

## **Méthodologie de l'évaluation des médicaments chez la femme enceinte**

**M. Chauvenet, A. Rimailho, et les membres de la table ronde n°5  
de Giens XIX**

---

### **Position du problème**

La prescription et la consommation médicamenteuse en cours de grossesse sont une réalité incontournable à la fois variée et non négligeable puisqu'il a pu être établi que près de 35 % de femmes prenaient au moins une fois un médicament pendant leur grossesse <sup>(réf.)</sup>.

A ce jour, les mentions légales des médicaments susceptibles d'être prescrits pendant la grossesse sont en France ciblées systématiquement dans la rubrique Grossesse sur le risque observé vis-à-vis de l'enfant à naître regroupant 3 types d'effets éventuels, respectivement tératogène, foetotoxique ou néonatal. Elles sont établies selon la grille d'évaluation d'un groupe de travail multidisciplinaire de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'évaluation fondamentale du risque médicamenteux chez la femme enceinte, qui conduit à la rédaction de ces mentions, a fait l'objet d'une table ronde précédente [GIENS XII, réf.], et n'a donc pas été retenue à nouveau dans la réflexion plus globale de notre table ronde.

Le prescripteur potentiel de médicaments chez la femme enceinte trouve donc aujourd'hui cette information mais remarque dans le même temps l'extrême rareté des médicaments ayant une indication spécifique d'utilisation au cours de la grossesse, ainsi que l'absence quasi complète d'information sur la posologie à adopter tout au long de son déroulement. Ceci est d'autant plus surprenant que l'on connaît les importantes modifications pharmacocinétiques et parfois dynamiques induites par les modifications physiologiques de la grossesse, notamment dans sa deuxième partie (réf.)

On pourrait penser que cette situation est liée à une absence quasi totale d'évaluation des médicaments chez la femme enceinte, débouchant logiquement sur une impossibilité de proposer des règles d'utilisation validées.

Or il existe réellement une évaluation en obstétrique, non seulement du médicament mais aussi des pratiques, comme en témoignent l'expérience de la base de données internationales Cochrane en obstétrique (ref) et, dans une moindre mesure, le recensement des essais cliniques médicamenteux déclarés à l'Afssaps.

### **Situation éthique et réglementaire**

Le contexte actuel au plan international (recommandation ICH de 1997 sur les pré-requis toxicologiques) et européen (obligation industrielle de

pharmacovigilance réf., prémices de recommandations européennes pour un suivi renforcé post-AMM des grossesses exposées et pour un libellé harmonisé de la rubrique Grossesse du RCP) est rappelé, ainsi que les dispositions nationales (loi Huriet pour la protection des personnes réf).

### **Champ d'application : les différentes situations pathologiques**

Il a été décidé de limiter la réflexion aux situations les plus fréquentes :

1. les pathologies gravidiques pures pour lesquelles un médicament semble apporter un bénéfice, sans que l'on dispose d'aucune donnée clinique en dehors de la grossesse (par exemple menace d'accouchement prématuré) ;
2. les pathologies gravidiques pour lesquelles un médicament déjà testé et validé chez l'homme semble capable d'apporter le même bénéfice à la femme enceinte et peut-être aussi à son fœtus, comme dans les maladies infectieuses transmissibles du type SIDA ou herpès génital récidivant[réf.] ;
3. les pathologies maternelles chroniques pré-existantes à la grossesse et dont le traitement doit être poursuivi pendant celle-ci (type épilepsie ...).

Le cas particulier des pathologies purement fœtales nécessitant une thérapeutique adaptée (qui peut du reste conduire à la survenue d'effets indésirables maternels), n'a pas été envisagé car exceptionnel.

### **Type de développement selon situation et conséquences réglementaires**

L'apport des données pré-cliniques (pharmacologiques, toxicologiques) et de la pharmacologie humaine (pharmacocinétique maternelle, étude du critère intermédiaire « passage transplacentaire ») est discuté, dans la prise de décision d'initier des essais chez la femme enceinte. En particulier, il peut être considéré qu'à l'exception de molécules de gros poids moléculaire type insuline, la quasi totalité des médicaments passe la barrière placentaire. Il convient donc, pour tenter de cerner l'importance du passage transplacentaire d'un médicament, de recourir à l'analyse d'éléments venant de modèles animaux, de données humaines *ex vivo* (technique du placenta perfusé), et de données humaines *in vivo* comparant les taux circulants mère-fœtus avec sang prélevé au cordon (réf). Les limites des deux techniques sont cependant exposées (réf).

Par ailleurs, si dans les situations 1 et 2 ci-dessus, la recherche d'une démonstration de l'efficacité sera exigée, en plus du recueil des données de sécurité et pourra dans le meilleur des cas aboutir à une indication obstétricale (exemple atosiban), dans la situation 3, l'évaluation de la sécurité sera prépondérante et ses conclusions seront intégrées a minima dans une conduite à tenir pratique dans le RCP (exemple des HBPM), ou au mieux sous forme d'une orientation posologique.

La méthodologie d'évaluation du médicament pendant la grossesse ne répond pas forcément à des caractéristiques particulières, en particulier pour ce qui est de la nécessité de l'utilisation d'un groupe témoin placebo (en l'absence de problème éthique particulier), référence active si celle-ci est bien établie, ou non traité et de la place relative des critères cliniques (obligeant souvent à des effectifs importants) par rapport aux critères dits de substitution. Les modalités de surveillance des enfants (néo-natale ainsi qu'à plus long terme) sont évoquées, bien que posant divers problèmes pratiques.

- **Les points pour action**

***Aspects politiques***

1. Propositions réglementaires européennes :

pour les industriels et peut-être aussi les institutionnels à même de promouvoir des essais cliniques, il a été discuté la proposition d'introduire le concept de « maladie orpheline » pour les pathologies gravidiques spécifiques pour lesquelles certains produits ne revendiqueraient que cette indication. Des incitations d'ordre réglementaire et économique, superposables à celles adoptées en Europe (réf) et aux Etats-Unis (réf), pourraient être à même de dynamiser un courant de recherche et surtout de développement spécifique. De même, compte tenu de l'intrication inévitable entre le statut du fœtus et celui du nouveau-né, né à terme ou a fortiori prématuré, il semblerait légitime que la situation de la femme enceinte soit au moins envisagée dans le futur règlement pédiatrique européen.

2. Proposition épidémiologique nationale :

il apparaît nécessaire aux cliniciens et épidémiologistes qu'après des années de « gestation » et une expérience départementale réussie (réf?) se structure un registre d'évolution des grossesses recensées (ou « certificat d'issue de grossesse ») dans lequel un certain nombre d'informations pourraient être analysées. A défaut, l'intérêt d'informatiser le dossier obstétrical à l'échelon de différentes régions a été souligné.

***Sur le plan de l'information délivrée par l'AMM***

3. A l'initiative de l'Afssaps, il a été envisagé de façon pragmatique la possibilité de réviser rapidement l'information de la rubrique Grossesse d'une liste de spécialités jugées « prioritaires » en terme de besoin obstétrical et ayant fait l'objet d'une « certaine » évaluation validée par la littérature. Cette liste, proposée par les obstétriciens de la table ronde, nécessiterait d'être discutée en concertation avec les sociétés savantes.

Similaire aux initiatives de l'Afssaps menées dans le domaine du médicament pédiatrique, cette démarche aurait pour objectif de réduire l'écart encore considérable entre l'information de l'AMM et les pratiques, au moins pour les médicaments jugés « de première nécessité ».

4 L'information des spécialités qui aurait été validée selon la grille actuelle (Juillet 2002) du groupe Ad Hoc de l'Afssaps mériterait un « étoilage » au

niveau du Dictionnaire des Spécialités Vidal pour offrir une meilleure lisibilité au prescripteur, en particulier eu égard aux dysharmonies de libellé induites par les procédures européennes d'enregistrement, par rapport à l'évaluation nationale. Cette information devrait également être disponible sur le site internet de l'Afssaps.

5 Dans le même esprit d'harmonisation, l'Afssaps devra s'impliquer particulièrement dans l'élaboration des différents prochains « guide lines » européens, pour faire valoir l'expérience française.

***Sur le plan réglementaire :***

6. Dans la perspective d'une transposition en droit national de la nouvelle Directive européenne sur les essais cliniques (réf), laquelle ne comporte aucune mention spécifique pour les essais chez la femme enceinte, il y aura lieu a minima de maintenir la mention actuelle présente dans la loi Huriet, qui concerne les essais sans bénéfice individuel direct. Le groupe propose également qu'à l'instar des besoins exprimés pour le médicament pédiatrique, figure une mention particulière concernant les compétences requises en obstétrique et néonatalogie auprès des CCPPRB, qui seraient amenés à examiner le bien-fondé de protocoles obstétricaux.

7. Enfin, sur le plan éthique, une réflexion mériterait d'être menée, en liaison avec le Comité National d'Éthique et diverses personnalités, car les réticences les plus fortes ne se trouvent pas nécessairement au niveau de la femme elle-même et de son couple.

**Conclusion**

Le développement clinique des médicaments chez la femme enceinte se heurte à diverses difficultés bien identifiées : pesanteurs éthiques depuis l'affaire de la thalidomide, frilosité des industriels liés à la prise de risque, à la non-reconnaissance d'ordre économique des efforts consentis et à l'absence de contraintes réglementaires pour l'enregistrement.

Pour faire progresser la connaissance et l'usage du médicament chez la femme enceinte, un certain nombre de propositions sont faites, capables à court terme d'améliorer une situation globalement considérée à l'heure actuelle comme peu satisfaisante, car si l'évaluation légitime du risque, pour l'enfant à naître, doit rester au centre des préoccupations, elle ne doit pas occulter la nécessité d'éclaircir les conditions d'une évaluation raisonnée des bénéfices et des risques pour la mère.

