

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et Recherche Scientifique

République du MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



*FACULTE DE PHARMACIE*

**FAPH**

Année Universitaire 2018 – 2019



N° ..... /P

**THESE**

Etude du risque de toxicité lié à la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte :  
enquête toxico-épidémiologique dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II.

Présentée et soutenue publiquement le 00/00/2019  
Devant le jury de la Faculté de Pharmacie

Par :

*M. Birama DOUMBIA*

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Pharmacie

(DIPLÔME D'ÉTAT)

**Jury**

Président : Pr Elimane MARIKO  
MEMBRE : Dr Hamadoun Abba TOURE  
MEMBRE : Dr Abdourahmane DIARA  
Co-directeur : Dr Sanou Khô COULIBALY  
Directeur de thèse : Pr Ababacar I. MAIGA

**LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS**

**ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE**

**UNIVERSITAIRE 2018-2019**

**ADMINISTRATION :**

**DOYEN :** Boubacar TRAORE, Professeur

**VICE-DOYEN :** Ababacar Ibrahim MAIGA, Professeur

**SECRÉTAIRE PRINCIPAL :** Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

**AGENT COMPTABLE :** Famalé DIONSAN, Contrôleur des Finances.

**LES PROFESSEURS HONORAIRES :**

<b>PRENOMS</b>	<b>NOMS</b>	<b>SPECIALITÉ</b>	
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
5	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
6	Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
7	Gaoussou	KANOUTE	Chimie Analytique
8	Alou A.	KEÏTA	Galénique
9	Mamadou	KONE	Physiologie
10	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
11	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
12	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
13	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

## **DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**

### **1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Alassane	DICKO	Santé Publique
5	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
6	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

### **2. MAITRES DE CONFÉRENCES/MAITRE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Flabou	BOUGOUDOOGO	Bactériologie-Virologie
2	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Généraliste
3	Souleymane	DIALLO	Bactériologie-Virologie
4	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
5	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
6	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
7	Bourèma	KOURIBA	Immunologie, <b>Chef de DER</b>
8	Ousmane	TOURE	Santé Publique
9	Modibo	DIARRA	Nutrition

### **3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Charles	ARAMA	Immunologie
2	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie Virologie
5	Kassoum	KAYENTAO	Santé Publique/ Biostatistiques
6	Issaka	SAGARA	Santé Publique/ Biostatistiques
7	Fanta	SANGHO	Santé publique
8	Mahamadou S	SISSOKO	Santé Publique/ Biostatistiques

### **4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie Clinique
2	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
3	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie Clinique
4	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie Moléculaire
5	Souleymane	DAMA	Parasitologie/Entomologie médicale
6	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie Microbienne
7	Kléligui Casimir	DEMBELE	Biochimie Clinique
8	Issa	DIARRA	Immunologie
9	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
10	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
11	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
12	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
13	Falaye	KEÏTA	Santé Public/Santé Environnement
14	N'Deye Lallah N.	KOÏTE	Nutrition
15	Birama Apho	LY	Santé Publique
16	Yacouba	MAÏGA	Biostatistique
17	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
18	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
19	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
20	Oumar	SANGHO	Epidémiologie
21	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

## **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

### **1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

### **2. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Moussa	SANAGO	Gesttion
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

### **3. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Bakary Mussa	CISSE	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie Hospitalière
4	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
5	Antoine	DARA	Sciences Pharmaceutiques
6	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
7	Adama	DENOU	Pharmacognosie
8	Sekou	DOUMBIA	Pharmacognosie
9	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
10	Assitan	KALOGA	Législation
11	Hamar Boubacar	MAÏGA	Galénique
12	Ahmed	MAÏGA	Législation
13	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
14	Aboubacar	SANGHO	Législation
15	Bourama	TRAORE	Législation

16	Karim	TRAORE	Sciences Pharmaceutiques
17	Sylvestre	TRAORE	Gestion Pharmaceutique
18	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie Hospitalière
19	Mohamed dit S	TRAORE	Pharmacie Hospitalière

## **DER : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

### **1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE :**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Ousmane	DOUMBIA	Pharmacie Chimique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

### **2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE :**

N°	PREMONS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie, <b>Chef de DER</b>
2	Benoit Yaranga	COUMARE	Chimie Analytique

### **3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGE DE RECHERCHE :**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie Clinique
2	Tidiane	DIALLO	Toxicologie

#### **4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Mody	CISSE	Chimie Thérapeutique
3	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie Analytique
4	Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
5	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
6	Ousmane	DEMBELE	Chimie Thérapeutique
7	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie Bromatologie
8	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
8	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
10	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie Analytique
11	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
12	Dougoutigui	TANGARA	Chimie Analytique
13	Hamadou Abba	TOURE	Bromatologie

#### **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

##### **1. PROFESSEURS/DIRECTEUR DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>NOMS</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Cheick F.	TRAORE	Biologie/Entomologie
2	Mahamadou	TRAORE	Génétique

##### **2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Mouctar	DIALLO	Biologie <b>Chef de DER</b>
2	Lassana	DOUMBIA	Chimie Appliquée

#### **4. ASSISTANTS/ATTACHE DE RECHERCHE :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Seydou S.	DIAKITE	Chimie Organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
4	Boureïma	Kelly	Physiologie Médicale
5	Moussa	KONE	Chimie Organique
6	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

#### **CHARGES DE COURS (VACATAIRES) :**

<b>N°</b>	<b>PRENOMS</b>	<b>NOM</b>	<b>SPECIALITE</b>
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BA	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie Médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie de la Santé
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Mamadou Lamine	DIARRA	Biologie Végétale, Botanique
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Mamadou	KONE	Physiologie
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Bouba	SISSOKO	Histologie-Embryologie
16	Fatoumata	SOKONA	Hygiène du Milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies Médicales
19	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

# DEDICACES

## **DEDICACES**

### **Je dédie ce travail :**

A ALLAH le tout puissant, le très miséricordieux et à son Prophète (paix et salut sur lui), pour m'avoir donné la santé et le courage de mener à bien ce travail.

### **A mon père Adama DOUMBIA**

Tu as été pour moi, un exemple de courage, de persévérance et d'honnêteté dans L'accomplissement du travail bien fait. Tu m'as appris le sens de l'honneur, de la dignité et de la justice.

Tu as toujours été soucieux de l'avenir de toute la famille. Ce travail est le témoignage de tous les sacrifices que tu as consentis pour moi.

Puisse ce travail être le fruit de tes conseils, de ton estime et de ta confiance.

Je te souhaite une longue vie.

### **A ma mère Aminata DOUMBIA**

Mah, rien ne peut contre la volonté de Dieu. Ces phrases n'exprimeront pas assez tout ce que je ressens ce jour, tu as pris soin de nous.

Tu nous as toujours protégés. Femme dynamique, généreuse, loyale, joviale, sociable, attentionnée, croyante, naturelle et infatigable, tes conseils, tes encouragements, tes câlins, tes bénédictions ne m'ont jamais fait défaut. Voici le fruit de ton amour et de tes sacrifices. Que le tout Puissant te donne la bonne santé et te garder aussi longtemps auprès de nous.

Puisse ce travail te donne, le réconfort et la fierté mais aussi le témoignage de mon grand amour.

### **A mes frères et sœurs : Yaya Doumbia, Lassine Doumbia, Oumou Doumbia, Kouraba Doumbia.**

Je voudrai que vous trouviez dans ce travail, le fruit des efforts que vous avez consentis à mon égard. Ce travail est le vôtre, courage et bonne chance ; puisse le lien de sang nous unir davantage.

**A mes tantes : Fanta Doumbia, Tenin doumbia.**

Vous êtes merveilleuses, comme une mère, vous avez été soucieuses de mon propre avenir. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vos conseils, vos bénédictions et votre soutien perpétuel, ne m'ont jamais fait défaut. Ce travail est tout à fait à votre honneur. Puisse nous demeurer unis par la grâce de Dieu. Qu'ALLAH vous donne une santé de fer.

**A ma femme : Mm Doumbia Aissata Yattara**

Vous m'avez considéré comme votre parent, votre esprit solidaire et votre admiration pour moi m'ont toujours exhorté à plus de persévérance afin de vous donner un bon exemple ; je vous souhaite bon courage et plein de succès dans la vie. Ce travail est aussi le vôtre ; que la paix et l'entente règnent toujours entre nous.

# REMERCIEMENTS

## **REMERCIEMENTS**

### **A mon pays natal, le Mali :**

Tu m'as vu naître, grandir, et tu m'as permis de faire mes premiers pas vers l'acquisition d'une éducation gratuite et sans discrimination de race ou de religion. Tu traverses un moment difficile de ton histoire mais nous ferons de toi "*Un Mali émergent* » ; *profonde gratitude.*

### **A la FMOS/FAPH**

Plus qu'une faculté d'études médicales, tu as été pour moi une école de formation pour la vie. Je ferai partout ta fierté.

Remerciements infinis.

### **A toute la 10<sup>ème</sup> promotion du Numéris clausus :**

Ce travail est le vôtre.

### **Aux familles :**

Feu DOUMBIA Zoumana et Feu DOUMBIA Dioman au T.S.F

Yattara à T.S.F et Kalabancoura

### **Mes sincères remerciements :**

### **A tout le personnel de Csréf et des Cskom de la commune II de district de Bamako :**

Je vous suis très reconnaissant pour le précieux enseignement reçu, c'est l'occasion de vous rendre un vibrant hommage. Merci infiniment pour les connaissances acquises auprès de vous.

**A tous mes tontons et toutes mes tantes :** Le travail est le vôtre.

### **A tous mes beaux-frères et toutes mes belles sœurs,**

Vous êtes si nombreux mais aussi précieux l'un comme l'autre, que je n'ose pas vous citer de peur d'en omettre, recevez de ce travail toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

**A tous mes maîtres,**

Depuis la maternelle, le primaire, le secondaire et la faculté de la Pharmacie de Bamako. Voici votre œuvre commune, gratitude infinie.

**A mes amis et compagnons :**

Recevez ici ma profonde gratitude. Que le bon DIEU puisse consolider davantage nos liens d'amitié.

A tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers, et que je n'ai pas pu nommer ici car vous êtes si nombreux, de même à tous ceux qui de près ou de loin ont participé à la réalisation de ce travail, avec qui j'ai partagé des moments de joie et de peine, MERCI à tous du fond du cœur.

# **HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY**

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :**

**Professeur Elimane MARIKO**

- ★ **Professeur honoraire en pharmacologie à la FMOS et FAPH;**
- ★ **Officier de l'Ordre National du Mali;**
- ★ **Colonel-major des forces armées au Mali à la retraite,**
- ★ **Recteur à l'université des sciences libres de Bamako,**
- ★ **Président de l'association des ressortissants de Domba.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre disponibilité, votre grande culture scientifique, vos qualités de bon enseignant expliquent l'estime que vous portent tous les étudiants à la faculté.

Soyez assuré cher maître de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE :**

**Docteur Abdourahamne DIARA**

- ★ **Master II en Toxicologie,**
- ★ **Assistant en toxicologie/Bromatologie à la FAPH,**
- ★ **Pharmacien au laboratoire de Toxicologie à L'INRSP,**
- ★ **Charger de cours de Toxicologie et l'Hydrologie à la FAPH,**
- ★ **Docteur en Pharmacie.**

Cher Maître,

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury.

Par votre simplicité et votre modestie, vos qualités humaines, votre compétence et votre courtoisie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.

Qu'il nous soit permis, cher Maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre admiration.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE :**

**Docteur Hamadou Abba TOURE**

- ★ **Maitre-Assistant en Bromatologie à la FAPH,**
- ★ **Pharmacien au Laboratoire National de la Santé,**
- ★ **Docteur en Pharmacien**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce modeste travail.

Votre engagement et votre ténacité dans le travail ont forcé notre admiration.

Cher maître recevez- ici l'expression de notre profonde gratitude.

**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE :**

**Docteur Sanou Khô COULIBALY**

- ★ Médecin praticien hospitalier,
- ★ Enseignant-Chercheur,
- ★ Maître-Assistant en Toxicologie et Chargé de cours à la faculté de Médecine et d'odontostomatologie,
- ★ Personnel de recherche et d'encadrement au laboratoire national de la santé,
- ★ Certifié en Pharmacovigilance du cours inter pays Francophone de Pharmacovigilance de Rabat, Maroc,
- ★ Expert et membre de la Société Africaine de Venimologie.

Cher Maître,

Nous avons admiré votre disponibilité constante, votre rigueur scientifique et vos qualités sociales.

Votre sens du partage, votre esprit d'organisation et surtout votre modestie font de vous un modèle. Soyez assuré de notre estime et notre profond respect.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr. Ababacar I. MAIGA**

- ★ **Professeur titulaire en toxicologie à la Faculté de Pharmacie,**
- ★ **Vice Doyen à la Faculté de Pharmacie,**
- ★ **Enseignant-Chercheur,**

Chère Maître,

Que vous ayez accepté de diriger ce travail malgré vos multiples sollicitations fût pour nous un honneur et un grand privilège.

Honorable professeur, nous avons été fascinés par la qualité de votre enseignement.

Votre abord facile, votre franc parlé, votre démarche scientifique et votre grande expérience en pédiatrie ont forcé notre admiration.

Puisse Allah Le Tout Puissant vous garder longtemps auprès de nous.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**SA** : Semaine aménorrhée

**PH** : Produit Hydrogène

**AAG** : Albumin alpha 1-Glycoprotéine

**FDA** : Federal Drug Administration

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

**FASS** : Farmaceutika Specialiteter Serige

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**AMM** : Autorisation de mise en Marché

**EMA** : Agence Européenne des Médicaments (European Medicine Agency)

**CSCOM** : Centre de Santé Communautaire

**TSF** : Téléphone Sans Fil (Nom d'un quartier)

**DTC** : Directeur Technique du Centre

**HTA** : Hypertension Artérielle

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humain

**SIDA** : Syndrome d'immunodéficience Acquise

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**AZI**: Azithromycine

**HSV**: Herpes Simplex Virus

**CMV** : Cytomégalovirus

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**VDRL** : Veneral Disease Research Laboratory

**VIH** : Virus d'Immunodéficience Humain

**CSRef** : Centre de Santé de Référence

**FAPH** : Faculté de Pharmacie

# **LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES**

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I: Etiologies des malformations congénitales .....</b>	<b>18</b>
<b>Tableau II : Répartition des femmes enceintes selon les tranches d'âge .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau III : Répartition des gestantes en fonction du niveau de scolarisation .....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau IV : Répartition des gestantes en fonction de la profession .....</b>	<b>40</b>
<b>Tableau VI : Répartition des gestantes en fonction des maladies chroniques avant la grossesse.....</b>	<b>41</b>
<b>Tableau VII : Répartition des femmes enceintes selon la gestité.....</b>	<b>42</b>
<b>Tableau VIII : Répartition des femmes enceintes selon le motif de consultation .....</b>	<b>43</b>
<b>Tableau IX : Répartition des gestantes selon leur connaissance sur l'interdiction des médicaments pendant la grossesse.....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau XI : Répartition des femmes enceintes selon les effets indésirables liée au fer .....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau XII : Répartition des familles thérapeutiques en fonction de l'âge des grossesses .....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau XIII : Répartition des connaissances des médicaments interdits selon la famille thérapeutique. ....</b>	<b>47</b>
<b>Tableau XIV : Répartition de l'âge de la grossesse en fonction de nombre de médicaments prescrit. ....</b>	<b>48</b>

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1 : Répartition des gestantes en fonction des symptômes ayant motivé la consultation pendant la grossesse.....</b>	<b>41</b>
<b>Figure 2 : Répartition des familles thérapeutiques prescrites pendant la grossesse.....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 3: Répartition des gestantes en fonction de l'automédication .....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 5 : Répartition des gestantes selon l'âge de la grossesse .....</b>	<b>44</b>

## SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION.....	1
1.	OBJECTIFS .....	3
II.	GENERALITES.....	5
1.	Pathologies et grossesse- Eléments de traitement médicamenteux. ....	5
2.	Surveillance de la grossesse : la consultation prénatale (CPN) .....	18
III.	METHODOLOGIE.....	36
1.	Cadre d'étude .....	36
2.	Critères d'étude .....	37
3.	Collecte et analyse des données .....	37
4.	Considérations éthiques.....	37
IV.	RESULTATS ET INTERPRETATIONS.....	39
1.	Les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes .....	39
2.	Les caractéristiques épidémio-clinique des gestantes :.....	41
V.	DISCUSSIONS .....	50
VI.	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	54
1.	Conclusion.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.	Recommandations .....	55
VII.	REFERENCES.....	57

# INTRODUCTION

## I. INTRODUCTION

Les prescriptions médicales chez la femme enceinte posent toujours la problématique des risques médicamenteux chez l'embryon ou le fœtus qui constituent un compartiment pharmacocinétique supplémentaire lié à la distribution transplacentaire des médicaments [1].

Les malformations congénitales majeures se manifestent dans une proportion d'environ 3% des grossesses. La période la plus risquée pour les malformations est du 15<sup>ème</sup> au 60<sup>ème</sup> jour après la conception [2].

Dans les années 60, la thalidomide était fréquemment prescrite chez la femme enceinte. Des milliers de ces femmes ont accouché d'enfants présentant de graves malformations. Quelques années plus tard, on s'est aperçu qu'un médicament hormonal (Distilbène), largement utilisé pendant la grossesse, favorisait des stérilités des cancers du vagin chez les filles des mères traitées. Ces accidents dramatiques ont inversé l'attitude des prescripteurs et des laboratoires pharmaceutiques [3].

Tous les médicaments sont contre indiqués pendant la grossesse. Cette précaution tient surtout dans l'impossibilité éthique de faire de la femme enceinte un sujet d'étude.

En effet il n'est pas imaginable d'étudier les risques de malformations liés à un médicament sur l'embryon humain dans les conditions réelles. Dans certains cas particuliers, on prend des mesures préventives : la prise d'acide folique 5 mg/Jour dès la période pré-conceptionnelle peut réduire le risque accru d'anomalies de fermeture du tube neural liées à la prise de toute substance possédant une activité anti-folique (certains antiépileptiques et antibiotiques). En dehors des risques toxiques, les prescriptions non rationalisées posent des problèmes économiques au niveau de la patiente [1, 4].

L'effet tératogène ou foetotoxique qu'un médicament peut exercer est fonction du stade de développement de l'enfant à naître. Au-delà de cette période, une

exposition à un médicament tératogène pendant l'organogenèse (1<sup>er</sup> trimestre) peut aboutir à des anomalies morphologiques majeures. Les expositions aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres exposent avant tout à un risque de foetotoxicité.

Elles ne doivent pas être banalisées puisqu'elles ont été associées à des troubles fonctionnels, à des anomalies morphologiques ou des perturbations de croissance [4].

Une étude épidémiologique prospective, descriptive de la prescription médicamenteuse au cours de la grossesse a été menée sur une population de 214 femmes en France, 90% des femmes ont eu au moins une prescription avec une moyenne de 11,5 médicaments par femme [5].

Quelques études ont été faites sur la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte au Mali, comme la chloroquine et la sulfadoxine-Pyriméthamine au cours des consultations prénatales [6].

Afin d'actualiser les données épidémiologiques de manière générale, nous avons initié ce travail dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II.

# **1. OBJECTIFS**

## **1.1. Objectif général**

Etudier le risque de toxicité lié à la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte en Commune II du District de Bamako.

## **1.2. Objectifs spécifiques**

- Décrire le profil épidémio-clinique des femmes enceintes reçues en consultation prénatale dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II.
- Déterminer les motifs de consultation prénatale chez les femmes enceintes dans les formations sanitaires.
- Analyser la qualité réglementaire et pharmaceutique des prescriptions médicamenteuses reçues par les femmes enceintes.
- Déterminer la connaissance des agents de santé sur l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte.

# GENERALITES

## II. GENERALITES

### 1. Pathologies et grossesse- Eléments de traitement médicamenteux.

Ces pathologies comprennent des troubles fonctionnels (majeurs ou mineurs), des pathologies infectieuses et non infectieuses.

#### 1.1. Troubles fonctionnels au cours de la grossesse.

##### 1.1.1. Troubles fonctionnels majeurs :

Nous traitons dans ce chapitre de quelques pathologies qui peuvent soit compromettre le bon déroulement de la grossesse, soit exposer la grossesse aux effets toxiques des médicaments utilisés dans la prise en charge de celles-ci.

##### – Les métrorragies

Les métrorragies du début de grossesse ou du 1<sup>er</sup> trimestre concernent 25 % des grossesses. La moitié de ces grossesses connaît une interruption avant terme. Ces métrorragies évoquent le plus souvent une menace d'avortement ou d'accouchement prématuré, une grossesse extra-utérine en dehors de toute lésion du col utérin ou d'avortement provoqué.

Les métrorragies du 2<sup>ème</sup> trimestre sont plus fréquentes. Elles mettent en jeu le pronostic vital maternel. Elles sont évocatrices de mort fœtale *in utero*, de malformation fœtale, de môle hydatiforme et de placenta prævia.

Les métrorragies du 3<sup>ème</sup> trimestre peuvent évoquer un hématome retro placentaire, un placenta prævia ou une rupture utérine. Toute métrorragie au 3<sup>ème</sup> trimestre impose une hospitalisation d'urgence [7].

##### – Les douleurs abdomino-pelviennes

Elles peuvent avoir un caractère aigu ou non. Les douleurs aiguës peuvent avoir une localisation pelvienne en début de grossesse ou être d'origine utérine en fin de grossesse.

Dans tous les cas, les douleurs aiguës les plus fréquentes sont les contractions utérines témoignant d'une menace d'accouchement prématuré ou d'une menace d'avortement. Les douleurs sans caractère aigu sont le plus souvent à type de

contraction utérine rythmée, apparaissant en fin de journée. Elles s'accompagnent d'un durcissement de l'utérus [7].

### **1.1.2. Troubles fonctionnels mineurs**

#### **– Les vomissements gravidiques**

Ils sont très fréquents, surtout en début de grossesse. Leur traitement ne doit pas être systématique sauf si celui-ci s'impose. Il faut privilégier les antiémétiques dont l'innocuité a été prouvée, par exemple le métoprolol.

#### **– Les brûlures d'estomac**

Une femme sur deux s'en plaint dans la 2<sup>ème</sup> moitié de grossesse. Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques. Les antiacides comme l'hydroxyde de magnésium peuvent être prescrits.

#### **– La constipation**

Elle est banale, sans gravité. Elle justifie l'instauration d'une alimentation riche en résidus. Les laxatifs doivent être évités ; à défaut les utiliser sur une durée brève.

#### **– Les crampes du mollet**

Elles sont un symptôme très banal. La vitamine B1 et le magnésium sont le plus souvent prescrits.

## **1.2. Pathologies générales non infectieuses et grossesse**

### **1.2.1. Anémies et grossesse**

L'anémie chez la femme enceinte est déterminée par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl. L'augmentation des besoins en fer et en acide folique pendant la grossesse peut entraîner différentes sortes d'anémies :

- anémie hypochrome et hyposidérémique par carence en fer ;
- anémie mégaloblastique par carence en acide folique, plus rare et s'observant chez les multipares dans la deuxième moitié de la grossesse ;
- mixte associant une carence martiale à une carence folique.

Dans tous les cas, les grossesses suivies d'allaitement prolongé, la gémellité, les grossesses répétées ou rapprochées, les infections urinaires, la malnutrition sont des facteurs favorisant les anémies. L'anémie est associée à un risque accru d'accouchement prématuré et à une augmentation de la morbidité et de la mortalité fœto-maternelles. La prévention de la carence peut être assurée par l'administration systématique de fer et d'acide folique dès la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Le traitement martial consiste en l'administration *per os* de sel ferreux à raison de 100 mg par jour. Les indications du fer injectable sont exceptionnelles. L'acide folique quant à lui sera administré à raison de 15 à 20 mg par jour [8 ; 9 ; 10].

### **1.2.2. Hypertension artérielle**

La Société Européenne d'Hypertension définit l'hypertension artérielle chez la femme enceinte par une pression artérielle systolique >140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90mmHg. L'HTA associée à la grossesse demeure une cause majeure de morbidité et de mortalité fœtale et maternelle, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. L'hypertension pendant la grossesse n'est pas une entité singulière. Elle peut en effet présenter les variantes suivantes [9 ; 11 ; 12 ; 13].

#### **– L'hypertension artérielle chronique**

Elle complique 1 à 5 % des grossesses. Elle se définit par une tension artérielle supérieure ou égale à 140/90mmHg avant la conception ou apparaissant dans les 20 premières semaines de la grossesse. Elle persiste habituellement jusqu'à 42 jours postpartum. La prise en charge médicamenteuse de l'HTA chronique au cours de la grossesse fait appel à des médicaments dont l'innocuité a été prouvée ou pour lesquels il existe un recul dans l'utilisation, afin de préserver la grossesse. Les adrénolytiques centraux (méthyl dopa, conidie) sont les plus utilisés. Les bêtabloquants (labétalol) sont utilisables. Les vasodilatateurs (hydralazine, prazosine) sont utilisés en urgence hypertensive. Les inhibiteurs de

l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine II posent de sérieux problèmes surtout à partir du deuxième trimestre [14].

Le traitement tiendra également compte de la baisse naturelle de la pression artérielle à la fin du premier trimestre de la grossesse.

– **L'hypertension artérielle gravidique**

C'est une hypertension artérielle qui survient avec la grossesse après 20 semaines et qui associe ou non une protéinurie. Elle est circonstancielle. L'hypotrophie et la mort fœtale constituent les risques pour le futur enfant.

– **La pré-éclampsie ou toxémie gravidique**

Il s'agit d'une HTA gravidique associée à une protéinurie significative, supérieure à 300 mg/L ou à 500 mg /24H. Les œdèmes qui étaient initialement cités par certains auteurs dans la définition de la pré-éclampsie sont maintenant exclus à cause de leur manque de spécificité. Les premières manifestations sont toujours tardives et apparaissent après 24 semaines. Le risque fœtal de type hypotrophie ou mort fœtale est très élevé. La mère risque des complications à type d'hématome rétro-placentaire, d'éclampsie et de coagulation intravasculaire disséminée.

Le traitement médicamenteux de la toxémie gravidique fait appel à des antihypertenseurs centraux comme le méthyldopa, la clonidine et/ou à des vasodilatateurs comme l'hydralazine.

– **L'hypertension chronique avec pré-éclampsie surajoutée**

Il s'agit d'une HTA chronique qui se complique de protéinurie chez une femme enceinte.

### – **L'hypertension anténatale non classée**

C'est une hypertension avec ou sans manifestations systémiques. Si la tension artérielle est connue au cours de la grossesse après 20 semaines, elle est réévaluée à 42 jours postpartum et deux situations peuvent se présenter :

- Si la tension artérielle se normalise, l'hypertension est reclassée comme étant une HTA gravidique avec ou sans protéinurie.
- Si la tension artérielle ne se normalise pas, l'hypertension est reclassée comme étant

### **1.2.3. Diabète gestationnel**

Il s'agit d'un diabète survenant au cours de la grossesse entre la 24<sup>ème</sup> et la 28<sup>ème</sup> SA. Il affecte 2 à 4 % des femmes enceintes.

#### **Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont :**

- l'âge > 40 ans ;
- IMC > 25Kg/m<sup>2</sup> ;
- les antécédents obstétricaux de mort fœtal *in utero* ou de macrosomie ;
- les antécédents familiaux.

#### **Les risques liés au diabète gestationnel se situent à deux niveaux :**

\* Pour la mère, l'apparition d'un diabète transitoire au cours de la grossesse constitue un facteur de risque ultérieur de diabète.

On estime en effet que 10 à 60 % des femmes qui ont eu un diabète gestationnel développent un diabète de type 2 dans les 20 prochaines années. Le risque d'HTA gravidique est également augmenté [15].

\* Pour l'enfant, il existe un risque de mort fœtale périnatale, de macrosomie (chez 20 % des fœtus de mère ayant un diabète gestationnel) exposant à un traumatisme obstétrical et à l'asphyxie périnatale. Enfin, l'hypoglycémie néonatale est fréquente et résulte de l'hyperinsulinisme fœtal. La prise en charge du diabète gestationnel est multidisciplinaire, diabétologie et obstétricale.

Les moyens thérapeutiques utilisables sont les mesures diététiques, l'activité physique et l'insulinothérapie. Les antidiabétiques oraux actuels sont contre-indiqués au cours de la grossesse [9; 15].

#### **1.2.4. Epilepsie**

Chez la femme enceinte épileptique, les crises durant le premier trimestre sont associées à un risque accru de malformations congénitales. Une étude de cohorte a trouvé 12% d'anomalies congénitales chez des enfants nés de mères épileptiques traitées et ayant présenté une crise comitiale contre 4% chez des enfants nés de mères épileptiques traitées n'ayant pas présenté de crises. Les crises comitiales au cours de la grossesse sont également associées à des taux élevés de mortalité fœtale et maternelle.

La maladie épileptique en elle-même est associée à un risque de malformations congénitales de 2 à 3% et ces chiffres sont 2 à 3 fois plus élevés lorsque la mère a reçu un traitement antiépileptique [16].

Les quatre principaux anticonvulsivants (barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium) sont responsables des syndromes anticonvulsivants (atteintes neurologiques, retards psychomoteurs sévères, autismes et malformations physiques) chez le fœtus.

Chez les enfants de mères épileptiques traitées par le valproate de sodium et la carbamazépine on a observé une augmentation de la prévalence des anomalies de fermeture du tube neural [16; 17; 18].

Cependant, d'une manière générale les bénéfices d'un traitement approprié pendant les crises l'emportent sur les risques potentiels.

La supplémentation en acide folique pendant la grossesse a montré un intérêt dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural dues aux antiépileptiques [19; 20].

### **1.3. Pathologies infectieuses et grossesse**

#### **1.3.1. Infections urinaires**

Les infections urinaires sont relativement fréquentes au cours de la grossesse avec une prévalence de 5 à 10 % suivant les auteurs. Le germe le plus souvent en cause est *Escherichia coli* (80 % en cas d'infection initiale).

Les infections urinaires de la femme enceinte exposent classiquement l'enfant à quatre risques principaux : l'avortement tardif ou l'accouchement prématuré, l'hypotrophie fœtale, la souffrance fœtale voire la mort fœtale *in utero* et l'infection néonatale. Le traitement efficace et précoce des infections urinaires permet d'éviter les complications. Il fait appel à des mesures hygiéno-diététiques telles que les boissons abondantes, les mictions fréquentes, l'hygiène périnéo-vaginale et à des antibiotiques notamment les pénicillines du groupe A et les céphalosporines [9].

#### **1.3.2. Infections vaginales gravidiques**

##### **▶ Trichomonas vaginale**

Elle peut être une cause de gêne importante pour la femme enceinte infectée mais les infections fœtales à *Trichomonas vaginalis* sont très rares car le parasite ne s'étend pas au-delà du col.

Le traitement spécifique utilise le métronidazole à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse par voie locale à raison d'un ovule par jour pendant 7 à 10 jours [7].

##### **▶ Candidoses vaginales**

Les vulvo-vaginites fongiques constituent les plus fréquentes des infections vaginales gravidiques. *Candida albicans* est responsable de ces infections dans 80 % des cas.

L'existence d'une vulvo-vaginite fongique maternelle lors de l'accouchement entraîne une augmentation des taux des infections fongiques néonatales. Le traitement utilise des médicaments comme la nystatine ou l'amphotéricine B par voie locale (vaginale) et/ou orale. Ces deux produits ont en effet une action

locale car très faiblement résorbés. Les traitements locaux par certains dérivés imidazolés (éconazole, miconazole, isoconazole) ont été utilisés mais avec un risque inconnu pour le fœtus [7].

#### ► **Autres infections**

D'autres agents infectieux notamment des bactéries peuvent également être responsables d'infections vaginales gravidiques. C'est le cas de *Gardnerella vaginalis* [7].

### **1.3.3. Infections materno-foetales**

#### ► **L'infection à VIH**

Le risque de transmission du VIH d'une mère infectée à son enfant varie entre 25 et 45 % dans les pays en développement. Cette transmission est beaucoup plus marquée en fin de grossesse, au moment de l'accouchement et au cours de l'allaitement maternel. La prise en charge médicale et psychosociale doit tenir compte de l'état spécifique de la femme enceinte. Toute prise médicamenteuse doit tenir compte du risque tératogène surtout au cours du premier trimestre de la grossesse.

Chez la femme enceinte, l'évolution de la grossesse peut être compromise par des avortements spontanés en rapport avec une augmentation de la virémie au cours des deux premiers mois. Le fœtus peut en outre être infecté au cours de l'évolution de la grossesse.

Au stade SIDA, on peut avoir des complications à type de fausse couche, de travail prématuré, et de faible poids de naissance.

Au Burkina Faso, selon OMS, la Névirapine est utilisée dans la prévention de la transmission mère enfant de l'infection par le VIH1 d'après le schéma thérapeutique suivant :

- ✓ à la mère : dès le début du travail ou l'expulsion : prise unique de 200mg ;
- ✓ au nouveau-né : prise unique de 2mg/Kg dans les 72 heures suivant la naissance.

En cas d'infection par le VIH2 ou mixte, l'Azidothymidine (AZT) est utilisé à raison de 300mg deux fois par jour par voie orale au cours des quatre dernières semaines de la grossesse [21].

### ► Le paludisme

La grossesse, par des mécanismes non encore élucidés, entraîne une diminution des défenses immunitaires humorales et cellulaires. Cela se traduit par une augmentation de la fréquence et de la gravité des accès palustres chez les femmes enceintes prémunies des zones impaludées. Les accès palustres sont plus fréquents au cours du second trimestre de gestation et chez les primigestes. Leur gravité est plus marquée au cours du troisième trimestre, durant le travail ou dans les suites immédiates de couches. L'influence du paludisme sur la grossesse est plus difficile à apprécier en zone d'endémie du fait de la coexistence d'autres affections et des carences nutritionnelles. Le paludisme semble responsable de mort fœtale *in utero*, d'avortements, d'accouchements prématurés, de mortinatalité et de souffrance fœtale.

Le parasite, par son action hémolytique, aggrave l'anémie gravidique ; l'hyperthermie due à la libération de pigment malarique dans le sang circulant peut déclencher prématurément le travail. La séquestration des hématies dans le placenta, responsable en partie d'anémie et d'anoxie fœtales, pourrait être l'un des mécanismes physiopathologiques à l'origine du faible poids à la naissance d'enfants nés de mères impaludées. Enfin, la possibilité d'un passage transplacentaire du plasmodium est à l'origine du paludisme congénital [9 ; 22; 23].

Au Mali, le nouveau protocole de traitement du paludisme adopté préconise chez la femme enceinte [24] :

► en prophylaxie, l'association Sulfadoxine-Pyriméthamine remplace la chloroquine devenue peu efficace à la suite d'apparition de souches résistantes de Plasmodium. Le schéma thérapeutique consiste en une prise unique per os de 3 comprimés dès l'apparition des mouvements fœtaux, à partir de 16 SA. La prise est renouvelée avant le 8ème mois de grossesse tout en respectant un délai d'au moins un mois avec la première prise. Au premier trimestre, on recommande l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides.

► en traitement curatif, les sels de quinine par voie orale sont prescrits à la posologie de 8mg/kg de quinine base toutes les 8 heures pendant 5 à 7 jours, dans le paludisme simple. Pour le paludisme grave il est recommandé une perfusion de sels de quinine à la posologie de 20 mg/kg en dose de charge puis 10mg/kg toutes les 8 heures dans du soluté glucosé à 5 %.

### ► **La toxoplasmose**

La toxoplasmose est une affection cosmopolite due à *Toxoplasma gondii*. Si le plus souvent elle passe inaperçue, au cours de la grossesse le risque majeur est le passage transplacentaire qui expose l'enfant à la toxoplasmose congénitale avec comme conséquences :

- \* hydrocéphalie ou microcéphalies dans 50 % des cas ;
- \* des convulsions dans 50 % des cas ;
- \* un retard psychomoteur ;
- \* des signes oculaires à types de microphthalmie, de strabisme et de chorioretinites ;
- \* parfois l'avortement.

Au cours des trois premiers mois de la grossesse, l'infection est rare, mais grave pour l'embryon et le fœtus. Durant le dernier trimestre, la transmission de la toxoplasmose à l'enfant est fréquente. Les lésions sont moins sévères et

apparaissent au cours de la première année de vie. Le diagnostic de la toxoplasmose est surtout immunologique.

Le sérodiagnostic comprend la recherche des IgG qui apparaissent 8 jours après l'infection et des IgM qui apparaissent rapidement et restent présents pendant 1 à 2 mois. Chez les femmes enceintes non immunisées, une séro-surveillance s'impose tous les mois. Des mesures hygiéno-diététiques doivent être prises afin d'éviter une infestation au cours de la grossesse. Le traitement de la toxoplasmose repose sur la spiramycine car bien tolérée. L'association à la pyriméthamine est plus efficace, mais dans ce cas il faut associer systématiquement l'acide folinique du fait de la toxicité hématologique de la pyriméthamine [25].

### ► **La rubéole**

Elle est due à un virus du genre Ribovirus et sa transmission se fait par voie aérienne. Chez la femme enceinte la rubéole peut provoquer :

\* une embryopathie caractérisée par des malformations atteignant le cœur, les yeux, avec une cataracte parfois bilatérale, l'appareil auditif avec une surdité, le crâne et l'encéphale ;

\* une fœtopathie avec une anomalie sanguine (purpura thrombopénique), une atteinte du foie, de la rate et des os. La rubéole suscite l'apparition d'anticorps et confère une immunité définitive d'où l'intérêt de la vaccination et du sérodiagnostic.

La vaccination contre la rubéole est contre-indiquée au cours de la grossesse [25].

### ► **L'infection à Herpès Simplex Virus (HSV)**

Chez la femme enceinte le problème important que pose l'infection à HSV est celui de la transmission possible de l'agent infectieux à son enfant.

Durant les 20 premières semaines de la grossesse, un avortement spontané suivrait la primo-infection dans 25 % des cas. En l'absence d'avortement le virus

pourrait causer soit une mort *in utero*, soit des séquelles visibles à la naissance : chorioretinites, cataractes, microcéphalies ou hydrocéphalies. Après la 20<sup>ème</sup> semaine il n'y aurait plus de risque de transmission transplacentaire [10].

### ► **L'infection à Cytomégalovirus (CMV)**

Diverses études ont conclu à l'existence de 1 à 2 % de primo-infections durant la grossesse parmi les femmes enceintes non immunes. Parmi ces cas, 40 % des futurs enfants seraient infectés et entre 5 et 10 % d'entre eux seraient atteints cliniquement [10; 26].

### ► **L'infection par le Virus Zona-Varicelle**

Les risques encourus par le fœtus ou le nouveau-né suite à une résurgence virale c'est-à-dire le zona, sont nuls pour le futur enfant. La varicelle en début de grossesse est en revanche préoccupante puisque le passage transplacentaire du virus peut être responsable d'hypoplasie des extrémités, d'atrophie corticale et de retard mental. Une varicelle congénitale est possible si la mère contracte l'infection dans les 17 jours qui précèdent l'accouchement. Il n'y a pas de traitement spécifique de la varicelle. Une hygiène corporelle rigoureuse évite les complications [10; 23].

### ► **La syphilis**

Le tréponème pâle serait capable de traverser la barrière placentaire à n'importe quel stade de la grossesse. Le risque de contamination fœtale est quasi nul avant le 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> mois de gestation. Après cette période le risque est fonction de la phase de syphilis maternelle. Par exemple, au cours de la syphilis secondaire, la contamination fœtale est présente dans plus de 90 % des cas. Les conséquences possibles de la contamination fœtales sont :

- \* l'accouchement prématuré ou l'avortement tardif ;
- \* la mort fœtale *in utero* avec macération fœtale ou la mort périnatale ;
- \* la syphilis néonatale.

Les médicaments utilisés chez la femme enceinte sont identiques à ceux de l'adulte en dehors de la grossesse à savoir pénicilline G 1 million UI par jour pendant 15 jours et en cas d'allergie, l'érythromycine à raison de 2 g par jour pendant 15 jours [7; 27].

## **1.4. Les malformations congénitales**

### **1.4.1. Définitions**

Les malformations congénitales sont des anomalies morphologiques marquantes présentées au moment de la naissance. On distingue :

- les **malformations congénitales majeures**, qui sont des tares physiques causant une perturbation fonctionnelle notable. Elles nécessitent une intervention médicale ou chirurgicale;
- les **malformations congénitales mineures**, anomalies physiques bénignes nécessitant parfois des soins médicaux [28].

### **1.4.2. Etiologies**

Le tableau suivant donne les différentes causes de malformations congénitales majeures et leur fréquence [29].

**Tableau I:** Etiologies des malformations congénitales [29]

<b>Etiologies</b>	<b>Fréquence</b>
Multifactorielles/causes inconnues	65%
Génétiques (syndromes malformatifs)	25%
Condition maternelle (hygiène maternelle)	4%
Infections maternelles	3%
Déformations mécaniques	1 à 2%
Médicaments, produits chimiques, radiations, Hyperthermie	<1 %

## **2. Surveillance de la grossesse : la consultation prénatale (CPN)**

Dans les pays en développement caractérisés par des revenus économiques faibles et une mortalité maternelle très importante, l'intérêt de la CPN réside dans le fait qu'elle peut contribuer significativement à une réduction du taux de mortalité maternelle.

En effet, sur la base de plusieurs travaux, il est aujourd'hui établi qu'une CPN bien conduite contribue à la réduction de la mortalité maternelle par le dépistage et le traitement des facteurs de risque [30].

Entre autres on a montré que :

- les décès par hémorragie du post-partum pourraient connaître une baisse de 16% grâce à la prévention de l'anémie maternelle ;
- les décès par hématome rétro-placentaire pourraient connaître une baisse de 10% grâce au dépistage et au traitement des HTA gravidiques ;

- la prévention des toxémies gravidiques permettrait d'éviter 20 % des éclampsies;
- tous les cas de décès dus au paludisme peuvent être évités.

Pour atteindre ses objectifs, la CPN comprend dans son contenu 4 composantes qui sont :

- Identifier les femmes dont les pathologies préexistantes représentent un danger pour la grossesse (hypertension chronique, diabète, malnutrition, etc.)
- Identifier les femmes dont la condition constitue un risque pour la grossesse (âge, histoire obstétricale, etc.) ;
- Détecter précocement et traiter les pathologies à même de mettre en danger la grossesse (pré-éclampsie, anémie, infection urinaire, etc.) ;
- Sensibiliser les femmes enceintes et leur famille aux conditions sanitaires pouvant mettre la grossesse en danger (tabac, alcool, infections sexuellement transmises, etc.).

Au Burkina Faso, selon les normes de services de Santé de la Reproduction, 3 CPN sont obligatoires au cours de la grossesse soit une visite par trimestre [31].

#### ► **La première CPN**

Elle a pour but la confirmation de la grossesse, le dépistage des facteurs de risques, le traitement des affections courantes de la femme enceinte, la vaccination (si nécessaire), la prophylaxie anti palustre et la supplémentation martiale.

#### ► **La deuxième CPN**

Elle a pour but le suivi de l'évolution de la grossesse, le dépistage des facteurs de risques, le traitement des affections courantes de la femme enceinte, la vaccination (si nécessaire), la prophylaxie anti palustre et la supplémentation martiale.

### ► **La troisième CPN**

Elle consiste à poursuivre la surveillance de l'évolution de la grossesse, à rechercher des facteurs de risques à ce stade de la grossesse, à juger du pronostic de l'accouchement, préparer la femme à l'accouchement et à la référer en cas de besoin sans oublier la vaccination, la prophylaxie anti palustre et la supplémentation martiale.

Au cours de la CPN un interrogatoire complet permet de repérer les facteurs de risque ; il comporte les éléments suivants :

- Etat civil ;
- Age ;
- Date des dernières règles ;
- Histoire du début de la grossesse ;
- Antécédents médico-chirurgicaux et obstétricaux ;
- Ethnie ;
- Mode de vie (statut socioéconomique, alcool, etc.)

La consultation comporte un examen général, physique et gynécologique ; des examens complémentaires : albumine, sucre, VDRL, groupe sanguin rhésus, électrophorèse de l'hémoglobine [31].

Les CPN sont souvent suivies de prescriptions de médicaments chez la femme enceinte. Le terrain gravidique est très particulier au regard des modifications physiologiques et/ou métaboliques qui ont cours, mais aussi à la sensibilité du fœtus vis-à-vis des médicaments.

### **3. Utilisation des médicaments chez la femme enceinte :**

#### **3.1. Prescription de médicaments chez la femme enceinte**

##### **3.1.1. Procédure de la prescription médicamenteuse en pharmacothérapie**

La prescription médicamenteuse est l'aboutissement d'une démarche rationnelle visant à apporter une solution idoine au problème posé par un patient.

Cette démarche appelée *pharmaco-thérapeutique* est une méthode thérapeutique basée sur l'usage rationnel des médicaments en thérapeutique. Elle implique le médecin, le pharmacien, l'équipe soignante et le patient [32].

L'utilisation rationnelle du médicament chez un patient impose différentes étapes qui consistent à:

- ✓ Définir exactement le *problème* du patient. Le médecin pose le diagnostic (interrogatoire, examen clinique, examens para-cliniques) et identifie le terrain (caractéristiques physiologiques, biologiques, antécédents pathologiques, itinéraire thérapeutique, habitudes, comportements du patient);
- ✓ Spécifier les *objectifs thérapeutiques*. Le médecin définit alors les buts du traitement (aboutissement visé par le traitement) et les objectifs du traitement c'est-à-dire les moyens permettant de corriger les anomalies ou de combler les attentes du patient;
- ✓ Décider du traitement de prédilection qui peut être médicamenteux (pharmacothérapie) ou non. Dans le cas d'un traitement médicamenteux, le choix des *médicaments prédilection* ou appropriés est porté sur des médicaments dont les propriétés (efficacité, innocuité) conviennent au mieux au terrain et s'opposent à la physiopathologie ou aux caractéristiques (gravité) du problème.
- ✓ Réaliser le traitement à travers la prescription d'*ordonnance médicale* (validée et exécutée par le pharmacien) et/ou de mesures hygiéno-diététiques, informer le malade (auto-administration) et/ou l'équipe soignante sur les modalités d'administration des médicaments et les manifestations potentielles d'effets indésirables ; suivre et surveiller le traitement (efficacité, effets indésirables, précautions d'emploi).
- ✓ Arrêter le traitement sur des critères de guérison ou de sevrage. En cas de résolution partielle ou nulle du problème il faut opérer de nouveaux choix [32].

Le pharmacien dans cette démarche veillera avec le médecin à la sécurité d'utilisation et à l'optimisation de l'efficacité thérapeutique des médicaments retenus.

En effet il peut appuyer l'équipe clinique dans le choix des médicaments de prédilection. Dans cette perspective, il assure la dispensation des médicaments à l'officine. L'activité de dispensation comprend les étapes suivantes:

- l'accueil du patient, vérification des éléments de l'ordonnance et le recueil d'informations sur la pathologie et le terrain
- la validation de l'ordonnance (vérification de la régularité réglementaire, de la qualité technique et de l'adéquation avec le problème du patient),
- la délivrance des médicaments
- et le conseil au patient.

En cas d'inadéquation ou de non-conformité de la prescription médicamenteuse, le pharmacien émet une opinion pharmaceutique orale ou écrite à l'intention du prescripteur avec des suggestions. L'attitude du pharmacien peut aller jusqu'à une opposition à l'exécution de l'ordonnance médicale.

### **3.1.2. Attitude de prescription chez la femme enceinte**

La femme enceinte constitue un terrain particulier en matière de pharmacothérapie au regard de la sensibilité du produit de conception aux médicaments. Ainsi, la prescription de médicaments chez la femme enceinte obéit à une certaine attitude visant à prendre en charge la patiente tout en préservant la grossesse. L'attitude optimale réalise un compromis entre d'une part l'indication au traitement, et d'autre part l'importance du risque que celui-ci fait courir au fœtus et à la mère. Dans la pratique, deux situations peuvent se présenter :

- une femme traitée au long cours (cardiopathies, diabète, épilepsie, maladies rhumatismales, pathologies psychiatriques, etc.) désire une grossesse ;

— un traitement médicamenteux s'avère nécessaire chez une femme enceinte (infections, douleurs, etc.). Dans l'une ou l'autre de ces situations, la question qui se pose est comment envisager une thérapeutique maternelle efficace, la moins nocive possible pour le futur enfant.

Le respect des principes suivants peut aider dans la démarche :

- ▶ La prescription médicamenteuse sera évitée au premier trimestre de la grossesse dans la mesure du possible ;
- ▶ Si possible opter pour les traitements non médicamenteux ;
- ▶ La mère est prioritaire et si un traitement s'avère potentiellement délétère pour le fœtus mais vital pour la mère, il doit être prescrit après discussion;
- ▶ Tout agent prescrivant un médicament à une femme en âge de procréer devra avoir en tête l'éventualité d'une grossesse ;
- ▶ En général, la notion de tératogénicité dépend du médicament, de la dose administrée, de la voie d'administration, de la durée du traitement et surtout de l'âge de la grossesse ;
- ▶ On préférera aux nouveaux médicaments ceux bénéficiant d'un recul quant à la sécurité de leur utilisation pendant la grossesse ;
- ▶ Pour un médicament donné, on prescrira la dose minimale efficace possible et pour une durée de traitement la plus courte possible ;
- ▶ On préférera les médicaments à un seul principe actif bien connu par rapport aux médicaments comportant plusieurs principes actifs ;
- ▶ Expliquer la prescription à la patiente et la rassurer afin qu'elle adhère au traitement ;
- ▶ Ne pas oublier que les données de la littérature sur le risque médicamenteux sont peu nombreuses, parfois contradictoires et pouvant être mises à jour à la faveur des résultats issus de nouvelles études épidémiologiques ;

► Enfin, toute exposition médicamenteuse problématique devrait être déclarée aux centres de pharmacovigilance afin d'alimenter les données sur la question [16; 20; 29; 33; 34; 35; 36].

### **3.2. Surveillance du traitement médicamenteux chez la femme enceinte**

Les femmes enceintes recevant un ou des médicaments comportant un risque fœtotoxique potentiel doivent être sous surveillance clinique et/ou para-clinique qui repose sur la réalisation d'un certain nombre d'examen comprenant entre autres les explorations suivantes [33]:

#### **► Dosage plasmatique des médicaments**

Il est nécessaire dans le cas d'un traitement avec les substances à marge thérapeutique étroite comme les anticonvulsivants, la théophylline et ses dérivés, le lithium et la digoxine. Les dosages plasmatiques seront répétés tout au long de la grossesse et au cours de l'accouchement.

#### **► Dosage des alphafœtoprotéines**

Ces protéines élaborées par le foie fœtal en abondance disparaissent, sauf pathologie particulière après la naissance. Leur dosage peut être effectué au cours de la grossesse après prélèvement du liquide amniotique. Les taux maximums sont de 26000 ng par millilitre entre 10 et 20 SA ; 7100 ng par millilitre entre 21 SA et 24 SA ; puis de 1400 ng par millilitre entre 25 et 30 SA. A terme, la valeur normale tombe à 230 ng par millilitre.

Une élévation significative du taux des alphafœtoprotéines peut orienter vers des malformations du tube neural, à une souffrance fœtale, une mort *in utero* ou plus simplement une gémellité.

#### **► L'échotomographie**

C'est l'examen prioritaire. Il permet de détecter de nombreuses malformations. Chez les femmes « à haut risque », il importe de ne pas attendre les examens systématiques trop tardifs. Certaines malformations comme celles des membres sont détectées entre 15 et 20 SA.

### ► **Anniocentèse tardive**

Le but est de déceler une anomalie chromosomique au caryotype fœtal. Il permet également d'évaluer la maturité pulmonaire fœtale. Cet examen comporte un risque non négligeable (avortement, infections, etc.) et devrait être réservé aux grossesses à risque comme celles exposées à un traitement antinéoplasique.

### ► **La fœtoscopie**

Elle permet le prélèvement de liquide amniotique, de sang fœtal, de peau fœtale ; on peut aussi diagnostiquer certaines maladies sanguines et faire un caryotype tardif. Elle est de réalisation particulièrement délicate.

### ► **L'embryoscopie**

Elle peut être réalisée dès l'âge de 7 à 10 SA et permet entre autre la biopsie du trophoblaste.

## **3.3. Grossesse et risques médicamenteux**

### **3.3.1. Propriétés physicochimiques des médicaments**

Le passage des médicaments utilise les mécanismes classiques des échanges fœtoplacentaires : phagocytose, pinocytose, diffusion passive, diffusion facilitée et transport actif (cf. sous-partie « *facteurs placentaires* »). Cependant, les mécanismes de phagocytose et de pinocytose sont trop lents pour être réellement impliqués dans ces transferts et la diffusion facilitée n'est que très peu utilisée.

Le mécanisme le plus commun pour le passage transplacentaire des produits chimiques de faible masse moléculaire est la diffusion passive. Les pores à la surface du placenta autorisent le passage de substances dont le poids moléculaire est inférieur à 1000 Da.

Les molécules de haut poids moléculaire comme l'insuline, l'héparine, l'érythropoïétine ne peuvent pas traverser le placenta. En général, les molécules très liposolubles et de faible poids moléculaire traversent facilement les membranes biologiques, il en est de même des petites molécules non chargées, non ionisées. La plupart des médicaments sont des acides ou bases faibles et les

variations de pH du milieu intérieur affectent leur degré d'ionisation. Seules les fractions libres des médicaments traversent le placenta [37; 38].

### ► **Facteurs maternels et fœtaux**

Les concentrations plasmatiques maternelles et fœtales des protéines de liaison, l'albumine et l' $\alpha$  1-glycoprotéine acide (AAG), évoluent durant la grossesse, ce qui influence le passage des substances exogènes. Concernant l'albumine, on observe que sa concentration maternelle diminue alors que celle du fœtus augmente au cours de la grossesse et de ce fait, la fraction libre de nombreux médicaments augmente. Ceci conduit, comme dit précédemment, à une augmentation de l'excrétion de ces substances mais aussi à l'augmentation de leur transfert et leur influence sur le fœtus. Quant à l'AAG, ses concentrations maternelles sont relativement constantes lors de la grossesse mais son taux fœtal passe de 10% au premier trimestre à 30-40% à terme.

Ainsi, la fraction de molécules liées à l'AAG est élevée chez le fœtus.

La distribution des médicaments chez le fœtus dépend aussi de la circulation fœtale. Le sang oxygéné arrive par le placenta et non le poumon. Ainsi, il transporte le médicament de l'organisme de la mère à celui du fœtus puis atteint la veine cave inférieure pour se diriger vers le cœur, les poumons et le cerveau. La barrière hémato-encéphalique étant non fonctionnelle à cette étape, le fœtus en est donc plus sensible aux substances psychoactives [37 ; 39].

### ► **Facteurs placentaires**

Durant la grossesse, le placenta se développe et on observe des modifications quant à son épaisseur, sa surface et sa perméabilité. Ces éléments entraînent donc des changements dans le transfert placentaire de molécules. Au cours de la grossesse, la surface d'échanges du placenta augmente, pour atteindre 12 à 14m<sup>2</sup> à terme et l'épaisseur des membranes diminuent. La vascularisation se modifie aussi durant la grossesse et il apparaît une augmentation du débit sanguin maternel, qui est d'environ 600mL/min à terme, et qui influence le passage de

molécules à travers le placenta. De plus, de nombreux transporteurs ont été mis en évidence dans le placenta. Certains facilitent le transfert de molécules exogènes vers le fœtus, les transporteurs d'influx, d'autres limitent l'exposition fœtale, les transporteurs d'efflux.

Précisons que le liquide amniotique a aussi un rôle important de distribution. Il sert de réservoir pour certaines substances et expose donc le fœtus plus longtemps au dit médicament. Il y a, notamment, un risque d'accumulation pour les substances plus ionisées et les métabolites devenus plus hydrosolubles [37 ; 38 ; 39].

### **3.3.2. Risques médicamenteux**

Comme vu lors des parties précédentes, le développement embryonnaire est très rapide et chaque phase de la grossesse a son lot de nouveautés, de formations, de maturations, mais aussi ses risques.

Nous savons qu'environ 2 à 3% des enfants naissent porteurs d'une malformation majeure. Dans ce pourcentage, 4 à 5% sont dues à l'utilisation de médicaments et toxiques chimiques. En effet, ces produits ne sont pas sans danger et leur utilisation présente des risques différents selon la période de la grossesse [40].

#### **► Risque durant la période préimplantatoire et implantatoire**

Lors de cette période, les échanges sont pauvres entre la mère et le futur enfant, donc le niveau de risque est estimé faible. Ainsi une loi, dite « loi du tout ou rien » s'applique [40].

En cas d'exposition à un médicament au cours de cette période, soit l'œuf survit sans conséquences nocives, soit il meurt et s'en suit un avortement spontané. La durée totale d'exposition au médicament doit être calculée en tenant compte de sa demi-vie d'élimination. Il faut 5 demi-vies pour que 97% du médicament soit éliminé de l'organisme maternel. Un médicament pris au cours de cette période voire avant, peut ne pas être totalement éliminé de l'organisme maternel au

début de la période suivante, à savoir la période embryonnaire. Or, ce dernier est celle où le risque malformatif est le plus important, l'embryon est alors exposé à un risque tératogène.

### ► **Risque tératogène**

On parle de risque tératogène lors de la phase embryonnaire. Au cours de cette période, le risque est dit maximal. En effet, dans ce temps imparti, la plupart des organes se développent rapidement, entraînant une grande vulnérabilité de la grossesse et un important risque de survenue de malformations congénitales. Le plus souvent ces malformations atteignent un organe en particulier, selon le médicament administré et la période de développement embryonnaire. Notons qu'il existe différentes atteintes selon qu'elles touchent tel ou tel organe, lors de cette période :

- Atteinte massive incompatible avec la vie,
- Atteinte d'un organe compatible avec la vie *in utero* et plus ou moins *ex utero*,
- Atteinte passant inaperçue et décelée au cours du développement *ex utero*,

### ► **Risque fœtotoxique**

La prise de médicaments par la mère, pendant la période fœtale, peut entraîner des effets directs sur le fœtus et/ou des effets indirects, par le biais de mécanismes maternels comme des convulsions, des contractions utérines ou une altération des fonctions du placenta (vasoconstriction, diminution de la perfusion placentaire...). La prise médicamenteuse peut engendrer une atteinte de la croissance et de la maturation d'un ou plusieurs organes du fœtus et provoquer des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives ou encore être responsable de cancer à distance. La découverte de ces troubles peut être tardive. Notons que certaines atteintes peuvent être observées à l'échographie (mort fœtale, insuffisance rénale fœtale, retard de croissance intra-utérin...) mais pas

toujours (retard mental, cancer, troubles de l'immunité, troubles du comportement...).

### ► **Risque durant la période néo-natale**

Enfin, lors de la période néo-natale, le risque est lié à la prise d'un traitement maternel jusqu'à l'accouchement ou en fin de grossesse ou lors de l'accouchement. Le nouveau-né doit éliminer seul les substances transmises par la mère avant la naissance. Or, ses fonctions d'élimination, ses capacités métaboliques sont encore immatures. Le temps d'élimination d'un produit peut être deux à quatre fois supérieur à celui de l'adulte [40].

Tous ces facteurs entraînent la persistance de certaines molécules dans l'organisme du nouveau-né, pouvant provoquer des manifestations propres néonatales liées à l'action pharmacologique de ces dites molécules reçues via le placenta. Par exemple, lors de la prise de benzodiazépines par la mère avant l'accouchement, le nouveau-né peut présenter une hypotonie axiale, un trouble de la succion, et, exceptionnellement, si la dose maternelle est élevée, une dépression respiratoire et/ou une apnée. Notons que ces réactions peuvent être majorées si la dose maternelle est élevée [41].

On parle alors de signes d'imprégnation du nouveau-né. Par la suite, après élimination du médicament, peut apparaître un syndrome de sevrage.

### ► **Cas des effets à distance**

Ces effets à distance ne sont pas liés à une période à risque particulière durant la grossesse. Le risque concerne alors toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse. Ce sont des effets délétères diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance. On peut citer des troubles cognitifs, des troubles du comportement (par exemple avec l'acide valproïque et ses dérivés), des troubles trans-générationnels (Comme avec le DISTILBENE) [42; 43].

### **3.4. Classifications des médicaments utilisés chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.**

Selon les institutions et les ouvrages, différentes classifications sont utilisées pour répertorier les médicaments à utiliser ou non chez la femme enceinte ou susceptible de l'être. Ces classifications permettent de déterminer le niveau de risque embryo-fœtal inhérent à l'utilisation d'un médicament. On a alors une standardisation de la présentation des données de tératogénicité des médicaments. A la suite de la commercialisation de la thalidomide et de ses conséquences dans les années 1960, et, dix ans plus tard, des effets indésirables décrits chez les enfants de femmes ayant consommé du DISTILBENE durant leur grossesse, des classifications ont été créées afin de limiter et prévenir le risque tératogène des médicaments. Ainsi, un modèle suédois a été conçu en 1978, le Farmaceutiska Specialiteteri Sverige (FASS). L'année suivante, un modèle américain de la Federal Drug Administration (FDA), l'agence américaine de réglementation et de commercialisation des médicaments, a vu le jour. Notons que la FDA a changé les termes et le format de sa classification en juin 2015. L'Australie a également mis en place sa propre classification. Les différents modèles seront développés ci-dessous.

Ces catégorisations vont être utiles lors d'études épidémiologiques et seront des outils auxquels se référeront les prescripteurs pour établir les prescriptions aux femmes enceintes.

#### **3.4.1. Classification suédoise, le FASS**

Le FASS date de 1978 et est alors la première classification créée. Elle repose sur les données de l'expérience humaine et l'expérimentation animale. Elle est divisée, comme suit, en six catégories (A, B1, B2, B3, C et D) [45] :

**Catégorie A :** elle regroupe les médicaments utilisés chez un nombre important de femmes enceintes sans preuve d'augmentation de la fréquence de malformations ou autres effets nuisibles sur le fœtus.

**Catégorie B1** : elle concerne les médicaments pour lesquels les études sur l'animal sont rassurantes et les données en clinique humaine limitées mais ne montrant pas d'augmentation du taux de malformations.

**Catégorie B2** : elle implique les médicaments avec une expérience limitée en clinique humaine mais qui n'ont pas entraîné une augmentation du taux de malformations. Les études animales sont insuffisantes.

**Catégorie B3** : elle regroupe les médicaments pour lesquels il n'y a qu'une expérience limitée chez la femme enceinte mais durant laquelle il n'y a pas eu d'augmentation du taux de malformations. Les études animales, elles, ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de survenue des dommages fœtaux.

**Catégorie C** : dans ce groupe sont présents des médicaments susceptibles de provoquer des effets pharmacologiques défavorables chez le fœtus humain ou le nouveau-né.

**Catégorie D** : les médicaments de cette catégorie sont à responsables de malformations et/ou de dommages irréversibles sur le fœtus humain.

### **3.4.2. Classification australienne**

Cette classification non hiérarchique permet de catégoriser les spécialités selon les effets nocifs connus des médicaments sur les bébés en développement. Elle prend donc en compte les possibles malformations congénitales, les effets pharmacologiques indésirables durant la période néonatale (réversibles ou non) et les effets à distance.

Elle est divisée en sept classes (A, B1, B2, B3, C, D et X) [46] :

**Classe A** : les médicaments de cette catégorie ont été consommés par un grand nombre de femmes enceintes ou en âge de procréer sans augmentation probante de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus.

**Classe B1** : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. De plus, les études chez les

animaux n'ont pas montré de signes d'apparition d'une augmentation du nombre de dommages fœtaux.

**Classe B2** : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus. Les études chez les animaux sont insuffisantes ou peuvent être insuffisantes mais les données ne montrent aucune preuve d'une augmentation de l'apparition de dommages fœtaux.

**Classe B3** : ces médicaments ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes ou en âge de procréer, sans augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs sur le fœtus.

Cependant, les études chez les animaux ont montré une augmentation de l'apparition de lésions fœtales dont la signification est jugée incertaine chez l'Homme.

**Classe C** : les médicaments de cette classe ont causé ou peuvent être soupçonnés de provoquer des effets néfastes réversibles sur le fœtus ou le nouveau-né sans causer de malformations.

**Classe D** : les médicaments de cette catégorie sont soupçonnés d'avoir causé ou pourraient provoquer une augmentation de l'incidence de malformations fœtales ou des dommages irréversibles.

**Classe X** : ces médicaments présentent un risque élevé de causer des dommages permanents sur le fœtus. Ils ne doivent pas être utilisés durant la grossesse ou s'il existe une possibilité de grossesse.

### **3.4.3. Classification de la FDA**

En 1979, le FDA aussi, décide de classer les médicaments en se basant, comme en Suède, sur l'expérience humaine et l'expérimentation animale. Cette classification est divisée en cinq catégories définies par une lettre (A, B, C, D ou X) et une courte description standardisée [47].

**Catégorie A** : elle concerne les médicaments pour lesquels les études en clinique humaine ne montrent pas d'augmentation du risque malformatif chez le fœtus lors d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. Aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition durant les deux premiers trimestres.

**Catégorie B** : elle implique les médicaments pour lesquels, soit les études chez l'animal ne montrent pas de risque fœtal mais les études en clinique humaine font défaut, soit les études chez l'animal ont montré un effet délétère sur le fœtus mais l'effet n'a pas été confirmé à la suite d'études réalisées chez la femme enceinte au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

Aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition au cours des deux derniers trimestres.

**Catégorie C** : pour ces médicaments, soit les études cliniques humaines ne sont pas disponibles et les études chez l'animal ont montré des effets toxiques du médicament sur le fœtus, soit les données animales et humaines font défaut. Ces médicaments seront prescrits seulement si le bénéfice pour la mère justifie le risque pour le fœtus.

**Catégorie D** : ce sont les médicaments pour lesquels les études en clinique humaine ont montré des effets toxiques sur le fœtus mais le bénéfice pour la mère peut nécessiter une administration de ce type de médicament en dépit du risque.

**Catégorie X** : ici, les études en clinique humaine ont montré des effets toxiques du médicament sur le fœtus et le risque chez la femme enceinte prédomine toujours sur le bénéfice. Ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

Depuis la parution de cette classification, des experts l'ont trouvée insuffisante et ont désiré des changements. Tout d'abord, ils considéraient qu'il existait une prépondérance des données animales aux dépens des données cliniques chez l'humain. Ils regrettaient aussi l'impression d'une gradation du risque

malformatif croissant de la catégorie A à X. De plus cette classification n'apporte aucune information sur la nature, l'incidence et la gravité de l'effet tératogène ou fœtotoxique [44; 48].

Ainsi, le 22 janvier 2015, la FDA a publié un communiqué dans lequel elle a annoncé la fin de la classification A, B, C, D et X pour la remplacer par une autre, avec des énoncés descriptifs succincts. Cette nouvelle catégorisation supprime donc l'effet de gradation tout en se basant toujours sur les données animales et humaines disponibles.

# METHODOLOGIE

### **III. METHODOLOGIE**

#### **1. Cadre d'étude**

L'étude a été faite dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II de district de Bamako. Dans ces structures, les prestations sont assurées en général par des gynécologues-obstétriciennes, des sages-femmes et/ou des obstétriciennes. Parfois, des infirmiers participent aux prestations médicales

#### **1.1. Situation géographique de la commune II**

La commune II, située dans le district de Bamako, limitée à l'Est par le marigot de korofina, à l'Ouest par le grand marché, au Nord par la limite de la Colline de point G, et au Sud par le fleuve Niger.

Couvre une superficie de 16,81Km<sup>2</sup> et compte une population de 160.680 habitants (recensement 2009).

La commune II compte douze (12) quartiers : Niaréla, Bagadagji, Medina-coura, Missira, Bozola, Quinzambougou, Hippodrome, Gomie, Bakaribougou, San Fil (T.S.F), Zone Industrielle et Bougouba. La commune abrite la plupart des industries du Mali.

#### **1.2. Au plan sanitaire**

Sur le plan sanitaire, nous avons dix (10) CSCOM dont sept (7) fonctionnels qui sont : ABOSAC (Bozola), BONIABA (Niaréla), ASACOME (Medina-coura), ASACOBAG (Bagadadji), ASACOH (Hippodrome), ASACOGO (Gomie), et Pablo de valentin (T.S.F). Dans ces structures les consultations prénatales sont assurées en général par les sages-femmes.

#### **1.2. Populations et type d'étude**

IL s'agit de :

- Celles qui ont reçu une prescription au cours d'une consultation prénatale régulière ;
- Celles qui sont venues en consultation pour pathologie au cours de la grossesse ;

C'est une étude prospective descriptive par observation non participative (pour ne pas interférer dans la prescription), non dissimulée sur 200 (échantillon aléatoire) femmes enceintes venues en consultation.

## **2. Critères d'étude**

### **2.1. Critères d'inclusion**

Les femmes enceintes qui ont reçues une prescription médicale en consultation prénatale et qui ont acceptées de participer à l'étude dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II.

### **2.2. Critères de non inclusion**

- Les femmes enceintes qui n'ont pas reçues de la prescription médicale en CPN pendant l'enquête ;
- Les femmes enceinte qui n'ont pas données de consentement ;
- Les femmes non enceintes.

## **3. Collectes et analyse des données**

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête (ci-jointe). Une fiche de collecte correspond à une femme enceinte. Les données ont été saisies sur Microsoft Excel 2010 et analysées sur le logiciel SPSS version 20. Le document final a été saisi à l'aide Microsoft office Word 2010.

## **4. Considérations éthiques**

Nous avons reçu l'autorisation du Médecin chef du CSRéf de la Commune II, de mener notre enquête, auprès des Directeurs techniques de centre (DTC) des différentes structures sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la commune II. Par ailleurs, les données ont été recueillies en tout anonymat, avec le consentement éclairé des participants et dans le respect des règlements des CSCOM et du personnel qui y travaille.

# RESULTATS

#### IV. RESULTATS ET INTERPRETATIONS

##### 1. Les caractéristiques sociodémographiques des femmes enceintes (F.E)

**Tableau II** : Répartition des femmes enceintes selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
[15– 25[	84	42
[25 – 35[	95	<b>47,5</b>
[35 – 45]	21	10,5
Total	200	100

La tranche d'âge de 25 à 35 était la plus représentée avec une fréquence de 47,5% des cas.

L'âge moyen :  $26,43 \pm 5,75$  avec des extrêmes de 17 à 43 ans.

**Tableau III** : Répartition des gestantes en fonction du niveau de scolarisation

Scolarisation	Effectif	Pourcentage
Non	64	<b>32</b>
Primaire	62	31
Secondaire	54	27
Supérieur	20	10
Total	200	100

La majorité des gestantes était non scolarisée (32%).

**Tableau IV : Répartition des gestantes en fonction de la profession**

Profession	Effectif	Pourcentage
Commerçantes	25	12,5
Elèves	7	3,5
Etudiantes	12	6,0
Fonctionnaires	17	8,5
Ménagères	139	<b>69,5</b>
Total	200	100

Les ménagères étaient les plus représentées dans notre étude soit une fréquence de 69,5% des cas.

**Tableau V : Répartition des gestantes en fonction de la situation matrimoniale**

Situation matrimoniale	Effectif	Pourcentage
Célibataire	8	4,0
Concubinage	3	1,5
Mariée	189	<b>94,5</b>
Total	200	100,0

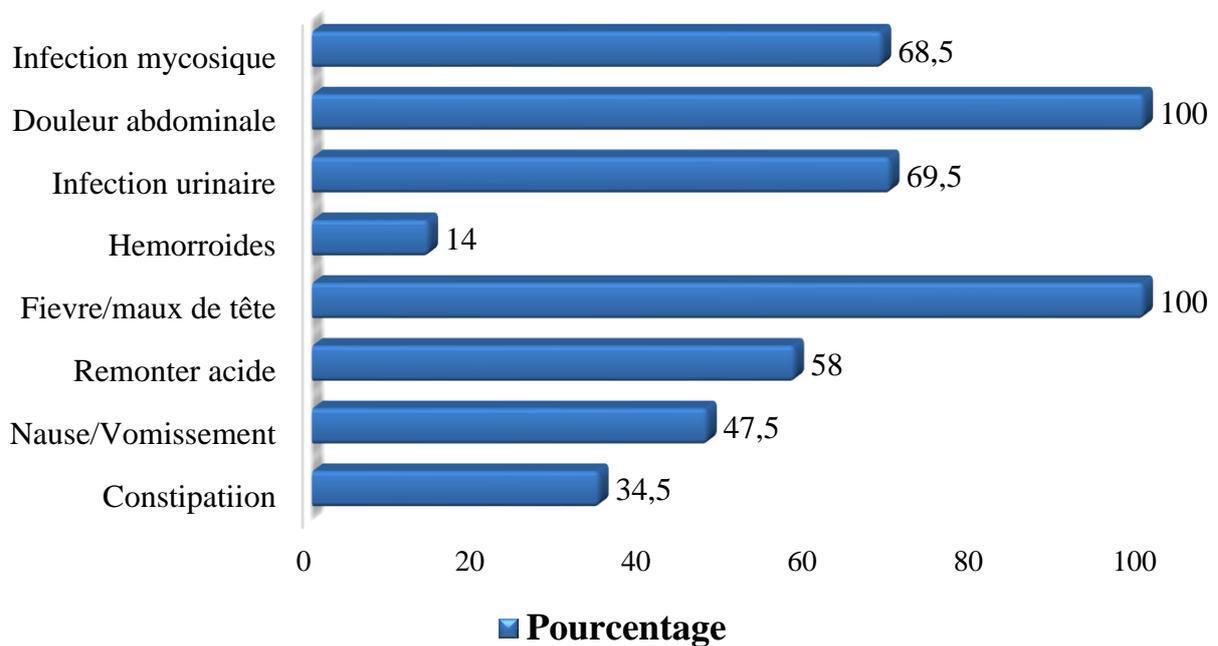
La majorité des gestantes était mariée, 94,5% des cas.

## 2. Les caractéristiques épidémiologique des gestantes :

**Tableau VI :** Répartition des gestantes en fonction des maladies chroniques avant la grossesse

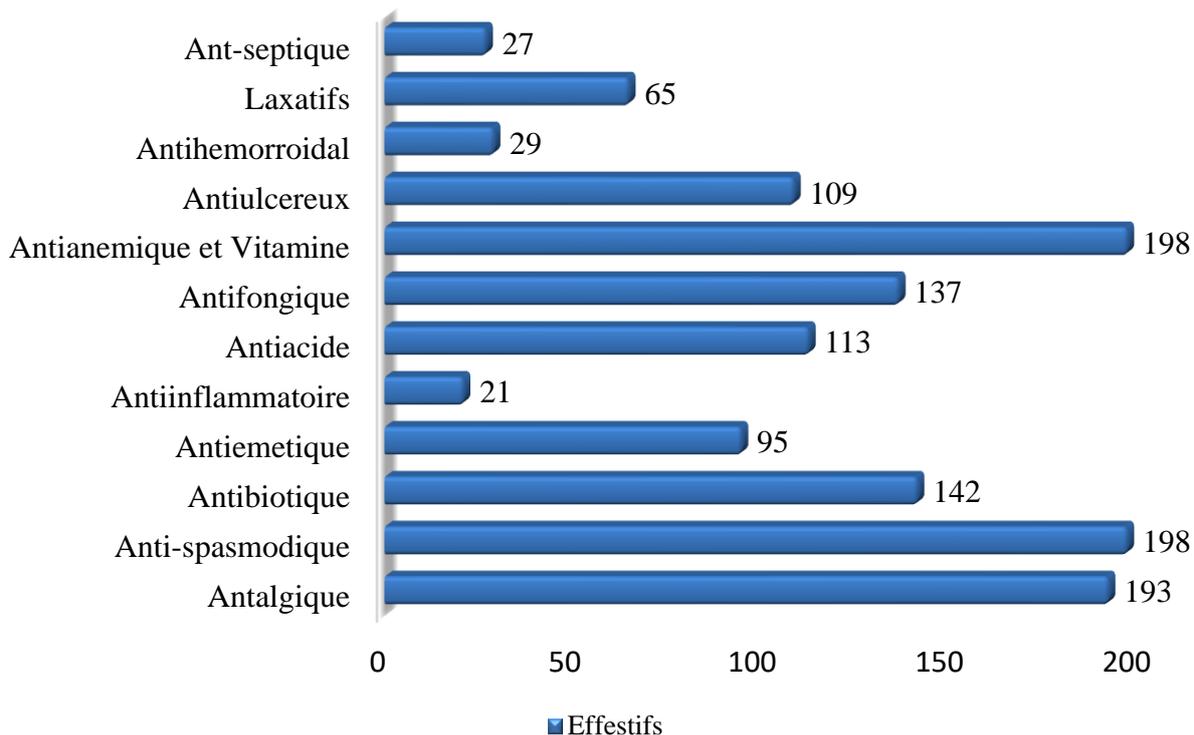
Maladie chronique	Effectif	Pourcentage
Non	189	<b>94,5</b>
Asthme	3	1,5
Diabète	2	1,0
HTA	6	3,0
Total	200	100,0

La maladie chronique plus rencontrée avant la grossesse était l'HTA (11 cas), soit 3%.



**Figure 1 :** Répartition des gestantes en fonction des symptômes ayant motivé la consultation pendant la grossesse

Toutes les gestantes avaient des maux de tête/Fièvre et des douleurs abdominales avec un taux de 100% pour chacun.



**Figure 2 :** Répartition des familles thérapeutiques prescrites pendant la grossesse

Les antianémiques et antispasmodiques étaient les plus prescrits dans 99% des cas chacun, suivis par les antalgiques 96,5%.

**Tableau VII :** Répartition des femmes enceintes selon la gestité

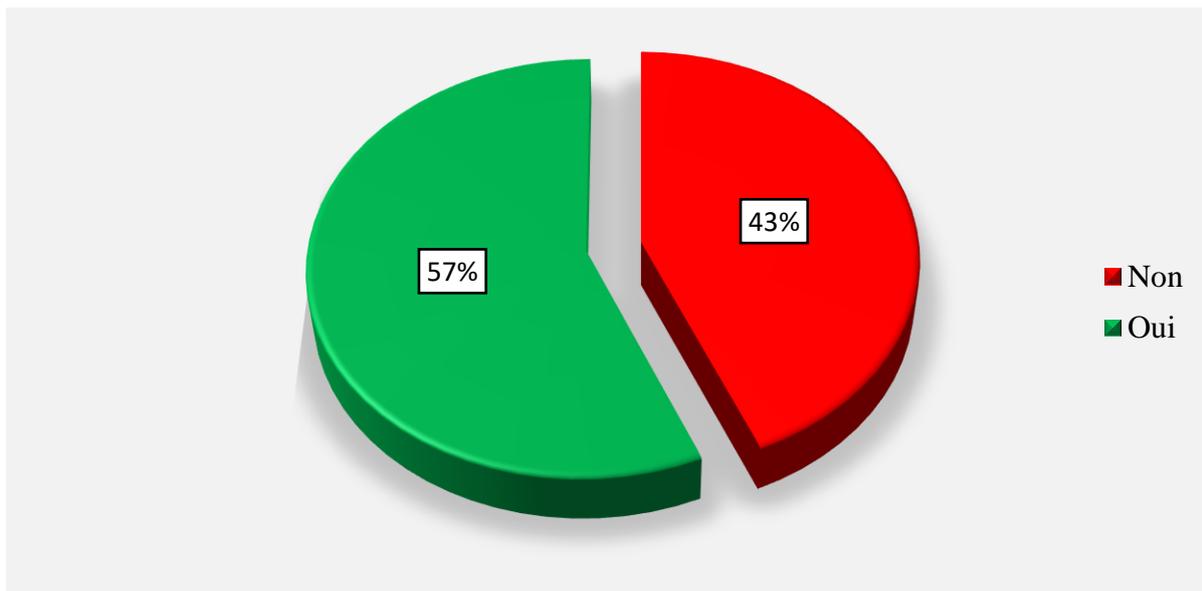
Nombre de gestité	Effectif	Pourcentage
1	48	<b>24,0</b>
2	43	21,5
3	45	22,5
4	38	19,0
5	26	13,0
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>

La plupart des femmes était à leur 1<sup>ère</sup> gestité soit 24,0%.

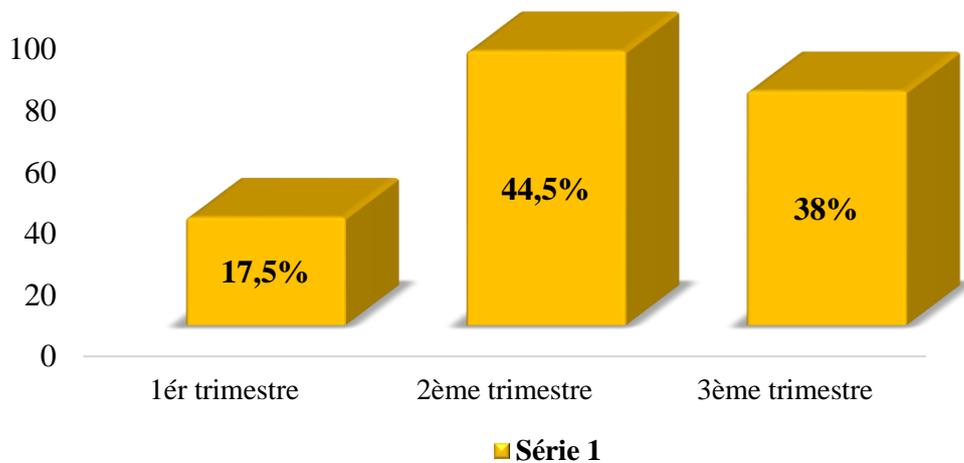
**Tableau VIII** : Répartition des femmes enceintes selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif			Total
	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre	
CPN simple	24(12%)	41( <b>20,5%</b> )	77( <b>38,5%</b> )	142(71%)
Autres	32( <b>16%</b> )	17(8,5%)	09(4,5%)	58(29%)
<b>Total</b>	<b>56(28%)</b>	<b>58(29%)</b>	<b>86(43%)</b>	<b>200(100%)</b>

Les femmes enceintes aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres étaient plus représentés pour la CPN simple 20,5% et 38,5% dans notre étude tandis que 16% au 1<sup>er</sup> trimestre ont consultées pour d'autres causes (Maux de tête, maux de ventre etc.).



**Figure 3** : Répartition des gestantes en fonction de l'automédication  
La majorité des gestantes soit 57% des cas faisait l'automédication.



**Figure 4 :** Répartition des gestantes selon l'âge de la grossesse

Le deuxième trimestre a été la période où il y eu plus de consultation, 89 gestantes soit 44,5%.

**Tableau IX :** Répartition des gestantes selon leur connaissance sur l'interdiction des médicaments pendant la grossesse

Connaissance des médicaments interdits	Effectif	Pourcentage
Oui	138	<b>69,0</b>
Non	62	31,0
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100,0</b>

Dans notre étude, 69,0% des gestantes connaissaient l'interdiction des médicaments pendant la grossesse.

**Tableau X :** Répartition des femmes enceintes selon le nombre de médicaments prescrits par ordonnance.

Nombre de médicament	Effectif	Pourcentage
1 à 3	73	36,5
4 à 6	121	<b>60,5</b>
7 et plus	6	3,0
Total	200	100

Les ordonnances comportant 4 à 6 médicaments étaient les plus représentées, 60,5% des cas.

**Tableau XI:** Répartition des femmes enceintes selon les effets indésirables liée au fer

Effets indésirables	Effectif	Pourcentage
Oui	17	8,5
Non	183	<b>91,5</b>
Total	200	100

Dans notre étude 17 femmes enceintes se plaignent sur les effets indésirables liées au fer soit 8,5%.

**Tableau XII** : Répartition des familles thérapeutiques en fonction de l'âge des grossesses

Famille thérapeutique	Age de la grossesse		
	1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>ème</sup> trimestre	3 <sup>ème</sup> trimestre
Antalgiques	33	<b>87</b>	73
Antispasmodiques	36	<b>90</b>	72
Antibiotiques	29	62	51
Antiémétiques	16	39	40
Anti-inflammatoires	5	8	8
Antiacides	23	52	38
Antifongiques	30	57	50
Antiulcéreux	23	49	37
Laxatifs	9	33	23
Antiseptiques	5	11	11
Anti-hémorroïdaires	9	11	9
Antianémiques-vitamines	36	<b>89</b>	73

Khi2=3,509 ; P= 0,49

Les antispasmodiques (90 cas), les antianémiques-vitamines (89 cas) et les antalgiques (87 cas) étaient les familles thérapeutiques les plus utilisées par les femmes enceintes pendant le deuxième trimestre. (Aucune différence significative entre les familles thérapeutiques et l'âge de la grossesse ; P= 0,49).

**Tableau XIII** : Répartition des connaissances des médicaments interdits selon la famille thérapeutique.

Famille thérapeutique	Interdits	
	Non	Oui
Antalgiques	62	<b>131</b>
Antispasmodiques	61	<b>137</b>
Antibiotiques	50	92
Antiémétiques	45	50
Anti-inflammatoires	5	16
Antiacides	22	91
Antifongiques	50	87
Antiulcéreux	23	86
Laxatifs	23	42
Antiseptiques	7	20
Anti hémorroïdaires	7	22
Antianémique- vitamines	61	<b>137</b>

$\chi^2=0,711$  ;  $P=0,248$

Les antalgiques (131 cas), les antispasmodiques et Antianémique-vitamines (137 cas chacun) étaient les classes thérapeutiques les plus connues par les femmes enceintes comme interdit, mais sans liaisons significatives.

**Tableau XIV** : Répartition de l'âge de la grossesse en fonction de nombre de médicaments prescrit.

Age de la grossesse	Nombre de médicament			Total
	1 à 3	4 à 6	7 et plus	
1 <sup>er</sup> trimestre	13	23	0	36
2 <sup>ème</sup> trimestre	<b>36</b>	<b>50</b>	4	90
3 <sup>ème</sup> trimestre	24	48	2	74
Total	73	121	6	200

$\text{Khi-2} = 3,032$  ;  $\text{ddl}=4$  ;  $p=0,553$

Sur 200 femmes enceintes enquêtées, 121 avaient 4 à 6 médicaments prescrits sur leur ordonnance. La plupart était prescrit au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (50 cas)

# DISCUSSIONS

## V. DISCUSSIONS

Nous avons rencontré des difficultés de réalisation de cette étude sur le temps imparti puisque l'élaboration du protocole et les demandes d'avis à la Direction Nationale de Santé (DNS) et au Centre de Santé de Référence (Csréf) ont pris beaucoup de temps. Également l'organisation des journées d'enquête demandait une bonne préparation préalable.

Dans cette étude, il est possible d'avoir un biais de recrutement. En effet comme dans toute étude éthiquement correcte, les patientes étaient libres de répondre aux questions de l'enquêteur ou pas.

### ★ **Âges des gestantes**

Il occupe une importante place en CPN (consultation prénatale) et permet de prévoir l'évolution d'une grossesse et ses éventuelles complications. De même, il est très important en toxicologie et pharmacologie pour le schéma et suivi thérapeutiques.

Au cours de cette étude les femmes enceintes avaient un âge moyen de 26,43 ans. Ce résultat est semblable à ceux obtenu **Sanogo [49]** qui avaient trouvé un âge moyen environ 24 ans.

### ★ **Situation matrimoniale des gestante**

La majorité des femmes enceintes est mariée **94,5 %**, tandis que les célibataires et les concubinages sont respectivement 4 et 1,5%

Ces résultats sont similaires à celui de **Sogoba [50]** qui a trouvé 90,5% de femmes mariées.

### ★ **Niveau d'instruction des gestantes**

L'instruction est un élément important pour l'acquisition de l'information et la pratique des conseils.

Selon nos résultats, le niveau d'instruction des femmes apparaît faible dans l'ensemble. Près de tiers des femmes (32%) n'ont jamais été scolarisée. Ceci

pourrait être une source d'ignorance des manifestations physiologiques de la grossesse et de la notion de médicaments tératogènes.

Par contre ce résultat est inférieur à ceux trouvés par **Sangaré** où les non-scolarisées étaient de 65% [51].

#### ★ **Profession des gestantes**

Les ménagères étaient les femmes enceintes les plus représentées (soit 69,5%) dans notre étude.

Nos résultats étaient proches à ceux obtenus par **Sanogo**, 74,6% [49].

#### ★ **Nombre de gestité**

Selon nos résultats, les primigestes et les multipares (cinq grossesses et plus) étaient les plus représentés, respectivement dans 24 et 13%. Ces deux groupes de femmes enceintes sont considérées comme étant à risque [30].

Dans tous les CSCOM concernés, on observait une prédominance des gestantes se trouvant au deuxième et troisième trimestre de grossesse respectivement 44,5 et 38%.

Ce résultat est proche à ceux trouvés par Sangaré : 2<sup>ème</sup> trimestre 41% et 3<sup>ème</sup> trimestre 38,5% [51].

#### ★ **Motifs de consultation**

La majorité des femmes au premier trimestre de grossesse ont consulté essentiellement pour des plaintes comme les maux de tête et des douleurs abdominale dans 100% des cas (avec ou sans CPN) tandis que les femmes au deuxième (20,5%) et troisième trimestre (38,5%) ont consulté surtout pour une CPN simple.

Nous avons noté une augmentation du nombre moyen de CPN avec l'âge de la grossesse. Une non-assiduité aux CPN pourrait entraîner chez les femmes enceintes un non-respect des mesures prophylactiques et un recours à l'automédication, exposant ainsi à des risques de toxicité [45].

### ★ **Qualité pharmaceutique des ordonnances médicales**

Les ordonnances comportant 4 à 6 médicaments étaient les plus représentées soit 60,5%. Ceci est en contradiction avec les principes de prescription chez la femme enceinte, qui préconisent moins de médicaments par ordonnance [16; 20].

Les prescriptions étaient dominées en général par les antianémiques-vitamines et les antispasmodique (99% pour chaque classe) et les antalgiques dans 96,5%. Par contre **Koné et coll** rapportent une prescription des antibiotiques soit 22,5% [1].

Ce résultat explique le souci des prescripteurs de prévenir la carence vitaminique et l'anémie chez les femmes enceintes [8].

Dans notre étude toutes les prescriptions ont été faites par les sages-femmes 100%, supérieures à celle trouvée par **Goita**, 65% des sages –femmes [52].

### ★ **Effets indésirables des médicaments chez les femmes enceintes**

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : les vomissements liés au fer/acide folique 8,5% supérieure à ceux trouvés par **Kaboré** 1,6% [45].

★ **Pour les tests de corrélations étudiés selon nos résultats, il y'avait aucune liaison statistique entre les paramètres suivants :**

- Age de la grossesse et le nombre de médicaments prescrit ( $p=0,553$ ),
- Connaissance des médicaments interdits et les familles thérapeutiques ( $p=0,25$ ),
- Age de la grossesse et les familles thérapeutiques ( $p= 0,49$ ).

Ces données sont semblables à celles de : **Awatef Berrah**, dans une étude sur problème de prescription médicamenteuse chez la femme enceinte : Etude pharmaco-épidémiologique dans la commune de Tébessa au Burkina Faso où  $p$  était égal à 0,62 et **Rongier E**, dans une étude sur prévalence de la consommation médicamenteuse (Médicaments prescrits et automédication) chez

la femme enceinte en fonction du trimestre de grossesse. Thèse école de sage-femme, Clermont (France) où p était égal à 0,13 et 0,22 [53, 54].

# **CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

## **VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **1. CONCLUSION**

Toute femme enceinte peut être confrontée à une prise médicamenteuse. Le risque à l'égard de l'embryon ou du fœtus ne doit pas être négligé : le rapport bénéfice/risque doit être favorable à la future maman ainsi qu'au fœtus. Après l'analyse de ces résultats, il ressort que :

- ❖ la plupart des femmes enceintes étaient non scolarisées,
- ❖ le taux d'analphabétisme est toujours élevé,
- ❖ le nombre de médicaments par certaines ordonnances ne correspondent pas à la norme,
- ❖ la majorité des gestantes font l'automédication,
- ❖ la prescription étaient dominées par les antianémiques, les antispasmodiques et les antalgiques,
- ❖ une forte mobilisation des gestantes au deuxième trimestre de la CPN,
- ❖ les prescripteurs sont toutes des sages-femmes.

La prescription est acte thérapeutique qui nécessite beaucoup précaution par rapport au respect des normes et procédures

## **2. RECOMMANDATIONS**

Il est nécessaire d'adopter des mesures et des actions de rationalisation et de sécurisation face à l'usage des médicaments chez la femme enceinte au Mali :

★ **Aux autorités compétentes de la santé :**

- Renforcer la formation de sage femmes en pathologie et en thérapie ;
- Doter les CSCOM des matériaux nécessaires aux besoins des agents de santé.

★ **Aux femmes enceintes :**

- se rendre dans une structure sanitaire pour la CPN dès les premiers signes de la grossesse;
- fréquenter le centre de santé le plus proche pour les CPN ;
- appliquer les conseils et les recommandations des sages-femmes ;
- éviter l'automédication pendant la grossesse.
- prendre tous les traitements donnés lors des CPN y compris le fer en général.

## 2. REFERENCES

1. **Koné B, Zoungrana RSP, Lompo M et Guissou IP.** Problématique des prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte : Enquête pharmaco-épidémiologique dans les CSMI de la province du Kadiogo (Burkina-Faso). Médecine d'Afrique Noire, 1996, 45(5) : 288-295.
2. **Lizotte A., Vincent MA.,** Médicament et grossesse : Sécurité ou tératogénicité ? Pharm'AS-TU LU ? 2002,5 : 1-6.  
<http://www.cssslaval.qc.ca/volumes-pdf/Medicaments-Grossesse.pdf>  
(Mai 2007). Consulté le 16-01-2018 à 15 heures.
3. **La grossesse.**  
<http://www.vidaldefamille.com/soigner/vidaldefamille-soigner.php?page=F02>  
(Juin 2007). Consulté le 17-01-2018.
4. **Panchaud A., Rothuizen LE., Buclin T.,** Attitude de prescription chez la femme enceinte Exemple de la prise en charge d'un état dépressif. Forum Med Suisse 2006,6:961-4.
5. **Garcia I.,** Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte dans le département de la Loire. Thérapie 2000, 55:605-11.
6. **Kayentao K, Kodio M, Newman RD, et al.** Comparison of intermittent preventive treatment with chemoprophylaxis for the prevention of malaria during pregnancy in Mali. J Infect Dis, 2005 ; 191(1) :109-16
7. **Tchobroutsky, Jean François O,** Prendre en charge et traiter une femme enceinte. Medsi. Paris, 1988, 388p.
8. **Milman N, Berg Holt T, Eriksen L et al.** Iron prophylaxie during pregnancy, how much iron is needed? A randomized dose-reponse study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnancy women. Acteobstetgynecolscand 2005; 84(3):238-47
9. **Thoulon JM, Puech F, Boog G.** Obstétrique. Ellipses ; 1995 ; 992p.

10. **Wechsler B et al.** Pathologie maternelles et grossesse. Medsi Mc GRAW-HILL. Paris 1988; 698p.
11. **Renate C.** Hypertension in pregnancy: Recommendation for diagnosis and treatment. European society of hypertension scientific Newsletter: update of hypertension management 2004; 5: 1-2
12. **James PR, Nelson-Piercy C.** Management of hypertension before, during and after pregnancy. Heart 2004; 90: 1499-1504
13. **Reif MC.** Managing hypertension during pregnancy. Women's Health in pregnancy care 2003 ;6 ;4 : 194-200
14. **William O, Sonia HD, Patricia SG et al.** Major congenital malformation 3 after first trimester exposure to ACE inhibitors. NEJM 2006; 354: 2443-2451
15. **Lepercq J.** Diabète gestationnel. La revue du praticien 2006 ; 56 : 891-894
16. **Girvin B.** Prescribing in pregnancy. COMPASS Therapeutic Notes on special patient population. Aout 2003. 12p
17. **Holmes BL, Harvey AE, Coull AB et al.** The teratogenicity of anticonvulsivant drug. NEJM 2001; 344, 15: 1132-1138
18. **Marrow J, Russell A, Guthrie E Et al.** Malformation risk of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the unid kingdom Epilepsy and pregnancy Register. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 193-198
19. **Hernandez- Diaz S, Werler MM, Walker MA, Mitchell AA.** Folic acid during pregnancy and the risk of birth defects. NEJM 2000; 343, 22: 1608-1614
20. **WHO Model formulary.** 2002. OMS; Genève: 477-487
21. **Ministère de la Santé.** SP/CNLS. Normes et protocoles de prise en charge du VIH/SIDA au Burkina Faso. Ouagadougou 2003: 89-92.

22. **Guyatt HL, Snow WR.** Impact of malaria during pregnancy on low Birth Weight in sud saharian Africa. *Clinical microbiology reviews* 2004; 17(4): 760-769
23. **Bouree P, Lemetayer M-F.** Malades tropicales et grossesse. Ed. Pradel. 1990.288p.
24. Ministère de la santé. Directives nationales pour la prise en charge du paludisme au Mali. PNL. OMS-MALI. Juin 2016 :13p
25. **De Tourris H, Henrion R, Dilecoure M.** Gynécologie obstétrique. Masson 1994 : 341-343.
26. **Robert-Gnansia E.** Embryopathie à cytomégalovirus. Encyclopédie orphanet.  
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-cmv.pdf>. Consulté, 22/ janvier/ 2019
27. **Genç M, Ledger JW.**Syphilis in pregnancy. *Sex. Transm.Inf* 2000, 76 : 73-79
28. Drews U. Atlas de poche d'embryologie. Flammarion. Paris. 1998. 385p
29. **Gibson P. Baby safe:** which drugs are safe during pregnancy? *Canadian journal of CME* 2003: 67-76
30. **Bernis de L.D.** La consultation prénatale; revue de littérature. Cherbourg, Décembre 1993,54p
31. **Ministère de la Santé,** de l'Action Sociale et de la Famille. Direction de la Santé de la Famille. Politiques et normes de services de santé de la reproduction; Ouagadougou ; Septembre 2000, 75p.
32. **OMS.** Bien prescrire les médicaments. Guide pratique. Programme pour les médicaments essentiels. OMS. Genève, 1997. 146p.
33. **Soulnier JL, Maurain.** Médicaments, grossesse et allaitement : aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitante. SIDEM. Paris 1987. 429p.

34. **Hilker H et al.** Medications in pregnancy: weighing the risk versus Benefit of Treatment Options. Walgreens Health Initiatives 2006; 1:26p. Http : [www.MywalygreensCE.com](http://www.MywalygreensCE.com). Consulté, 23/01/2019.
35. **Michael V, Karen B.** Drugs in pregnancy. Current Obstetrics and Gynaecology (2002);12:131-137
36. **Panchaud A, Rothuizen LE, Buclin T.** Attitude de prescription chez la femme enceinte. Forum Médical Suisse 2006 ; 6 :961-964.
37. **Evain-Brion D, Malassiné A.** Le placenta humain. Lavoisier, editor. 2010. 198 p.
38. **Académie nationale de médecine.** Le passage transplacentaire des médicaments :  
Http: [www.academie-medecine.fr/publication100036020/](http://www.academie-medecine.fr/publication100036020/). Consulté, le 24/12/2018.
39. **Pillon F, Marinier.** Guide de prescription chez la femme enceinte. 2<sup>ème</sup>Edition. VG Editions, editor. 2012. 118p.
40. **eVidal.** Médicaments et grossesse.<http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recoId=2585>  
Consulté, le 24/12/2018
41. **CRAT.** Médicaments et grossesse. 2014;2012–3.
42. Le Distilbène-conséquence de l'exposition-DES France-Réseau :  
[www.des-france.org/distilbene/consequences.php](http://www.des-france.org/distilbene/consequences.php). Consulté, le 24/12/2018
43. **Médicament et grossesse. ANSR**  
<https://www.ansr.sante.fr/dossiers/medicaments-et-grossesse>. Consulté, le 24/12/2018
44. **Abittan G; MB.** Ces cotes qui n'ont plus la cote. Québec Pharmacie.  
<http://www.professionsante.ca/files/2009/11/QPharmacie-de-la-mere-mar08pdf>. Consulté, le 22/01/2019

45. **Kabore L.** Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez les femmes enceintes à Ouagadougou. [http://www.memoireonline.com/01/12/5169/m\\_tude-du-risque-detoxicite-lie-aux-prescriptions-medicamenteuses-chez-les-femmes-enceintes-O20.html](http://www.memoireonline.com/01/12/5169/m_tude-du-risque-detoxicite-lie-aux-prescriptions-medicamenteuses-chez-les-femmes-enceintes-O20.html). Consulté, le 22/01/2019
46. **Australian Government-Department of health.** Prescribing medicine in pregnancy data base: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicine-pregnancy-database>. Consulté, le 22/01/2019
47. **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Risk factors. In: Wilkins LW, editor. Drugs in pregnancy and lactation: A reference Guide to fetal and neonatal risk 8<sup>th</sup> Revise.p.2144
48. **FDA.** Drugs in pregnancy and lactation: improved benefit risk information <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM431132.pdf>. Consulté le 23/01/2019
49. **Sanogo A.,** Qualité de soins dans la salle d'accouchement du centre de santé Communautaire de Sabalibougou III en commune V du District de Bamako. Thèse Med. Bamako 2007, 41-42p.
50. **Sogoba R.,** Evaluation de la qualité des consultations prénatales dans le centre de l'association de santé communautaire de Niamakoro (ASACONIA) en commune VI de district de Bamako. Thèse Med. Bamako 2010, 35p.
51. **Sangaré N.,** Etude de la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte au centre de santé communautaire de Bacodjicoroni de la commune V de district de Bamako. Thèse Pharmacie. Bamako 2008, 45p.
52. **Goita N.,** Evaluation de la qualité des consultations prénatales au service de gynécologique –obstétrique de centre de santé de référence de la commune V de district de Bamako. Thèse Med. Bamako 2006, N°210.

53. **Berrah W.** ; Problème de prescription médicamenteuse chez la femme enceinte: Etude pharmaco-épidémiologique dans la commune de Tébessa au Burkina Faso.

54. **Rongier E.**, Prévalence de la consommation médicamenteuse (Médicaments prescrits et automédication) chez la femme enceinte en fonction du trimestre de grossesse. Thèse école de sage-femme. Clermont 2013, 49-57p

# ANNEXES

## ANNEXES

### FICHE D'ENQUETE PATIENTES

1. Fiche n° \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Age \_\_\_\_\_

2. Niveau d'instruction

2.1. Scolarisée

- Primaire /\_\_\_/ Secondaire /\_\_\_/ Supérieur /\_\_\_/

2.2. Non scolarisée

- Alphabétisée : Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/

3. Profession

-Ménagère /\_\_\_/ -Commerçante /\_\_\_/ - Fonctionnaire/\_\_\_/ -

Etudiante/Elève/\_\_\_/

Autre à préciser /\_\_\_/

4. Situation matrimoniale

- Mariée /\_\_\_/ - Concubinage /\_\_\_/ -Célibataire /\_\_\_/

- Autre à préciser /\_\_\_/

5. Fumez-vous ? OUI/\_\_\_/ NON/\_\_\_/

Si oui, précisez le nombre de cigarettes par jour :

- en dehors de la grossesse : /\_\_\_/

- pendant votre grossesse : /\_\_\_/

6. Consommation d'alcool : Non/\_\_\_/

, si oui :

6.1 .En dehors de votre grossesse :

- jamais /\_\_\_/ -à l'occasion, lors de soirées /\_\_\_/-au moins une fois par semaine /\_\_\_/

- tous les jours/\_\_\_/

6.2. Pendant votre grossesse :

- jamais /\_\_\_/ -à l'occasion, lors de soirées /\_\_\_/-au moins une fois par semaine /\_\_\_/

- tous les jours/\_\_\_/

7. Consommez-vous de la drogue (cannabis, héroïne, cocaïne ....) ?

- en dehors de la grossesse : oui/\_\_\_/, laquelle ? ..... Non/\_\_\_/

- pendant la grossesse : oui/\_\_\_/, laquelle ? ..... Non/\_\_\_/

8. En dehors de la grossesse, souffrez-vous d'une maladie nécessitant un traitement quotidien ? (ex: asthme, épilepsie, diabète, hypo ou hyperthyroïdie, hypertension artérielle, cardiopathie, troubles veineux, autre...) oui /\_\_\_/

non/\_\_\_/

Si oui, citez la pathologie ainsi que le traitement éventuel que vous avez pour cette pathologie :

.....

9. Avez-vous un suivi (pourquoi ???A précisé)

- chez le médecin traitant : oui /\_\_\_/ non/\_\_\_/

Si oui, combien de fois par an environ ? .....

- chez le gynécologue : oui /\_\_\_/ non/\_\_\_/

Si oui, à quelle fréquence ? .....

- chez le dentiste : oui /\_\_\_/ non/\_\_\_/

Si oui, à quelle fréquence ?

.....

10. Combien de grossesses avez-vous eu ? (y compris la grossesse actuelle, fausse-couche, IVG et grossesse extra-utérine) .....

Combien de fois avez-vous accouché ? .....

11. Pendant la grossesse, qui fait votre suivi ?

- médecin traitant/\_\_\_/ -sage-femme/\_\_\_/

-gynécologue-obstétricien/\_\_\_/- pas de suivi/\_\_\_/

12. Avez-vous été hospitalisée pendant la grossesse ?

- oui/\_\_\_/- non/\_\_\_/

Si oui, pourquoi? .....

13. Durant la grossesse, quels problèmes de santé avez-vous rencontré ? Cochez le ou les problèmes rencontrés.

- nausées, vomissements/\_\_\_/-douleurs ligamentaires/\_\_\_/
- constipation/\_\_\_/ -fièvre/\_\_\_/
- brûlures d'estomac, remontées acides/\_\_\_/ - douleurs dentaires/\_\_\_/
- jambes lourdes/\_\_\_/ --hémorroïdes/\_\_\_/
- problèmes de sommeil /\_\_\_/- problèmes de peau/\_\_\_/
- infections urinaires/\_\_\_/-mycoses /\_\_\_/
- mal de dos/\_\_\_/- angoisses/\_\_\_/
- médicaments de sevrage (substituts, patch) /\_\_\_/
- autres (rhume, grippe, maux de gorge), précisez:

.....

14. Avez-vous consulté pour ces symptômes ?

-oui/\_\_\_/-non/\_\_\_/

Si oui, qui avez-vous consulté ? -médecin traitant/\_\_\_/- pharmacien /\_\_\_/

- sage-femme/\_\_\_/- famille / amis /\_\_\_/-autre, précisez :

.....

15. Avez-vous consommé des médicaments pendant votre grossesse ?

- oui /\_\_\_/-non/\_\_\_/

Si oui, entourez les médicaments consommés.

- contre des douleurs : paracétamol / doliprane / dafalgan / efferalgan

Ibuprofène / advil / nurofen / profénid / pommade voltarène

Aspirine / spafon / ou autre, précisez : .....

- contre les nausées et vomissements : métoclopramide / primperan / dompéridone / motilium / vogalène / ou autre, précisez :

.....

- contre la constipation : forlax / duphalac / suppositoire de glycérine

Ou autre, précisez : .....

- contre les jambes lourdes : daflon / Cyclo 3 / ou autre, précisez :

.....

- contre les remontées acides : gaviscon / / tagamet / azantac / mopral / oméprazole

Ou autre, précisez : .....

- contre les carences : fer / tardyferon / fumafer / magnésium / magné B6 / vitamines / ou autre, précisez : .....

- contre les problèmes de sommeil : léxomil / tranxène / atarax /témesta

Ou autre, précisez : .....

- contre les hémorroïdes : titanoreïne crème ou suppositoires

Ou autre, précisez.....

- contre une infection : antibiotiques / antiseptiques

-contre les mycoses : gynopevaryl crème et/ou ovules / éconazole crème et/ou ovule /

Ou autre, précisez : .....

- contre les problèmes de peau : crème (précisez: ..... ) / antihistaminique

- contre l'anxiété : anxiolytiques / antidépresseurs

- homéopathie/ phytothérapie/-autre, précisez : .....

16. Concernant les médicaments que vous avez entourés précédemment, les avez-vous consommés après avis d'un médecin, d'une sage-femme ou d'un pharmacien?

Oui/\_\_\_/-, le(s)quel(s) ?

.....

- non/\_\_\_/-, le(s)quel(s) ?

.....

.....

17. Concernant les prescriptions données par le professionnel suivant votre grossesse :

- les avez-vous toutes prises en totalité ?- oui /\_\_\_/- non /\_\_\_/

Si non, quelle(s) prescription(s) n'avez-vous pas pris ?

.....

- et pourquoi ? (Citez pour chaque motif coché ci-dessous le médicament concerné)

- Traitement trop long (.....)
- trop de comprimés à prendre (.....)
- vous ne savez pas avaler les comprimés  
(.....)
- vous ne croyais pas en l'efficacité du traitement  
(.....)
- traitement trop coûteux (.....)
- mauvaise tolérance du traitement (.....)
- traitement trop contraignant (.....)
- traitement dangereux pour le bébé (.....)
- autre .....

18. Pensez-vous qu'il puisse avoir des médicaments interdits pendant la grossesse ?

- oui/\_\_\_/- non /\_\_\_/

Si oui, citez des

Noms : .....

.....

19. Pensez-vous que la prise de médicament puisse avoir des conséquences sur la grossesse ou le bébé ?

- oui /\_\_\_/-non/\_\_\_/

Si oui, lesquels ?

.....  
.....  
20. Auriez-vous souhaité avoir une fiche d'information listant les médicaments interdits pendant la grossesse et l'allaitement lors de la grossesse ?

- oui / \_\_\_ / -non/ \_\_\_ /

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mes questions

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**Nom : DOUMBIA**

**Prénom : Birama**

**Titre :** Etude du risque de toxicité liée à la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte : enquête toxico-épidémiologique.

**Année de soutenance :** 2018-2019

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

**Ville de soutenance :** Bamako

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Pharmacologie, toxicologie.

### RESUME

Afin d'explorer le risque de toxicité médicamenteuse chez la femme enceinte en consultation prénatale, nous avons mené une enquête prospective, transversale dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la Commune II du District Bamako du 01 Juillet 2018 au 31 Janvier 2019. Au total 200 femmes enceintes ont été enregistrées. Selon les résultats, l'âge de consultantes variaient de 15 à 45 ans avec une moyenne de  $26,43 \pm 5$ . Les multigestes étaient les plus présentés (24%). La majorité des clientes était non scolarisée (32%). Le nombre de médicaments par ordonnance médicale variait de 1 à 7. La majorité des gestantes soit 57% des cas faisait l'automédication. Il a été noté 17 effets indésirables associés à la prise de fer. Cette étude n'a retrouvé aucun effet notoire pour la toxicité médicamenteuse. Cela certainement dû à la bonne vigilance des prescripteurs au niveau de la consultation prénatale.

**Mots-clés :** toxicité, médicamenteuses, femme enceinte, Commune II.

## SERMENT DE GALIEN

*«Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples  
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle*

*à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité*

*et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.»*

*Je le jure*

## FICHE SIGNALÉTIQUE



**Nom : DOUMBIA**

**Prénom : Birama**

**Année de soutenance : 2018-2019**

**Titre :** Etude du risque de toxicité liée à la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte : enquête toxico-épidémiologique.

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.

**Ville de soutenance :** Bamako

**Secteur d'intérêt :** Santé publique, Pharmacologie, toxicologie.

### RESUME

Afin d'explorer le risque de toxicité médicamenteuse chez la femme enceinte en consultation prénatale, nous avons mené une enquête prospective, transversale dans les formations sanitaires de 1<sup>er</sup> niveau de la Commune II du District Bamako du 01 Juillet 2018 au 31 Janvier 2019. Au total 200 femmes enceintes ont été enregistrées. Selon les résultats, l'âge de consultantes variaient de 15 à 45 ans avec une moyenne de  $26,43 \pm 5$ . Les multigestes étaient les plus présentés (24%). La majorité des clientes était non scolarisée (32%). Le nombre de médicaments par ordonnance médicale variait de 1 à 7. La majorité des gestantes soit 57% des cas faisait l'automédication. Il a été noté 17 effets indésirables associés à la prise de fer. Cette étude n'a retrouvé aucun effet notoire pour la toxicité médicamenteuse. Cela certainement dû à la bonne vigilance des prescripteurs au niveau de la consultation prénatale.

**Mots-clés :** toxicité, médicamenteuses, femme enceinte, Commune II.

