



# La grossesse n'est pas toujours physiologique

## Il est temps de comprendre pourquoi afin de développer des traitements ciblés

Dre **ÉDITH ROSET BAHMANYAR**, Pr **DAVID BAUD** et Pre **BEGOÑA MARTINEZ DE TEJADA WEBER**

Articles publiés sous la direction de

**BEGOÑA MARTINEZ DE TEJADA**

Service d'obstétrique, HUG, Genève

et

Faculté de médecine, Université de Genève

**PATRICE MATHEVET**

Service d'obstétrique, CHUV, Lausanne

et

Faculté de biologie-médecine, Université de Lausanne

La grossesse n'est pas considérée comme une maladie.<sup>1</sup> Cependant, les complications de la grossesse telles que maladies hypertensives, retard de croissance intra-utérin, travail prématuré, rupture prématurée des membranes ou décollement placentaire induisent une importante morbidité chez des femmes jeunes et leurs enfants; et là où l'accès aux soins de santé est limité, elles demeurent une cause majeure de mortalité maternelle et périnatale.<sup>2,3</sup>

Ces complications sont complexes, exclusivement humaines, et leur physiopathologie reste très mal comprise. Leurs étiologies sont multiples et peu connues. Elles ont en commun une phase de latence asymptomatique, suivie d'une phase clinique qui survient lorsque la progression de la pathologie est souvent bien avancée. Leur diagnostic est clinique et difficile à établir, car les signes et symptômes sont hétérogènes et non spécifiques. On sait maintenant que certaines de ces complications, comme la prééclampsie, sont associées à des maladies cardiovasculaires et métaboliques survenant plus tard dans la vie, non seulement chez les femmes présentant ces complications<sup>4</sup> mais aussi chez leurs enfants.<sup>5</sup> Par exemple, par mécanisme épigénétique, un fœtus en retard de croissance pourrait changer l'expression de ses gènes pour mieux absorber les nutriments apportés par le placenta afin de survivre à son environnement défavorable. Cette adaptation perdurerait après la naissance et pourrait induire une obésité.<sup>6</sup>

Bien que ces complications sévères de la grossesse soient décrites depuis la Grèce antique, aucun biomarqueur diagnostique fiable ni traitement (hormis l'accouchement, souvent prématuré) n'existe, alors que leurs incidences sont stables, voire en augmentation dans certains pays.<sup>7-9</sup> Pourtant, lorsque la situation a un impact de santé publique, il est possible de mobiliser les moyens nécessaires pour une réponse efficace et rapide. La

démonstration en a été faite avec la pandémie actuelle pour laquelle un vaccin a été mis sur le marché en moins d'un an, alors que le SARS-CoV-2 était encore inconnu chez l'humain en 2019. Est-ce à dire que les complications de la grossesse ne sont pas une priorité de santé publique?

Comment expliquer que ces complications avec des conséquences aussi graves sur la

santé de jeunes femmes et enfants ne suscitent pas plus d'intérêt? Les raisons de cette disparité dans les progrès de la médecine sont certes à identifier au-delà du domaine médical et scientifique, mais si l'on analyse les nouveaux médicaments enregistrés ces dernières décennies, il apparaît clairement que l'ob-

tétrique est en queue de liste des disciplines médicales, avec moins de cinq classes de substances mises sur le marché: tocolytiques (antagoniste de l'ocytocine, bêta-2-mimétique), utérotoniques (ocytociques, prostaglandines) et immunoglobulines anti-D. Bien sûr, beaucoup de médicaments sont utilisés durant la grossesse, puisqu'il a été établi que plus de la moitié des femmes enceintes recevait une prescription.<sup>10,11</sup> La plupart n'ont pas été évalués en termes d'innocuité maternelle et fœtale ni dosage, et sont donc prescrits «hors indication» sous la responsabilité du médecin traitant.

Il semble assez évident que la recherche pour de nouveaux traitements chez les femmes enceintes fait face à certains défis spécifiques qui augmentent les risques d'échec et de responsabilité médicolégal. Le plus important demeure le risque fœtal, impossible à éliminer uniquement par des études chez l'animal. En effet, les différences de placentation, nombre de fœtus, durée de gestation, immunité, parturition, développement et maturation fœtale et postnatale sont autant de facteurs qui affectent l'extrapolation des résultats à la grossesse humaine.

**AUTANT DE FACTEURS QUI AFFECTENT L'EXTRAPOLATION DES RÉSULTATS À LA GROSSESSE HUMAINE**

Aujourd'hui, il n'existe pas de législation qui requière le test de nouveaux médicaments chez les femmes enceintes, contrairement aux enfants pour lesquels cela est obligatoire.<sup>12,13</sup> Pour la femme enceinte, c'est au médecin de décider si le bénéfice estimé est plus important que le risque encouru, si bien illustré récemment avec le vaccin contre le SARS-CoV-2, où seule l'utilisation «hors indication» post-enregistrement servira de test d'innocuité fœtale. L'exemple des premiers antagonistes de l'angiotensine est représentatif. Les études de toxicité fœtale chez l'animal n'avaient pas révélé d'anormalité et, après leurs mises sur le marché, ils ont été prescrits aux femmes enceintes hypertendues. Il a ensuite fallu des années aux systèmes de pharmacovigilance pour en établir les effets toxiques rénaux chez le fœtus humain.<sup>14</sup>

Les essais cliniques pour tester de nouveaux traitements chez les femmes enceintes avec complications ne sont pas si simples à réaliser. Sur le plan éthique, il faut garantir que le bénéfice direct pour les participantes à l'essai est plus important que le risque encouru par le fœtus, risque «a priori» estimé comme minimal. Or, pour une complication obstétricale, l'évaluation du bénéfice direct par rapport au risque fœtal est hypothétique avant de l'avoir testé pendant la grossesse, d'où la réticence des comités d'éthique à approuver de tels essais cliniques. Alors comment peut-on s'assurer du bien-être d'un fœtus humain exposé à un traitement pharmaceutique avant de l'avoir testé durant la grossesse? Aujourd'hui, cela s'avère difficile car il n'existe pas de système «transcriptomique» ou «protéomique» permettant de définir l'entière des effets indésirables possibles d'une nouvelle molécule, soit liés à l'effet ciblé soit à d'autres effets. Par conséquent, la surveillance non invasive du fœtus s'effectue essentiellement par échographie, ce qui ne permet en soi que le diagnostic d'effets toxiques morphologi-

quement établis, donc souvent à un stade non réversible. Idéalement, un médicament prescrit durant la grossesse devrait viser l'organe cible et ne pas traverser le placenta. Mais là aussi l'évaluation animale ou ex vivo sur placenta humain n'est qu'indicative et nécessite une confirmation in vivo chez l'humain. Avec de telles incertitudes et de façon bien compréhensible, les femmes enceintes sont réticentes à participer aux essais cliniques. À cela s'ajoutent les exigences des autorités régulatrices des médicaments, très conservatrices lorsqu'il s'agit de femmes enceintes, menant à des essais compliqués et interminables faute de recrutement. Ceci explique, au moins en partie, le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique et des organes de financement pour la recherche dans ce domaine.

En conclusion, chaque jour, des milliers de jeunes femmes et d'enfants dans le monde souffrent et même meurent de complications obstétricales pour lesquelles aucun traitement efficace n'existe. Pour combler cette lacune, il faudrait augmenter l'investissement dans la recherche afin de mieux comprendre et diagnostiquer ces complications. Cela permettrait d'identifier les mécanismes pathologiques pour lesquels des médicaments curatifs pourraient être développés. Une question reste toutefois entière: pour quelles raisons cette discipline médicale n'a-t-elle jamais suscité un intérêt suffisant de la part des financeurs et des législateurs? S'agit-il d'un problème de méconnaissance? De genre? D'intérêt scientifique? Ou plus simplement économique? Le domaine de la recherche en obstétrique étant plus complexe est certes plus coûteux, mais ceci ne constitue pas une raison valable. Ce n'est qu'en investissant dans ce domaine que la santé maternelle et infantile pourra s'améliorer.

**COMMENT  
S'ASSURER DU  
BIEN-ÊTRE D'UN  
FŒTUS HUMAIN  
EXPOSÉ À UN  
TRAITEMENT  
AVANT DE L'AVOIR  
TESTÉ ?**

1 Baud D, Martínez De Tejada B. Docteur, mon employeur vous demande un certificat médical. *Rev Med Suisse* 2020;16:2023-4.

2 Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2:e323-33. Doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X

3 Bakketeig LS, Bergsjø P. Perinatal Epidemiology. *International Encyclopedia of Public Health*. Cambridge: Academic Press 2008;45-53. ISBN: 9780123739605

4 Hermes W, Franx A, van Pampus MG, et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:474:e1-8. Doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.016

5 Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal origins of adult disease. *Neonatology* 2018;113:393-9. Doi: 10.1159/000487618

6 Huntriss J, Balen AH, Sinclair KD, Brison DR, Pictou HM, Royal College of Obstetricians Gynaecologists. Epigenetics and reproductive medicine: Scientific impact paper No. 57. 403. *BJOG* 2018;125:e43-54. Doi: 10.1111/1471-0528.15240

7 Wang W, Xie X, Yuan T, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21:364. Doi: https://doi.org/10.1186/s12884-021-03809-2

8 Office Fédéral de la Santé Publique. Naissances vivantes de faible poids,

Santé des nouveau-nés. Disponible sur: [www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/sante-nouveaunes.assetdetail.14275954.html](http://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/etat-sante/sante-nouveaunes.assetdetail.14275954.html) (consulté le 16.08.2021).

9 Pregnancy Mortality Surveillance System, CDC. Disponible sur: [www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm](http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-mortality-surveillance-system.htm) (consulté le 14.08.2021).

10 Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011;157C:175-82. Doi: 10.1002/ajmg.c.30313

11 Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. *Am J Obstet*

*Gynecol* 2021;225:33-42. Doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.227

12 Paediatric investigation plans. European Medicines Agency. Disponible sur: [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/paediatric-medicines/paediatric-investigation-plans) (consulté le 15.08.2021).

13 Swissmedic, questions and answers on the Paediatric Investigation Plan HMV4. Disponible sur: [www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/documents/faq-paediatrisches-pruefkonzept.html](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/services/documents/faq-paediatrisches-pruefkonzept.html) (consulté le 15.08.2021).

14 Tabacova S. Mode of action: angiotensin-converting enzyme inhibition-development effects associated with exposure to ACE inhibitors. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:747-55. Doi: 10.1080/10408440591007160