au niveau anatomique et fonctionnel des reins et de la vessie:

La clairance rénale par exemple augmente de 30 à 50 % pendant la grossesse.

D'autres modifications existent aussi aux niveaux digestifs, ophtalmologiques, gynécologiques et autres.

Ainsi, afin de permettre le développement du fœtus, le corps de la femme gestante se voit bouleversé.

Il est important de comprendre ces modifications physiologiques afin d'évaluer les retombées que cela puisse avoir sur les femmes lors de la prise d'un traitement.

b. Leurs impacts sur les molécules médicamenteuses

En effet, les femmes durant leur grossesse peuvent être emmenées à prendre des médicaments. C'est encore plus le cas pour les femmes qui souffrent de pathologies chroniques et qui ne peuvent pas interrompre leur traitement.

Il est crucial de comprendre le lien entre les modifications physiologiques et le mode de fonctionnement des médicaments afin de garantir la sécurité des femmes enceintes sans compromettre l'efficacité de ceux-ci.

C'est pour cela que nous nous intéressons à la pharmacocinétique. [3], [4]

La pharmacocinétique décrit l'évolution dans le temps de la concentration du médicament dans le corps.

On sait actuellement que les variations physiologiques peuvent influencer la pharmacocinétique et que celle-ci influence à son tour l'effet des médicaments, car en effet, le changement des concentrations plasmatiques, le changement des niveaux de hormones, de débit cardiaque et autres ont le potentiel d'affecter les molécules médicamenteuses.

Afin de comprendre cela, nous allons détailler le chemin du médicament une fois administré selon le principe ADME :

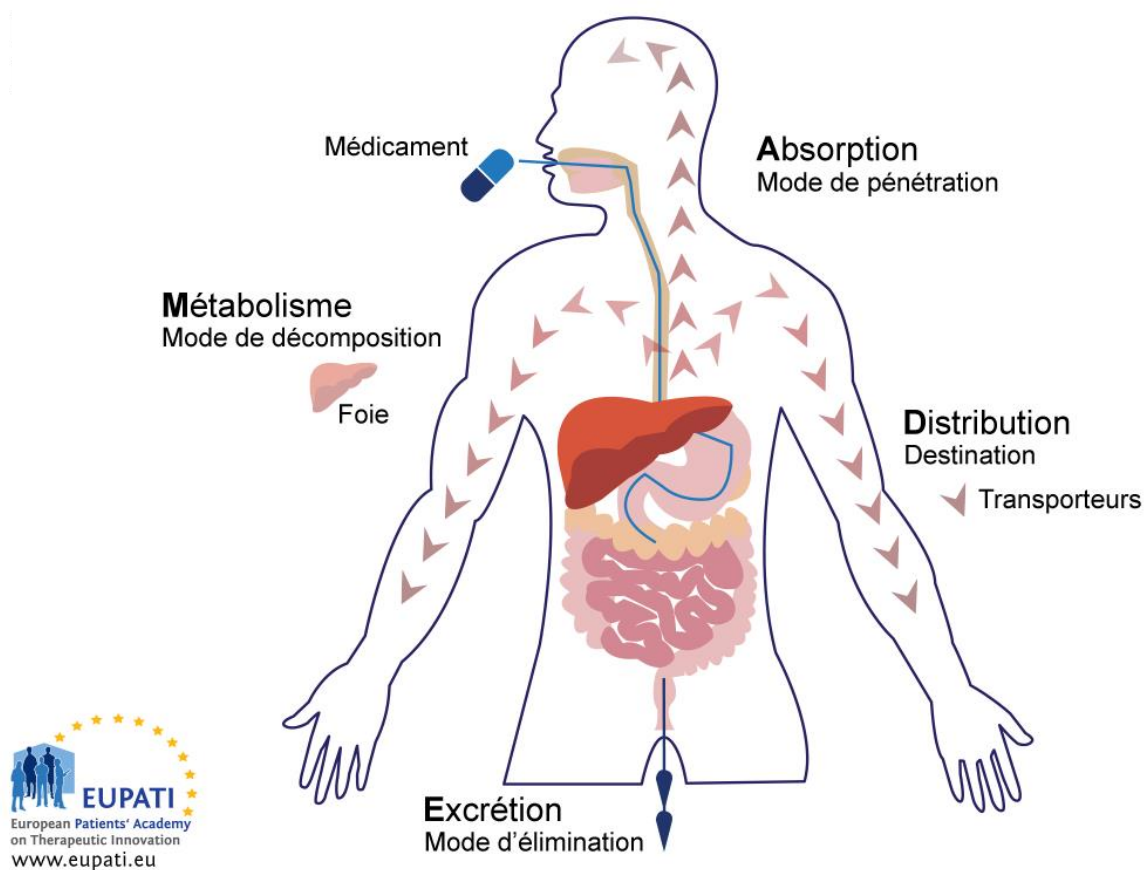


Figure 1 : Les principes ADME de pharmacinétique

- *Absorption:*

L'absorption du médicament est le chemin par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation sanguine systémique.

L'absorption varie en fonction des voies d'administrations, et elle dépend des paramètres de biodisponibilité. La biodisponibilité est ici définie comme la fraction de la dose de traitement administrée qui arrive dans la circulation sous sa forme intacte.

Les médicaments administrés en IV par exemple ont une biodisponibilité de 100%, ils sont directement administrés dans le sang. Mais les médicaments administrés par d'autres

voies auront une biodisponibilité moins importante car ils doivent entre autre passer par des barrières biologiques afin d'arriver dans la circulation sanguine.

D'autres facteurs peuvent influencer la biodisponibilité. Pour les médicaments administrés par voie orale, la biodisponibilité peut être affectée le pH de l'estomac, la nourriture mais aussi le temps de transit intestinal. Une fois dans les intestins une quantité de médicament pourra être absorbée par l'épithélium intestinal, elle passera par le foie avant d'atteindre la circulation sanguine.

- *La distribution dans l'organisme*

Une fois que le médicament parvient dans la circulation sanguine, il y est distribué. Ou autrement dit les principes médicamenteux sont transportés par le sang vers les différents organes et tissus. On parle de phase plasmatique pour le transport du médicament au niveau du sang et de phase tissulaire pour le transport au niveau des tissus.

C'est lors de cette phase de distribution que la substance médicamenteuse va être fixée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine, les lipoprotéines et les globulines. Cette liaison dépend de plusieurs facteurs :

Elle dépend de l'affinité des sites de liaison d'une protéine au médicament aussi appelé la capacité de fixation du principe actif aux protéines.

Et elle dépend du nombre de sites de liaisons qui sont accessibles pour la fixation des molécules.

Ces facteurs influent sur l'affinité médicament-protéines ainsi que de la concentration du médicament dans le sang. Plus la concentration en médicament est élevée, plus la fixation est forte. De même, plus il y a de site disponible plus la fixation est forte.

La distribution dans l'organisme est définie par le volume de distribution qui est calculé par la formule: concentration du médicament dans l'organisme divisé par la concentration plasmatique du médicament.

Le volume de distribution est utilisé pour calculer la dose systémique de médicament afin qu'elle soit dispersée dans le corps. Il s'agit d'un volume théorique qu'une substance devrait occuper si elle était distribuée de façon uniforme dans le sang.

C'est grâce à ce volume que la dose de médicament nécessaire afin d'avoir un effet thérapeutique est calculée.

- *Le métabolisme*

Le métabolisme du médicament se définit par la modification chimique due aux enzymes de l'organisme.

C'est le foie qui est responsable du métabolisme de la majorité des traitements.

L'activité métabolique est différente d'une personne. Elle varie en fonction de plusieurs critères comme l'âge, le sexe ou encore l'origine ethnique.

- *L'élimination*

L'élimination est l'étape finale du médicament dans le corps. Il existe plusieurs voies d'élimination mais l'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Celle-ci dépend du débit de filtration glomérulaire et de la réabsorption.

Établir un lien entre les modifications physiologiques et biologiques au cours de la grossesse et leur potentiel impact sur les médicaments nous permet de réviser les dosages des traitements à prescrire et ainsi réduire les risques pour la mère et l'enfant.

Car en effet, les modifications peuvent avoir un effet sur la toxicité et l'efficacité des molécules médicamenteuses.

L'absorption des médicaments peut être affectée par les changements physiologiques de la grossesse.

Les nausées et les vomissements peuvent ainsi avoir un impact sur la quantité de médicament disponible après une administration par voie orale.

De même, la modification du pH de l'estomac due à la diminution de la production en acide gastrique et à l'augmentation de la sécrétion de mucus influe sur l'absorption des molécules.

Pareillement, les changements dans les mouvements intestinaux causés par la grossesse altèrent l'absorption du médicament et sa biodisponibilité.

A l'opposé, l'augmentation du débit cardiaque perturbe le flux sanguin intestinal et favorise l'absorption.

Ainsi si on considère l'augmentation de l'absorption évoquée ci-dessus et la diminution de l'absorption évoquée auparavant, on peut penser que les modifications physiologiques ont un effet peu considérable sur la première étape du chemin du médicament dans le corps. Du moins concernant les médicaments administrés per os.

Pour la distribution des médicaments, c'est majoritairement les modifications cardiovasculaires pendant la grossesse qui influent.

L'augmentation du volume extracellulaire par exemple augmente lors de la grossesse. Ainsi que l'accroissement de l'eau corporelle totale jouent un rôle sur la baisse de la concentration du médicament du fait qu'ils augmentent le volume de distribution.

De même, la prise de poids de la future mère a un impact sur la distribution. Avec environ 4 kg de matières grasses en plus gagnées lors de la gestation, le volume de distribution des médicaments lipophiles se voit augmenté.

Parallèlement à la diminution des concentrations des médicaments dans les tissus et dans le plasma, les liaisons aux protéines diminuent. Cela est notamment dû aux modifications biologiques: comme la diminution des taux d'albumine dans le corps par exemple.

Comme expliqué précédemment, plus les liaisons aux molécules sont réduites, plus la distribution dans les tissus est importante de part les concentrations élevées de médicaments libres.

Les concentrations en molécules libres peuvent avoir quant à elles un effet sur l'efficacité et la toxicité de certaines molécules. C'est le cas pour les médicaments comme la phénytoïne et le tacrolimus. Les doses de ces traitements sont alors à ajuster s'ils doivent être prescrits à la femme enceinte.

Certaines activités enzymatiques sont chamboulées pendant la gestation et modifient ainsi le métabolisme de certains traitements médicamenteux soit en augmentant le métabolisme ou en le diminuant en fonction des propriétés des enzymes et des molécules.

L'activité enzymatique, comme évoqué précédemment est différente d'une personne à une autre. Les effets de la grossesse peuvent ainsi influencer différemment l'activité enzymatique et donc l'activité métabolique d'une femme à une autre.

Les changements dans le métabolisme dus à la gestation doivent être pris en compte dans le calcul de la dose du médicament à prescrire.

Lors de la grossesse, le débit de filtration glomérulaire augmente de plus de 50%. Et des variations de clairance sont également observées. Dans le cas où un médicament a uniquement une élimination par voie rénale, les altérations physiologiques sont à prendre en compte dans l'étude de la dose à administrer car celle-ci doit pouvoir être éliminée convenablement.

II. Les pathologies chroniques chez les femmes enceintes

Selon l'OMS, les pathologies chroniques sont des maladies de longue durée, qui nécessitent des soins sur le long terme et qui ont une évolution lente. [5]

Elles sont caractérisées en plusieurs points:

- Du fait de la présence d'un état pathologique. Ce dernier peut être physique, psychologique ou cognitif.
- Une pathologie est chronique si elle est présente depuis au moins trois mois.
- Une maladie est définie comme chronique si elle a un impact sur le quotidien des patients: elle limite par exemple leurs activités, les rend dépendant à un traitement, à un régime, à un appareil médical ou une à assistance.

Plusieurs points peuvent caractériser les maladies chroniques: les causes, la sévérité, la gravité, la durée d'évolution ou son ancienneté et la possibilité de sa guérison.

On peut regrouper les maladies chroniques en deux catégories: les maladies infectieuses qui sont des maladies transmissibles et les maladies non transmissibles. Même si une maladie d'origine infectieuse peut être une maladie chronique comme par exemple pour le cas du Sida et de l'hépatite B, il est vrai que les maladies infectieuses sont souvent aiguës et la plupart des maladies chroniques sont des maladies non transmissibles. [5]

III. La particularité du fœtus

La particularité de la femme enceinte en recherche clinique réside certes dans les changements biologiques et physiologiques qu'elle peut subir mais également à la présence du fœtus.

a. Le fœtus

On appelle un fœtus le produit de la reproduction à partir de la 8^{ème} semaine de grossesse. Il s'agit du stade de développement intra utérin qui succède à l'embryon et aboutit à la naissance d'un nouveau né. [6]

C'est au stade fœtal que nous allons observer le développement des tissus et organe du futur bébé. D'où l'importance de la précaution lors de l'utilisation de médicament car c'est aussi à ce stade que le risque de malformation est important. En effet, au stade embryonnaire les malformations résultent en fausse couches.

Le placenta constitue une barrière protectrice pour le fœtus. C'est le lien entre lui et la mère, c'est grâce au placenta que les apports nutritifs sont acheminés vers le futur bébé et c'est notamment grâce aux mécanismes placentaires que le fœtus peut être protégé des toxines, virus ou médicaments présent dans l'organisme de la mère. Cependant, la barrière placentaire n'étant pas imperméable des médicaments contenus dans la circulation sanguine de la mère peuvent atteindre le fœtus. [7]

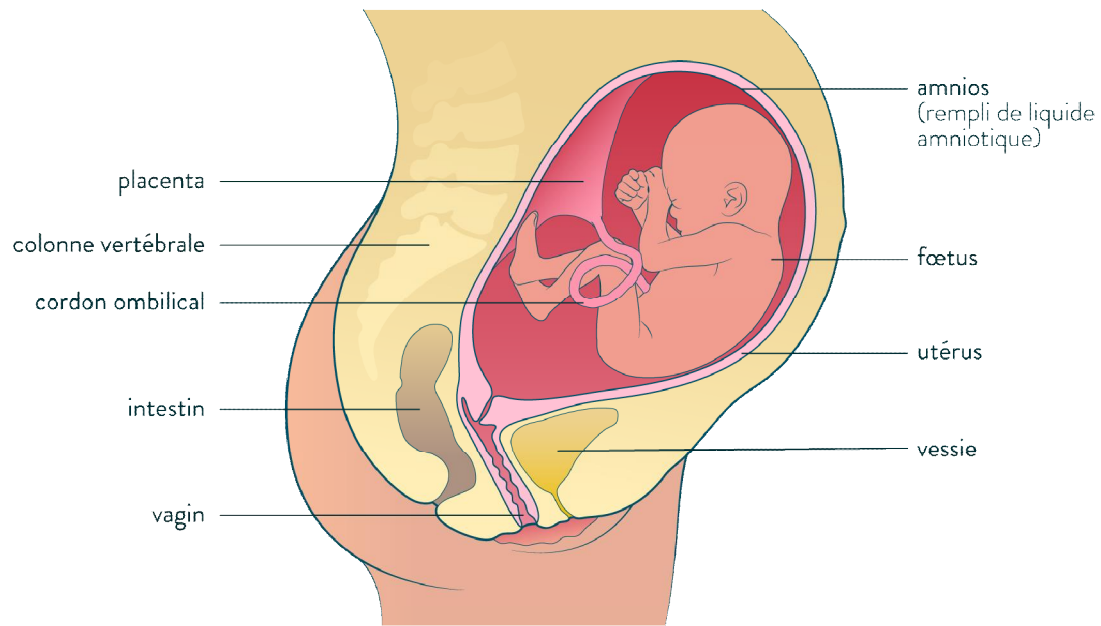


Figure 2 : La grossesse et la nutrition du fœtus

b. Le risque médicamenteux

Il y a trois types de risques liés à la prise de médicament chez la femme enceinte. [2], [8], [9], [10]

- Le risque Tératogène ou malformatif

On dit qu'une substance est tératogène quand elle est susceptible de provoquer des malformations aux fœtus qui y sont exposés dans le ventre de leurs mères. Ce risque est accru lors du premier trimestre de la grossesse. [2],

- Le risque foetotoxique

Il s'agit de l'effet néfaste que certaines substances médicamenteuses peuvent avoir sur la croissance des fœtus.

Ce risque dépend de l'étape de la grossesse. Et est lié à la formation du fœtus mais aussi aux changements biologiques de la mère. Il est accru lors du deuxième trimestre de grossesse.

- Le risque néonatal

Si une substance médicamenteuse a été prise par la mère lors des dernières semaines de grossesse ou lors de l'accouchement, il se peut qu'il y ait un risque pour le bébé à la naissance. Il en est de même pour les médicaments qui peuvent être transmis par le lait maternel.

Ce risque est donc lié à des expositions en fin de grossesse, à l'accouchement ou après l'accouchement.

De peur d'exposer le fœtus à ces risques, les médicaments sont souvent contre-indiqués chez la femme enceinte. Même si avant la commercialisation d'un médicament une évaluation des risques encourus est obligatoire, par prudence, les laboratoires pharmaceutiques préfèrent mettre les notions "déconseillé aux femmes enceintes" afin de se prémunir des potentiels dangers que les substances actives pourraient avoir sur les futurs bébés.

Si on parle de beaucoup de molécules de moyen de précaution d'autres molécules, par contre sont connues pour causer des effets néfastes pendant la période fœtale.

C'est le cas des :

- salicylés (l'aspirine)
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène ou le kétoprofène
- certains antiépileptiques
- les cyclines qui sont une famille d'antibiotiques
- ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine qui sont utilisés comme traitement pour l'hypertension artérielle.

Le CRAT est un site qui récence les médicaments à risque pour les femmes enceintes.

Historiquement, de nombreux scandales ont eu lieu et qui pourrait expliquer la réticence de la communauté scientifique et de la population à l'élaboration des essais sur les femmes enceintes.

Le scandale du Distilbène est un exemple d'un médicament administré à la femme enceinte et dont les conséquences sont toujours d'actualité. [11], [12]

Le Distilbène ou encore le diéthylbestron ou aussi connu sous le nom de D.E.S est un médicament qui visait à éviter les risques de fausses couches. Il s'agit d'une hormone de synthèse de la famille des estrogènes qui a été prescrit aux femmes entre 1948 et 1977 et qui n'est plus commercialisé aujourd'hui.

L'affaire du Distilbène nous montre les conséquences graves que peuvent avoir les médicaments sur le développement des fœtus. En effet même si le médicament a été utilisé par près de 200.000 femmes au début de leurs grossesses. Les 160.000 bébés qui sont nés de ces femmes sont nés avec diverses malformations génitales et handicap qui été observées chez les descendances de leur descendance.

Cette affaire nous montre la gravité que peut avoir la prise d'un médicament lors de la grossesse, mais est encore plus terrifiante par le délai de apparition des causes qui était long. En effet il a fallu plusieurs années afin d'identifier que le médicament était la cause de ces incidents et les conséquences de l'utilisation du Distilbène ont touchés plusieurs générations.

Partie B : Enquête de terrain

I. Centre Hospitalier de Valenciennes

Personne interrogées:

M. Mohamed AIT SIDI ALI (préparateur en pharmacie spécialisé en recherche)

Mme Lauri Ferret (chef de projet URC)

Dr Pauline Devouge (Gynécologue, PI de 2 études observationnelles au sein du CHV)

La maternité Monaco, du centre hospitalier de Valenciennes a compté 3 156 accouchements en 2019 [13].

De 2016 à aujourd'hui, le centre hospitalier de Valenciennes a participé à un total de 10 études.

Dont 4 études interventionnelles:

- FIDEL

Étude multicentrique randomisée en double aveugle évaluant les bénéfices et la tolérance d'une stratégie thérapeutique de prise en charge de l'hémorragie du post partum associant une administration précoce de fibrinogène humain versus placebo chez des patientes traitées par prostaglandines IV après l'accouchement par voie basale.

Le groupe LFB est le promoteur de cette étude qui s'est déroulée du 18 février 2014 au 28 novembre 2018. Le CHV a inclus 38 patientes.

- TRACES

Impact de l'acide tranexamique sur la réduction du saignement actif au cours des césariennes hémorragiques / étude multicentrique randomisée thérapeutique et pharmacobiologique dose-effet double aveugle versus placebo.

L'étude est promue par le CHRU, elle a été mise en place à Valenciennes le 30 mai 2016 et 7 patients ont été inclus jusqu'à présent.

- TOCOPROM

Tocolyse en cas de rupture prématurée des membranes avant 34 semaines de gestation : un essai contrôlé randomisé en double aveugle.

Le Dr Tillouche est l'investigateur principal de cet essai promu par l'AP-HP. Depuis le 4 mars 2020, 1 patiente a été inclus.

- BETADOSE

Réduction des doses anténatales de bétaméthasone donnée pour prévenir les complications néonatales de la grande prématurité : essai randomisé multicentrique en double aveugle contrôlé contre placebo de non infériorité.

L'étude promue par l'AP-HP a été mise en place le 30 mai 2016 au CHV, l'investigateur principal est le Dr CHONOW. L'étude est actuellement en cours et compte à présent 7 inclusions.

On remarque que l'ensemble des études interventionnelles faites au CH de Valenciennes concernent des femmes enceintes à l'accouchement. On a donc ici un risque foetal qui est considérablement réduit.

II. Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Personne interrogées :

Mme Camille POTEY (Pharmacovigilance)

Mme Latitia DELASSUS (Coordonatrice au CHU de Lille)

La maternité du CHU de Lille est la plus grande maternité de France, avec un total de 52 essais thérapeutiques sur la femme enceinte qui y ont été réalisés.

La majorité des essais sont certes des essais observationnels, mais le CHU de Lille a participé à des essais visant des pathologies chroniques.

En voici quelques uns sur des pathologies qui affectent les femmes enceintes. [14]

a. Exemple d'études

Efficacy and Safety of Insulin Aspart vs. Human Insulin During Pregnancy by Women With Type 1 Diabetes

Étude sponsorisé par Norisk A/S sur le **diabète de type 1 et 2**

Cet essai a été mené en Europe, au Moyen-Orient, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud.

Le but de cet essai était de comparer l'utilisation d'un traitement insulinique intensifié avec l'insuline aspart (NovoRapid®) par rapport à l'insuline humaine (Actrapid®) pendant la grossesse.

Obesity and pregnancy: Factors Influencing Participation in a Physical Activity and Nutritional Counseling Program (OGAN)

Etude sur **l'obésité**

L'obésité touche de plus en plus les jeunes femmes notamment en Hauts de France où on estime que plus de 20 % de la population est en surpoids [20].

L'obésité peut contribuer à l'augmentation des complications maternelles et fœtale.

Et est aussi responsable du développement de l'obésité infantile, non seulement par des mécanismes sociaux et environnementaux, mais aussi par des processus biologiques.

Les études montrent que la prise en charge pendant la grossesse, par le biais de conseils nutritionnels avec activité physique, peut briser le cercle vicieux de l'obésité.

Pour un suivi plus efficace, il est important de comprendre les facteurs qui modulent la compliance des futures mères aux suivis réguliers.

Peu d'études ont été menées pour évaluer les déterminants qui influencent la participation, cependant le CHU de Lille a participé à cette étude.

L'objectif principal est d'analyser 15 facteurs qui influencent la participation à un programme avec une activité physique et des conseils nutritionnels pour les femmes enceintes avec un BMI \geq 25 kg/m².

Les buts de cette étude de cette étude sont d'identifier les données qui pourraient influencer la participation des femmes à des suivis de grossesse et de montrer que les femmes assidues auront un meilleur contrôle sur leur poids et une réduction des complications.

Il s'agit donc d'une recherche prospective qui évalue la participation à un programme éducatif avec un suivi de la nutrition et une activité physique.

Le programme dure 12 semaines, et comprend des séances d'activité physique une fois par semaine.

Quinze variables sont analysées et l'association entre la participation et le risque de complications maternelles et fœtales est étudié.

Electronic-personalized Program for Obesity in Pregnancy to improve Delivery

Promoteur le CHU de Lille en collaboration avec le ministère de la santé sur **l'obésité**

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité d'une intervention électronique visant à aider les femmes enceintes obèses et en surpoids à atteindre un poids approprié afin d'améliorer leur accouchement.

L'étude est en ouvert, multicentrique, randomisé, en groupes parallèles avec un groupe contrôle.

Les femmes enceintes obèses sont recrutées dans 11 centres en France.

Le groupe interventionnel suit le programme personnalisé et le groupe contrôle aura les procédures de soins standards.

L'intervention débutera au plus tard à 20 semaines de grossesse, tout au long de la grossesse et 8 semaines après l'accouchement.

Sleep Apnea Syndrome in Obese Women During Pregnancy

Promut par le CHU de Lille sur **le syndrome d'apnée du sommeil**

Il s'agit d'une étude prospective portant sur des femmes ayant un indice de masse corporelle supérieur ou égal 35 kg.m².

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence du syndrome d'apnée du sommeil chez les femmes enceintes obèses et le bénéfice de la CPAP sur le résultat maternel et fœtal.

Hypertensive Pregnant Women Monitored by Teletransmitted Self-mesurements of Blood Pressure (FETH)

Promoteur: CHU de Rennes sur **Hypertension**

La survenue d'une hypertension artérielle pendant la grossesse est une cause majeure de morbidité et de mortalité fœtale, néonatale et maternelle dans les pays occidentaux. On estime qu'environ 10% des grossesses sont compliquées par une HTA en France avec 80 000 femmes touchées par an.

Il est donc essentiel de diagnostiquer l'hypertension pour pouvoir mettre en place une prise en charge adéquate et offrir à la femme enceinte un suivi de qualité

L'objectif de cette étude est de montrer l'intérêt de la mesure autonome de la tension avec pour le suivi sur le long terme des femmes enceintes hypertendues afin de éviter des visites répétées et prolongées et ainsi optimiser la prise en charge.

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée menée chez des femmes présentant une hypertension légère à modérée sans prééclampsie suivies tout au long de leur grossesse soit par automesure, soit par un suivi classique en consultation hospitalière.

Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer (POSITIVE)

Promu par the international Breast Cancer Study Group sur **le cancer du sein**

Les données actuelles ont tendance à suggérer que la grossesse après un cancer du sein ne pas d'incidence sur la récurrence du cancer. C'est également le cas pour les cancers à récepteurs hormonaux positifs.

Tomber enceintes après un cancer du sein hormonal semble ne pas avoir d'influence sur une rechute du cancer ni même sur des complications lors de la grossesse ou l'accouchement.

Le cancer du sein est une pathologie étudiée en recherche clinique chez la femme enceinte, le CHRU de Lille participe aux plusieurs études.

L'objectif de l'étude est de déterminer si l'interruption temporaire d'un traitement endocrinien lors de la grossesse est associée à un risque plus élevé de récurrence du cancer du sein.

Un autre objectif serait d'étudier les indicateurs spécifiques liés à la fertilité, à la grossesse et à la biologie du cancer du sein chez les jeunes femmes

Pregnant Women with a Breast Cancer Diagnosed Between 2000 and 2014

Étude interventionnelle, rétrospective et multicentrique promue par le Centre Oscar Lambret sur **le cancer du sein**

Elle compare des femmes ayant eu un cancer du sein pendant leur grossesse, des femmes non enceintes mais ayant souffert du cancer du sein.

Pregnancy and Dilated Cardiomyopathy

Étude promue par le CHU de Nantes sur **les cardiomyopathies dilatées**

La grossesse est estimée représenter une situation à haut risque pour les patientes atteintes de cardiomyopathie dilatée.

Cependant il y a peu de connaissances et de publications sur les maladies cardiaques chez les femmes enceintes. De plus, pour la majorité des articles médicaux qui traitent des maladies cardiaques, ils étudient les pathologies valvulaires ou les cardiopathies congénitales mais il y a très peu de données bibliographiques sur les femmes enceintes avec des cardiomyopathies dilatées.

Ainsi, les cardiologues et des obstétriciens n'ont pas suffisamment d'arguments sur quoi se reposer dans le cas d'un projet de grossesse de leur patientes. Et les conseils et le

savoir-faire des spécialistes se trouvent ainsi basés sur des expériences personnelles limitées ou sur la description de quelques cas cliniques.

La création d'une cohorte de femmes enceintes atteintes de cardiomyopathie dilatée pourra offrir une meilleure vue d'ensemble de la population et permettre d'apprécier les possibilités d'un projet de grossesse, les risques d'évolution et les modalités de prise en charge médicale afin par la suite d'améliorer le suivi et les conseils délivrés.

Cette étude est un registre national rétrospectif sur 10 ans et prospectif de femmes enceintes atteintes de cardiomyopathie dilatée dans 20 centres.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les caractéristiques cliniques et d'étudier l'évolution et les complications maternelles et néonatales pendant la grossesse.

Pregnancy in Women With Rare Multisystemic Vascular Diseases : COGRare5 Study

Promoteur: Les hôpitaux civils de Lyon sur ***les maladies cardiaques***

L'objectif de cette étude prospective nationale est de mieux connaître les complications obstétricales associées aux maladies génétiques vasculaires maternelles rares afin d'améliorer la prévention et de réduire le risque de décès.

Dans ce contexte, les professionnels considèrent qu'il est primordial de faire de réels progrès dans la formulation de recommandations à tenir en compte pour les femmes enceintes avec des maladies génétiques vasculaires.

L'étude se base sur des interviews de femmes atteintes d'une maladie vasculaire rare par le biais d'un questionnaire sur les complications obstétricales graves et spécifiques pendant et après la grossesse.

French Registry for Monitoring Pregnancies for Multiple Sclerosis (RESPONSE)

Étude sur **le syndrome des ovaires polykystiques** dont les hôpitaux civils de Lyon sont promoteurs.

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est la cause la plus fréquente des troubles de l'ovulation et touche 10 à 15% des femmes. Malgré sa fréquence, la physiopathologie qui lui est associée reste inconnue.

Chez la femme, l'hormone antimüllérienne (AMH) est sécrétée par des cellules situées dans les ovaires. Les femmes atteintes de SOPK ont des taux sérique d'AMH est plus faibles que les femmes non malades. Il semblerait donc que cette hormone puisse avoir un lien avec la pathologie. De même que la sévérité du SOPK est corrélée à la production d'AMH.

On sait actuellement que les filles de femmes atteintes de SOPK ont un risque de 50% de développer elle aussi la pathologie, cependant aucune cause génétique de transmission n'a été prouvée.

Il s'agit ici d'une liste non exhaustive des études réalisées au CHU de Lille sur une population de femme ayant une pathologie susceptible de perturber leur grossesse. Mais plutôt d'un aperçu de quelques essais en cours ou clôturés qui nous ont semblé intéressant de part les questions scientifiques qui y sont abordés et les objectifs attendus sur la prise en charge d'une population vulnérable et à risque.

b. Méthodologie

Remarquant que les études sur les femmes enceintes, qu'elles soient malades ou non visent principalement une amélioration de la prise en charge actuelle.

Elles sont basées sur des questionnaires ou des cohortes et évaluent deux standards of care afin de définir le plus approprié pour la population.

Nous n'avons pas remarqué de études portant sur de nouvelles molécules et proposant des traitements innovant.

Devant ce constat, nous avons contacté Mme Latitia DELASSUS, coordonatrice au CHU de Lille, responsable notamment dans la partie promotion des études en maternité gynécologie et obstétrique.

Elle nous a confirmé que les études avec des patientes enceintes ne portent pas sur des nouveaux traitements à visée innovante. Et cela pour des risques de sécurité pour la mère et le fœtus. Elle nous a également informés que les études interventionnelles nécessitent une méthodologie encore plus stricte que la recherche standard.

Nous avons donc décidé d'appeler la pharmacovigilance de du CHU de Lille. Voici les informations qu'ils nous on transmet :

Les essais cliniques sur les femmes enceintes ont plusieurs particularités au niveau pharmacovigilance.

On nous a tout d'abord informés une fois de plus que les essais interventionnels sur cette population sont très rares. Et que la recherche clinique dans ce domaine consiste plus souvent à récolter des données de manière prospective ou dans le cadre de déclaration d'effets indésirables de certains traitements par les médecins. Dans le cas ou une femme sous traitement se rend compte qu'elle est enceinte et en informe son médecin, ou dans le cas ou une femme tombe enceinte lors d'une étude clinique.

Pour ce qui est des essais avec des molécules médicamenteuses, Mme Camille POTEY travaillant dans la pharmacovigilance nous a mentionné une étude en cours sur l'interruption volontaire de grossesse.

Elle nous a expliqué que malgré le cadre bien spécifique, on cherche ici à interrompre la grossesse donc on aurait tendance à croire que l'attention est plus portée sur les risques maternels que f%taux, le suivi des essais est assez conséquent.

En effet, l'étude qui est ouverte depuis 3 ans a inclut uniquement 2 patientes pour l'instant. Cela est du due part à la réticence des femmes mais aussi à la limitation d'inclure une femme à la fois.

Le suivi des patientes au niveau pharmacologique est fortement réglementé.

Comme chaque essai thérapeutique, les événements indésirables sont à déclarer. Pour ce qui est des essais sur la femme enceinte tout événement indésirable grave ou non grave est à déclaré dans l'immédiat et est considéré comme un SUSAR.

L'équipe de pharmacovigilance se doit de décrire un rapport hebdomadaire sur la patiente suivie.

D'une part la réticence supposée des femmes de leur entourage voire de leur médecin à participer à des essais cliniques, d'autres part une méthodologie rigoureuse certes mais inadaptée à l'inclusion d'un grand nombre de patientes.

On pourrait être emmené à penser que c'est à cause de ces arguments qu'on observe une méconnaissance de la recherche clinique sur la femme enceinte.

Celle-ci pourtant est autorisée et encadrée par la loi.

Partie C : La réglementation et l'éthique

En effet, bien que les textes de lois définissent les femmes enceintes comme des personnes vulnérables, ces dernières sont autorisées à participer à des protocoles de recherches selon certaines conditions.

Il existe cependant, des questions éthiques et de morales qui persistent si bien dans la société scientifique que dans la population générale.

I. La réglementation en vigueur

Selon, les articles 16.1 et 16.3 du code civil: «Chacun a droit au respect de son corps. Le corps humain est inviolable+et % ne peut être porté atteinte à l'intégrité du corps humain que en cas de nécessité thérapeutique pour la personne+[15]

Si la recherche biomédicale a pu se heurter dans le passé aux principes fondamentaux de la sûreté et de la dignité de la personne, aujourd'hui toute recherche sur l'être humain est strictement encadrée par la loi, et cela afin d'éviter les possibles dérives.

C'est en partie pour cela, que la réglementation autour de la recherche clinique est en constante évolution afin de toujours garantir au mieux la sécurité des personnes en répondant aux différents challenges sociétaux.

Selon le code pénal, article 434-3, la personne vulnérable est %une personne qui n'est pas en mesure de se protéger en raison de son âge, d'une maladie, d'une infirmité, d'une déficience physique ou psychique ou d'un état de grossesse+[15], [16], [17]

En ce qui concerne la recherche clinique, la notion de vulnérabilité des personnes a été introduite en 2008 dans l'amendement 8 de la déclaration d'Helsinki, soit 44 ans après la publication de la première version de la déclaration. [16]

En effet, la Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale présente les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des personnes humaines. La première version est de 1964 et a été modifiée de nombreuses fois. La version actuelle est celle de 2013.

Ainsi, on peut ainsi lire dans la section 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.»[16]

Et dans la section 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»[16]

Aujourd'hui la loi qui encadre la recherche clinique est la loi Jardé, elle est inspirée de la loi Huriet - Sérésclat votée en 1988 qui fut l'ébauche des lois relatives à la protection des personnes en recherches biomédicales et qui a été quant à elle révisée en 2004 dans le cadre de la loi de Santé Publique. [18]

La loi Jardé classe les recherches interventionnelles et non interventionnelles en 3 catégories: [18], [15]

- Dans la catégorie 1 sont répertoriées les recherches interventionnelles qui induisent une modification de la prise en charge habituelle des patients.
- Dans la catégorie 2 on retrouve les recherches interventionnelles avec un risque estimé minime pour le patient
- Dans la catégorie 3, nous retrouvons les recherches non interventionnelles qui ne modifient pas la prise en charge classique des patients.

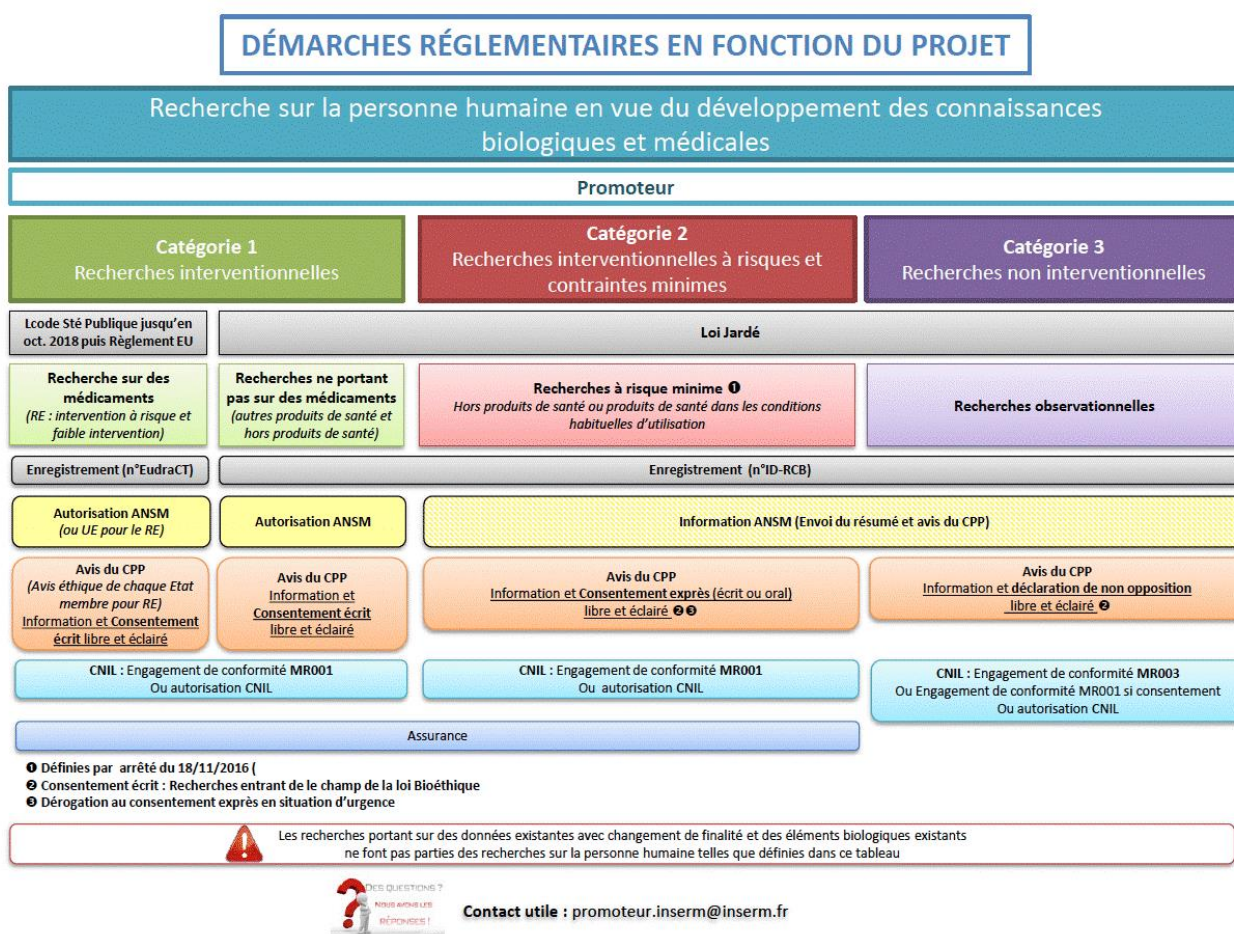


Figure 3 : La loi Jardé

La loi Jardé définit les mesures à respecter pour l'inclusion des femmes enceintes dans les recherches biomédicales. [15]

Ainsi, d'après l'article L. 1121-1 les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches mentionnées 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. [15]

Si les textes de lois sont à appliquer par tout le monde, l'éthique et la morale sont plus subjectives.

II. Les questions autour de l'éthique

La morale est définie comme l'ensemble de règles de action et des valeurs dans une société, il s'agit d'une norme qui distingue le bien et le mal.

Dans le même ordre, l'éthique vise à améliorer le réel par une attitude raisonnable en trouvant des compromis acceptables.

La morale et l'éthique ne sont pas universelles et sont constamment en évolution. Elles peuvent varier d'une personne à une autre et influence la rédaction des lois.

Pour les femmes enceintes, on estime que deux tiers des femmes reçoivent des médicaments avec et sans prescription durant leur grossesse [1]. Cependant ces

médicaments ne sont que rarement testés sur cette population pourtant si différente physiologiquement de la population standard.

On se retrouve ainsi face à des questions éthiques.

En effet, de part les scandales de certains médicaments et la peur des conséquences encourues on aurait tendance à penser exclure les femmes enceintes des protocoles. Cependant les exclure pourrait porter préjudice au progrès de la médecine.

Et il est donc préférable de faire participer plus les femmes à des protocoles de recherches afin d'évaluer les effets possibles des médicaments. Ou faut-il par précaution les exclure.

Il existe dans la communauté scientifique un principe dit de précaution [19] :

Le principe de précaution est né dans les mouvements écologiques pendant les années 1970 il a été introduit légalement par la loi de Barnier en 1995 puis dans la constitution en 2005.

Ce principe est tel que « lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine dans l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent par application du principe de précaution, à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin d'éviter la réalisation du dommage ainsi qu'à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques encourus »

Il ne concerne cependant que l'environnement et la loi exclut le principe de précaution en santé.

Pourtant c'est souvent pour des débats autour de la santé publique que le principe de précaution est mis en avant en France. Ce fut le cas avec les vaccins contre l'hépatite B dans les années 1990 ou une campagne anti vaccination a été lancée et qui a médiatisé les possibles atteintes neurologiques dues à la vaccination. De même que le scandale du sang contaminé ou encore la crise de la vache folle.

Pour ce qui est de la médecine clinique, l'Académie de Médecine s'oppose à ce principe. Et argumente son avis en 3 points :

- « le risque était au cœur de la médecine, à la fois le risque de la maladie et le risque de la thérapeutique,
- la médecine était fondée sur une méthode rationnelle exigeante et scientifique et
- le principe de précaution est en ultime ressort l'examen de la balance bénéfice / risque d'une attitude thérapeutique, le médecin agissant toujours avec précaution. »

En effet le risque zéro n'existe pas et il est selon eux inconcevable d'imposer un devoir de connaissance.

Même s'il est difficilement applicable à la recherche clinique et que la communauté scientifique s'y oppose, l'ensemble de la population reste attaché à ce principe.

En effet, si on revient à l'affaire de la vaccination de l'hépatite B, même après qu'il ait été mis en évidence l'absence de corrélation entre le vaccin et les risques neurologiques, la population était dubitative à se faire vacciner.

Cependant pour la recherche biomédicale, il est souvent difficile de mettre en application le principe de précaution du fait que les critères de jugement ne sont pas uniquement liés aux conséquences connues possibles ou imaginables, mais que plusieurs données sont à prendre en compte.

III. Discussion

La recherche clinique sur la femme enceinte semble manquer de attractivité en France. Cela peut être dû à plusieurs facteurs.

- Les femmes enceintes en acceptant de participer à un essai clinique portent une double responsabilité : Elles sont consentantes pour leur participation mais aussi de manière indirecte pour celle de leur futur enfant. Notant qu'il n'est pas aujourd'hui obligatoire de demander un consentement au père de l'enfant. On peut envisager qu'impliquer les pères dans la décision de participation pourrait diminuer la charge de la responsabilité de la mère.
- Les nombreux scandales médiatisés influencent l'avis de la population sur la recherche clinique, encore plus quand cela touche à des fœtus. On observe donc une réticence de cette part.
- De même pour une partie de la communauté scientifique, comme par exemple les laboratoires pharmaceutiques qui préfèrent s'aventurer le moins dans le domaine.

Bien que les arguments en faveur de la recherche soient fondés, les arguments contre le sont tout autant.

On peut alors réfléchir à une autre façon de penser la recherche clinique.

On pourrait envisager des protocoles de recherches qui prendraient en compte la situation particulière de la femme enceinte.

Peut être alors qu'il serait judicieux d'orienter la recherche clinique chez la femme enceinte vers les études observationnelles.

Nombreuses sont les femmes qui se trouvent incluses dans un protocole de recherche classique puis tombent enceintes ou qui au courant de leur grossesse continuent leur traitement.

Recenser les données de ces femmes puis les analyses pourrait être intéressant afin d'évaluer les risques des médicaments sur la femme et le fœtus.

Dans le monde actuel où les Big Data jouent un rôle prépondérant, il pourrait être intéressant de y remédier afin de bâtir une base de données de qualité qui nous permettrait d'assurer la sécurité de la mère et du fœtus lors de la prise de médicaments sans pour autant leur faire encourir plus de risques controversés.

Conclusion

En conclusion, les changements physiologiques au cours de la grossesse et les risques fœtaux sont à prendre en compte lors de la prescription de médicaments chez les femmes enceintes. D'où l'importance de la réalisation des essais thérapeutiques afin d'évaluer les bonnes doses à administrer pour avoir la meilleure balance bénéfice risque pour la mère et le fœtus.

Cependant même si les femmes se voient prescrire des médicaments lors de leurs grossesses sans qu'il y ait pour autant des études poussées sur leur pharmacocinétique chez la femme enceinte, les études interventionnelles bien que autorisées sont controversées.

Le développement de celle-ci nous permettrait une meilleure prise en charge des femmes souffrant de pathologies chroniques.

Si la recherche clinique sur la femme enceinte est encore méconnue en France, elle est tout de même en développement. La Cochrane Database par exemple est une base de données qui regroupe les essais cliniques randomisés en cours de grossesse.

Les essais portent sur des pathologies gravidiques qui nécessitent de travailler sur des groupes de femmes enceintes.

Ils sont en accord avec les lois locales des pays dans lesquels ils sont menés ainsi que l'éthique [7].

Bibliographie

- [1] Sihem Neila Abtroun « La vulnérabilité des femmes enceintes en éthique de la recherche : un problème sémantique », 20 Mars 2019
- [2] Emily A. Pinheiro, Catherine S. Stika and al. « Drugs in Pregnancy : Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care », Avril 2020
- [3] Pharmacocinétique. Etapes du devenir du médicament, sur pharamcomedicale.org, consulté mai 2021
- [4] Maissa Feghali MD, Steve Caritis MD and al. « Pharmacokinetics of drugs in pregnancy » Novembre 2005
- [5] who.int, consulté mai 2021
- [6] Vocabulaire-médical.fr, consulté mai 2021
- [7] Le passage transplacentaire des médicaments, académie nationale de médecine, communication scientifique du 12 mai 2009
- [8] Médicaments chez la femme enceinte : évaluer les risques, consulté sur Vidal.fr en mai 2021
- [9] Comment évalue-t-on les risques d'un médicament pendant la grossesse et l'allaitement ? Consulté sur Vidal.fr mis à jour en octobre 2020 consulté en mai 2021
- [10] Le calendrier des risques liés aux médicaments pendant la grossesse consulté sur Vidal.fr en mai 2021
- [11] publique, les conséquences du Distilbène? Etude de l'association Réseau D.E.S France soutenu par la Mutualité française et édité le 1^{er} décembre 2014

[12] Gamme de médicament Distilbene consulté sur [vidal.fr](http:// Vidal.fr) en mai 2021

[13] Affiches au sein du CH de Valenciennes

[14] [ClinicalTrials.gov](http:// ClinicalTrials.gov) mai 2021

[15] [legifrance.gouv.fr](http:// legifrance.gouv.fr), mai 2021

[16] Marjolaine Frairrot « Les @évolutions réglementaires en recherche clinique. » 2019

[17] Comité de protection des personnes. [Cpp-sudmed2.fr](http:// Cpp-sudmed2.fr) consulté en mai 2019

[18] M. Vanseymortier, J. Thery, et N. Penel, « Evolution du cadre réglementaire de la recherche clinique », no 4, avril 2019.

[19] Benoit PAIN, « La médecine et le principe de précaution. Un principe de raisonnement logique », Mai 2014

La thèse « Recherche clinique chez la femme enceinte » de Alice DE PLACE, 2017

Et

Le mémoire « La recherche clinique chez la femme enceinte : enjeux et perspective » de

Claude angéla NKARE, 2019

Ont été consultés

Résumé

La grossesse n'est pas un état pathologique mais un état physiologique où le corps de la femme subit diverses modifications. Il a été démontré que ces modifications affectent de manière considérable le cheminement des médicaments dans le corps de la femme. Et peuvent avoir un effet de part le passage placentaire au développement du fœtus.

Ce mémoire porte sur l'importance de la recherche clinique pour cette population particulière est car elle permet de améliorer la prise en charge des femmes lors de leur grossesse. Mais aussi sur les limites ou freins auxquels la recherche peut se heurter.

Mots clefs : Femme enceinte, pathologies chroniques, fœtus, protocole de recherche.

The pregnancy is not a pathological state but rather a physiological one. Various modifications are taking place during the pregnancy and it is nowadays well known that those biological and physiological alternations have an impact in the way the medication could affect the pregnant women body and the development of the fetus.

In that way, this essay aims to show the importance of the clinical research in establishing a better standard of care for pregnant women especially those with chronic diseases. The limits of the therapeutics protocols would also be exposed.

Key words: Pregnant women, chronic diseases, fetus, clinical trials