



BOULFOUL--CANONNE Anna

Mémoire de fin d'études de la 2<sup>ème</sup> année de Master Ingénierie de la Santé

Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique – Spécialité Recherche Clinique

## **Les essais cliniques sur les femmes enceintes souffrant de maladies cardiovasculaires**

Sous la direction de Mme Cyrielle DUMONT

**Date de la soutenance : Jeudi 22 juin 2023 à 15h**

**Composition de jury :**

- Président de jury : **M. Julien DE JONCKHEERE**
- Directeur de mémoire : **Mme Cyrielle DUMONT**
- 3<sup>ème</sup> membre de jury : **Mme Marie PLEUVRET**

Université de Lille

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS

42 rue Ambroise Paré – 59120 Loos

# Remerciements

Dans un premier temps, j'adresse mes remerciements à Mme Annabelle DERAM, doyenne de la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé, pour m'avoir permis de réaliser ce master et d'avoir suivi un enseignement enrichissant au sein de cette faculté.

Je tiens également à remercier Mme Cyrielle DUMONT, pour avoir accepté d'être ma directrice de mémoire et pour m'avoir accompagnée et conseillée durant cette année.

Je voudrais aussi remercier mon coordonnateur M. Laurent SCHWARB, mes collègues Rama, Sarah, Nafas, Tagory et ancienne collègue Marie, mon troisième membre du jury, pour leur contribution et le temps qu'ils m'ont accordé.

De même, je remercie ma famille et mes amis pour leur soutien et leur aide durant ces cinq années d'études et plus particulièrement pour cette dernière année de master.

Et enfin, je tiens à remercier toutes les autres personnes qui ont participé à l'élaboration et à la rédaction de ce mémoire dont Mme Christine HUERTAS ABT, patiente ayant souhaité témoigner son histoire.

# Table des matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>3</b>
<b>Glossaire .....</b>	<b>5</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>6</b>
<b>Partie I : La femme enceinte et la recherche clinique.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Particularités de la femme enceinte .....</b>	<b>8</b>
a. Changements physiologiques .....	8
b. Devenir du médicament dans l'organisme.....	10
<b>2. Pathologies cardiovasculaires chez la femme enceinte .....</b>	<b>13</b>
a. Hypertension artérielle.....	13
b. Cardiomyopathie du péri-partum .....	14
c. Maladie thromboembolique veineuse .....	14
<b>3. Le fœtus .....</b>	<b>15</b>
a. Paramètres physiologiques du fœtus .....	15
b. Risques médicamenteux .....	16
<b>4. Règlementation des essais cliniques chez la femme enceinte en France.....</b>	<b>19</b>
<b>Partie II : Méthodologie.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Problématique.....</b>	<b>21</b>
<b>2. Choix de la méthodologie.....</b>	<b>21</b>
a. Enquête de terrain.....	21
b. Témoignage d'une patiente .....	23
c. Entretiens semi-directifs .....	23
<b>3. Méthodes d'analyse .....</b>	<b>24</b>

<b>Partie III : Résultats des enquêtes .....</b>	<b>25</b>
<b>1. Enquête de terrain .....</b>	<b>25</b>
a. Description de la population .....	25
b. Recherche clinique .....	29
c. Avis sur la problématique .....	35
<b>2. Témoignage d'une patiente .....</b>	<b>38</b>
<b>3. Entretiens semi-directifs.....</b>	<b>39</b>
<b>4. Confrontation des enquêtes.....</b>	<b>42</b>
<b>Partie IV : Éthique .....</b>	<b>44</b>
<b>1. Sujet controversé .....</b>	<b>44</b>
a. Scandales médicamenteux .....	44
b. Problématiques soulevées .....	45
<b>2. Ouverture .....</b>	<b>45</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>48</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>50</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>51</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>54</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>55</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>61</b>

## Glossaire

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARC : Attaché(e) de Recherche Clinique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPP : Comité de Protection des Personnes

DM : Dispositif Médical

HTA : Hypertension Artérielle

IV : Intraveineuse

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

PEC : Prise En Charge

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

Vd : Volume de distribution

## Introduction

De nos jours, les femmes donnent naissance de plus en plus tard, augmentant ainsi le risque d'être déjà atteinte d'une maladie et d'être sous traitement avant leur grossesse. Bien que le progrès médical ait permis l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation de la survie, les pathologies cardiovasculaires chez la femme enceinte constituent une des raisons principales de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelles, étant responsables d'environ 25% des décès obstétricaux maternels : 14% maladies cardiovasculaires, 9% thromboembolies veineuses et 11% embolies amniotiques. [1], [2]

De façon générale, les traitements médicaux sont interrompus pendant la grossesse ou ne commencent qu'après l'accouchement afin d'éviter tout effet indésirable pour la mère et le fœtus. Néanmoins, la grossesse étant responsable de l'apparition et de l'exacerbation des maladies cardiovasculaires, elle est, de ce fait, fortement déconseillée et à risque élevé pour celles atteintes d'une maladie cardiaque grave nécessitant un traitement chronique pour limiter les risques encourus.

Cependant, la plupart des médicaments ayant obtenus une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'ont pas été testés cliniquement sur cette population considérée comme vulnérable et donc mise à l'écart des protocoles de recherche, les médicaments ne sont donc pas spécifiques à la femme enceinte. Or, l'état de grossesse étant responsable de nombreuses modifications physiologiques influençant sur la pharmacocinétique des médicaments, il est primordial de s'intéresser et de surveiller davantage cette population à risque lors des essais cliniques.

Nous nous interrogeons donc sur la pertinence de mener des essais cliniques sur cette population spécifique à travers la problématique suivante : Qu'en est-il des femmes enceintes atteintes de maladies cardiovasculaires se prêtant à un essai clinique ?

Afin de répondre au mieux à cette problématique, nous ferons dans un premier temps, une revue de la littérature sur la femme enceinte et la recherche clinique, dans un second temps, nous mettrons en place une enquête de terrain, entretiens semi-directifs et nous recueillerons le témoignage d'une femme atteinte d'une maladie cardiovasculaire ayant participé à un essai clinique enceinte. Pour finir, nous exploiterons les résultats de cette enquête que nous analyserons et discuterons.

# Partie I : La femme enceinte et la recherche clinique

## 1. Particularités de la femme enceinte

La grossesse étant responsable d'une multitude de modifications physiologiques, la Prise En Charge (PEC) médicamenteuse des femmes enceintes souffrant d'une maladie cardiovasculaire demeure donc un enjeu considérable. Il est donc capital d'identifier et de comprendre ces changements afin d'adapter leur traitement. [3]

### a. Changements physiologiques

De nombreux changements physiologiques opèrent pendant la grossesse [1], [3], [4], [5], [6] :

- Le système hormonal et les glandes endocrines sont fortement perturbés pendant la période de la grossesse. La gonadotrophine chorionique humaine (hCG), la rénine, l'aldostérone et l'angiotensine voient leur production augmenter pendant la grossesse. L'augmentation en œstrogènes et en progestérone entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire et des modifications de l'équilibre acido-basique.
- L'hémodynamique subit différentes modifications, au début de la grossesse, le volume plasmatique augmente jusqu'à 50% en raison du système rénine-angiotensine-aldostérone qui favorise la rétention d'eau et de sodium. Ayant pour conséquences une hémodilution et de ce fait une anémie, en effet, la masse des globules rouges augmentant de 30 %, une baisse du taux d'hémoglobine se produit. Un phénomène de thrombocytopénie peut également apparaître.
- Le système cardiovasculaire est d'autant plus sollicité pendant la grossesse, entraînant une augmentation du débit cardiaque de 30 à 50%, d'une part en raison de la baisse de l'hémoglobine d'autre part en raison de l'augmentation du volume sanguin circulant, du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque.

Au moment de l'accouchement, le débit cardiaque augmente de 20% à chaque contraction utérine, les efforts exercés pour expulser le bébé et l'augmentation du retour veineux provenant de l'utérus vont également avoir un impact sur le système cardiovasculaire. La résistance vasculaire chute de 30 à 50% entraînant une vasodilatation artérielle au début de la grossesse puis augmente à partir de la 26<sup>ème</sup> semaine jusqu'à l'accouchement.

- Le cycle respiratoire est lui aussi modifié, l'augmentation de 40 à 50% de la ventilation minute ainsi que de l'oxygénation, en raison des besoins plus importants de 20 à 30% en oxygène, entraîne parfois une alcalose respiratoire. La saturation en oxygène peut être légèrement plus faible en cette période.

Il existe d'autres changements associés à la grossesse sur la plan dermatologique, métabolique, intestinal, hépatique, rénal etc. L'intégralité de ces changements structuraux et fonctionnels vont être responsables de la modification de la pharmacocinétique du médicament dans l'organisme.

## b. Devenir du médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme et repose sur quatre grands principes ADME illustrés dans la Figure 1 : Absorption – Distribution – Métabolisme – Elimination qui sont impactés pendant la grossesse. [7]

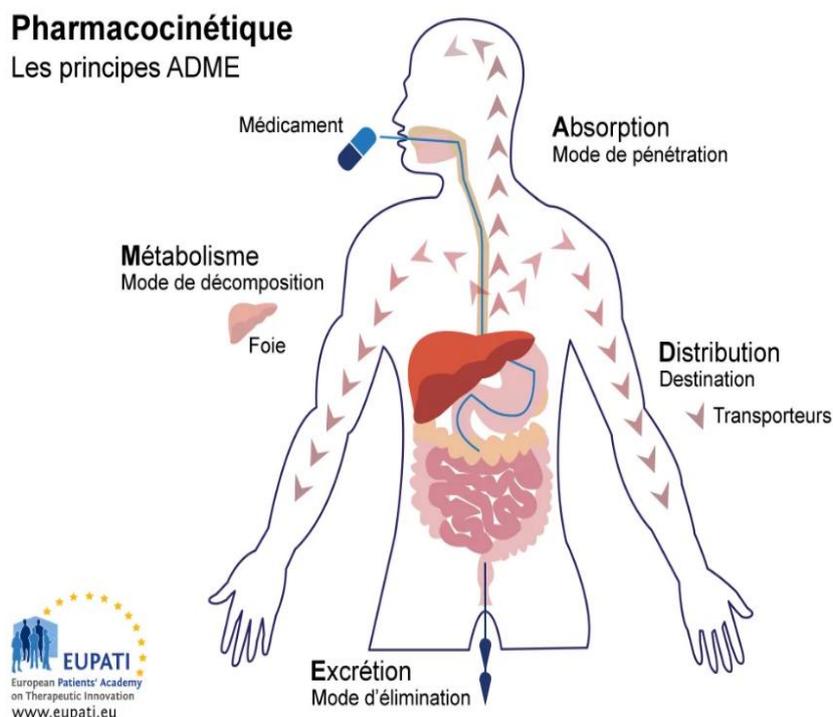


Figure 1 : Distribution du médicament dans l'organisme

### **Absorption**

Cette première étape correspond à l'introduction du médicament pour atteindre la circulation générale. La biodisponibilité représente la fraction de principe actif du médicament qui rejoindra la circulation systémique, lorsque le médicament est pris per os, la biodisponibilité est inférieure à 100% en raison des barrières à franchir. En revanche par voie Intraveineuse (IV), la biodisponibilité est maximale car la substance active est administrée directement dans la circulation sanguine. [3], [8]

Pendant la grossesse, l'absorption du médicament per os est impactée par plusieurs facteurs :

- L'augmentation de la progestérone entraîne une diminution de la motilité intestinale, s'en suit une augmentation du temps de vidange gastrique et intestinale.
- La diminution de la production d'acide gastrique et l'augmentation de la sécrétion de mucus se traduisent par l'augmentation du pH gastrique modifiant l'ionisation des médicaments en acides faibles et pouvant entraîner une diminution de leur absorption.
- Les nausées et vomissements peuvent également limiter l'absorption des médicaments.
- L'alimentation peut faire varier l'absorption des médicaments.

### **Distribution**

Cette étape correspond à la distribution du médicament dans le sang jusqu'à ce qu'il atteigne ses cibles dans les différents organes et tissus de l'organisme.

Plusieurs protéines plasmatiques jouent un rôle dans le transport de substances médicamenteuses, notamment l'albumine, étant la plus abondante et présentant le plus de sites de fixation. La liaison médicament – protéine dépend de son affinité avec la protéine, du nombre de sites de fixation et de la concentration du médicament.

Le Volume de distribution (Vd) correspond au volume théorique atteint pour que la concentration en médicament soit égale partout à celle du plasma, si la substance active était distribuée de façon uniforme. [3], [4], [7], [9]

De nombreux facteurs impactent la distribution du médicament dans l'organisme [3], [8], [10] :

- Le volume plasmatique est doublé, ce qui entraîne une dilution des médicaments.
- La diminution de l'albumine causée par l'augmentation du volume plasmatique, augmente la fraction libre des médicaments, médicaments non liés à l'albumine, et qui est active, augmentant ainsi sa distribution.
- L'augmentation de la perfusion utérine et le placenta permettent aux médicaments de traverser le placenta par diffusion passive (molécules de faible poids, non liés, liposolubles).
- L'augmentation du Vd pour les médicaments hydrosolubles, en raison de concentrations plasmatiques plus faibles et pour les médicaments liposolubles, en raison de l'augmentation de la graisse corporelle de la mère.

### **Métabolisation**

La métabolisation se traduit par la transformation chimique du médicament, principalement par le foie, dans le but de faciliter son élimination.

L'activité des enzymes responsables de la dégradation des médicaments est impactée par la grossesse, de ce fait, la concentration des médicaments est différente et la toxicité et l'efficacité de ces derniers sont modifiées. [3], [8]

De plus, le métabolisme est propre à chacune et dépend de facteurs intrinsèques tels que le sexe, l'âge, la génétique, la présence de maladies...

## **Elimination**

Enfin, la dernière étape est l'élimination, elle correspond à la façon dont le médicament sera excrété, il existe plusieurs voies, cependant, l'élimination rénale par les urines est la plus importante.

Cette étape finale peut varier en fonction de différents paramètres [3], [8] :

- L'augmentation du débit rénal et du débit de filtration glomérulaire pendant la grossesse, entraîne une augmentation de l'excrétion de la fraction libre des médicaments dès le premier trimestre de la grossesse, et donc une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments.

## **2. Pathologies cardiovasculaires chez la femme enceinte**

La période de la grossesse est associée à l'apparition de troubles cardiovasculaires en raison des efforts cardiovasculaires plus importants à fournir. [11]

La grossesse peut aussi exacerber certaines maladies cardiovasculaires déjà existantes comme les valvulopathies, coronaropathies, aortopathies et peut entraîner des complications cardiovasculaires graves telles que la prééclampsie, insuffisance cardiaque congestive, etc. [12]

### **a. Hypertension artérielle**

L'Hypertension Artérielle (HTA) touche près de 10% des femmes enceintes, dont 90% d'entre elles présentent une HTA gravidique. L'HTA gravidique est due à une anomalie des vaisseaux sanguins du placenta, elle se caractérise par une tension artérielle supérieure à 140/90mmHg survenant au bout de quatre mois de grossesse et disparaissant après l'accouchement.

Lorsque l'HTA n'est pas contrôlée, elle peut être à l'origine d'un décollement du placenta ou encore de troubles de la coagulation sanguine, appelée prééclampsie et concerne 3 à 4% des grossesses. La prééclampsie est une maladie grave qui provoque une HTA, des œdèmes des membres inférieurs et une perte de protéines dans les urines chez la mère et la souffrance du fœtus. Une crise d'éclampsie peut survenir dans 1% des cas de prééclampsies et entraîner des convulsions et d'autres complications sérieuses. [3], [13], [14]

### **b. Cardiomyopathie du péri-partum**

La cardiomyopathie du péri-partum est une forme rare d'insuffisance cardiaque due à un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, pouvant apparaître peu avant ou après l'accouchement. L'étiologie est encore peu connue mais les hormones et la génétique semble être une des causes probables. Elle touche plutôt les femmes d'ethnie noire, d'un âge maternel avancé, ayant eu plusieurs grossesses, une grossesse multiple ou encore ayant des troubles hypertensifs.

Elle provoque une dyspnée à l'effort et nocturne, ainsi que des œdèmes des membres inférieurs. Les femmes atteintes de cette maladie présentent un risque accru d'arythmie cardiaque, complications thrombo-emboliques ou encore de décès. [15]

### **c. Maladie thromboembolique veineuse**

La Maladie Thromboembolique Veineuse (MTEV) constitue la deuxième cause de mortalité maternelle pendant la grossesse. La prévalence de la maladie est 5 fois plus élevée pendant la grossesse et 30 à 60 fois après l'accouchement, en raison de l'hypercoagulabilité pendant cette période, le risque est présent dès le début et est maximal pendant la puerpéralité. L'obésité, le tabagisme, l'accouchement par césarienne et l'âge maternel avancé constituent des facteurs de risque. La MTEV englobe la thromboembolie veineuse profonde (TVP), qui est plus susceptible de se produire pendant la grossesse et l'embolie pulmonaire (EP), qui elle est plus susceptible de se produire pendant la période post-partum. [16]

### 3. Le fœtus

Un des grands changements dans l'état de grossesse est la présence du fœtus et du placenta, qui lui a une fonction majeure dans le développement du fœtus.

#### a. Paramètres physiologiques du fœtus

Tout commence au moment de la fécondation, l'embryon apparaît au bout de 5 semaines, issu de la fusion entre l'ovaire et un spermatozoïde, il va s'implanter dans l'endomètre et rester au stade embryonnaire pendant 3 mois. Pendant cette période, le cœur commence à battre, les bras et jambes se forment.

Au bout de 12 semaines, lorsque toutes les parties de son corps sont en place, il passe au stade de fœtus. Période durant laquelle les organes génitaux externes et les os se forment.

Comme représenté sur la Figure 2, le cordon ombilical relie le fœtus au placenta, organe permettant les échanges entre le sang du fœtus et celui de sa mère, il fournit l'oxygène et tous les nutriments nécessaires à son développement et récupère le CO<sub>2</sub> et les déchets produits. [17], [18], [19]

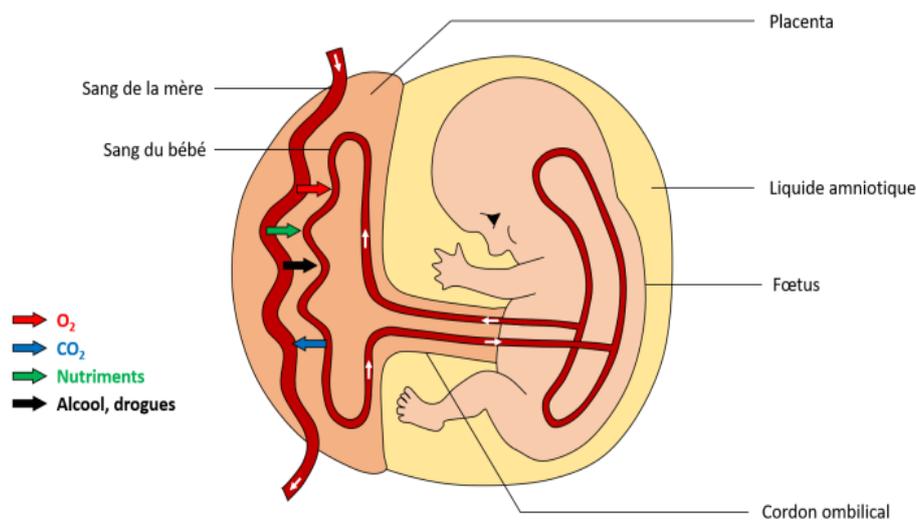


Figure 2 : Echanges entre la mère et son fœtus pendant la grossesse

En raison des changements physiologiques liés à la grossesse, notamment avec la formation du placenta, le fœtus est exposé aux substances prises par sa mère (drogues, alcool, nicotine, médicaments), d'autant plus qu'il est très sensible aux effets des substances dans les premières semaines de son développement, cela peut conduire à des effets néfastes.

## b. Risques médicamenteux

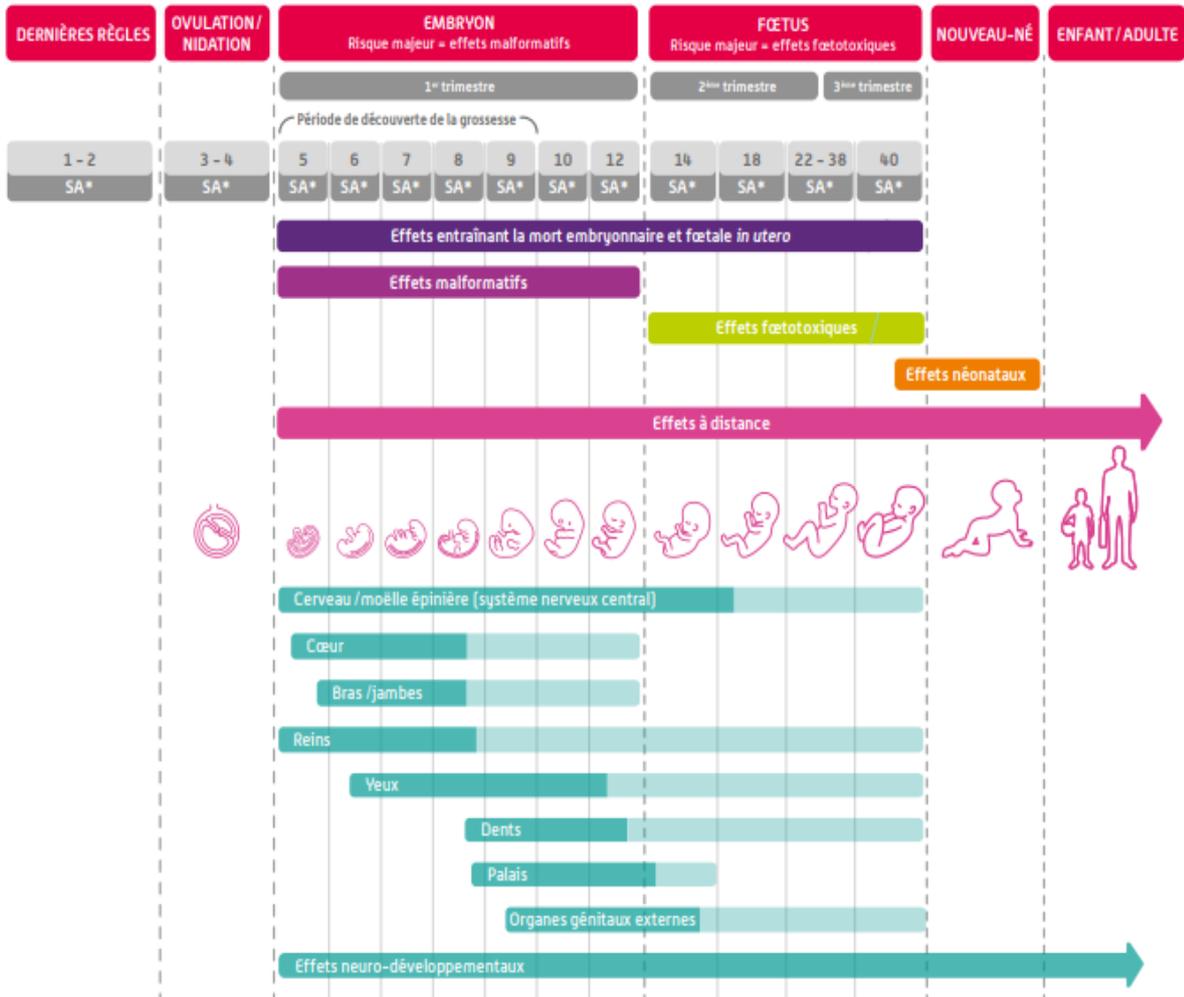
La majorité des médicaments passent par le lait maternel [3]. De même, le placenta qui sert de barrière entre le sang maternel et le sang fœtal, s'amincit au fur et à mesure de la grossesse, laissant ainsi une plus grande partie de médicaments passer dans le fœtus pouvant induire des malformations majeures voire la mort fœtale. Les transporteurs placentaires jouent un rôle important dans l'exposition du fœtus aux médicaments. [8], [20]

Selon l'ANSM, il existe quatre types de risques médicamenteux liés à différentes périodes de la grossesse, comme décrits dans la Figure 3 [18], [21], [29] :

- **Effet tératogène** : lors du premier trimestre de grossesse, correspondant à la période de formation des organes, les substances présentant une toxicité sont dites tératogènes et peuvent entraîner des malformations provoquant des fausses-couches.
- **Effet fœtotoxique** : du deuxième trimestre jusqu'à la période périnatale, lors de la phase de croissance et de maturation des organes, les médicaments peuvent engendrer des troubles, retards de croissance ou de maturation des organes, une anomalie, un dysfonctionnement ou l'apparition d'une maladie.
- **Effet néonatal** : lors de la période périnatale, les substances peuvent gêner le travail au moment de l'accouchement ou avoir des effets indésirables y compris après la naissance.
- **Effet à distance** : il n'est pas associé à une période précise du développement du fœtus, cependant, il est responsable de troubles cognitifs ou comportementaux décelés chez l'enfant bien après la naissance.

# LES RISQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Selon la période d'exposition au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal ou sur l'enfant à naître.



### Effets malformatifs :

Survenue de malformations lors du développement intra-utérin (anomalie du cœur, bec de lièvre, défaut de formation des membres, ...). Risque maximal pendant l'organogénèse, soit jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées. À noter que l'organogénèse cérébrale et génitale se poursuit durant toute la grossesse.

**Principaux médicaments tératogènes :** rétinoïdes, valproate et ses dérivés, mycophénolate et thalidomide

### Effets fœtotoxiques :

Effets sur la croissance et la maturation des organes (faible poids à la naissance, atteintes rénales, ...).

**Principaux médicaments fœtotoxiques :** AINS, IEC et sartans

### Effets néonataux :

Effets liés :

- au médicament lui-même,
- à la privation du médicament (syndrome de sevrage).

En cas de prise en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

### Effets à distance :

Le plus souvent, aucune période à risque pendant la grossesse n'a été identifiée, le risque concerne donc toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse. Les effets sont diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance (ex : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la 2<sup>ème</sup> génération, etc.).

Pour certains médicaments, des effets sont possiblement observés à la seconde génération.

\* Semaines d'aménorrhées

Des malformations majeures et mineures peuvent survenir

Des anomalies fonctionnelles majeures et des malformations mineures peuvent survenir

Figure 3 : Périodes critiques du développement humain

Certaines classes de médicaments traitant les maladies cardiovasculaires présentent des risques pour le fœtus [3] :

- **Bêta-bloquants** : ces médicaments prescrits pour l'HTA ou des coronaropathies parviennent à traverser le placenta et ont 2 à 5% de risques de provoquer des bradycardies, hypoglycémies chez le fœtus. De même, ils sont responsables d'un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel ou d'un retard de croissance intra-utérin. [22]
- **Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine (IEC, sartans) et Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II)** : ils sont prescrits pour traiter l'HTA mais présentent néanmoins des risques non négligeables pour le fœtus : anomalies et malformations cardiaques congénitales, non fermeture du tube neural, problèmes rénaux, etc. Ils sont déconseillés au premier trimestre et formellement contre-indiqués au-delà du premier trimestre. [23], [24]
- **Diurétiques** : prescrits pour l'HTA, ils sont déconseillés pendant la grossesse car ils peuvent provoquer un retard de croissance du fœtus. [14]
- **Anticoagulants** : prescrits pour les troubles thrombo-emboliques, ils sont responsables de l'augmentation du risque d'avortement et de mortalité fœtale et d'anomalies congénitales. Ils sont contre-indiqués à tout moment de la grossesse sauf en cas d'absence thérapeutique. [25]

## 4. Règlementation des essais cliniques chez la femme enceinte en France

En France, les essais cliniques sont règlementés et encadrés par la Loi Jardé depuis 2016. Celle-ci permet de simplifier le cadre juridique en adaptant la réglementation en fonction du risque encouru par les participants, en distinguant trois catégories de Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH) détaillées dans la Figure 4 [26] :

- **RIPH 1 – Recherches interventionnelles** : cette catégorie inclut les recherches avec médicaments et implique une intervention non dénuée de risque et non justifiée par leur prise en charge habituelle (actes invasifs).
- **RIPH 2 – Recherches interventionnelles à risques et contraintes minimales** : études impliquant des actes peu invasifs : prise de sang, questionnaire...
- **RIPH 3 – Recherches dénuées de risque** : concerne les recherches non-interventionnelles, souvent observationnelles ne modifiant pas la prise en charge habituelle du participant.

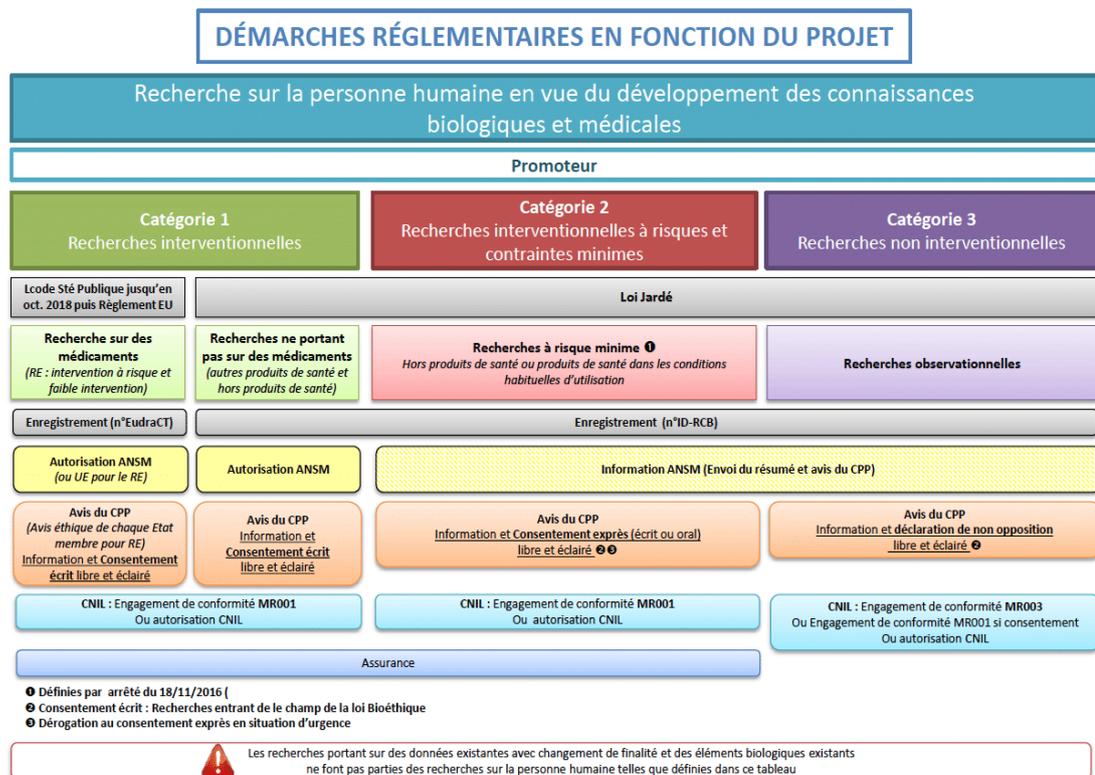


Figure 4 : Applications de la Loi Jardé

Depuis 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM) a imposé l'apposition de pictogrammes d'avertissement « femmes enceintes » sur les emballages des médicaments afin d'aider et d'informer les femmes enceintes sur les potentiels risques tératogènes ou fœtotoxiques de leur traitement. [27], [28]

Il existe à ce jour deux types de pictogrammes illustrés par la Figure 5 [29] :

- **Pictogramme « Danger »** : il s'agit d'une mise en garde, ces médicaments peuvent être utilisés pendant la grossesse en cas d'absence d'alternative thérapeutique
- **Pictogramme « Interdit »** : ces médicaments sont formellement interdits pendant la grossesse

Près de 60% des médicaments sont concernés par ces pictogrammes, dont 33% présentent le pictogramme « Interdit ».



Figure 5 : Pictogrammes grossesse imposés par l'ANSM

Outre la réglementation, il existe plusieurs organismes dont le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) au niveau national, également l'ENTIS (European Network of Teratology Information Services) au niveau européen ou encore Mother-ToBaby à l'échelle internationale. Ces organismes recensent les médicaments avec leurs bénéfices et risques pour la mère et le fœtus. [30]–[32]

## **Partie II : Méthodologie**

### **1. Problématique**

L'augmentation des risques cardiovasculaires durant la grossesse et l'absence ou l'incompatibilité des traitements pour ces dernières poussent à s'interroger sur la problématique suivante :

Quid des femmes enceintes atteintes de maladies cardiovasculaires se prêtant à un essai clinique ?

### **2. Choix de la méthodologie**

Afin de répondre aux mieux à cette problématique, une étude transversale et des entretiens semi-directifs avec une patiente et des professionnels de santé ont été réalisés.

#### **a. Enquête de terrain**

Pour mener à bien l'enquête de terrain, un questionnaire a été diffusé deux mois du 24/02/2023 au 24/05/2023 via l'outil Google Forms, puis les données ont été recueillies de façon anonyme et exportées sur un fichier Excel (Annexe I). Le questionnaire a été partagé sur les réseaux sociaux tels que LinkedIn, Twitter et Facebook, dans plusieurs groupes de personnes malades (Annexe II). Une affiche a également été partagée sur LinkedIn et distribuée auprès des professionnels de santé afin qu'ils puissent la transmettre et l'afficher dans leur service (Annexes III et IV). La nature du projet et ses modalités ont été précisées lors des publications et sont par ailleurs présentes sur l'affiche et la première page du questionnaire.

## **Population**

Le questionnaire est destiné aux femmes atteintes d'une maladie cardiovasculaire, qu'elles soient enceintes, en âge de procréer et ayant ou non déjà participé à un essai clinique.

## **Objectifs**

Les principaux objectifs de cette enquête de terrain sont les suivants :

- Recueillir l'avis de nombreuses personnes concernées sur la problématique
- Avoir un retour de l'expérience vécue par une femme atteinte d'une maladie cardiovasculaire se prêtant à un essai clinique
- Avoir un aperçu du nombre de femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ayant déjà participé à un essai clinique
- Confronter les réponses du questionnaire aux avis des professionnels de santé

## **Elaboration des questions**

Le questionnaire est composé de 18 questions dont 5 questions ouvertes et sont séparées en plusieurs sections (Annexe V) :

- Informations générales
- Informations relatives à la maladie
- Recherche clinique
- Participation à un essai
- Avis sur la problématique

Certaines questions ne s'affichaient que si la réponse précédente permettait à la participante d'y répondre.

## **b. Témoignage d'une patiente**

### **Population**

Pour le témoignage, la patiente doit être atteinte d'une maladie cardiovasculaire pour laquelle elle a déjà participé à un essai clinique, qu'il soit médicamenteux ou non, en étant enceinte.

### **Objectifs**

Les objectifs principaux sont, dans un premier temps, d'avoir un retour de l'expérience vécue par la patiente concernant sa participation à un essai clinique et dans un second temps, de recueillir l'avis d'une personne étant au cœur de la problématique puis de le confronter à celui des professionnels de santé.

### **Elaboration des questions**

Les questions posées ont été les mêmes que celles posées dans le questionnaire diffusé en ligne pour l'enquête de terrain.

## **c. Entretiens semi-directifs**

### **Population**

Pour ce qui est des entretiens semi-directifs, l'enjeu était de réaliser plusieurs entretiens semi-directifs avec des professionnels de santé concernés par la thématique mais de professions variables : gynécologue-obstétrique, Attaché de Recherche Clinique (ARC) coordonnateur, ARC en promotion ou investigation, etc.

## **Objectifs**

Les objectifs principaux des entretiens semi-directifs sont les suivants :

- Recueillir plusieurs avis provenant de professionnels de santé de la thématique
- Avoir un aperçu des essais cliniques menés sur des femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire dans un hôpital
- Confronter les réponses du questionnaire aux avis des professionnels de santé

## **Elaboration des questions**

Le guide d'entretien semi-directif est composé de 14 questions ouvertes et sont divisées en trois parties distinctes (Annexe VI) :

- Présentation du professionnel de santé
- Contribution à des essais cliniques
- Avis sur la problématique

## **3. Méthodes d'analyse**

Une analyse descriptive issue des réponses de l'enquête de terrain a été réalisée, les résultats seront représentés à l'aide de figures et graphiques exprimés en pourcentage ou effectif.

Pour les réponses aux entretiens semi-directifs une analyse qualitative des réponses a été effectuée.

## Partie III : Résultats des enquêtes

### 1. Enquête de terrain

Il y a eu 240 réponses au questionnaire, seule les réponses des femmes en âge de procréer ont été analysées à l'issu de cette enquête, soit 202 réponses valides.

Pour l'analyse de certaines questions, les réponses des femmes en âge de procréer ayant déjà participé à un essai clinique seront séparées de celles n'ayant pas participé à un essai.

#### a. Description de la population

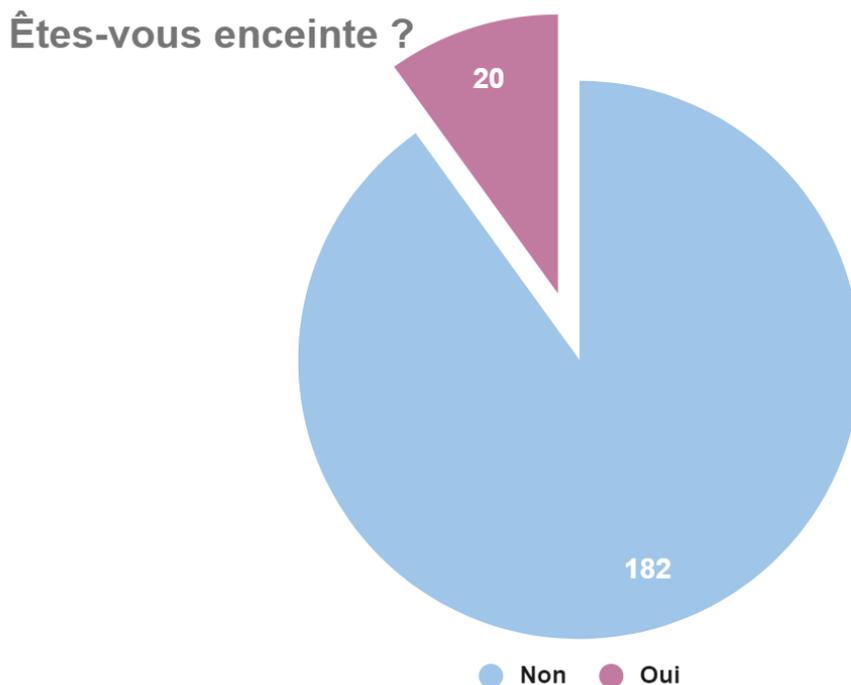


Figure 6 : Proportion de femmes enceintes

D'après la Figure 6, parmi ces 202 femmes en âge de procréer, environ 11% d'entre elles étaient enceinte au moment où elles ont répondu à l'enquête.

## De quelle(s) maladie(s) cardiovasculaire(s) êtes-vous atteinte ?

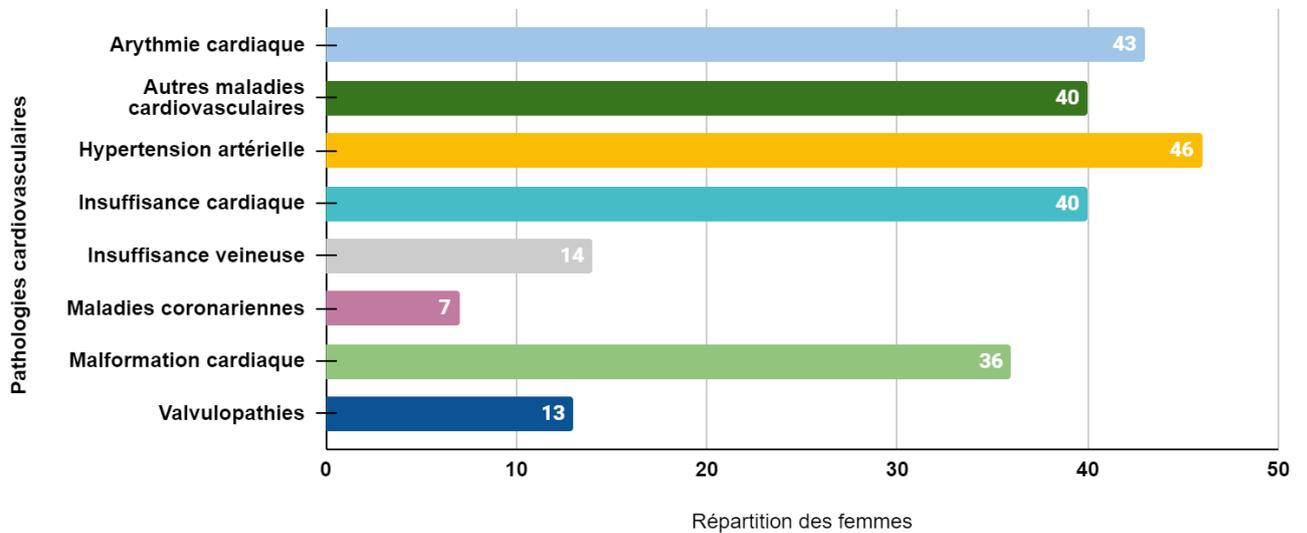


Figure 7 : Répartition des maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires les plus fréquentes au sein des femmes interrogées et listées dans la Figure 7 sont :

- Hypertension artérielle (19,3%)
- Arythmie cardiaque (18%)
- Autres maladies cardiovasculaires (16,7%) : comprenant les maladies cardiovasculaires graves telles que la cardiopathie du péri-partum, syndrome de Marfan, greffes cardiaques, prééclampsie...
- Insuffisance cardiaque (16,7%)
- Malformation cardiaque (15,1%)
- ...

## Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

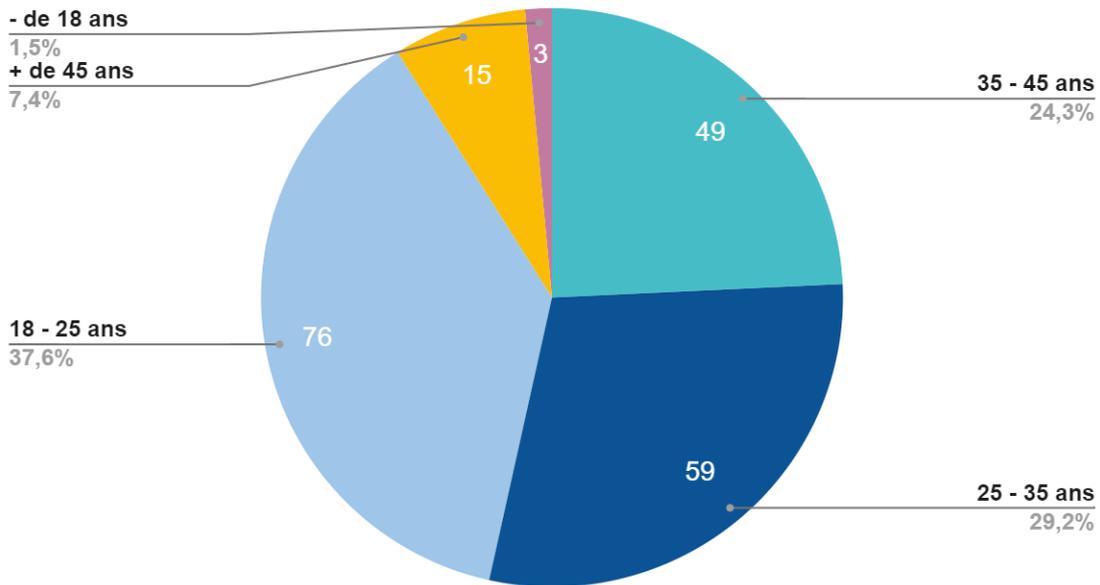


Figure 8 : Répartition des tranches d'âge

Selon les résultats de la Figure 8, environ 90% des femmes en âge de procréer ont entre 18 et 45 ans. La majorité des femmes interrogées ont entre 18 et 25 ans. Il y a peu de femmes de plus de 45 ans et en âge de procréer ayant répondu au questionnaire et encore moins de femmes de moins de 18 ans et en âge de procréer.

### Recevez-vous déjà un traitement pour votre maladie ?

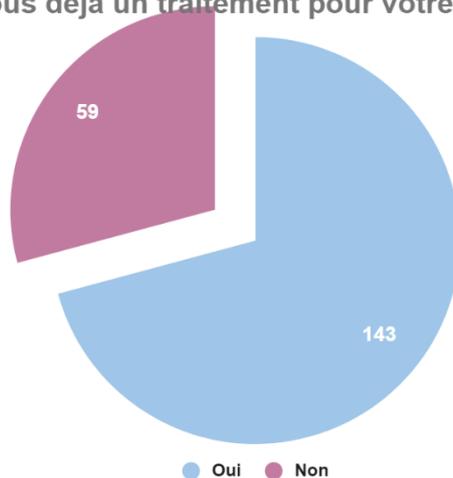


Figure 9 : Répartition des femmes en âge de procréer sous traitement médicamenteux

Selon la Figure 9, près de 70% des femmes en âge de procréer reçoivent un traitement pour leur maladie.

### Si oui, avez-vous encore des troubles / problèmes de santé, malgré le traitement ?

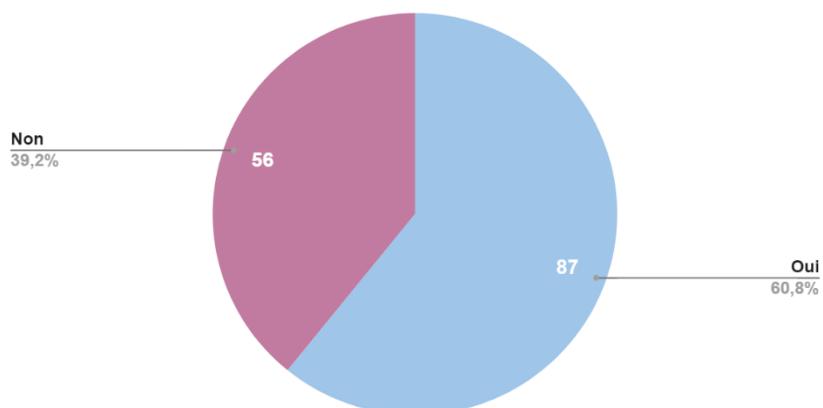


Figure 10 : Persistance des problèmes de santé sous traitement médicamenteux

Parmi celles qui reçoivent un traitement médicamenteux, la Figure 10 montre que plus de 60% d'entre elles ont encore des problèmes de santé bien qu'elles soient déjà sous traitement.

## b. Recherche clinique

Avez-vous déjà participé à un essai clinique / protocole de recherche ?

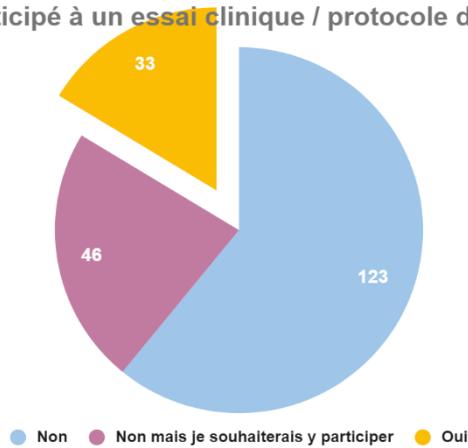


Figure 11 : Participation à un protocole de recherche

D'après la Figure 11, 33 femmes, soit 16% d'entre elles, ont déjà participé à un protocole de recherche et près de 23% souhaiteraient y participer.

Êtes-vous réticente à l'idée de participer à un protocole de recherche ?

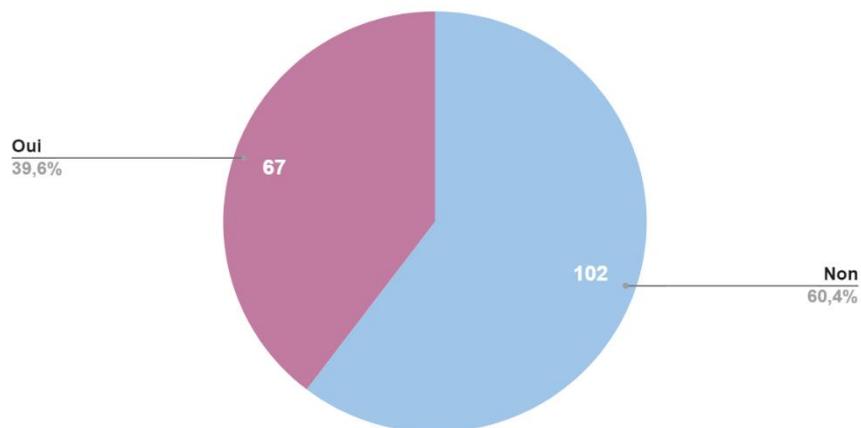


Figure 12 : Réticence à la participation d'un essai clinique chez les femmes n'y ayant jamais participé

Êtes-vous réticente à l'idée de participer à un protocole de recherche ?

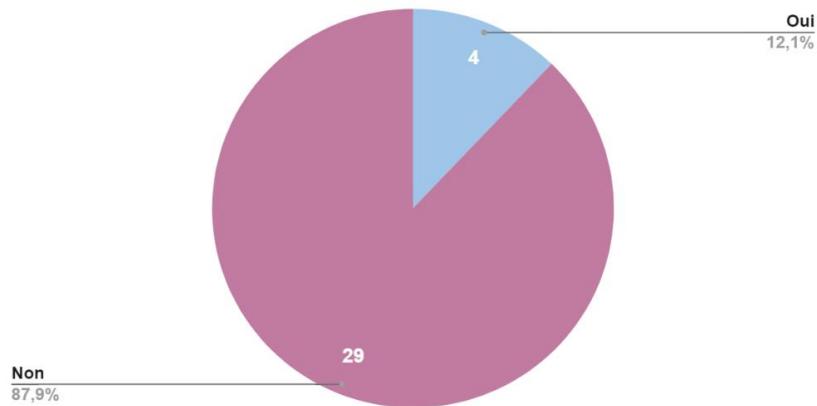


Figure 13 : Réticence à la participation d'un essai clinique chez les femmes ayant déjà participé à un essai clinique

Pour la réponse à la question suivante, nous avons trouvé pertinent de séparer les résultats en deux groupes.

40% des femmes n'ayant jamais participé à un essai clinique sont réticentes à l'idée de participer à un protocole de recherche (Figure 12), pour environ seulement 10% en comparaison avec celles ayant déjà participé à essai clinique (Figure 13).

La proportion de femmes réticentes à l'idée de participer à un essai clinique est bien plus importante chez les femmes n'ayant jamais participé à un protocole de recherche.

Si oui, pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé d'y participer ? ▼	
1	pour trouver un traitement efficace
2	pour la science
3	pour en savoir plus sur la maladie
4	pour avancer la recherche
5	pour assurer ma grossesse
6	pour aller mieux
7	permettre une grossesse et la surveiller
8	ma 1ere operation était un protocole encore expérimental et avait été peu réalisé, dans cette opération je devais prendre un traitement à vie et je n'avais que 17 ans
9	comprendre et apprendre à gérer mon souffle au coeur
10	améliorer les savoirs
11	aider la science
12	aider la recherche
13	Pour tester les avantages
14	Pour que la recherche avance
15	Pour permettre aux chercheurs d'avancer dans leur étude.
16	Pour faire évoluer la recherche et le quotidien des malades
17	Pour faire avance les choses
18	Pour améliorer mon état.
19	La remuneration
20	La recherche
21	J'ai servi de " cobaye" pour ma maladie, MEPT syndrome, les recherches et beaucoup de trouvailles " grâce" à moi e t mon cardiologue Pr. Laurent Gabriel a Dijon.
22	Faire évoluer la santé et ouvrir les yeux à certains médecins
23	Faire avancer la science
24	Faire avancer la recherche pour les autres
25	Faire avancer la recherche
26	Cardiopathie du peripartum
27	Car la cause est réelle et qu'aucun autre médecin ne propose un traitement cohérent avec une cause infectieuse.
28	Car j ai une mal formation du cœur héréditaire et rare et que je pourrais aider pour mon fils ou ses enfants si ils vendaient à avoir la même malformation

Figure 14 : Raisons principales de leur participation à un protocole de recherche

Globalement, selon les réponses de la Figure 14, certaines d'entre elles y participent car elles n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques et souhaitent que leur état s'améliore, ou pour contribuer et participer à l'avancée de la recherche et des connaissances liées à leur maladie.

**Avez-vous reçu un traitement médicamenteux durant l'essai ?**

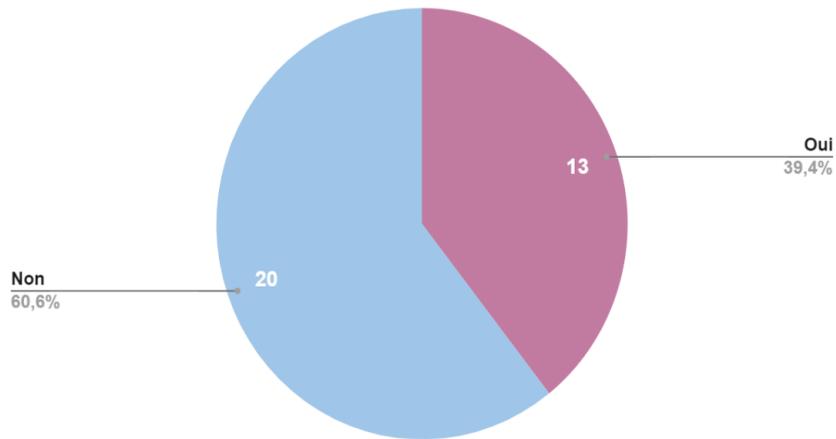


Figure 15 : Participation à un essai clinique médicamenteux

Comme représenté dans la Figure 15, 40% des femmes ayant participé à un essai clinique ont reçu un traitement médicamenteux.

**L'essai clinique auquel vous avez participé a amélioré votre prise en charge face à la maladie ?**

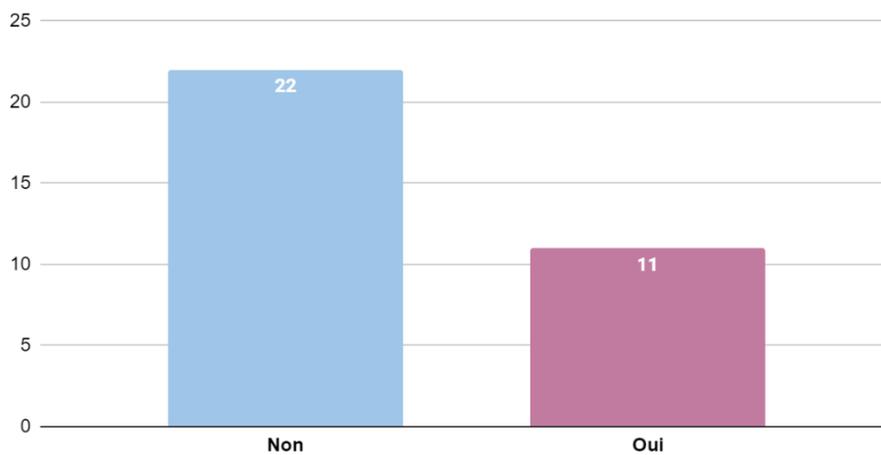


Figure 16 : Amélioration de l'état de santé lors d'un essai

Selon les effectifs de la Figure 16, un tiers des femmes ayant participé à un essai clinique estiment que leur prise en charge a été meilleure lors de leur participation.

Si oui, quelle(s) amélioration(s) avez-vous pu constater ?
meilleur suivi et informée tout au long de l'étude
pu de problèmes liés à ma maladie
plus d'arythmie pendant plusieurs années suite à l'opération
moins de montées de tension
Bénéfices liés au suivi
Plus d'acidité gastrique
Diminution de plus des 3/4 des symptômes et l'évolution favorable continue
meilleure santé
Ils ont pu soigné les membres de ma famille

Figure 17 : Amélioration de la PEC lors de la participation à un essai

D'après les réponses mentionnées dans la Figure 17, leur participation à un protocole de recherche a permis à un tiers d'entre elles des améliorations quant à leur PEC et leur suivi ou encore la diminution ou la disparition de symptômes associés à leur maladie.

#### Avez-vous constaté des améliorations sur votre bébé/vous pendant votre grossesse lors de l'essai ?

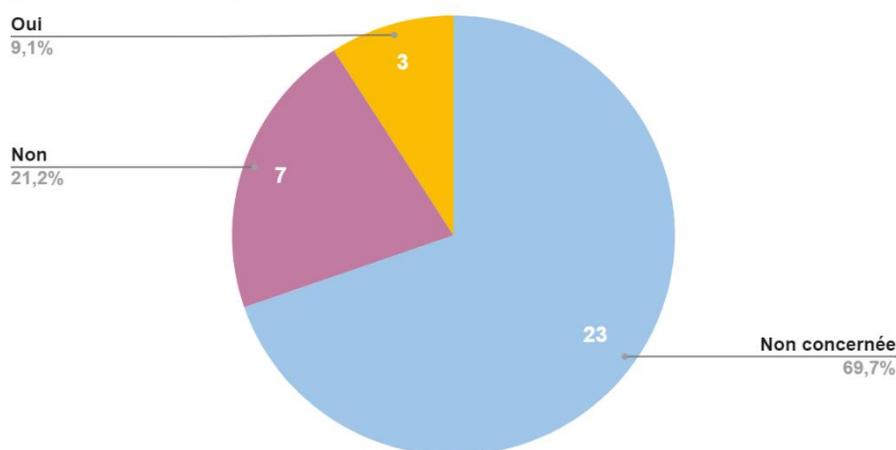


Figure 18 : Bénéfices liés à la participation à un essai pendant la grossesse

Selon la Figure 18, 30% des femmes ayant participé à un essai clinique étaient enceintes pendant leur participation au protocole, un tiers d'entre elles ont constaté des améliorations sur elle ou leur grossesse. Il y a donc 10 femmes parmi les 195 en âge de procréer qui ont déjà participé à une étude clinique en étant enceinte, soit près de 5% d'entre elles. Ce nombre est très faible mais logique lorsque l'on sait qu'il n'y a seulement que 30% des femmes incluses dans des essais cliniques cardiovasculaires et que les critères de non-inclusion ou d'exclusion les plus récurrents sont l'état de grossesse. [33]

Si oui, quelle(s) a (ont) été le(s) amélioration(s) pour votre bébé/vous pendant votre grossesse ?
moins de montées de tension
Ils ont pu soigné les membres de ma famille

Figure 19 : Améliorations perçues sur leur grossesse lors d'un essai clinique

Pour la Figure 19, peu de réponses sont disponibles étant donné qu'il n'y a qu'un très faible nombre de femmes enceintes qui ont participé à un essai et qui ont pu constater une amélioration lors de leur grossesse.

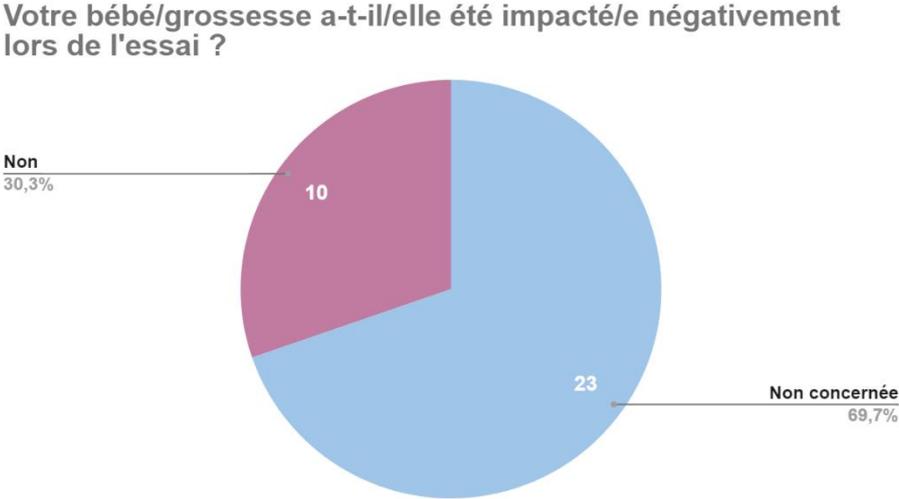


Figure 20 : Effets indésirables sur la grossesse lors de la participation à un essai

La Figure 20 montre que 30% des femmes étant enceintes et ayant participé à un essai clinique n'ont constaté aucun effet indésirable lors de leur grossesse.

La question suivante permettait de connaître les différents effets indésirables survenus lors de l'essai, en raison de l'absence d'évènements indésirables, il n'y a donc pas eu de réponse à cette question.

### c. Avis sur la problématique

En tant que femme, pensez-vous qu'il faudrait autoriser la participation de la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux ?

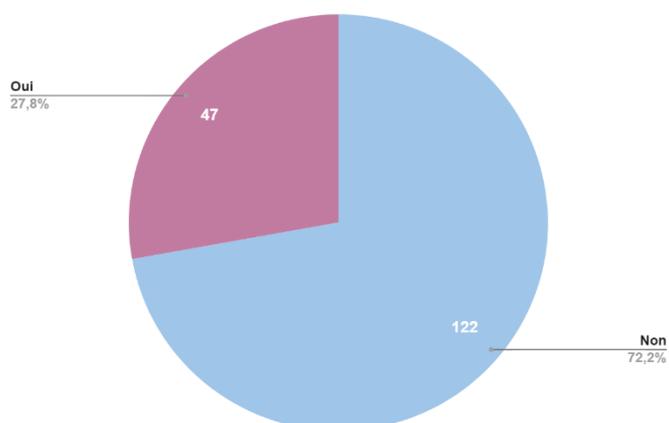


Figure 21 : Avis des femmes en âge de procréer et n'ayant jamais participé à un essai sur la problématique

En tant que femme, pensez-vous qu'il faudrait autoriser la participation de la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux ?

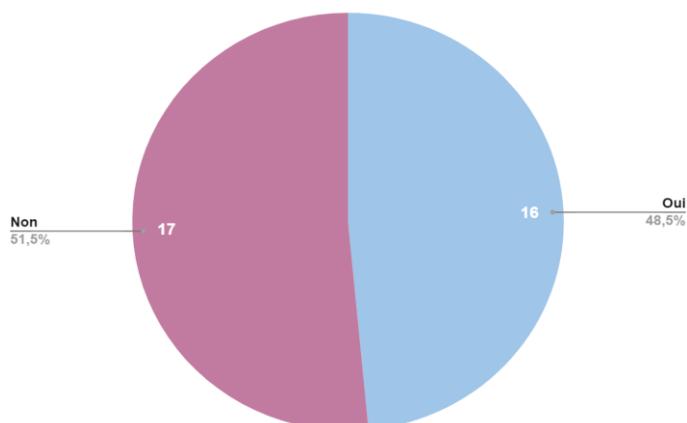


Figure 22 : Avis des femmes en âge de procréer et ayant déjà participé à un essai sur la problématique

Pour la réponse à la problématique citée dans les Figures 21 et 22, nous avons également décidé de séparer les résultats en deux groupes : celles n'ayant jamais participé à un essai clinique (Figure 20) et celles ayant déjà participé à un essai clinique (Figure 21).

Seulement 27% des femmes en âge de procréer sont favorables à l'autorisation de la participation de la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux, pour environ 50% en comparaison avec celles ayant déjà participé à essai clinique. Bien qu'il n'y ait pas eu de vérification par un test statistique, la différence entre les deux groupes semble significative, celles ayant déjà participé à un essai ou ayant une connaissance plus poussée dans le domaine médical, sont plus enclines à autoriser la participation des femmes enceintes à un essai clinique médicamenteux dans le cadre de leur maladie cardiovasculaire.

	Pour quelle(s) raison(s) ?
	pour être consciente de chaque étape que la femme doit savoir
	danger pour le bébé
	pour tester toutes hypothèses
	parfois c'est obligatoire de continuer le traitement pendant la grossesse et ça permet de faire avancer la recherche médicale
	Mon amie enceinte de 7 mois a failli mourir car elle n'avait aucun traitement pour ses problèmes de coeur
	trop risqué
	améliorer les conditions
	Je trouve que se serais pas le bon moment
	Ethique, non consentement du futur humain a naître
	pour ma part, il était nécessaire de surveiller ma grossesse et de poursuivre mon traitement et mon bébé n'a pas été impacté
	protocole fatiguant, lourd, et parfois pas compris
	Pour éviter tout problème au fœtus
	Risquer pour le bébé qui peut très bien ne rien avoir comme maladie ou malformation. Les
	Enceinte pas car cela pourrai mettre en danger le bébé pendant la grossesse ( pour mon cas je prend un médicament qui n est pas compatible avec la grossesse et aucuns autres méd
	Trop de risques de complications pour le bébé et la maman déjà fragilisée.
	Bbb
	manque de recul sur le retentissement sur le bébé
	J'aurai quand même peur que ça soit dangereux pour le fœtus
	Risque pour le foetus
	Peur du dvp du fœtus
	Trop dangereux
	Le traitement peut être difficilement supportable pour la femme et un grossesse engendre encore plus de fatigue. Ca semble multiplier par 2 les risques de résistance au traitement de
	Meilleur prise en charge
	Possible impact sur la grossesse ou le bébé
	Étant donné que l'essai clinique est encadré, je ne suis pas contre cette autorisation même si personnellement je n'aurais peut-être pas accepté de prendre certains médicaments selon
	Si ça peut lui être favorable ainsi qu'au bébé
	r
	Faire avancer la science
	ne sais pas
	avec beaucoup de précautions et de sécurité
	Malheureusement et heureusement les essais cliniques sont l'avenir, pas d'essais, pas de traitements possibles

Figure 23 : Raisons justifiant l'avis de toutes les femmes interrogées concernant la problématique

Les deux principales justifications des femmes défavorables à l'idée d'autoriser les femmes enceintes souffrant d'une maladie cardiovasculaire à participer à un essai clinique médicamenteux sont :

- **Le risque d'effets secondaires sur le fœtus et la mère** : en raison du risque d'interactions médicamenteuses, car il n'y a pas suffisamment de recul et qu'il s'agit d'une population à risque
- **Question d'éthique** : cela supposerait le consentement tacite du futur bébé, or il n'a pas la possibilité d'exprimer sa volonté

Certaines réponses sont nuancées et se basent sur la balance bénéfices-risques.

Les raisons principales de celles étant favorables sont :

- **Permettre une grossesse sans risque pour la mère et son fœtus** : notamment lorsque les médicaments sont indispensables pour amener à terme une grossesse et qu'il n'y a aucune autre alternative thérapeutique
- **Faire avancer les recherches et permettre de trouver des traitements plus sûrs et efficaces** : car il n'y a pas assez de données sur cette population sous-représentée qui pourrait être amenée à prendre le traitement
- **Liberté du choix** : chacune doit être libre de pouvoir prendre cette décision

## 2. Témoignage d'une patiente

La patiente interrogée est âgée de 55 ans, elle n'est plus en âge de procréer mais lorsqu'elle a participé à un essai clinique elle était enceinte et avait 39 ans. Elle est atteinte d'une hémochromatose génétique héréditaire qui a provoqué, en 2005, une maladie coronarienne, elle a également eu plusieurs infarctus du myocarde et souffre d'hypotension artérielle. Ces pathologies font qu'elle a le cœur d'une personne âgée, elle a également des plaques d'athérome dans ses artères, les parois se sont épaissies et de ce fait, le cœur est souvent insuffisamment irrigué provoquant des mini-infarctus. Elle reçoit de la trinitrine en spray pour ses problèmes cardiovasculaires, il s'agit d'un vasodilatateur. Cependant, elle a encore énormément de troubles malgré le traitement.

Elle n'est pas réticente à l'idée de participer à un essai puisqu'elle a déjà participé à un essai clinique étant plus jeune et enceinte de son deuxième bébé, afin de faire avancer la recherche et de sauver des vies. L'essai clinique auquel la patiente a participé était observationnel et n'a pas amélioré sa prise en charge, et n'a eu aucun impact sur sa grossesse. Concernant son avis sur la problématique, elle est pour l'autorisation de la participation de la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux, dans le but de faire avancer la recherche, d'autant plus si le médicament a déjà été étudié et qu'il n'a présenté aucun risque ni danger sur d'autres populations.

### 3. Entretiens semi-directifs

#### Entretien avec une chef de projet en promotion en recherche clinique

Cet entretien a été réalisé avec Mme Aramatoulaye SAMBOU, chef de projet en promotion dans la thématique des maladies métaboliques et cardiovasculaires, anciennement ARC, elle exerce au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille depuis 9 ans.

Mme SAMBOU a été ARC promoteur sur plusieurs études impliquant les femmes enceintes, pour lesquelles le CHU de Lille était le promoteur :

- **Etude RCFAbdo** : étude monocentrique, interventionnelle en ouvert, 90 participantes, dont l'objectif principal est de mesurer la fréquence cardiaque fœtale transabdominale et les signaux de contractions utérines à l'aide de Dispositifs Médicaux (DM) : Doppler, Electrocardiogramme (ECG) et capteurs acoustiques. Le centre de Lille a inclus 90 patientes et l'étude a été clôturée fin 2022.
- **Etude MOMA** : étude monocentrique, interventionnelle en ouvert, 60 participantes, dont l'objectif principal est d'enregistrer le rythme cardiaque fœtal et maternel ainsi que les contractions utérines à l'aide du DM suivant : le TOCONAUTE, en même temps que le cardiotocographe au moment de l'accouchement. Le centre de Lille a inclus 30 patientes, parmi lesquelles, il y a eu un seul évènement indésirable.

Cependant, aucune étude ne porte sur les femmes enceintes d'atteinte d'une maladie cardiovasculaire, bien que ces 2 études s'intéressent au rythme cardiaque fœtal.

Concernant son avis sur la problématique, il s'agit d'une population très particulière, le plus souvent les traitements sont incompatibles avec leur grossesse et ils sont prescrits après leur accouchement. Leur participation à un essai clinique observationnel ou à risque minime (prélèvements sanguins) est acceptable. En revanche, ce n'est pas éthique de les faire participer à des essais cliniques médicamenteux, d'autant plus que certaines procédures sont contre-indiquées chez elles, notamment l'imagerie et l'utilisation de produits de contraste, il est donc préférable de se passer de cette population.

## Entretien avec un coordinateur en investigation en recherche clinique

Ce second entretien a été réalisé avec M. Miguel SILVA MARQUES DIAZ, ARC coordinateur en investigation en gynécologie obstétrique depuis 2020, il a commencé en 2014, en tant qu'ARC en investigation dans les maladies du sang puis en urologie, il exerce toujours au CHU de Lille.

M. SILVA MARQUES DIAZ est ARC coordinateur sur un essai clinique, dont le CHU de Rennes est le promoteur :

- **Etude FETH** : étude nationale multicentrique, hors Loi Jardé, 50 participantes atteintes d'une hypertension artérielle (chronique ou gestationnelle). C'est une étude pilote avec DM, les patientes devront prendre elles-mêmes leur tension artérielle le matin et le soir, 3 fois consécutives, le tensiomètre est connecté par Bluetooth et en cas de dépassement de la valeur seuil, une visite sera programmée. Le centre de Lille a inclus 16 patientes et les périodes d'inclusions se terminent fin mai 2023.

Juste avant son arrivée, une autre étude venait d'être clôturée dans leur service, dont le CHU de Tours était le promoteur :

- **Etude PERASTUN** : étude nationale multicentrique de Phase 4, randomisée en quadruple aveugle, 1106 participantes. Avec 2 bras, un bras contrôle avec placebo et un bras avec l'aspirine à faible dose, afin de prévenir la survenue de prééclampsie et d'un retard de croissance intra utérin chez les primipares ayant des notch utérins bilatéraux au 1er trimestre. Le centre de Lille a inclus 21 patientes dans cette étude, les résultats n'ont pas encore été publiés.

Selon lui, lorsqu'une étude a été validé par le Comité de Protection des Personnes (CPP), c'est qu'ils ont évalué le projet d'un point de vue éthique vis-à-vis des sujets, ainsi que la balance bénéfices-risques qui doit être favorable aux participantes. De plus, en interne, ils donnent tous leur avis sur chaque nouveau projet arrivant dans leur service. Les études permettent aux participantes des suivis réguliers, rapprochés et leur permettent de poser des questions si nécessaire.

## Entretien avec un médecin

Le dernier entretien a été réalisé avec le Dr. Louise GHESQUIERE, médecin dans le service de gynécologie-obstétrique au sein de l'hôpital Jeanne de Flandres au CHU de Lille depuis 2018, également maître de conférences, elle fait partie du réseau *Cœur et Grossesse* qui suit les femmes enceintes ayant des problèmes cardiaques et est actuellement en année de mobilité au Canada pour étudier la prééclampsie. Cela fait désormais 5 ans qu'elle fait de la recherche clinique, ayant été investigatrice principale sur 2 études et co-investigatrice sur une dizaine d'études.

Plusieurs études impliquant la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire sont en cours au CHU de Lille au sein de son service :

- **Etude FETH** : évoquée ci-dessus, dont le Dr. Louise GHESQUIERE est investigatrice principale avec le Dr. Yasmine OULD HAMOUD.
- **Etude ROPAC** : étude multicentrique, internationale, 5739 participantes dont le Dr. Karima BONNEAU-LEVY était investigatrice pour le centre de Lille. L'objectif était de déterminer les différents types de maladies cardiovasculaires et d'évaluer la mortalité et la morbidité maternelles et fœtales pendant et jusqu'à 6 mois après la grossesse. Sur les 5739 grossesses, 11% de mortalité et/ou d'insuffisance cardiaque ont été observé soit 629 cas, 0.6% décès maternels soit 34 femmes décédées et 1% de décès fœtaux soit 72 fœtus. Le centre de Lille a inclus une trentaine de patientes dans cette étude. [34], [35]
- **Etude COGRARE** : étude observationnelle multicentrique, cohorte prospective nationale de 400 participantes, promue par les Hospices Civils de Lyon, dont le Dr. Pascal DELSART et le Dr. Hélène MAILLARD sont investigateurs pour le centre de Lille. L'objectif de cette étude est de mieux connaître les complications obstétriques liées aux maladies génétiques vasculaires rares (télangiectasie hémorragique héréditaire, syndrome de Marfan, lymphœdème primaire des membres inférieurs, malformations artérioveineuses superficielles, etc.) dans le but d'améliorer la prévention et diminuer les risques de décès. Le centre de Lille a inclus 3 patientes dans cette étude.

- **Etude EGR2** : étude observationnelle multicentrique, cohorte prospective de 1000 participantes, promue par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, dont le Dr. Hélène MAILLARD est une des investigatrices du centre de Lille. Le but de cette étude est d'étudier et d'analyser les complications liées à la grossesse chez des femmes atteintes d'une maladie rare (myosite, vascularite, maladies auto-immunes ou systémiques, etc.) afin d'améliorer la prise en charge de leur grossesse. Le centre de Lille a inclus plusieurs patientes dans cette étude.

Les données concernant les potentiels événements indésirables ou événements indésirables graves n'ont pas pu être disponibles car le CHU de Lille n'étant pas promoteur, il n'était pas possible d'avoir accès à ces informations.

D'après le Dr. GHESQUIERE, les médicaments expérimentaux pris au cours d'études cliniques destinées aux femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire, sont étudiés et évalués au préalable et les molécules sont bien connues, de ce fait, ni elles ni leur bébé ne sont exposés à des dangers. D'autant plus, il n'y a que très peu d'essais cliniques médicamenteux ouverts aux femmes enceintes atteintes d'une pathologie cardiovasculaire, lorsqu'une étude est proposée elles sont libres d'y participer et la plupart du temps elles acceptent.

## 4. Confrontation des enquêtes

Les enquêtes de terrain ont montré qu'une grande partie des femmes atteintes d'une maladie cardiovasculaire et en âge de procréer sont sous traitement médicamenteux (70%) et ont encore des troubles malgré leur traitement (60%). Par ailleurs, il n'y a qu'un faible nombre d'entre elles qui ont déjà participé à un essai clinique (16%), qu'il soit médicamenteux (40%) ou observationnel (60%), et la plupart d'entre elles n'étaient pas enceintes (70%). Les raisons principales de leur participation sont, qu'elles n'ont pas d'autres alternatives thérapeutiques, souhaitent une amélioration de leur état, et participer à la recherche. 90% des femmes en âge de procréer ayant déjà participé à une étude clinique sont enclines à se prêter à la recherche, contrairement à celles ne s'étant jamais prêtées à la recherche, 40% d'entre elles sont sceptiques.

Une partie d'entre elles ont constaté une amélioration de leur prise en charge (30%) et de leur état pendant leur grossesse (30%) lors de leur participation à un protocole sans pourtant avoir d'effets indésirables (0%). Concernant leur avis face à la problématique, 73% des femmes n'ayant jamais participé à un essai clinique sont sceptiques quant à la participation des femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux, parallèlement, 50% de celles ayant déjà participé à un essai clinique sont favorables.

Le témoignage d'une femme atteinte d'une maladie cardiovasculaire ayant déjà participé à un essai clinique enceinte montre qu'elle a encore des troubles malgré son traitement, qu'elle est encline à participer à la recherche pour la faire avancer, que l'essai clinique observationnel auquel elle a participé n'a présenté ni bénéfices particuliers ni effets secondaires. Concernant son avis sur la problématique, elle est pour l'autorisation des femmes enceintes souffrantes de maladie cardiovasculaire à participer à un essai clinique médicamenteux si la balance bénéfices-risques est favorable.

Les professionnels de santé ont contribué à plusieurs études impliquant la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire, la plupart étant des études observationnelles, n'augmentant pas le risque de survenue d'effets indésirables pour les participantes. Du point de vue des professionnels de santé, ils sont majoritairement favorables face à la problématique, selon eux les études cliniques sont évaluées par un CPP notamment pour l'aspect éthique, permettent un suivi et un encadrement des femmes enceintes et les traitements proposés sont déjà connus et ont été étudiés au préalable sur d'autres populations.

D'après la littérature, nous pouvons constater qu'il y a peu d'essais cliniques interventionnels (RIPH 1) ouverts aux femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire, en revanche, pour une part non négligeable des femmes, nous constatons une amélioration de leur état et de leur prise en charge au cours d'un essai clinique, sans pour autant leur faire encourir davantage de risques. De manière générale, les personnes ayant un lien avec la recherche sont plus promptes à autoriser les femmes enceintes d'une maladie cardiovasculaire à participer à une étude médicamenteuse.

# Partie IV : Éthique

## 1. Sujet controversé

La recherche clinique sur les femmes enceintes est un sujet très controversé, notamment en raison des divers scandales médicamenteux ayant eu lieu en France dans les années 1980.

### a. Scandales médicamenteux

Dans l'histoire, il y a eu plusieurs scandales médicamenteux concernant des médicaments prescrits sur les femmes enceintes, parmi lesquels [36] :

- **Thalidomide** : fortement prescrit dans les années 1960 pour prévenir des fausses-couches et accouchements prématurés, il avait obtenu son AMM sans aucun essai clinique au préalable et a été responsable de malformations majeures ou de la mort du fœtus. [20]
- **Diéthylstilbestrol (Distilbène)** : prescrit aux femmes enceintes à partir des années 1960 afin d'éviter les fausses-couches, des effets semblables aux effets indésirables du thalidomide ont été découverts ainsi que l'augmentation du risque de cancer pour les filles nées de mère traitées par le distilbène.
- **Acide valproïque (Dépakine)** : médicament utilisé pour traiter l'épilepsie, il a entraîné, dès le début des années 1980, des malformations congénitales majeures et des troubles mentaux et comportementaux chez les enfants dont la mère recevait le traitement lors de la grossesse.
- **Nifédipine** : bien moins connu du grand public, la nifédipine avait été prescrite principalement pour traiter l'HTA chez les femmes enceintes et serait responsable de l'augmentation du risque de complications chez le fœtus.

Ces différents scandales ont soulevé de nombreuses questions d'éthique et de sécurité car il s'agit d'une population à risque.

## b. Problématiques soulevées

Tout d'abord, prescrire des médicaments à une femme enceinte requiert une attention particulière, en effet, il faut réussir à concilier à la fois ses besoins et les potentiels risques sur le fœtus.

D'autre part, tous ces scandales médicamenteux ont poussé les autorités à prendre de nouvelles mesures en termes de réglementation et ils ont renforcé l'importance de la pharmacovigilance pour assurer la sécurité des patients, d'autant plus pour les femmes enceintes.

Cette population est de ce fait très souvent mise à l'écart des protocoles de recherche, conduisant à un manque de données spécifiques à cette population qui est sous-représentée.

## 2. Ouverture

Sur le site ClinicalTrials.gov, site sur lequel sont recensés la plupart des essais cliniques dans le monde, il y a très peu d'essais cliniques interventionnels sur la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire en France, au total seulement trois études médicamenteuses associées à une hypertension artérielle déclarées sur le site ClinicalTrials.gov, ce qui reste très faible.

En comparaison, de nombreuses études interventionnelles, médicamenteuses de différentes phases ont été menées exclusivement sur la femme enceinte ou allaitante atteinte d'une maladie cardiovasculaire dans différents pays :

- **Italie** : « L-arginine Effects on Chronic Hypertension in Pregnancy », étude de phase 3 randomisée avec un groupe contrôle en triple aveugle, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la L-arginine per os et l'issue de la grossesse sur 80 participantes enceintes atteintes d'une hypertension chronique. Les résultats de cette étude ont démontré que la supplémentation en L-arginine a eu un effet significatif sur la diminution de la pression sanguine diastolique et sur la prolongation de l'âge gestationnel lors de la grossesse. [37]

- **Angleterre** : « Effects of Dietary Nitrate in Hypertensive Pregnant Women », étude de phase 1, randomisée avec un groupe contrôle en quadruple aveugle, afin d'évaluer l'efficacité du nitrate alimentaire présent dans du jus de betterave sur 40 femmes enceintes atteintes d'une hypertension artérielle. L'étude n'a pas démontré que le nitrate permettait de réduire globalement la pression artérielle, en revanche, les changements de concentrations plasmatiques en nitrites sont significativement corrélés avec les changements de la pression artérielle diastolique dans le groupe traité. [38]
- **Nigéria** : « Efficacy of Nifedipine Versus Hydralazine in Management of Severe Hypertension in Pregnancy », étude médicamenteuse comparative, randomisée, en ouvert, évaluant le nombre de doses de médicament nécessaires afin d'atteindre la pression artérielle souhaitée sur 69 femmes enceintes atteintes d'une hypertension artérielle sévère ayant eu une seule grossesse. L'étude a démontré l'efficacité comparable de la nifédipine par voie orale et de l'hydralazine en IV dans le contrôle de la pression artérielle, sans différence significative concernant les effets indésirables maternels et périnataux. [39]
- **Egypte** : « Invasive Versus Non-invasive Assessment of Blood Pressure in Hypertensive Disorders of Pregnancy », c'est une étude transversale, interventionnelle avec un DM, non randomisé, en ouvert, avec plusieurs bras en comparatifs (groupe contrôle composé de femmes non enceintes / groupe comparateur : femmes enceintes), afin de vérifier l'exactitude de la mesure de la pression artérielle en non-invasif grâce au Mobil-O-Graph en comparaison avec une méthode invasive, sur 117 femmes atteintes d'une hypertension. Les résultats ont permis d'affirmer que la mesure non-invasive de la pression artérielle à l'aide du DM est aussi précise que la méthode invasive sur ces populations. [40]

La plupart des essais cliniques interventionnels ou médicamenteux menés sur des femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire dans le monde sont menés sur des femmes enceintes atteintes d'une hypertension artérielle gravidique et ont permis de faire avancer la recherche, sans pour autant faire encourir davantage de risques pour les femmes et leur fœtus d'après les résultats des enquêtes, entretiens semi-directifs et résultats des études publiés sur ClinicalTrials.gov. Il existe néanmoins d'autres maladies cardiovasculaires rares pour lesquelles il n'y a encore que très peu, voire pas d'essai clinique, d'autant plus que ces femmes mettent leur vie ainsi que celle de leur bébé en danger pendant leur grossesse, il apparaît alors un vide thérapeutique pour ces populations.

## Discussion

Tout d'abord, les résultats de l'enquête de terrain montrent qu'une majorité des femmes atteintes d'une maladie cardiovasculaire nécessitent un traitement et que des troubles subsistent malgré ce dernier. Pourtant, d'après les résultats des enquêtes de terrain et des entretiens, un faible nombre de femmes enceintes participent aux essais cliniques en France et la plupart de ces essais sont observationnels. Bien que ces dernières aient pu constater des améliorations en termes de suivi, PEC ou encore de leur état de santé, sans complications. Cependant, les résultats ne sont pas aussi probants contenu du faible nombre de participantes enceintes à un essai clinique.

Ce manque de représentativité entraîne un manque de données relatif à la connaissance des maladies cardiovasculaires et à la sécurité et l'efficacité du traitement chez la femme enceinte [36]. Pourtant, dans le Monde, d'autres essais cliniques interventionnels ou médicamenteux spécifiques aux maladies cardiovasculaires chez la femme enceinte ont eu lieu et ont permis de faire avancer la recherche sans faire courir davantage de risque.

Bien qu'elles ne soient majoritairement pas réticentes à participer à la recherche, elles le sont davantage lorsqu'il s'agit d'une étude médicamenteuse sur une femme enceinte, d'un point de vue éthique et en raison des risques accrus pour le fœtus. Cependant, les réponses négatives sont assez nuancées, et celles qui sont favorables quant la participation de la femme enceinte à une étude médicamenteuse, pensent que l'étude clinique peut permettre à la femme de mener à terme sa grossesse et faire avancer la recherche médicale afin de palier le manque de données et que ce choix doit revenir à la personne concernée sous réserve que le médecin lui ait présenté au préalable les bénéfices et les risques liés au médicament ou à l'étude.

D'après Emily A. Pinheiro et Catherine S. Stika, les données récentes ont montré que 93,9 % des femmes enceintes ont pris au moins un médicament au cours de leur grossesse et également un tiers des femmes atteintes d'une maladie cardiovasculaire prennent leur traitement [8]. De ce fait, en raison de la balance bénéfices-risques différente et des modifications physiologiques significatives lors de la grossesse, il est crucial de s'intéresser à la recherche pharmacologique pendant cette période afin d'optimiser les soins, l'efficacité clinique des médicaments pour la femme enceinte, et de comprendre à la fois les changements qui s'opèrent et leurs mécanismes [3].

## Conclusion

L'état de la grossesse amène de nombreux changements physiologiques chez la femme enceinte, dont notamment des changements au niveau du système cardiovasculaire, ayant pour conséquences l'augmentation du risque d'apparition ou d'exacerbation des maladies cardiovasculaires (HTA, pré-éclampsie, cardiomyopathie du péripartum) et donc l'augmentation du risque de décès maternel et fœtal associé aux pathologies cardiovasculaires.

La grossesse entraîne des modifications de la pharmacocinétique du médicament (ADME). De ce fait la prise en charge, le traitement et la surveillance de ces patientes sont essentiels et nécessitent d'être adaptés. Quant à l'accouchement, il doit être accompagné d'une équipe cardio-obstétricale multidisciplinaire entraînée et des soins appropriés et spécifiques en période post-partum. [41], [42]

Les scandales médicamenteux ont souligné l'importance de l'attention qui doit être portée lors de la prescription de médicaments à une femme enceinte en prenant en compte sa maladie et les potentiels risques maternels et fœtaux et également la pertinence de mener des essais cliniques spécifiquement sur cette population.

Les femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire sont amenées à prendre des traitements lors de leur grossesse, en l'absence de données due à une sous-représentativité de cette population lors des études cliniques, elles encourent davantage de risques en période post-AMM, d'où la nécessité d'effectuer des essais cliniques avant et après l'AMM en incluant cette population atypique.

Les études cliniques sont encadrées et réglementées, leur participation requiert le consentement libre et éclairé du participant et les médecins investigateurs sont qualifiés et ont l'obligation de présenter l'étude ainsi que ses bénéfices et risques et de déclarer tout évènement indésirable.

De plus, les essais cliniques représentent une alternative thérapeutique, permettent de mener à bien leur grossesse tout en étant suivies, en toute sécurité et améliorent leur prise en charge ainsi que leur qualité de vie.

## Bibliographie

- [1] « Troubles cardiaques pendant la grossesse - Gynécologie et obstétrique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-complic%C3%A9e-par-une-maladie/troubles-cardiaques-pendant-la-grossesse> (consulté le 4 mars 2023).
- [2] « Les maladies cardiovasculaires et les suicides premières causes de décès maternels en France en 2013-2015 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/les-maladies-cardiovasculaires-et-les-suicides-premieres-causes-de-deces-maternels-en-france-en-2013-2015> (consulté le 8 mars 2023).
- [3] D. G. Halpern, C. R. Weinberg, R. Pinnelas, S. Mehta-Lee, K. E. Economy, et A. M. Valente, « Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review », *J Am Coll Cardiol*, vol. 73, n° 4, p. 457-476, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.075.
- [4] A. C. Eke, « An update on the physiologic changes during pregnancy and their impact on drug pharmacokinetics and pharmacogenomics », *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, vol. 33, n° 5, p. 581-598, doi: 10.1515/jbcpp-2021-0312.
- [5] A. Morton, « Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy », *Heart, Lung and Circulation*, vol. 30, n° 1, p. e6-e15, janv. 2021, doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.001.
- [6] A. Morton et S. Teasdale, « Physiological changes in pregnancy and their influence on the endocrine investigation », *Clinical Endocrinology*, vol. 96, n° 1, p. 3-11, 2022, doi: 10.1111/cen.14624.
- [7] dp\_admin, « Principes clés de pharmacologie », *EUPATI Toolbox*, 29 septembre 2015. <https://toolbox.eupati.eu/resources/principes-cles-de-pharmacologie/?lang=fr> (consulté le 3 mai 2023).
- [8] E. A. Pinheiro et C. S. Stika, « Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care », *Seminars in Perinatology*, vol. 44, n° 3, p. 151221, avr. 2020, doi: 10.1016/j.semperi.2020.151221.
- [9] « Distribution ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/73-distribution> (consulté le 3 mai 2023).
- [10] D. Beghin, « Impact de la grossesse sur la pharmacocinétique des médicaments : quelles répercussions en pratique ? », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 50, n° 5, p. 422-425, mai 2022, doi: 10.1016/j.gofs.2022.02.076.
- [11] « Maladies cardiaques pendant la grossesse - Problèmes de santé de la femme », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/grossesse-complic%C3%A9e-par-la-maladie/maladies-cardiaques-pendant-la-grossesse> (consulté le 3 mai 2023).
- [12] S. Mcilvaine, L. Feinberg, et M. Spiel, « Cardiovascular Disease in Pregnancy », *NeoReviews*, vol. 22, n° 11, p. e747-e759, nov. 2021, doi: 10.1542/neo.22-11-e747.
- [13] « Prééclampsie - symptômes, causes, traitements et prévention », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/preeclampsie.html> (consulté le 3 mai 2023).

- [14] « Grossesse et hypertension artérielle », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hypertension-arterielle/grossesse.html> (consulté le 17 mai 2023).
- [15] M. C. Honigberg et M. M. Givertz, « Peripartum cardiomyopathy », *BMJ*, vol. 364, p. k5287, janv. 2019, doi: 10.1136/bmj.k5287.
- [16] D. R. Kalaitzopoulos *et al.*, « Management of venous thromboembolism in pregnancy », *Thrombosis Research*, vol. 211, p. 106-113, mars 2022, doi: 10.1016/j.thromres.2022.02.002.
- [17] « Développement du fœtus | Mieux vivre avec notre enfant de la grossesse à deux ans », INSPQ. <https://www.inspq.qc.ca/mieux-vivre/grossesse/foetus/developpement-du-foetus> (consulté le 5 mai 2023).
- [18] « Critical Periods of Development », in *Mother To Baby | Fact Sheets*, Brentwood (TN): Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), 1994. Consulté le: 5 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK582659/>
- [19] « LA REPRODUCTION », S.V.T. Diderot, 15 février 2020. <https://svtdiderot.fr/cordewener/4eme-cordewener/la-reproduction/> (consulté le 5 mai 2023).
- [20] E. Eléfant, C. Hanin, et D. Cohen, « Chapter 26 - Pregnant women, prescription, and fetal risk », in *Handbook of Clinical Neurology*, A. Gallagher, C. Bulteau, D. Cohen, et J. L. Michaud, Éd., in *Neurocognitive Development: Normative Development*, vol. 173. Elsevier, 2020, p. 377-389. doi: 10.1016/B978-0-444-64150-2.00027-7.
- [21] « Le calendrier des risques liés aux médicaments pendant la grossesse », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-risques-grossesse/calendrier-risques.html> (consulté le 1 mai 2023).
- [22] « [www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=717](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717) ». Consulté le: 14 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=717](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=717)
- [23] « ARA II et IEC : recommandations pendant la grossesse », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/880-ara-ii-et-iec-recommandations-pendant-la-grossesse.html> (consulté le 3 mai 2023).
- [24] « Risque foetal des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au premier trimestre de la grossesse : une étude de cohorte rassurante », *SFHTA*, 25 octobre 2011. <https://www.sfhta.eu/exposition-aux-inhibiteurs-de-lenzyme-de-conversion-lors-du-premier-trimestre-de-grossesse/> (consulté le 3 mai 2023).
- [25] « Recommandations AVK (traitement par) », VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/avk-traitement-par-1511.html> (consulté le 17 mai 2023).
- [26] <https://www.facebook.com/inserm.fr>, « La recherche clinique · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/> (consulté le 25 avril 2023).
- [27] « Les indications des emballages de médicaments à propos de la grossesse », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/medicaments-grossesse/medicaments-contre-indiques-grossesse/pictogramme.html> (consulté le 14 avril 2023).
- [28] A. P. Jonville-Bera, « Le pictogramme "médicament et grossesse" : de bonnes intentions mais des difficultés en perspective », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 46, n° 5, p. 455-457, mai 2018, doi: 10.1016/j.gofs.2018.04.001.
- [29] « [depliant-pharmaciens-web-2.pdf](https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/01/depliant-pharmaciens-web-2.pdf) ». Consulté le: 3 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/01/depliant-pharmaciens-web-2.pdf>

- [30] « Our Work », *MotherToBaby*. <https://mothertobaby.org/our-work/> (consulté le 14 avril 2023).
- [31] « ENTIS », 12 avril 2023. <https://www.entis-org.eu/> (consulté le 14 avril 2023).
- [32] « CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte ». <https://lecrat.fr/> (consulté le 4 mai 2023).
- [33] L. C. Mariotti, A. Pechère-Bertschi, R. L. Cahana, et P. Saudan, « Hypertension chez la femme enceinte », *Rev Med Suisse*, vol. 124, p. 2012-2021, sept. 2007.
- [34] J. Roos-Hesselink *et al.*, « Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry Of Pregnancy And Cardiac disease (ROPAC) », *European Heart Journal*, vol. 40, n° 47, p. 3848-3855, déc. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz136.
- [35] M. Greutmann et C. K. Silversides, « The ROPAC registry: a multicentre collaboration on pregnancy outcomes in women with heart disease », *European Heart Journal*, vol. 34, n° 9, p. 634-635, mars 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs335.
- [36] « Lea Gourinchat - Signature épigénétique de la chromatine dans le scandale de la Dépakine® : médias et science - UPthÃˆses - Les thÃˆses en ligne de l'UniversitÃ© de Poitiers ». <http://petille.univ-poitiers.fr/notice/view/62014> (consulté le 6 mai 2023).
- [37] University of Modena and Reggio Emilia, « Effects of Oral L-arginine on Chronic Hypertension in Pregnancy », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974714), Clinical trial registration NCT00974714, janv. 2010. Consulté le: 2 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974714>
- [38] D. J. Myers, « Feasibility Study on the Effects of Dietary Nitrate on Cardiovascular Function in Hypertensive Pregnant Women », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520687), Clinical trial registration NCT02520687, juill. 2017. Consulté le: 2 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520687>
- [39] J. Adebayo, J. Nwafor, L. Lawani, C. Esike, A. Olaleye, et N. Adiele, « Efficacy of nifedipine versus hydralazine in the management of severe hypertension in pregnancy: A randomised controlled trial », *Niger Postgrad Med J*, vol. 27, n° 4, p. 317, 2020, doi: 10.4103/npmj.npmj\_275\_20.
- [40] A. Hassan, A. Shaamash, A. Mohamed, S. Demitry, et N. Abdelrazik, « Comparison between invasive and non-invasive assessment of blood pressure in hypertensive disorders of pregnancy », *The Egyptian Heart Journal*, vol. 73, déc. 2021, doi: 10.1186/s43044-021-00172-7.
- [41] E. Masson, « Cœur et grossesse », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1417287/c?ur-et-grossesse> (consulté le 28 mars 2023).
- [42] « PROTOCOLE\_CARDIOPATHIES-ET-GROSSESSE\_01022022.pdf ». Consulté le: 28 mars 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://reperere.wp-content/uploads/PROTOCOLE\\_CARDIOPATHIES-ET-GROSSESSE\\_01022022.pdf](https://reperere.wp-content/uploads/PROTOCOLE_CARDIOPATHIES-ET-GROSSESSE_01022022.pdf)

# Liste des figures

<a href="#">FIGURE 1 : DISTRIBUTION DU MEDICAMENT DANS L'ORGANISME</a> .....	10
<a href="#">FIGURE 2 : ECHANGES ENTRE LA MERE ET SON FCETUS PENDANT LA GROSSESSE</a> .....	15
<a href="#">FIGURE 3 : PERIODES CRITIQUES DU DEVELOPPEMENT HUMAIN</a> .....	17
<a href="#">FIGURE 4 : APPLICATIONS DE LA LOI JARDE</a> .....	19
<a href="#">FIGURE 5 : PICTOGRAMMES GROSSESSE IMPOSES PAR L'ANSM</a> .....	20
<a href="#">FIGURE 6 : PROPORTION DE FEMMES ENCEINTES</a> .....	25
<a href="#">FIGURE 7 : REPARTITION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES</a> .....	26
<a href="#">FIGURE 8 : REPARTITION DES TRANCHES D'AGE</a> .....	27
<a href="#">FIGURE 9 : REPARTITION DES FEMMES EN AGE DE PROCREER SOUS TRAITEMENT MEDICAMENTEUX</a> .....	28
<a href="#">FIGURE 10 : PERSISTANCE DES PROBLEMES DE SANTE SOUS TRAITEMENT MEDICAMENTEUX</a> .....	28
<a href="#">FIGURE 11 : PARTICIPATION A UN PROTOCOLE DE RECHERCHE</a> .....	29
<a href="#">FIGURE 12 : RETICENCE A LA PARTICIPATION D'UN ESSAI CLINIQUE CHEZ LES FEMMES N'Y AYANT JAMAIS PARTICIPE</a> .....	29
<a href="#">FIGURE 13 : RETICENCE A LA PARTICIPATION D'UN ESSAI CLINIQUE CHEZ LES FEMMES AYANT DEJA PARTICIPE A UN ESSAI CLINIQUE</a> ...	30
<a href="#">FIGURE 14 : RAISONS PRINCIPALES DE LEUR PARTICIPATION A UN PROTOCOLE DE RECHERCHE</a> .....	31
<a href="#">FIGURE 15 : PARTICIPATION A UN ESSAI CLINIQUE MEDICAMENTEUX</a> .....	32
<a href="#">FIGURE 16 : AMELIORATION DE L'ETAT DE SANTE LORS D'UN ESSAI</a> .....	32
<a href="#">FIGURE 17 : AMELIORATION DE LA PEC LORS DE LA PARTICIPATION A UN ESSAI</a> .....	33
<a href="#">FIGURE 18 : BENEFICES LIES A LA PARTICIPATION A UN ESSAI PENDANT LA GROSSESSE</a> .....	33
<a href="#">FIGURE 19 : AMELIORATIONS PERCUES SUR LEUR GROSSESSE LORS D'UN ESSAI CLINIQUE</a> .....	34
<a href="#">FIGURE 20 : EFFETS INDESIRABLES SUR LA GROSSESSE LORS DE LA PARTICIPATION A UN ESSAI</a> .....	34
<a href="#">FIGURE 21 : AVIS DES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET N'AYANT JAMAIS PARTICIPE A UN ESSAI SUR LA PROBLEMATIQUE</a> .....	35
<a href="#">FIGURE 22 : AVIS DES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET AYANT DEJA PARTICIPE A UN ESSAI SUR LA PROBLEMATIQUE</a> .....	35
<a href="#">FIGURE 23 : RAISONS JUSTIFIANT L'AVIS DE TOUTES LES FEMMES INTERROGEEES CONCERNANT LA PROBLEMATIQUE</a> .....	36



## Annexe II : Publication effectuée sur LinkedIn afin de diffuser le questionnaire auprès des femmes atteintes d'une maladie cardiovasculaire

 **Anna Boulfoul--Canonne** • Vous  
Student in Master 2 - Healthcare Business & Clinical Research  
2 mois • 🌐

Bonjour 😊

Je suis étudiante en 2ème année de Master Ingénierie de la Santé, parcours Healthcare Business et Recherche Clinique à ILIS à Lille, je réalise mon mémoire sur la recherche clinique et les femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire.

Je vous serais très reconnaissante de bien vouloir consacrer 5 minutes de votre temps pour répondre à ce questionnaire anonymisé, il est destiné aux femmes enceintes ou non, souffrant d'une maladie cardiovasculaire, ayant participé ou non à un essai clinique avec ou sans traitement.

Merci de prendre le temps de lire ce post et de le partager à votre entourage.  
Bonne journée !

<https://lnkd.in/exMbEszf>  
#recherche #clinique #femme #enceinte #grossesse #cardiovasculaire



**La recherche clinique chez la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire**

Bonjour Madame,

Je suis étudiante en Recherche Clinique à la Faculté UFR35 - Ingénierie et Management de la Santé (ILIS) à Lille.  
Je réalise un mémoire de fin d'études sur l'intérêt de la participation des femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire aux essais cliniques.

C'est pour quoi, j'ai conçu ce questionnaire anonymisé, destiné aux femmes enceintes ou non, souffrant d'une maladie cardiovasculaire, ayant participé ou souhaitant participer à un essai clinique avec ou sans traitement.

Je vous serais très reconnaissante de bien vouloir consacrer 5 minutes de votre temps pour répondre à ces questions.

This content is neither created nor endorsed by Google. [Report Abuse](#) · [Terms of Service](#) · [Privacy Policy](#)

Google Forms

**La recherche clinique chez la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire**

docs.google.com • Lecture de 1 min

 Jeanne Broutin et 29 autres personnes 1 commentaire • 18 republications

Réactions

 +22

 J'aime  Commenter  Republier  Envoyer

 3 385 impressions [Voir les statistiques](#)

Annexe III : Publication effectuée sur LinkedIn afin de diffuser l'affiche auprès des professionnels de santé

 **Anna Boulfoul--Canonne** • Vous  
Student in Master 2 - Healthcare Business & Clinical Research  
2 mois • 🌐

Cher réseau,

🔗 En tant que êtes professionnels de santé dans le domaine médical, pourriez-vous afficher et partager cette affiche dans votre service ?

Je suis étudiante et réalise un questionnaire dans le cadre de mon mémoire sur la recherche clinique et les femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire. 🧑🏻‍🔬 🩺

Un grand merci à vous !

🔗 Lien du questionnaire : <https://urlz.fr/kXGX>

#recherche #clinique #enceinte #grossesse #maladie #cardiovasculaire

**Bonjour,**

**Je suis étudiante en Master 2 en recherche clinique, je réalise un mémoire de fin d'études pour lequel je diffuse un questionnaire anonymisé qui vous prendra 2 minutes**

**Vous êtes :**

- **Une femme**
- **Atteinte d'une maladie cardiovasculaire**
- **Enceinte (ou non)**
- **Ayant (ou non) participé à un protocole de recherche**

**Vous pouvez flasher le QR Code ou copier le lien : <https://urlz.fr/kXGX>**



**MERCI DE VOTRE PARTICIPATION**

🌐 Lucile Poisson et 24 autres personnes

10 republications

Réactions

 +17

👍 J'aime    💬 Commenter    🔄 Republier    ➦ Envoyer

📊 2 629 impressions    [Voir les statistiques](#)



Bonjour,

*Je suis étudiante en Master 2 en recherche clinique, je réalise un mémoire de fin d'études pour lequel je diffuse un questionnaire anonymisé qui vous prendra 2 minutes*

Vous êtes :

- **Une femme**
- **Atteinte d'une maladie cardiovasculaire**
- **Enceinte** (ou non)
- **Ayant** (ou non) **participé à un protocole de recherche**

Vous pouvez flasher le QR Code ou copier le lien : <https://urlz.fr/kXGX>

MERCI DE VOTRE PARTICIPATION

The poster features a light pink background with decorative red dots in the corners. It includes several icons: a magnifying glass over a document in the top right, a silhouette of a pregnant woman on the right, a fetus in a womb on the left, and a heart with a stethoscope at the bottom left.

## Annexe V : Questions de l'enquête de terrain

### Questions pour l'enquête de terrain :

- Informations générales :
  - o Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?
  - o Êtes-vous en âge de procréer ?
  - o Êtes-vous enceinte ?
- Informations relatives à la maladie :
  - o De quelle(s) maladie(s) cardiovasculaire(s) êtes-vous atteinte ?
  - o Recevez-vous déjà un traitement pour votre maladie ?
  - o Si oui, avez-vous encore des troubles / problèmes de santé, malgré le traitement ?
- Recherche clinique :
  - o Êtes-vous réticente à l'idée de participer à un protocole de recherche ?
  - o Avez-vous déjà participé à un essai clinique / protocole de recherche ?
  - o Si oui, pour quelle(s) raison(s) avez-vous décidé d'y participer ?
  - o Avez-vous reçu un traitement médicamenteux durant l'essai ?
- Participation à un essai :
  - o L'essai clinique auquel vous avez participé a amélioré votre prise en charge face à la maladie ?
  - o Si oui, quelle(s) amélioration(s) avez-vous pu constater ?
  - o Avez-vous constaté des améliorations sur votre bébé/vous pendant votre grossesse lors de l'essai ?
  - o Si oui, quelle(s) a (ont) été le(s) amélioration(s) pour votre bébé/vous pendant votre grossesse ?
  - o Votre bébé/grossesse a-t-il/elle été impacté/e négativement lors de l'essai ?
  - o Si oui, quel(s) a (ont) été le(s) effet(s) indésirable(s) sur votre bébé/vous pendant votre grossesse ?
- Avis sur la problématique :
  - o En tant que femme, pensez-vous qu'il faudrait autoriser la participation de la femme enceinte atteinte d'une maladie cardiovasculaire à un essai clinique médicamenteux ?
  - o Pour quelle(s) raison(s) ?

## Annexe VI : Guide d'entretien semi-directif

### **Guide d'entretien semi-directif :**

- Présentation du professionnel de santé :
  - Pouvez-vous vous présenter ?
  - Quel est votre métier ?
  - Votre domaine d'expertise ?
  - Votre ancienneté ?
  
- Contribution à des essais cliniques :
  - Avez-vous déjà contribué à des essais cliniques impliquant des femmes enceintes souffrant d'une maladie cardiovasculaire ?
  - Dans combien d'essais ?
  - Quel(s) type(s) d'essais ?
  - Pour quelle(s) pathologie(s) ?
  - Combien de participantes ?
  - Quelle était votre implication dans ce(s) essai(s) ?
  - Résultats des études ?
  
- Avis sur la problématique :
  - Quel est votre positionnement concernant la participation des femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire à un protocole de recherche, d'un point de vue : médical ?
  - D'un point de vue : éthique ?
  - D'un point de vue : risques et limites ?

# Résumé

BOULFOUL--CANONNE Anna

## Les essais cliniques sur les femmes enceintes souffrant de maladies cardiovasculaires

La grossesse est accompagnée de divers changements physiologiques chez la femme enceinte dont le système cardiovasculaire est principalement touché ayant pour conséquences d'augmenter le risque d'apparition, d'exacerbation de maladies cardiovasculaires ou la mort maternelle et fœtale. Ces changements vont avoir une incidence sur la pharmacocinétique des médicaments dans l'organisme. Il est donc d'autant plus important de surveiller les femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire prenant un traitement afin d'éviter tout événement indésirable comme cela a pu être le cas avec les différents scandales médicamenteux dans l'histoire.

Une enquête de terrain a été menée, les réponses montrent qu'un faible nombre de femmes enceintes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ont déjà participé à un essai clinique bien qu'une partie d'entre elles soient favorables à leur participation à des essais médicamenteux.

La femme enceinte constitue une population fragile et donc souvent exclue des essais cliniques, bien qu'elle soit sujette à prendre des médicaments lors de la grossesse, ce qui conduit à une sous-représentation et donc à un manque de données relatif à la connaissance de leur pathologie, l'efficacité et la sécurité des médicaments sur cette population, d'où la pertinence d'inclure cette population dans les essais cliniques.

**Mots clés** : grossesse, maladies cardiovasculaires, essais cliniques

---

## Clinical trials on pregnant women affected by cardiovascular diseases

Pregnancy is associated with several physiological changes which are mainly affecting the cardiovascular system, increasing the risk of the onset or exacerbation of cardiovascular disease or maternal and fetal death. These changes are affecting the pharmacokinetics of drugs in the body. This is why it is more significant to monitor pregnant women affected by cardiovascular diseases taking medications to avoid any adverse events, as has been before with the various drug scandals in history.

A field survey was carried out and the responses showed that few pregnant women with cardiovascular disease had already taken part in a clinical trial, although some of them were in favor of taking part in drug trials.

Pregnant woman is a frail population and therefore often excluded from clinical trials although they are likely to take drugs during pregnancy, that leads to under-representation and therefore a lack of data relating to the knowledge of their disease, the drugs' efficacy and safety on this population, hence the relevance to include this population in clinical trials.

**Key words** : pregnancy, cardiovascular diseases, clinical trials