

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
Et de la Recherche Scientifique

République du MALI

**Un Peuple- Un But - Une Foi**



**FACULTE DE PHARMACIE**

**(FAPH)**

Année Universitaire 2014-2015

N°/ /

***EVALUATION DU RISQUE DE TOXICITE LIE AUX  
PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES CHEZ LA  
FEMME ENCEINTE DANS LE SERVICE DE  
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE DU CHU POINT G,  
BAMAKO-MALI***

**THESE**

**Présenté et soutenu publiquement le.../10/2015 devant la Faculté de  
Pharmacie**

**Par Ayih Céli Massé d'ALMEIDA**

**Pour obtenir le grade de DOCTEUR en PHARMACIE (diplôme d'état)**

**Jury:**

**PRESIDENT: Professeur Amadou DIALLO**

**MEMBRE DU JURY: Docteur Tioukani THERA**

**CO-DIRECTEUR DE THESE : Docteur Sanou Khô COULIBALY**

**DIRECTEUR DE THESE : Professeur Ababacar MAIGA**

## ***A DIEU***

*Aucun remerciement n'est trop grand pour Toi. A chaque étape de ma vie Tu as toujours été présent, je me sens honoré par tant de grâces à mon égard. Que ma carrière et ma vie entière soient une preuve infaillible que rien n'est impossible à celui qui croit.*

*Gloire à Toi!*

## ***Nous dédions ce travail***

### ***A mes parents Vincent et Héloïse d'ALMEIDA***

Vous êtes les artisans de ce chemin parcouru. Votre amour, votre courage et votre rigueur dans mon éducation ont fait de moi la personne que je suis devenue. Toutes vos peines et sacrifices n'ont de mesure à mes yeux. Puisse ce travail honoré et récompensé vos immenses efforts consentis à ma personne. Que le tout puissant daigne vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

*Affection profonde*

### ***A mes sœurs Célia, Claudine, et Danielle d'ALMEIDA***

Mes sœurs adorées! C'est le bout du tunnel. En ce jour mémorable pour moi et pour vous, je tiens particulièrement à vous remercier pour votre sollicitude, votre soutien sans faille et vos encouragements tout au long de ces années et plus particulièrement durant ces derniers mois. Recevez, fraternellement, ce travail en signe de ma vive reconnaissance et de mon amour.

*Profond attachement*

### ***A toutes les femmes enceintes***

*Souffrant* de complications liées à la grossesse et à l'accouchement. À toutes celles qui sont *décédées* suite à des complications liées à l'accouchement, ainsi qu'aux *orphelins* et *veufs* qu'elles ont laissés derrière elles.

*Dieu vous assiste*

### ***A mon pays adoptif le Mali***

Ta générosité sans égale, m'a permis de poursuivre ma scolarité. Ton accueil et ton hospitalité m'ont permis de m'épanouir véritablement que Dieu permette, dans cette période post crise renforcer les liens de fraternité entre tes fils et que la paix règne à jamais sur ton sol.

*Paix éternelle*

***A mes neveux et nièces Ridouane, Allegra, Manecka, Amora, Dylan et ceux à venir***

A vous qui m'apporter beaucoup de fierté et de joie, et qui êtes le reflet de l'amour de vos parents, je vous dédie ce travail. Qu'il soit pour vous un exemple d'assiduité et d'amour du travail bien fait.

*Profond attachement*

***A mon beau-frère le Dr Hervé LAWIN***

Tu es pour moi un grand frère et un modèle à suivre. Merci pour tes conseils avisés et ta contribution qui ont sans aucun doute ajoutée une valeur scientifique à ce travail. Reçois ici l'expression de ma profonde considération et de mon profond respect.

*Profonde reconnaissance*

***A la mémoire de ma tante Prisca ADANDOGO***

Certes tu n'es pas là aujourd'hui Tata pour me voir à la fin de ce long périple. Mais je garde en mémoire tous les instants passés avec toi. Que la terre te soit légère.

*Repose en Paix*

***A ma Tante Soupi Franck***

Ma seconde maman ! Merci à toi tata pour ta gentillesse, ta sollicitude et ton affection à mon égard. Que le tout puissant exauce tes vœux les plus chers et qu'il te garde.

*Profonde reconnaissance*

***A Papa Mbiapa Richard (in memoriam)***

J'aurais aimé vous connaître. J'ose, toutefois, dire que je vous connais à travers la magnifique famille que vous avez et les belles histoires de vie que tous ceux qui vous ont une fois rencontré, content. Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

*Repose en Paix*

***A mes oncles et tantes***

Votre aide, votre générosité, et votre soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Qu'il me soit permis aujourd'hui de vous assurer mon

profond amour et ma grande reconnaissance. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

*Profonde reconnaissance*

***A mes compagnons de route, Dr kamel MASSARI et Dr Alexandrine SOSSA***

Merci les amis pour toutes ces années passées ensemble, pour ces soirées de révisions infernales, nos fous rires. Tant d'instant qui resteront à jamais graver dans ma mémoire. Puisse le tout puissant exaucer vos vœux.

*Brillante carrière.*

***Aux Dr Sandrine GNONHOURI Dr Wallis DOSSEH et Yvonne Napo-Koura***

Plus que des frères vous demeurez des sœurs... Vous êtes pour moi plus que des amis. Merci pour tout ce que vous faites pour moi. Que l'Eternel entretienne ce lien qui nous unit. Plein succès à vous.

*Encore merci*

***A mes sœurs guinéennes, Stella ATAYI et Suzanne LAWSON***

Je vous dédie ce travail en témoignage mon affection et de mon attachement. Puissent nos liens se consolider et se pérenniser. J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent.

*Sincère merci*

***A Fawoaz BORY et Schérazath MALIKI***

Vous avez su me faire oublier les barrières des frontières et me faire sentir comme un frère. Je vous dédie ce document en raison de notre amitié et de notre fraternité et vous souhaite de brillantes études.

*Sincère merci*

***A mes précieuses amies Paule Ange KOFFI, Emma FRY et Nourah MAZU***

Vous êtes des personnes formidables que j'ai eu la chance de connaître. Merci pour votre présence et votre gentillesse en particulier durant ces derniers mois. Je vous souhaite avec toute mon affection et mon estime, beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

*Sincère merci*

***A MbiapaTchoumiTatianna***

Je ne peux exprimer à travers ces lignes, tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Ta patience sans égal et ton soutien inépuisable ont été indispensables à la réalisation de ce travail. Qu'il soit le fruit de ton soutien moral et de toute l'affection que tu me portes. Sois comblée de fierté.

*Tendrement*

## ***Nos remerciements iront***

### ***A tout le personnel du service de gynéco-obstétrique du POINT G***

Qui a permis et créer un cadre favorable à la réalisation de ce travail. Veuillez accepter l'expression de ma profonde gratitude.

### ***Aux Docteurs TRAORE, KANTE, SIMA, COULIBALY et Souleymane***

Chers maîtres, vous nous avez grandement inspirés au cours de notre étude. Merci pour vos conseils, vos explications, et votre accueil chaleureux. Veuillez agréer chers maîtres l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

### ***Aux sages-femmes en particulier mes tanties MATA et KADY***

Je ne saurais assez toutes vous remercier pour l'accueil et la gentillesse dont vous avez fait part durant ma collecte de données. Puisse Dieu toujours vous assister et exaucer vos vœux.

### ***A mes amis Teko KOUDOYOR, le Dr Epiphane EKLO, Roger FANGBEMI et Adama COULIBALY***

Merci pour les bons moments passés ensemble et pour, je l'espère, ceux à venir.

### ***A mes petits frères Ferdinand KOUMAKO et Nathan GOZO***

Je suis persuadé que vous serez plus tard de grands cadres Togolais et Africains. Merci pour le soutien et votre disponibilité qui ont fait de vous à mes yeux des personnes sur qui je peut toujours compter. Je vous adresse mes sincères remerciements et vous souhaite de réussir brillamment dans vos études.

### ***A maman EGI FANGBEMI KLUTSE***

Point d'ancrage de tous les étudiants sur la colline, tu nous a tous pris comme tes enfants. Merci pour ta gentillesse et toutes tes délicates attentions. Que le tout puissant te bénisse et te rende au centuple tout ce que tu as fais pour nous.

### ***Au personnel de la Pharmacie du carrefour et en particulier au Dr KODIO***

Vous m'avez permis de mettre en pratique les cours reçus à la faculté et m'initier, par la même occasion à la pratique officinale. Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude et de toute ma reconnaissance. Puisse Dieu vous combler de ces grâces.

***Au personnel de la Pharmacie NOUVELLE***

Merci pour l'ambiance à la pharmacie et vos encouragements lors de la saisie de ce document. Dieu vous garde.

***A Kady TANAPO***

Merci à toi pour ta gentillesse et surtout à ces fameuses veilles d'examen où tes repas fétiches nous assuraient de valider les premières sessions. Pussions-nous, rester amis à jamais.

***A Irène SISSAKO, Charlène NDJAMENI, Yvette NGUEYANI, Viviane FOKAM et le Dr Maldini Mbento***

Le Cameroun des grandes ambitions... Merci à vous pour ce chapitre de ma vie que vous avez su marquer par votre disponibilité et votre gentillesse. Je vous souhaite d'avoir une vie bien remplie et d'être heureux tant sur les plans privé que professionnel.

***A mes aînés et amis le Dr Eddy OUENDO, le Dr Tony ZITTI et le Dr Stéphane DEGBE***

Vous qui m'avez précédé, je vous remercie pour votre proximité, vos directives et votre esprit critique qui a permis de réaliser ce travail. Encore merci.

***A mes voisins de la cour "VODRIL" en particulier Adhémar et Désiré***

Merci pour votre aide qui a été déterminante lors du traitement des données et qui sans laquelle les choses se seraient passés d'une différente manière. Sincère merci.

***A mes camarades Awa YATTARA et Mariam KODIO***

Merci les filles pour votre amitié et votre générosité. Que le tout puissant vous assiste et vous accorde une vie de famille bien remplie et une brillante carrière professionnelle.

***A Yanick AGBODJINOUE et Fatou FAYE***

Vous êtes ma famille. Un grand frère et une grande sœur qui par leurs multiples qualités et conseils ont toujours été là pour moi, surtout, dans les moments difficiles. Que le seigneur vous bénisse et vous comble en abondance.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Je vous dis, merci !



*A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY*

*PROFESSEUR Amadou DIALLO*

- ✓ *Professeur Honoraire en Biologie animale;*
- ✓ *Ancien recteur de l'Université de Bamako;*
- ✓ *Chevalier de l'ordre national du Mali.*

Cher maître

Nous sommes très honorés de vous avoir comme Président de ce jury de thèse et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Votre modestie, vos qualités pédagogiques et vos connaissances scientifiques forcent notre respect et notre admiration.

Veillez recevoir cher maître, à travers ces mots, nos sentiments de reconnaissance et de respect.

*A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THÈSE*

***PROFESSEUR Ababacar MAIGA***

- ✓ *Professeur en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH);*
- ✓ *Responsable chargé de l'enseignement en toxicologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (F.M.P.O.S);*
- ✓ *Ancien Directeur Général Adjoint de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM);*
- ✓ *Vice Doyen de la Faculté de Pharmacie (FAPH).*

Cher maître

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger cette thèse. Malgré vos responsabilités et occupations multiples, vous nous avez accordé le temps pour la réalisation de ce travail. Nous garderons de vous l'image d'un homme de sciences rigoureux, appliqué et attaché au travail bien fait.

Veillez accepter cher maître, l'expression de notre grande admiration et notre profonde gratitude.

*A NOTRE MAÎTRE ET CO-DIRECTEUR DE THÈSE*

*DOCTEUR Sanou Khô COULIBALY*

- ✓ *Maître Assistant en Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Bamako, Mali;*
- ✓ *Titulaire d'un Doctorat en Toxicologie à la Faculté des Sciences de l'Université Ibn Tofail de Kenitra, Maroc;*
- ✓ *Docteur en Médecine.*

*Cher maître*

Nous vous remercions la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu codiriger ce travail. Vous vous y êtes grandement impliqué par vos directives, vos remarques et suggestions, mais aussi par vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.

Recevez ici cher maître notre profonde gratitude et que le tout puissant vous accorde une carrière longue et brillante

*A NOTRE MAITRE ET JUGE*

*DOCTEUR Augustin Tioukani THERA*

- ✓ *Maitre assistant en Gynécologie-Obstétrique à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS);*
- ✓ *Chef du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU POINT G;*
- ✓ *Membre de la Société Africaine de Gynéco-Obstétrique (SAGO);*

Cher maître

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce modeste travail, ceci malgré vos multiples occupations. Votre simplicité, votre éloquence et votre grande culture scientifique nous ont particulièrement marqué.

Permettez-nous, cher maître de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre respect.

# **Sommaire**

## **6. Sommaire**

Liste de l'administration de la Faculté de Pharmacie.....	i
Dédicaces et Remerciements.....	vi
Hommage aux Membres du jury.....	xiii
Liste des sigles et abréviations.....	xvi
Liste des figures.....	xviii
Liste des tableaux.....	xix
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
I.Objectifs.....	3
II. Généralités.....	4
<b>MÉTHODOLOGIE.....</b>	<b>53</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>63</b>
<b>I. Enquête chez la femme enceinte.....</b>	<b>63</b>
<b>II. Enquête chez les prescripteurs.....</b>	<b>92</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>94</b>
<b>I. Enquête chez la femme enceinte.....</b>	<b>94</b>
<b>II. Enquête chez le personnel de santé.....</b>	<b>105</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>106</b>
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>107</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>109</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>121</b>

## ***Listes des sigles et abréviations***

**SA** semaine d'aménorrhée

**IgG** Immunoglobulines G

**IgM** Immunoglobulines M

**VDRL** Veneral Disease Research Laboratory

**VIH** Virus d'Immunodéficience Humain

**OMD** Objectif du Millénaire au Développement

**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché

**HCG** Hormone Gonado-Chorionique

**CPN** Consultation prénatale

**VIH** Virus de l'Immuno déficience Humaine

**DCI** Dénomination Commune Internationale

**FDA** Food and Drug Administration

**HTA** Hypertension artérielle

**IMC** Indice de Masse Corporelle

**ATCD** Antécédents

**VAT** Vaccin Anti Tétanique

**TT** : Toxine Tétanique

**MII** Moustiquaires Imprégnées d'insecticides

**WHO** World Health Organisation

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

**FE** Femme Enceinte

**GO** Gynécologie Obstétrique

**CI** contre indiqués

**AFTN** Anomalies de Fermeture du Tube Neural

**STA** Syndrome Thoracique Aigu

**NFS** Numération Formule Sanguine

## ***Liste des figures***

**Figure 1** : schéma représentant les étapes de l'ovulation à l'implantation.

**Figure 2** : Représentation schématique de la période embryonnaire

**Figure 3** : Evolution de l'embryon puis du fœtus au cours de la grossesse

**Figure 4** : Représentation schématique du placenta vers le 4<sup>ème</sup> mois

**Figure 5** : schéma représentatif des faces maternel et fœtal du placenta

**Figure 6** : Nature du risque médicamenteux pour le futur enfant en fonction de l'âge de la grossesse

**Figure 7** : Organigramme du service de Gynécologie-obstétrique

**Figure 8** : Répartition des gestantes en fonction de la tranche d'âge

**Figure 9** : Situation matrimoniale des femmes enceintes

**Figure 10** : Pourcentage d'ordonnances reçues par les gestantes

**Figure 11** : Qualification des prescripteurs ayant réalisées les ordonnances

**Figure 12** : Connaissance des FE sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse

**Figure 13** : Nombre total de médicaments prescrits

**Figure 14** : Répartition des médicaments prescrits par forme galénique

**Figure 15** : Répartition des médicaments par voie d'administration

**Figure 16** : Classification des médicaments prescrits en familles pharmacothérapeutiques

**Figure 17** : Répartition des médicaments prescrits en fonction de l'information relative à leur utilisation

**Figure 18** : Répartition galénique des médicaments déconseillés prescrits

**Figure 19** : Répartition des médicaments déconseillés prescrits en fonction du terme de la grossesse

**Figure 20** : Répartition des effets indésirables en fonction de l'âge de la grossesse.

**Figure 21** : Tranches d'âge des prescripteurs



## ***Liste des tableaux***

**Tableau I**: Calendrier de vaccination antitétanique recommandée par l'OMS

**Tableau II** : Médicaments tératogènes et leurs malformations correspondantes

**Tableau III** : Médicaments fœto-toxiques et leurs effets les plus courants

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

**Tableau V**: Niveau d'instruction des Femmes enceintes

**Tableau VI** : Nombre de gestations par femme enceinte

**Tableau VII**: Gestité et Parité des Gestantes

**Tableau VIII** :Distribution des gestantes en fonction du Terme de la grossesse

**Tableau IX** : Nombre d'avortements spontanés

**Tableau X** : Antécédents médicaux des gestantes

**Tableau XI** : Antécédents chirurgicaux des gestantes

**Tableau XII** : Pathologies gynéco-obstétriques

**Tableau XIII** : Autres pathologies non G.O

**Tableau XIV** :Plaintes recensées chez les femmes enceintes

**Tableau XV** : Nombre de CPN réalisées par les femmes enceintes

**Tableau XVI** : Nombre de CPN en fonction de l'âge gestationnel

**Tableau XVII** : Statut vaccinal antitétanique femmes enceintes

**Tableau XVIII** : Répartition des ordonnances reçues en fonction du terme de la grossesse.

**Tableau XIX**: Effectifdes femmes antérieurement sous traitement au moment de notre enquête

**Tableau XX**: Patientes antérieurement sous traitement en fonction du terme de la grossesse.

**Tableau XXI**: Répartition de la connaissance des F.E sur l'utilisation des médicaments en fonction du terme de la grossesse

**Tableau XXII**: Récapitulatif des règles pharmaco graphiques

**Tableau XXIII**: Fréquence des médicaments prescrits

**Tableau XXIV** : Nombre de médicaments prescrits en fonction du terme de la grossesse

**Tableau XXV**: Répartition des médicaments déconseillés prescrits

**Tableau XXVI** : Interactions médicamenteuses recensées

**Tableau XXVII** : Effets indésirables de médicaments notifiés chez les femmes enceintes

**Tableau XXVIII** : Qualification des prescripteurs

# INTRODUCTION

---

## Introduction

Les traitements médicamenteux au cours de la grossesse posent de nombreux problèmes compte tenu des risques pour la femme, mais surtout pour l'embryon et le fœtus, qui constitue un compartiment pharmacocinétique supplémentaire lié à la distribution transplacentaire des médicaments. En effet les drames du *Thalidomide* et du *Distilbène*, deux médicaments largement utilisés pendant la décennie 70-80, et qui se sont révélés tératogènes sur plusieurs générations pour les fœtus exposés in utero : ont ainsi servi de jurisprudence et remis en cause la notion de barrière fœto-placentaire. Le placenta qui assure les principaux échanges physiologiques entre la mère et le fœtus permet également le passage de la plupart des médicaments administrés à la mère. La quantité de médicament atteignant le fœtus dépend non seulement des caractéristiques physico-chimiques des médicaments mais aussi des paramètres pharmacocinétiques maternels et des facteurs placentaires variables en fonction du terme de la grossesse. Les choix thérapeutiques et la prévision d'une toxicité potentielle des molécules doivent tenir compte de ces facteurs [1, 2, 3].

Les professionnels de santé et plus précisément de la gynéco-obstétrique (G.O) dont les médecins et les sages-femmes ont un rôle important dans la prévention, l'information et l'éducation liées à la consommation médicamenteuse au cours de la grossesse. Si un médicament s'avère sans répercussions toxiques pour la femme, il n'en est pas forcément de même pour l'embryon ou le fœtus en raison des périodes d'organogénèse et de faiblesse des organes de détoxification de cet organisme qui reçoit le médicament. L'effet tératogène ou fœtotoxique qu'un médicament peut exercer est fonction du stade de développement fœtal. Au-delà de cette période, une exposition à un médicament tératogène pendant l'organogénèse peut aboutir à des anomalies morphologiques majeures. Les expositions aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres peuvent, avant tout, aboutir à un risque de fœtotoxicité et ne doivent pas être négligées puisqu'elles ont été associées à des troubles fonctionnels, des anomalies morphologiques ou des perturbations de croissance. La prescription des médicaments ne doit donc en aucun cas être un acte banalisé chez la femme enceinte [3, 4].

Pourtant il apparaît que le nombre de médicaments prescrits par femme enceinte semble être élevé et comporte souvent des médicaments contre indiqués.

En France, une étude épidémiologique prospective, descriptive de la prescription médicamenteuse au cours de la grossesse, menée sur 214 femmes a montré que 90% de ces femmes ont eu au moins une prescription, avec une moyenne de 11,5 médicaments par femme [5].

Au Burkina Faso **KaboréL**, dans son étude sur la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte dans les formations sanitaires de la commune urbaine de Ouagadougou révèle que 15% des ordonnances comportaient au moins un médicament contre-indiqué au regard de l'âge de la grossesse. Il a également noté que 7% des médicaments prescrits étaient contre-indiqués, alors que pour 16 % des médicaments il n'y avait pas assez de données chez la femme enceinte. Avant lui **Zoungrana RSP** a rapporté, en 1993, que sur 700 ordonnances médicales destinées à des femmes enceintes, 172 d'entre elles soit 24,6% comportaient au moins un médicament contre-indiqué. **KrauseG et col.**, en 1999, ont également rapporté à l'occasion d'une étude sur les prescriptions en milieu rural au Burkina Faso incluant 21 femmes enceintes, des prescriptions contre-indiquées concernant 7 d'entre elles [6, 7, 8].

Le Mali est un pays, d'Afrique subsaharienne, en développement où les taux de mortalité infantile et néo-natal restent encore très élevés et préoccupants pour l'atteinte des OMD. Plus de 2400 femmes y meurent chaque année des complications de la grossesse et de l'accouchement soit un décès toutes les 3 heures. En plus du caractère embryotoxique ou fœtotoxique que peut revêtir les prescriptions, il existe le caractère onéreux qui, lui, pose de gros problèmes économiques aux familles sachant que le salaire minimum est de 30000 FCFA et le revenu mensuel moyen de 35412 FCFA [9, 10].

Au Mali, peu d'études ont été réalisées sur la prescription médicamenteuse en milieu hospitalier chez la femme enceinte. Dans une étude prospective menée sur 205 femmes enceintes dans le Centre de Santé Communautaire (CSCOM) de Bacodjicoroni, il ressort que 3 médicaments étaient donnés en moyenne à ces femmes [11].

Afin de contribuer à la proposition des solutions pour une utilisation plus rationnelle et sécurisée du médicament chez la femme enceinte au Mali, nous avons initié le présent travail avec les objectifs suivants :

# **I. Objectifs**

## **1. Objectifs général**

Etudier le risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte dans le service de gynécologie-obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire du POINT G.

## **2. Objectifs spécifiques**

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques et gynéco-obstétricales de notre population d'étude
- Identifier les motifs des consultations prénatales
- Recenser les différents médicaments prescrits compte tenu de l'âge de la grossesse
- Répertorier les probables effets indésirables des médicaments auprès des femmes enceintes
- Vérifier la prise en compte des contre-indications des médicaments prescrits chez la femme enceinte
- Etablir des fiches synthétiques pour le traitement des pathologies courantes au cours de la grossesse
- Déterminer les connaissances des agents de santé sur l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte.

## II. Généralités

### 1. Le médicament

#### 1.1. Définition

La définition légale du médicament en France, donnée par L'article L.5111.1 du Code de la santé publique, est énoncée comme suit :

*« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »[36].*

#### 1.2. Définition de quelques concepts médicamenteux

- **Principe actif** : c'est la (ou les) molécule qui a (ont) un effet thérapeutique.
- **Excipients** : ce sont des substances auxiliaires, théoriquement inertes sur le plan thérapeutique, qui permettent de présenter le principe actif sous une forme déterminée et de moduler la vitesse de sa libération en fonction du temps après administration du médicament sous cette forme.
- **Posologie** : c'est la dose usuelle du médicament. Elle dépend de la maladie, de l'âge du patient, de son poids et de certains facteurs propres : fonction rénale, fonction hépatique. Elle ne doit naturellement être en aucun cas modifiée sans un avis médical ou éventuellement celui du pharmacien.
- **Pharmacocinétique** : c'est la vitesse à laquelle la molécule active du médicament va être absorbée, transformée, puis éliminée de l'organisme. Elle conditionne la méthode de prise: orale, intraveineuse, le nombre quotidien de prises, leur horaire, la dose journalière.
- **Indication thérapeutique**: ce sont la ou les pathologies pour lesquelles le médicament est utilisé.
- **Contre-indication** : ce sont la ou les situations, où la prise du médicament peut se révéler dangereuse. Ce dernier ne doit par conséquent pas être donné. On distingue les contre-indications relatives où dans certains cas, le rapport bénéfice-risque de la prise de la molécule reste acceptable, et les contre-indications absolues où le médicament ne doit pas être pris, quel que soit le bénéfice escompté[37].
- **Spécialité pharmaceutique** :est un médicament qui a un nom commercial (qui fait l'objet d'une propriété commerciale).

- **Appellation DCI (dénomination commune internationale) :** permet d'identifier et de prescrire les médicaments en général mais surtout les produits devenus génériques. Ceci explique l'utilisation de l'appellation internationale de la molécule active, appellation reprise dans toutes les publications scientifiques. Par exemple : acide acétylsalicylique (AAS: Acide Acétyl Salicylique) pour Aspirine.
- **Substance tératogène:** le terme « tératogène » provient du grec *teras*(monstre) et *genesis*(formation). C'est donc une substance susceptible de provoquer des malformations ou des monstruosité chez l'enfant dont la mère a été traitée pendant la grossesse [38, 39].  
Dans la population générale, il existe 2 à 3% d'enfants qui naissent avec une malformation dont 5 % seraient d'origine médicamenteuse ou toxique [40].
- **Toxicité médicamenteuse :** c'est l'ensemble des manifestations toxiques consécutives à l'administration d'un médicament.
- **Risque de toxicité :** c'est un risque nocif consécutif à l'exposition d'une substance pouvant être tératogène, mutagène, ou cancérigène.
- **Effet indésirable :** c'est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique (OMS, 1972).

## 2. La consultation prénatale

### 2.1. Définition

La consultation prénatale(CPN) est un acte médical préventif permettant de dépister et de traiter d'éventuelles complications au cours de la grossesse. Elle permet aussi de prévoir la meilleure voie d'accouchement. L'identification d'éventuelles complications, l'amélioration du confort et le vécu de chaque femme enceinte imposent un suivi régulier de la grossesse[12].

Chaque jour, environ 1600 femmes meurent dans le monde des suites de complications liées à la grossesse et à l'accouchement (soit un décès par minute ce qui représente 585000 décès maternels par an). A cet effet l'organisation mondiale de la santé (OMS) et les gouvernements ont adopté la politique de la consultation prénatale (CPN) de qualité, les soins dispensés au cours de la grossesse et après l'accouchement [12].

## **2.2. Etapes de la CPN**

### **2.2.1. Etapes de la CPN recentrée**

#### **❖ Préparer la CPN**

Avant toute CPN, il est indispensable de préparer le local, l'équipement et les fournitures nécessaires. Lorsque la mise en place est effectuée, l'agent de santé accueille la femme avec respect et amabilité, la salue chaleureusement pour lui souhaiter la bienvenue et lui offrir un siège. Le prestataire ensuite se présentera à elle et lui demandera à son tour son nom[13].

#### **❖ Procéder à l'interrogatoire/enregistrement**

A cette étape, le prestataire informe la femme sur l'importance et le déroulement de la consultation (avec un ton aimable). Il recueille les informations sur l'identité de la femme, recherche les antécédents médicaux, obstétricaux et chirurgicaux. La recherche et l'enregistrement des facteurs de risques ainsi que l'histoire de la grossesse en cours sont réalisés. Enfin, le prestataire note les informations recueillies dans le carnet, le registre de consultations et les fiches opérationnelles[13].

Noter les informations recueillies dans le carnet, le registre de consultations et les fiches opérationnelles.

#### **❖ Procéder à l'examen**

##### **• L'examen général**

Le prestataire explique à la femme enceinte le déroulement de l'examen et lui demande de se déshabiller (en privé). Il l'aide à s'installer sur la table d'examen et observe l'état général (amaigrissement, œdèmes, pâleur, boiterie, losange de Michaelis).

Le prestataire doit se laver les mains et les sécher avec un linge propre et individuel, porter des gants afin d'examiner la peau (recherche de cicatrices et/ou de dermatoses), les yeux (le blanc de l'œil pour l'ictère, les conjonctives pour l'anémie, recherche d'une exophtalmie), la bouche (gingivite, langue blanchâtre, carie dentaire) sans oublier la recherche des œdèmes au visage et la palpation de la glande thyroïde (goitre).

##### **• L'examen obstétrical**

Pour se faire, il réalise la pesée de la femme (en s'assurant que la balance est bien tarée), la prise de la taille et de la tension artérielle puis suivront les examens des



seins (recherche de sécrétion ou de nodules), de la région de l'ombilic (recherche de hernie ou cicatrice de laparotomie). Il ausculte également le cœur (appréciation du rythme, recherche de souffles), et les poumons (recherche de râles).

La palpation est peu informative avant la 8<sup>ème</sup>SA rendant l'examen au spéculum indispensable. Le toucher vaginal permet d'affirmer la taille et la forme de l'utérus (conforme, bicorne) et de palper les culs-de-sac latéraux à la recherche d'une pathologie annexielle, mais aussi l'état du vagin (cloison). Il est recommandé d'examiner les membres inférieurs (recherche de varices, d'œdèmes) et de faire uriner la femme pour vider la vessie.

Prendre soin de noter les résultats de l'examen dans le carnet.

- **Les examens complémentaires**

- **A la première consultation**

- le Groupage-Rhésus,
- le test d'Emmel,
- la NFS,
- le VDRL,
- albumine/sucre dans les urines,
- le test VIH
- la sérologie WIDAL
- Recherche des ag HbS
- les IgG et IgM de la toxoplasmose et de la rubéole

Les autres examens sont demandés selon le besoin.

- **Pour les autres consultations**

Demander l'albumine/sucre dans les urines et les autres examens complémentaires.

## ❖ Prescription des soins préventifs

- Vaccination de la femme contre le tétanos

**Tableau I:** Calendrier de vaccination antitétanique recommandée par l’OMS

Dose de TT	Doses	Période d’administration	Niveau de protection(%)	Durée de la protection
TT1	0,5 ml	Aupremier contact	0	Aucune
TT2	0,5 ml	Au moins 4 semaines après TT1	80	3ans
TT3	0,5 ml	Au moins 6mois après TT2	95	5ans
TT4	0,5 ml	Au moins 1an après TT3	99	10ans
TT5	0,5 ml	Au moins 1an après TT4	99	30ans

TT : Toxine Tétanique

- Prescription de la sulfadoxinePyriméthamine (SP)
- Prescription du fer et de l’acide folique

L’acide folique ou vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble qui ne peut être synthétisée par l’organisme et doit donc être apportée par l’alimentation ou par une supplémentation. On le trouve principalement dans les légumes verts, les agrumes, les légumineuses, et le foie. Toutefois, une alimentation même équilibrée n’est pas suffisante pour apporter les apports journaliers conseillés de 400 µg/jour. Au cours de la grossesse, il joue un rôle primordial dans la croissance des tissus maternels et fœtaux ainsi que dans la prévention des anomalies du tube neural[14, 15].

L’acide folique est essentiel dans le développement embryonnaire et fœtal car il intervient dans la synthèse des acides nucléiques et dans le processus de division cellulaire. Une carence précoce en acide folique augmente le risque d’anomalies de fermeture du tube neural (AFTN). Une carence plus tardive est associée à une augmentation de l’incidence des avortements spontanés, des accouchements prématurés, des retards de croissance intra utérin et des petits poids de naissance.

Chaque année les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) affectent environ 250000 grossesses dans le monde[14, 16, 17].

Les AFTN résultent d'un défaut de fermeture du tube neural qui survient entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire. Il s'agit d'un moment durant lequel beaucoup de femmes ne suspectent pas qu'elles sont enceintes, d'autant plus qu'environ 50 % des grossesses ne sont pas planifiées. Les formes les plus fréquentes d'AFTN sont *le Spina-bifida* (50 %) et *l'anencéphalie* (40 %). L'*anencéphalie* est incompatible avec la vie. Bien que plusieurs enfants atteints de *Spina-bifida* survivent, ils sont susceptibles de présenter des déficiences permanentes graves, tant sur le plan médical (des séquelles neurologiques, paralysie, déformation des membres) que psychosocial (difficultés d'apprentissage) [15, 18, 19].

L'évolution des grossesses sous acide folique n'a pas été marquée de problème obstétrical particulier : aucun effet indésirable n'a été mis en évidence quant à l'incidence des grossesses extra-utérines, des morts fœtales in utéro et de la morbidité maternelle et fœtale. Les études au long cours sont rassurantes : une réalisée sur une centaine d'enfants âgés de 7 ans au moins, dont la mère avait pris de l'acide folique au cours de la grossesse n'a montré aucune différence portant sur la santé, le développement, l'audition, ou la vision comparativement à la population générale. Une autre étude a rapporté le suivi d'une cohorte de plus de 3700 enfants jusqu'à l'âge de 11 mois en moyenne : aucune différence en terme de croissance ou de développement n'est apparue entre les enfants exposés in utéro et les enfants témoins [20, 21].

Dans la population à bas risque de formation d'AFTN, il est recommandé de prescrire à titre systématique 0,4mg/j d'acide folique lors de tout projet de grossesse ou à défaut lors de la découverte de la grossesse. Pour un couple, le risque de récurrence après un enfant atteint d'AFTN, est de 3%. Plusieurs études ont porté sur la prévention des récurrences d'une AFTN. Celle qui a eu l'impact le plus significatif est une étude multinationale menée par le *Medical Research Council (MRC)* qui regroupait plus de 1800 femmes ayant eu comme antécédent une grossesse avec un enfant atteint d'une AFTN. Les résultats montrent que la prise de 4 mg d'acide folique (seul ou dans un ensemble vitaminique) avant et durant les 6 premières semaines de grossesse réduit de 72 % le risque relatif de récurrence d'une AFTN. D'autres études réalisées par la suite ont toutes confirmé ce résultat. De ce fait, le ministère français de la santé recommande la prescription systématique d'une dose journalière de 5 mg d'acide folique en cas d'antécédents de naissance avec une anomalie du tube neural [22, 23, 24, 25]

Par rapport aux femmes épileptiques sous traitement antiépileptique, elles présentent un risque accru de donner naissance à un enfant avec une malformation. Ce risque augmente avec le nombre et la dose d'antiépileptiques. Lorsqu'elles envisagent une grossesse, la réduction du risque d'AFTN passe par plusieurs mesures : recherche de la posologie minimale efficace des médicaments antiépileptiques avec si possible une monothérapie en évitant *l'acide valproïque*; supplémentation en *acide folique* à

des doses variant de 0,4 mg à 4 mg par jour et quand l'acide valproïque est maintenu, la dose d'acide folique recommandé est de 5 mg par jour. Il n'y a pas à ce jour de données pour affirmer un intérêt formel à prescrire de l'acide folique dans ce type de population mais par analogie, on peut recommander le même type de traitement préventif qu'aux femmes avec antécédents malformatifs. Certains auteurs recommandent également une supplémentation de 5 mg pour les femmes diabétiques, épileptiques, obèses et /ou traitées par des médicaments agissant sur le métabolisme des Folate tels que le Méthotrexate, le Triméthoprime[19,22,25,26,27].

- **Mesures hygiéno-diététiques**

Le prestataire donnera des conseils sur l'hygiène alimentaire (œufs, lait, poissons, viande, les feuilles vertes...), l'hygiène de vie (repos, dormir sous moustiquaire imprégnée d'insecticide, éviter les excitants).

Donner à la femme séropositive toutes les informations sur les risques et les avantages des différentes options d'alimentation et ensuite soutenir son choix[28].

- ❖ **Prescription du traitement curatif**(si nécessaire)

Le prestataire expliquera à la femme la prise des médicaments prescrits.

Il prépare un plan pour l'accouchement avec la femme/famille en identifiant un prestataire compétent et le lieu de l'accouchement, clarifier les conditions de transport même en cas d'urgence et prévoit les ressources financières nécessaires pour l'accouchement et la prise en charge des situations d'urgence.

Il identifiera la personne qui doit prendre la décision de recours aux soins et informera de la nécessité de recourir tôt aux soins adéquats (notion de retard). Il identifiera les donneurs de sang, les accompagnateurs, les personnes de soutien lors de l'accouchement et les articles nécessaires pour l'accouchement (mère et nouveau-né).

Il renseignera la femme sur

- les signes du travail (maux de ventre et de dos, contractions régulières douloureuses, glaire striée de sang bouchon muqueux),
- les signes de danger (métrorragies, respiration difficile, fièvre, douleurs abdominales graves, céphalées, vision trouble, vertiges, acouphènes, convulsions, pertes de conscience),
- les douleurs de l'accouchement avant la 37<sup>ème</sup> semaine notamment les contractions utérines régulières progressivement douloureuses, douleurs dans la région lombaire rayonnant du fond de l'utérus pertes ensanglantées et rupture prématurée des membranes (pertes liquidiennes).

### ❖ **Donner le prochain rendez-vous**

L'agent de santé expliquera à la femme que la fréquence des visites est de 4 au moins en raison d'une au 1<sup>er</sup> trimestre, une autre au 2<sup>ème</sup> trimestre et les deux dernières au 3<sup>ème</sup> trimestre dont une au 9<sup>ème</sup> mois. Il insistera sur l'importance du respect de la date de rendez-vous et la nécessité de revenir au besoin avec le carnet de grossesse.

Il remerciera la femme après l'avoir raccompagnée.

### ❖ **La consultation prénatale de suivi**

Elle a pour objectif de rechercher les signes de danger (symptômes et signes de maladies, identifier une présentation vicieuse, les problèmes et changements depuis la dernière consultation), de sensibiliser la femme sur les mesures préventives et de prendre en charge les pathologies et complications (vomissements gravidiques fièvre HTA les métrorragies, l'anémie Menace d'accouchement prématuré).

## **2.3. Intérêt**

L'information délivrée par les professionnels de la santé, le plus tôt possible à l'occasion des consultations prénatales, a une incidence positive sur le déroulement de la grossesse et sur la santé de l'enfant à venir.

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 des taux de mortalité maternelle et infantile. 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 [6,13].

Aussi a-t-on démontré 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 ces objectifs, la CPN comprend 4 composantes qui sont :

- L'identification des femmes dont les pathologies préexistantes représentent un danger pour la grossesse (hypertension chronique, diabète, malnutrition, etc.)
- L'identification des femmes dont la condition constitue un risque pour la grossesse (âge, histoire obstétricale, etc.)
- La détection précoce et le traitement des pathologies à même de mettre en danger la grossesse (pré-éclampsie, anémie, infection urinaire, etc.)
- La sensibilisation des femmes enceintes et de leur famille aux conditions sanitaires pouvant mettre la grossesse en danger (tabac, alcool, infections sexuellement transmises, etc.).

L'OMS recommande au moins **4 visites prénatales** à intervalles réguliers tout au long de la grossesse[29].

#### - La première CPN

De loin la plus importante, car elle permet avant tout de confirmer la grossesse, de la dater et de dépister les facteurs de risques liés à la grossesse.

Quelles est la date de vos dernières règles ? Avez-vous fait un test de grossesse ? Telles seront les premières questions posées à la future maman. Suivront ensuite l'examen clinique complet de la femme avec une prise de la tension artérielle, la pesée, l'auscultation, la palpation des seins et le toucher vaginal pour vérifier l'état du col de l'utérus et sa taille.

Dater la grossesse consiste à établir, avec une faible marge d'erreur, le jour de la conception et prévoir celui de l'accouchement.

Dépister les facteurs de risques consiste à identifier certains facteurs tels que nausées, douleurs récentes, maladies chroniques, antécédents médicaux et chirurgicaux, grossesse gémellaire, incompatibilité sanguine, naissances prématurées, IVG, etc. Ici le professionnels'informera également sur la profession, le nombre d'enfants ainsi que les conditions de vie et de travail. En somme tout ce qui pourrait favoriser un accouchement prématuré.

D'autres examens complémentaires seront donnés au sortir de cette 1<sup>ère</sup> CPN :

- Le dosage des  $\beta$  HCG permet de quantifier les hormones de la grossesse et de la confirmer ;
- Le dosage de l'Albumine réalisé par un prélèvement d'urine sert à dépister l'hypertension artérielle ;
- L'analyse de sang renseigne sur le groupe sanguin, ainsi seront demandé le groupe rhésus et la NFS ;

- Des dépistages obligatoires tels que celui de la Rubéole et de la Toxoplasmose, le VDRL le test d'Emmel la recherche de l'antigène de l'hépatite virale B ainsi que celui du VIH.

#### **- La deuxième CPN**

Elle a pour but le suivi de l'évolution de la grossesse tout en considérant les résultats des différents examens préalablement demandé lors de la première CPN. Au cours de cette consultation le traitement des affections et plaintes émises par la femme enceinte seront traitées. Aussi seront réalisées, la vaccination (si nécessaire) ainsi que la prophylaxie anti palustre sans oublier la supplémentation martiale.

#### **- La troisième CPN**

Son objectif est de poursuivre le suivi et l'évolution de la grossesse, prévenir les pathologies de la grossesse, faire une évaluation psychosociale, informer et répondre aux questions des femmes enceintes. Il sera également question de réaliser la vaccination (si nécessaire) mais aussi la prophylaxie anti palustre et la supplémentation martiale

#### **- La quatrième 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.

### **3. La grossesse**

#### **3.1. Définition**

La grossesse est le processus physiologique au cours duquel la progéniture vivante d'une femme, ou d'un autre mammifère femelle, se développe dans son corps depuis la conception jusqu'à ce qu'elle puisse survivre hors du corps de la mère. Une femme en état de grossesse est dite enceinte ou gravide[30].

Elle commence avec la fécondation et se termine par l'accouchement. La durée normale de la grossesse est calculée à partir du premier jour des dernières règles. Elle est de 283 jours soit 40 semaines  $\frac{1}{2}$  d'aménorrhées, 10 mois lunaires ou encore 9 mois du calendrier. Cependant, cette valeur n'est qu'une moyenne et les écarts vont de 266 à 293 jours. L'unité de mesure la plus utilisée actuellement est la *semaine* et lorsqu'on parle d'âge gestationnel on s'exprime en semaines d'aménorrhées(SA) révolues.

## **3.2. Embryogénèse et développement de l'œuf**

### **3.2.1. De l'ovulation a l'implantation de l'œuf**

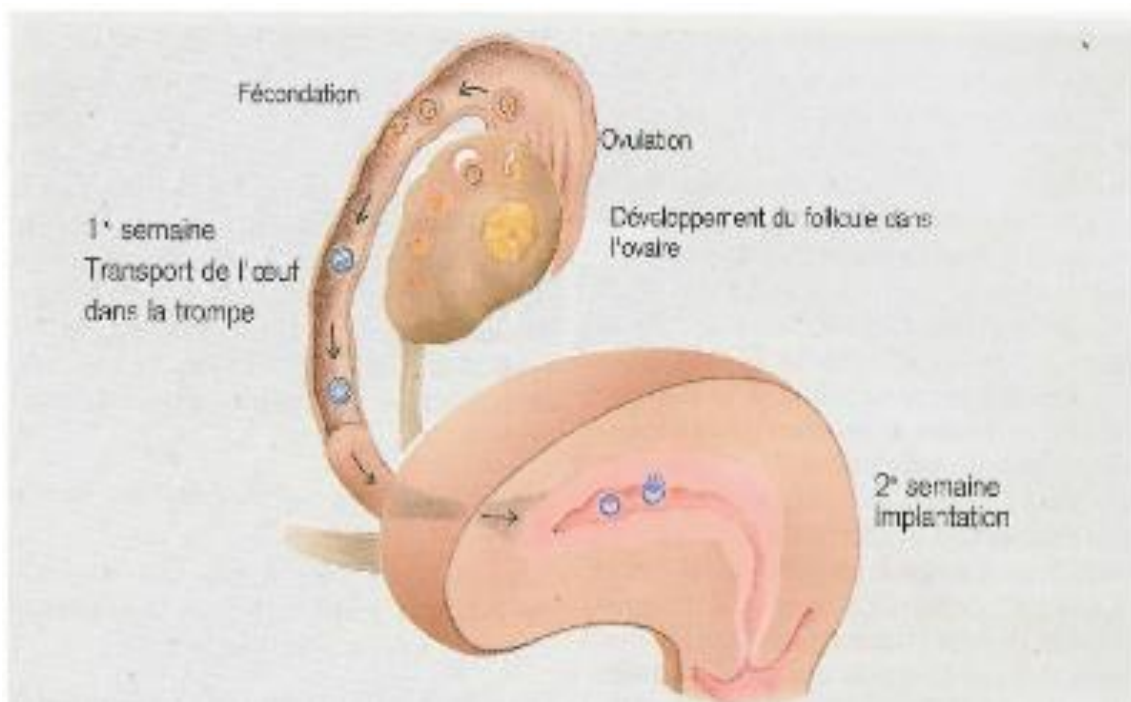
L'ovulation est la mise en liberté d'un ovule qui au terme d'un processus de maturation folliculaire, se sépare de l'ovaire. L'ovule pondu à la surface de l'ovaire est aspiré par les franges du pavillon tubulaire et pénètre dans la trompe.

Lors de la fécondation, les spermatozoïdes pénètrent dans les voies génitales lors de l'éjaculation. Le sperme est projeté dans le cul-de-sac postérieur du vagin et sur le col de l'utérus. La mobilité des spermatozoïdes est accrue par le milieu acide du vagin. Ils traversent le milieu alcalin du col et remontent les voies génitales pour atteindre la portion externe des trompes. En traversant la partie proximale de la trompe, les spermatozoïdes acquièrent leur pouvoir fécondant (capacitation) qui leur permet de pénétrer dans l'ovule. Dans l'ampoule d'une des deux trompes de Fallope, la fécondation est réalisée par la pénétration d'un spermatozoïde dans l'ovule, puis par la fusion des éléments nucléaires et cytoplasmiques des deux gamètes qui donne un œuf diploïde, et déclenche le développement.

Successeur de la fécondation, la *migration* consiste en la progression de l'ovule fécondé dans la lumière de la trompe jusqu'à son implantation dans l'utérus. Elle est assurée par les mouvements péristaltiques de la trompe. La migration tubaire dure environ 3 à 4 jours.

L'implantation ou nidation se fait à la fin de la première semaine après la fécondation. C'est la fixation de l'œuf dans la muqueuse de la cavité utérine. Elle a lieu normalement sur la partie supérieure de l'utérus ou fond utérin. Il y aura alors dissociation de l'embryon et des annexes fœtales.





**Figure1** : Schéma représentant les étapes de l'ovulation à l'implantation.

**Source** :Atlas de poche d'embryologie (Flammarion. Paris. 1998)

### **2.2.2.La période embryonnaire**

Elle commence à partir de la quatrième semaine et se poursuit jusqu'à la huitième semaine du stade de développement. A la fin de la troisième semaine du développement, les feuillets embryonnaires fondamentaux sont en place et la différenciation ultérieure des tissus et organes va pouvoir commencer :

- L'ectoblaste donne naissance au système nerveux, à l'épiderme ;
- L'endoblaste fournit le revêtement épithélial du tube digestif, de l'appareil respiratoire et de la vessie. Il est à l'origine des glandes ;
- Le mésoblaste donne naissance aux muscles, aux os et cartilages, au système cardio-vasculaire, aux appareils rénal et génital.

Le développement embryonnaire : à un mois de conception ou 4 à 6 SA, ou 28 jours d'âge réel, l'embryon mesure 4mm. A deux mois de grossesse, huit semaines du développement ou 10 SA (56 jours d'âge réel) l'embryon mesure 33mm.

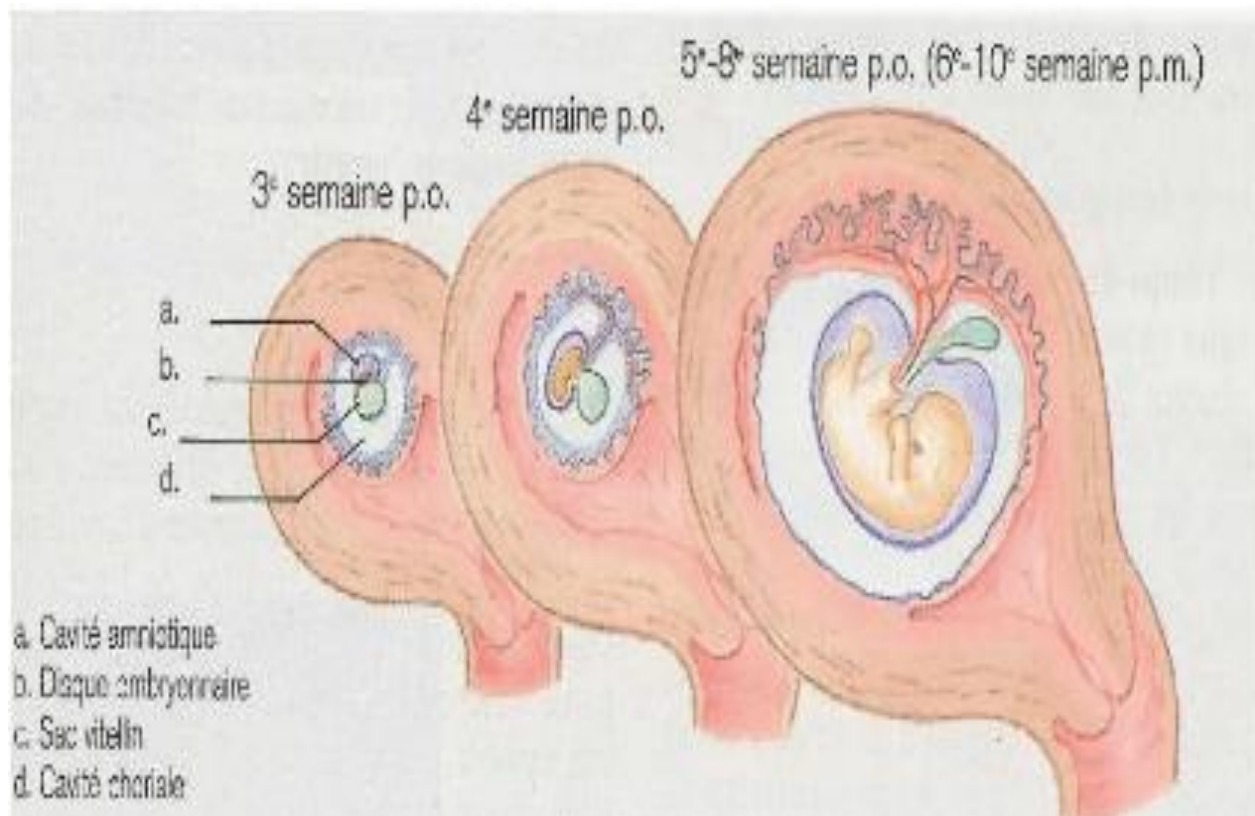
### **2.2.3. L'anatomie embryonnaire**

Elle regroupe le système nerveux central, l'appareil cardio-respiratoire l'appareil digestif et l'appareil urinaire ; sans oublier les annexes de l'embryon tel que l'amnios, le liquide amniotique le trophoblaste et le cordon.

- **Le système nerveux central** ou **tube neural** apparaît vers le 23 jour ou 6<sup>ème</sup> SA. L'extrémité céphalique prend forme et le squelette rachidien se met en place au cours de la 8<sup>ème</sup> SA.
- Les premiers battements cardiaques apparaissent à la 5<sup>ème</sup> SA, suivi de l'arbre bronchique à la 8<sup>ème</sup> SA puis à la » 9<sup>ème</sup> SA les quatre cavités cardiaques sont différenciées.
- **L'appareil digestif** se constitue dès la 7<sup>SA</sup> avec les formations du foie et de l'estomac. L'intestin primitif moyen formera l'intestin grêle et le colon droit et s'accroît très rapidement en longueur et fait hernie dans le cordon entre la 8<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> SA. L'anse primitive quant à elle réintégrera entièrement la cavité abdominale à 12 SA. La déglutition apparaît vers la 12<sup>ème</sup> SA.
- **L'appareil urinaire** constitué des reins commencent à se différencier à la 7<sup>ème</sup> SA et la production d'urine autour de la 13<sup>ème</sup> SA.

Les annexes de l'embryon se composent

- du **trophoblaste** qui forme un sac épais de quelques mm après 7 SA et tapisse toute la cavité utérine. Le futur placenta se développera au niveau de sa zone basale.
- du **cordon** qui est en place à 6 SA. Il est formé par les villosités trophoblastiques contenant un réseau vasculaire relié à l'embryon. Ultérieurement le cordon s'allonge et commence à se spiraler. Son insertion sur la paroi correspond normalement à la zone d'implantation du futur placenta.



**Figure 2** : Représentation schématique de la période embryonnaire.

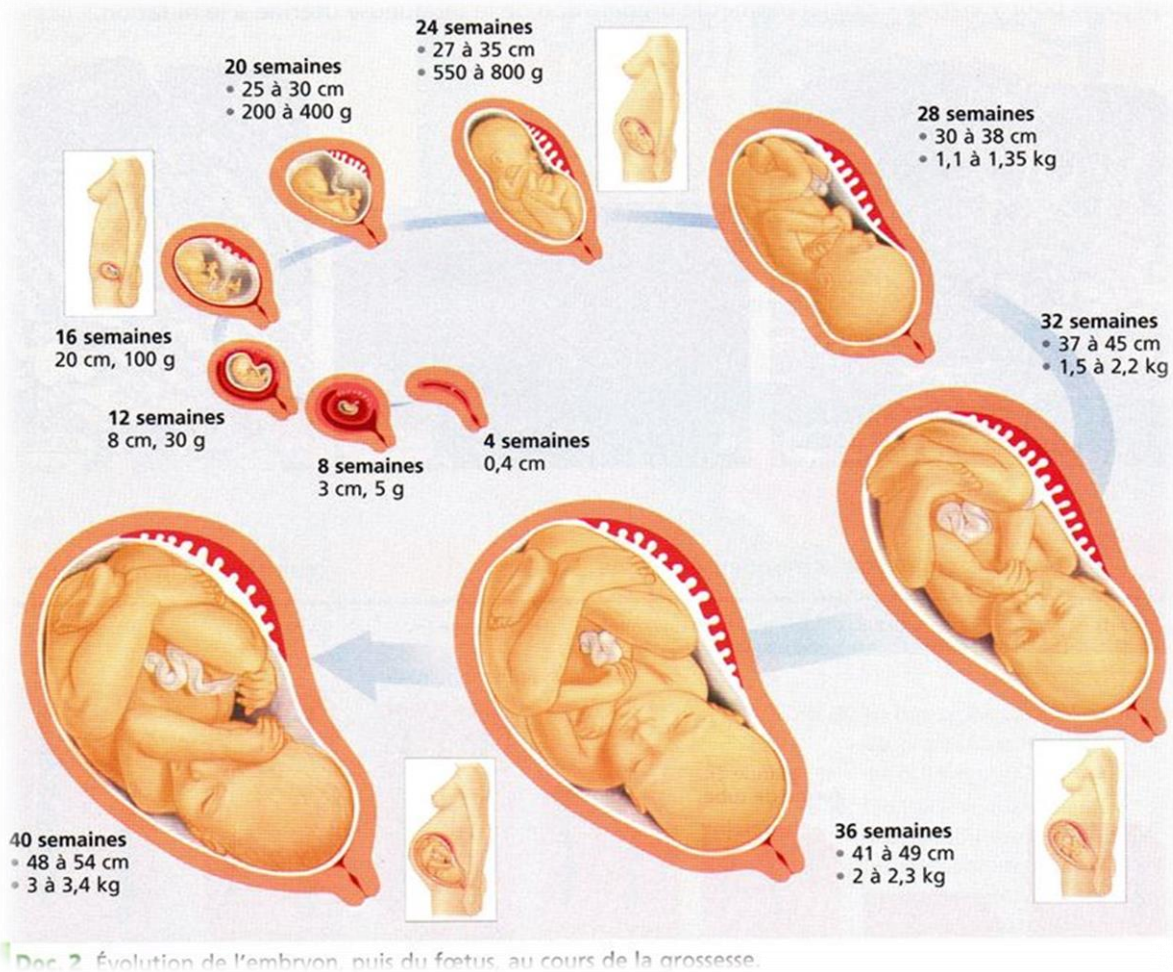
**Source** : Atlas de poche d'embryologie (Flammarion. Paris. 1998)

## 2.3. LE FŒTUS

### 2.3.1. La période fœtale

La période fœtale commence au troisième mois de la grossesse (ou 10 SA) et se termine à la fin de la vie intra-utérine. Elle est caractérisée par la maturation des tissus organes et par une croissance rapide du corps. La croissance en longueur est particulièrement importante du 3<sup>ème</sup> au 5<sup>ème</sup> mois (environ 5cm/mois), tandis que la prise de poids se fait surtout au cours des deux derniers mois de la grossesse (environ 700g par mois).

Entre la 16<sup>ème</sup> et la 21<sup>ème</sup> SA, la mère peut percevoir les mouvements fœtaux. Le vernix caseosa est un revêtement gras qui protège le fœtus à partir de 19 SA. Les phanères (cheveux et ongles) ainsi que le lanugo, fin duvet qui recouvre le fœtus apparaissent à ce même stade. La maturation pulmonaire n'est acquise qu'à partir de la 32SA.



**Figure 3** : Evolution de l'embryon puis du fœtus au cours de la grossesse.

**Source** : Wikipédia, l'encyclopédie libre.

## 2.3.2. Les ANNEXES FCETALES

### 2.3.2.1 Le Placenta

A terme, le placenta a un aspect discoïdal d'environ 20cm de diamètre et de 35 mm d'épaisseur. Son poids à terme est, en moyenne de 500 à 600g. Ce qui correspondrait au 1/6<sup>ème</sup> du poids fœtal.

Il présente :

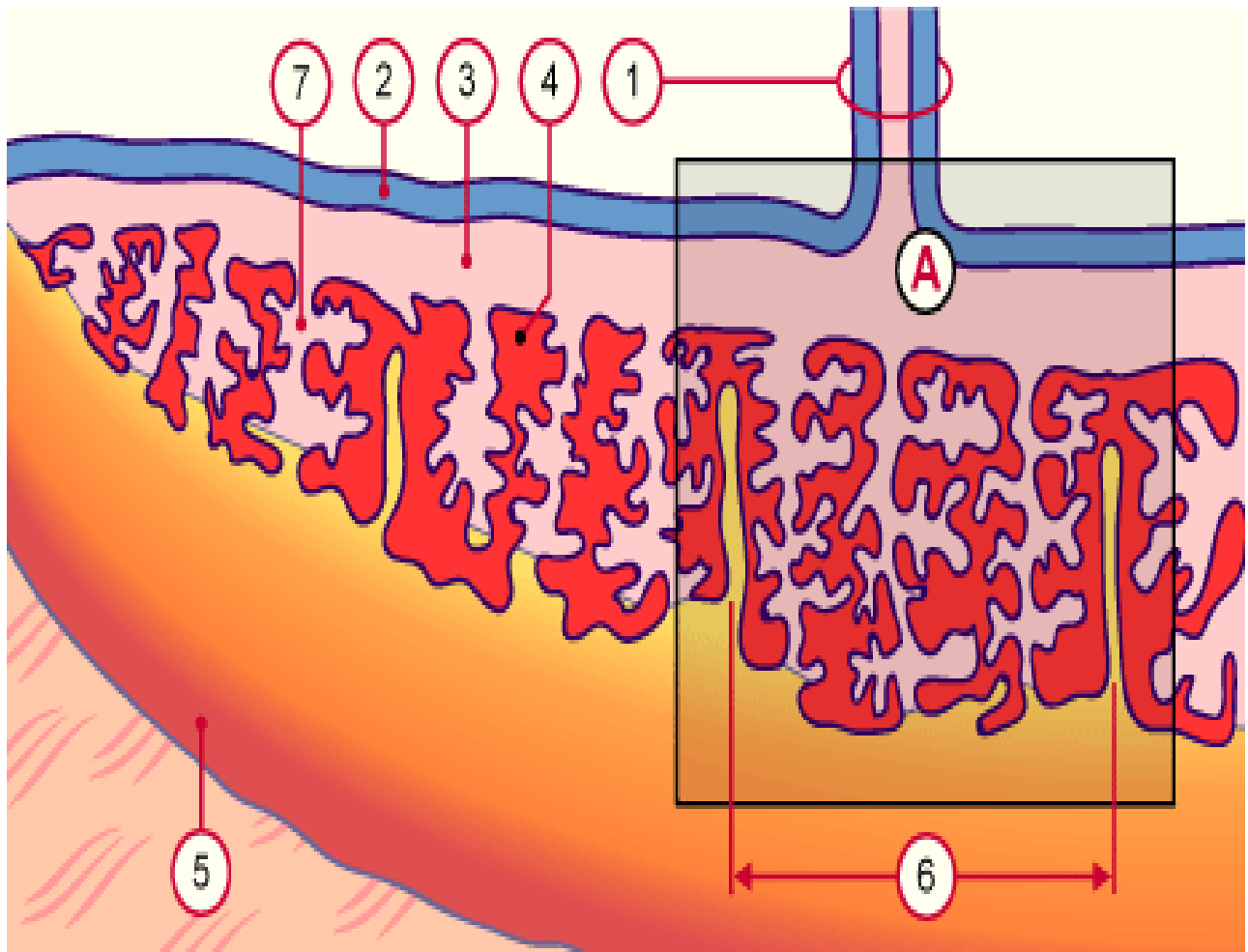
- une **face fœtale** ou **plaque choriale** sur laquelle s'insère le cordon ombilical et cheminent les vaisseaux issus du cordon ;
- une **face utérine** ou **plaque basale** charnue et couverte de villosités formant des cotylédons.

Deux membranes entourent le placenta :

- L'**amnios** est une membrane mince, transparente, très résistante qui tapisse la face interne du placenta. Elle est en contact avec la cavité amniotique ;
- Le **chorion** qui est une membrane fibreuse et transparente, très résistante qui adhère à la plaque basale. C'est la membrane externe.

Ces deux membranes que sont Amnios et Chorion forment une poche contenant le fœtus baignant dans le liquide amniotique.

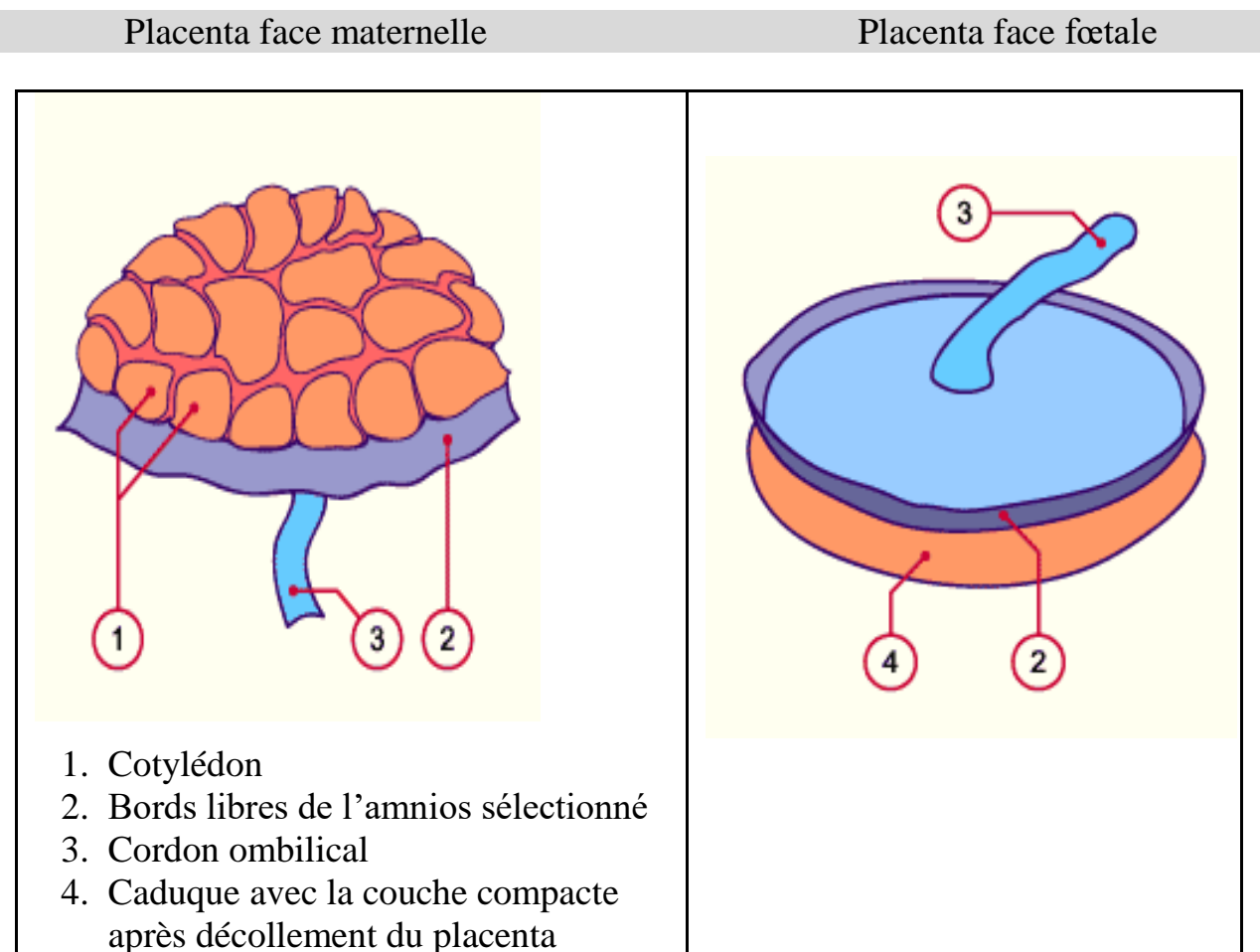
Le placenta permet les échanges entre la mère et le fœtus. Il assure la nutrition fœtale et les échanges gazeux. Il a une activité métabolique et endocrine qui permet l'équilibre hormonal de la grossesse. Il protège contre les agressions bactériennes et toxiques et régit le passage de certaines substances médicamenteuses.



1. cordon ombilical
2. Amnios
3. Plaque chorale
4. Chambre intervillieuse (sang maternel)
5. Plaque basale
6. Cotylédon
7. Villosités

**Figure4:** Représentation schématique du placenta vers le 4<sup>ème</sup> mois

**Source :** Embryologie, Le Placenta. Cours PCEM1 2004.



**Figure5** : schéma représentatif des faces maternel et foetal du placenta.

**Source** :Embryologie, Le Placenta. Cours PCEM1 2004.

### 2.3.2.2. Le cordon ombilical

Il est formé d'un axe conjonctif, la *gelée de Warton*, parcouru de vaisseaux ombilicaux et entouré d'une gaine amniotique. Les vaisseaux comprennent la veine ombilicale et les deux artères ombilicales. A terme la longueur du cordon est d'environ 50 cm et son diamètre de 1,5 cm.

Du coté foetal le cordon s'insère à l'ombilic et du coté placentaire, l'insertion se fait sur la face foetale du placenta.

### 2.3.2.3. Le liquide amniotique

C'est un liquide clair et transparent, blanchâtre vers la fin de la grossesse. A terme son volume avoisine 500ml. Son origine est mixte,

- Essentiellement, foetale;il provient des sécrétions rénales et, au dernier trimestre de la grossesse des sécrétions pulmonaires ;

- Amniotique ; il serait sécrété par l'annios ;
- Maternel ; par transsudation de liquide à travers les membranes placentaires (annios et chorion)

Pendant la grossesse, le liquide amniotique assure l'hydratation du fœtus et lui apporte quotidiennement une certaine quantité d'eau et de sels minéraux. Il permet le développement du fœtus et ses déplacements. Il facilite l'accommodation de la présentation et réalise l'isolement thermique du fœtus. Il le protège contre les traumatismes extérieurs, contre les compressions du cordon ombilical, contre les infections (la cavité amniotique étant close et imperméable aux germes exogènes). Sa résorption se fait par la déglutition du fœtus, le passage à travers le cordon et la peau. Il est entièrement renouvelé toutes les 3 heures [31, 32, 33, 34, 35].

## **4. Médicaments et Grossesse**

### **4.1. Pharmacocinétique chez la femme enceinte**

Les modifications physiologiques et métaboliques dues à la gestation vont avoir des répercussions sur la pharmacocinétique et, éventuellement, la pharmacodynamie des médicaments. L'étude de ces modifications tient également compte de la présence d'un compartiment pharmacocinétique supplémentaire constitué par le fœtus et ses annexes (liquide amniotique et placenta).

#### **4.1.1. Résorption**

- **Résorption gastro-intestinale**

Le temps de vidange gastrique et le temps de transit intestinal sont souvent majorés de 30 à 50 % chez la femme enceinte. Ceci est en rapport avec la forte concentration plasmatique en progestérone qui réduit la motilité et le péristaltisme intestinaux. La sécrétion gastrique acide est abaissée de 40 % de même que l'activité peptique, alors que la sécrétion du mucus est favorisée. Par ailleurs, le flux sanguin gastro-intestinal est augmenté. L'augmentation du pH gastrique modifie l'ionisation des médicaments. Les médicaments "bases faibles" seront non ionisés, donc mieux résorbés. La résorption gastro-intestinale des médicaments apparaît ainsi variable chez la femme enceinte [41].

Par exemple, la résorption des médicaments comme *lariboflavine*, *l'hydrochlorothiazide*, *l'aspironolactone*, *la carbamazépine* est augmentée alors que celle de *l'érythromycine*, et *du phénobarbital* est diminuée [41].

- **Résorption intramusculaire**

Elle dépend des flux sanguins régionaux et de la perfusion des tissus périphériques. Chez la femme enceinte ces flux sanguins sont augmentés en raison



d'une vasodilatation générale et de la diminution des résistances périphériques. Cependant en fin de grossesse, le flux sanguin peut être nettement ralenti au niveau des membres inférieurs par la présence d'œdèmes[41].

- **Résorption pulmonaire**

Le volume respiratoire par minute et la ventilation sont augmentés au cours de la grossesse. La vitesse d'équilibration des gaz et des substances solubles dans les liquides alvéolaires est accélérée. Les particules des aérosols médicamenteux pénètrent rapidement à travers l'arbre respiratoire jusqu'aux alvéoles, améliorant ainsi la résorption des médicaments administrés par cette voie. Le débit sanguin pulmonaire est majoré de 30 %. Ainsi, l'éthanol, le chloroforme et l'halothane par inhalation pulmonaire atteindront très vite des concentrations tissulaires élevées[41].

- **Autres niveaux de résorption**

L'augmentation des débits sanguins régionaux favorise la résorption des médicaments au niveau cutané et muqueux. La résorption au niveau de la muqueuse vaginale devient plus importante [41].

#### **4.1.2. Distribution des médicaments**

- **Chez la mère**

La grossesse s'accompagne d'une modification des paramètres hémodynamiques, de la quantité de protéines plasmatiques et du volume liquidien [41, 42, 43].

Les modifications hémodynamiques sont marquées par une perturbation des débits sanguins. Ce qui pourrait changer la cinétique de distribution des médicaments dans l'organisme. Le débit cardiaque et le débit rénal surtout au cours du premier trimestre, augmentent d'environ 50 %. Le débit de perfusion de l'utérus augmente progressivement tandis que le débit hépatique n'est pas modifié[41, 42, 43].

La modification qualitative et quantitative des protéines plasmatiques affecte la liaison des médicaments aux protéines. La concentration plasmatique de l'albumine baisse progressivement au cours de la grossesse de 5 à 10 g par litre. La concentration plasmatique des  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$  lipoprotéines s'élèvent en fin de grossesse alors que celle des  $\alpha_1$  glycoprotéines (auxquelles se lient des substances basiques) diminue pendant la grossesse. Ainsi, la liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est perturbée chez la femme enceinte. La fraction libre plasmatique est en général plus importante, entraînant une augmentation de la diffusion tissulaire, une majoration du métabolisme et/ou de l'excrétion du médicament [41].

Enfin, la grossesse s'accompagne de modifications des volumes liquidiens. Le volume plasmatique augmente de presque 50 %, celui des globules rouges de 18%. Ceci entraîne une dilution des globules rouges et une diminution relative de la concentration en hémoglobine.

L'expansion des espaces liquidiens au cours de la grossesse modifie la distribution des médicaments hydrosolubles en particulier. La composition corporelle se modifie; les graisses s'accumulent principalement sous forme de dépôts sous-cutanés. La surcharge lipidique est de 3 à 4 kg et peut atteindre 10 kg en fin de grossesse. L'accumulation des graisses explique l'augmentation du volume de distribution des substances liposolubles et la rémanence de médicaments anesthésiques en période post anesthésique.

- **Transfert placentaire des médicaments**

Le passage transplacentaire des médicaments s'effectue suivant des mécanismes de transport actif ou de diffusion passive. Les propriétés physico-chimiques des médicaments, en particulier le pKa, la liposolubilité et le poids moléculaire ainsi que le pH du milieu jouent un rôle déterminant dans ce processus. Les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 600 Daltons, traversent plus rapidement. La liposolubilité devient le facteur déterminant en cas de poids moléculaire limite. Plusieurs études montrent que de très nombreux médicaments sont capables de traverser la barrière placentaire. Plusieurs facteurs influencent le transfert placentaire des médicaments [3,41, 44].

Ce sont notamment:

- **l'âge de la grossesse** : la vitalité fœtale, la diminution de l'épaisseur de la membrane placentaire et la surface d'échange augmentent constamment jusqu'au terme de la grossesse ;
- **la liaison aux protéines plasmatiques** : la fraction libre du médicament est seule diffusible ;
- **les débits sanguins maternels et fœtaux** ;
- **le pH du milieu** : il existe en effet un gradient de pH entre les circulations maternelle et fœtale si bien que les médicaments bases faibles ont un transfert favorisé vers le fœtus.

- **Distribution dans l'unité fœto placentaire**

Le liquide amniotique représente un compartiment variable au cours de la grossesse. Les médicaments et leurs métabolites parviennent dans le liquide amniotique

- soit par un transport direct à travers l'amnios et le chorion, la peau et les muqueuses fœtales en début de grossesse ;
- soit par l'intermédiaire de l'urine fœtale en fin de grossesse.

Le liquide amniotique constitue donc un compartiment profond dans lequel les médicaments parviennent avec un retard considérable, et où ils peuvent s'accumuler lentement.

La distribution des médicaments dans l'unité fœto-placentaire peut être influencée par le rapport Albumine fœtale/Albumine maternelle qui s'élève progressivement avec l'âge gestationnel et l'hémodynamique fœto-placentaire.

La distribution des médicaments au niveau des tissus fœtaux est le plus souvent sélective et dépend de la nature des organes fœtaux concernés [41].

#### **4.1.3. Biotransformation des médicaments**

- **Métabolisme maternel**

L'activité métabolique hépatique est augmentée pendant la grossesse. La fraction de médicament offerte en métabolisme hépatique dépend de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques, du débit sanguin hépatique et de la clairance hépatique intrinsèque. Les hormones sont en général des inhibiteurs compétitifs de certaines oxydases microsomales. La progestérone semble stimuler l'activité des microsomes hépatiques. Elle induit le métabolisme de la *phénytoïne*, de l'*acide valproïque* et de la *carbamazépine*. Les œstrogènes favorisent la rétention biliaire intra hépatique et prolongent le temps de séjour dans l'organisme de certains produits comme la rifampicine [34].

- **Métabolisme placentaire**

Seules certaines formes de cytochrome P450 existent au niveau placentaire. Des réactions d'acétylation et de glycyconjugaion ont été mises en évidences dans le placenta. Mais en général les médicaments y sont faiblement bio transformés[41].

- **Métabolisme fœtal**

Le foie fœtal contient un très grand nombre d'enzymes mais qui sont souvent immatures. L'activité enzymatique est estimée à 2% de celle de l'adulte. Le métabolisme extra hépatique est très faible. La biotransformation par le foie fœtal a peu de répercussions sur les concentrations plasmatiques maternelles. Cependant, il est à craindre une accumulation de métabolites actifs ou de produits toxiques qui seraient à l'origine d'effets tératogènes [41].

#### **4.1.4. Excrétion rénale**

Le débit sanguin rénal s'élève tout au long de la grossesse et double à la 26<sup>ème</sup> SA. La filtration glomérulaire passe de 100 à 170 ml/min. La clairance de la créatinine s'élève de 50 %. La sécrétion tubulaire n'est pas modifiée. L'élimination rénale des médicaments est donc très augmentée chez la future mère, d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines plasmatiques et l'expansion liquidienne sont en faveur d'une excrétion rénale accrue [41].

Les capacités d'excrétion rénale du fœtus sont faibles et l'élimination est pratiquement dépendante de la mère.

### **4.2. Iatrogénies médicamenteuses chez la femme enceinte**

#### **4.2.1. Risques pour la mère**

Les modifications pharmacocinétiques induites par la grossesse peuvent entraîner une baisse des concentrations sanguines de certains médicaments. On peut ainsi assister au déséquilibre d'un traitement médicamenteux préalablement instauré chez la mère. Ce déséquilibre, s'il aboutit à une reprise de la maladie de fond, peut être préjudiciable à la mère, et par voie de conséquence pour le futur enfant [45].

#### **4.2.2. Risques pour le futur enfant**

Le risque de toxicité médicamenteuse encouru par le futur enfant dépend de la période de la grossesse correspondant à l'exposition.

##### **- Période préimplantatoire J0-J12**

C'est une période pendant laquelle l'œuf, encore formé de cellules indifférenciées et multipotentes, a peu d'échanges avec l'organisme maternel ; on parle de la «loi du tout ou rien» qui se traduit par une absence d'effets toxiques pour l'œuf ou au contraire une fausse couche très précoce pouvant passer inaperçue [46, 47, 48].

##### **- Période embryonnaire J13-J60**

C'est la période d'organogenèse. La mise en place des organes se déroule selon un calendrier très précis. C'est la période où le risque tératogène médicamenteux est plus élevé. L'embryon est exposé à des malformations qui surviennent par des mécanismes dits généraux ou particuliers [49].

Les mécanismes généraux peuvent impliquer :

- Une action au niveau des cellules fœtales (actions sur l'ADN, l'ARN messager, les ribosomes et le système enzymatique) ;

- Une action chez la mère par modification du métabolisme (glycémie, cholestérolémie, etc.) ;
- Une action directe sur l'embryon par accumulation de métabolite toxique. Les mécanismes particuliers font intervenir des facteurs pouvant favoriser la survenue de tératogénèse médicamenteuse parmi lesquels nous pouvons retenir :
  - ✚ Les facteurs génétiques dont le rôle tératogène a été mis en évidence chez l'animal.
  - ✚ Les facteurs maternels :
    - L'âge : le risque est plus élevé chez les femmes d'âge inférieur à 16ans ou supérieur à 35 ans ;
    - l'état nutritionnel ;
    - le stress ;
    - les maladies (diabète, épilepsie, HTA, etc.).

#### - Période fœtale (J 61- Fin)

C'est une période de maturation et de croissance des organes en place. Les effets délétères d'une exposition médicamenteuse ne seront pas forcément visibles à la naissance mais pourront être révélés plus tardivement. Les anomalies qui vont résulter d'une exposition à un agent tératogène à cette période seront plus fonctionnelles qu'anatomiques [46, 47, 48, 49].

Les manifestations des atteintes sont fonction du système affecté :

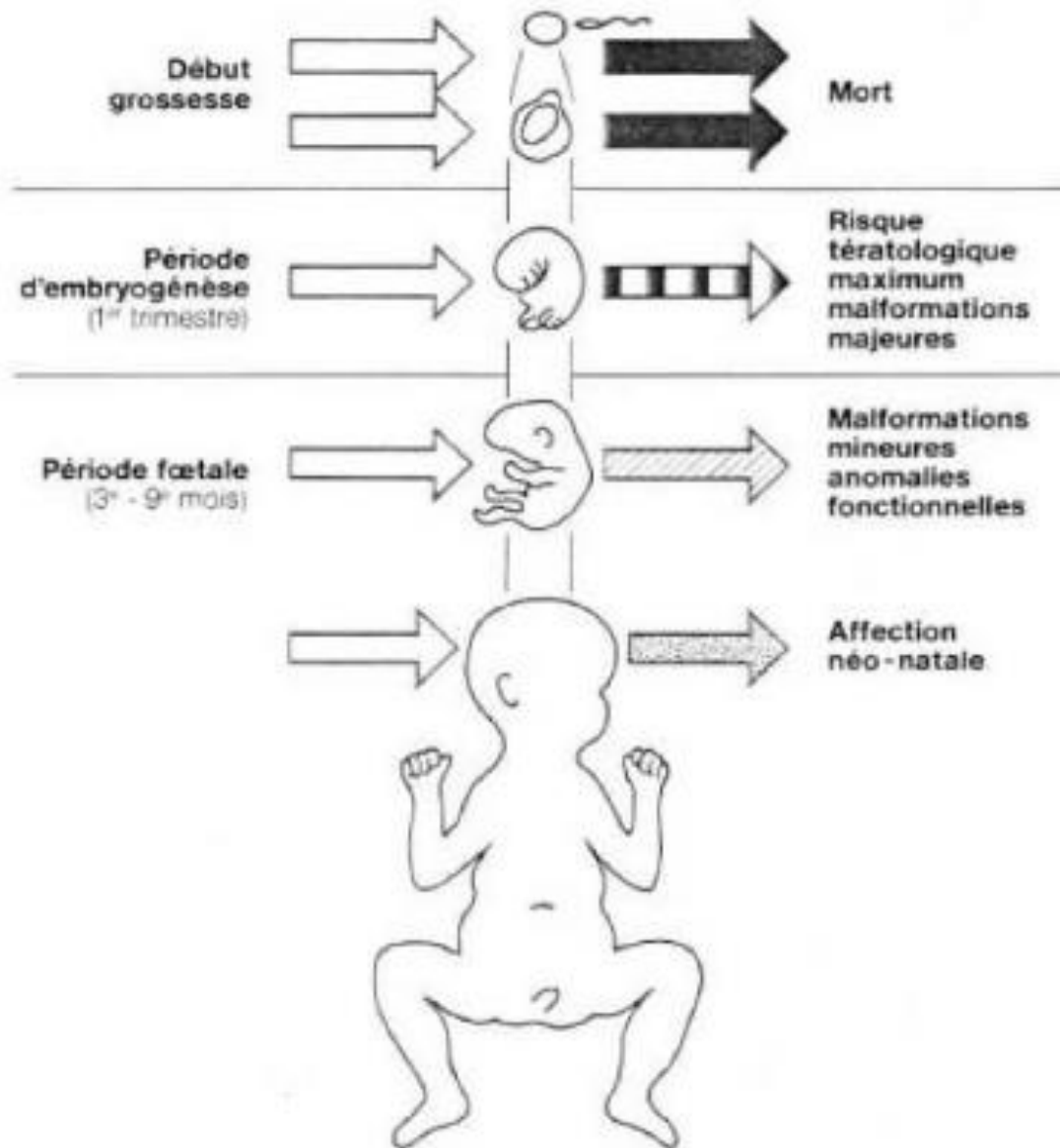
- **Système nerveux central** : syndrome gris (chloramphénicol), syndrome de sevrage (benzodiazépines), convulsions (théophylline, isoniazide), retard de développement (antiépileptiques) ;
- **Système cardiovasculaire** : fermeture prématurée du canal artériel (AINS), hémorragies néonatales (barbituriques, anticoagulants oraux), bradycardie (bêtabloquants) tachycardie (bêtastimulants);
- **Système endocrinien**: hypothyroïdie (lithium, iode);
- **Squelette** : retard de développement (cyclines);
- **Organes de sens** : ototoxicité (aminosides).

#### - Période périnatale

Les effets observés sont dus à la rupture de l'unité materno-placento-fœtale au moment de l'accouchement et à l'immaturité du système enzymatique du nouveau-né[46, 47, 48]. On peut observer:

- une *toxicité néonatale* par accumulation : hypotonie, sédation, troubles de la succion avec les benzodiazépines ;

- un syndrome de sevrage à la naissance après exposition prolongée aux benzodiazépines et aux opiacés entre autres.



**Figure 6** : Nature du risque médicamenteux pour le futur enfant en fonction de l'âge de la grossesse.

**Source** :ENNEZAT PV. 2005

### **4.3. Quelques règles de prescription chez la femme enceinte**

Les règles de prescription chez la femme enceinte ou en âge de procréer sont à respecter. En effet il faut garder à l'esprit que la période à risque maximal d'encours de grossesse se situe entre le 13<sup>ème</sup> et le 56<sup>ème</sup> jour de grossesse, période au cours de laquelle la grossesse peut encore être ignorée. Il est donc indispensable de raisonner en terme de « femme susceptible d'être enceinte ». Cela permettra de protéger une grossesse en cours ou même une grossesse qui débuterait pendant le traitement. Ainsi il serait de mise de choisir des médicaments d'utilisation possible ou envisageable pendant la grossesse et d'éviter les médicaments récents sur lesquels il n'y a pas beaucoup de renseignements pendant la grossesse [50].

Pour prescrire des médicaments à la femme enceinte, il faut :

- ne jamais arrêter brutalement un traitement chronique et ne pas hésiter à demander l'avis d'un spécialiste.
- tenir compte de la gravité de la pathologie et du terme (risque de malformation au 1<sup>er</sup> Trimestre et risque fœtotoxique au 2<sup>ème</sup> et au 3<sup>ème</sup> Trimestre).
- choisir un médicament qui a fait la preuve de son efficacité dans la pathologie à traiter.
- préférer le médicament le mieux évalué pendant la grossesse et présentant le meilleur rapport bénéfice /risque pour le couple mère/enfant ;
- privilégier une monothérapie et un médicament à demi-vie courte [2, 50].

Cela impose bien sûr que les professionnels sachent où trouver les informations nécessaires à une bonne prescription. Ces informations peuvent être trouvées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) figurant dans le dictionnaire Vidal. Même si les informations sont souvent peu informatives en termes d'évaluation du risque leur non-respect peut engager la responsabilité du prescripteur [50].

## **5. Pathologies et troubles fonctionnels au cours de la Grossesse**

### **5.1. Troubles fonctionnels au cours de la grossesse**

#### **5.1.1. Troubles fonctionnels majeurs**

##### **- 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 un 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 [51].

#### **- 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 [51].

### **5.1.2. 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 *métoclopramide*.

#### **- 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 le carbonate de magnésium peut être prescrit.

#### **- La constipation**

Elle est banale, sans gravité. Elle justifie l'instauration d'une alimentation riche en résidus. Les laxatifs doivent être évités.

#### **- Les crampes du mollet**

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



## 5.2. Pathologies générales non infectieuses et grossesse

### 5.2.1. 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 ethyposidérémique* 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 [52].

L'acide folique quant à lui sera administré à raison de 15 à 20 mg par jour [45, 53].

### 5.2.2. 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 fœto-maternelle, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement [54].

L'hypertension pendant la grossesse n'est pas une entité singulière. Elle peut en effet présenter les variantes suivantes [45, 54, 55, 56] :

#### - **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 (méthyldopa, clonidine) 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 (sartans) posent de sérieux problèmes surtout à partir du deuxième trimestre [57].

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 risquent des complications à type d'hématome rétro-placentaire, d'éclampsie et de coagulation intra vasculaire disséminée.

Le traitement médicamenteux de la toxémie gravidique fait appel à des antihypertenseurs centraux comme la 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 une HTA chronique, antérieure à la grossesse [57].

### **5.2.3. 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 fœtale 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.
- 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[55].

La prise en charge du diabète gestationnel est multidisciplinaire. Le suivi se fait par un médecin spécialiste en diabétologie et un professionnel obstétrical.

Les moyens thérapeutiques utilisables sont les mesures hygiéno-diététiques, l'activité physique, l'insulinothérapie ou l'utilisation d'antidiabétiques oraux. Les antidiabétiques oraux actuels sont contre-indiqués au cours de la grossesse [45, 58].

### **5.2.4. 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 [59].

Les principaux anticonvulsivants (*barbituriques, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium*) sont responsables d'un syndrome anticonvulsivant chez le fœtus. Des malformations plus graves incluent le *Spina-bifida* et des cardiopathies congénitales.

Chez les enfants de mères épileptiques traitées par le *valproate de sodium* et la *carbamazépine* on a observé une augmentation de la prévalence des AFTN [59, 60, 61].

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

Enfin, 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 [59, 60].

### **5.2.5. Asthme**

Une femme enceinte sur 100 serait asthmatique. Cette affection peut se révéler ou s'aggraver au cours de la grossesse. Au contraire, une régression de la bronchoconstriction est quelquefois observée. Le taux de mortalité fœtale et périnatale est anormalement élevé

Dans la descendance des mères asthmatiques mal contrôlées. En outre, les enfants sont souvent de poids faible et prématurés. Le score d'Apgar peut être abaissé.

L'asthme n'est pas un facteur tératogène prédisposant, en dehors des périodes d'alcalose et d'hypoxémie. Il convient de ne pas interrompre un traitement antiasthmatique justifié chez une femme enceinte [49, 59, 62].

Le traitement antiasthmatique pose peu de problèmes. Les médicaments prescrits avant la conception peuvent être poursuivis, en gardant cependant à l'esprit que :

- les corticoïdes par voie générale sont les médicaments les moins sécurisants ;
- les  $\beta$ stimulants perturbent le déroulement de la grossesse.

### **5.2.6. La Drépanocytose**

La grossesse est une situation à haut risque pour la femme drépanocytaire et pour son fœtus. Le diagnostic et la prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs ont permis une nette amélioration de l'espérance de vie (SS: 45 ans, SC: 60 ans) et de la qualité de vie. La grossesse n'est désormais plus déconseillée [63, 64].

Dans les pays en développement, le taux de mortalité maternelle et foetale reste cependant encore très élevé. Même si les futures mères sont correctement prises en charge, la grossesse reste une situation à haut risque pour la mère et le fœtus. La prise en charge doit être pluridisciplinaire et associer obstétriciens, médecins spécialisés dans la drépanocytose, des hématologues, des spécialistes d'organes, anesthésistes, réanimateurs, et sages-femmes[65].

La drépanocytose peut aggraver la grossesse, mais cette dernière peut aussi aggraver la maladie. Les complications drépanocytaires sont favorisées par la grossesse [66, 67].

Certaines complications sont fréquentes

#### - **Les complications douloureuses**

La drépanocytaire connaît sa maladie car elle arrive le plus souvent en ayant déjà fait son diagnostic. Dans certains pays où la prise en charge pré-conceptionnelle n'est pas organisée, la douleur est le plus souvent le motif de consultation. Les crises douloureuses sont plus fréquentes en fin de grossesse. Elles sont souvent osseuses mais peuvent être articulaires (arthralgie), abdominales, et être prises à tort pour une douleur obstétricale. Elles sont dues à une obstruction vasculaire et des thromboses de petits vaisseaux. Quand elles sont bas situées, il faut absolument rechercher une *ostéonécrose de la tête fémorale*[66].

#### - **L'anémie**

Il s'agit d'une anémie chronique, généralement bien tolérée, qui s'aggrave avec la grossesse avec l'augmentation de la masse sanguine mais aussi avec une carence martiale ou en acide folique.

L'anémie chez la drépanocytaire est généralement normocytaire. Une microcytose devrait faire rechercher une carence martiale ou une association à une autre hémoglobinopathie de type alpha-thalassémie. L'anémie est souvent aggravée par des crises hémolytiques d'origine infectieuse.

#### - **Les infections**

En effet, la diminution des défenses immunitaires de ces patientes associée à l'anémie chronique et à l'état de grossesse les rend très vulnérables. Il faut traquer les

infections, qui ne sont pas toujours symptomatiques et sont souvent le point de départ d'autres complications. Il s'agit le plus souvent d'infections urogénitales (infections vaginales, pyélonéphrites) à l'origine d'accouchements prématurés. Mais, il peut s'agir de pneumopathies quelquefois graves, à l'origine de troubles respiratoires et d'hypoxie.

#### **- Le syndrome thoracique aigu (STA)**

Il s'agit d'une complication redoutable qui survient le plus souvent en fin de grossesse ou dans le post-partum. La physiopathologie du **STA** est très complexe. De nombreux facteurs y contribuent comme la vaso-obstruction, la thrombose micro-vasculaire, l'ischémie des tissus, l'hémolyse, les crises douloureuses vaso-occlusives osseuses à localisation thoracique (costales, rachidiennes) entraînant une sidération thoracique et hypoventilation régionale et quelquefois une atélectasie, hypoxie et falciformation dans les capillaires pulmonaires à l'origine des zones d'infarctus [68,69].

D'autres facteurs contribuent: des phénomènes infectieux, embolie graisseuse, embolie cruriale des gros vaisseaux, etc. Le syndrome thoracique aigu associe des signes respiratoires (douleurs thoraciques, tachycardie, dyspnée, sibilants ou toux), à une hyperthermie supérieure à 38°Celsius et des images radiologiques récentes. Il s'agit de la première cause de décès en dehors de la grossesse mais aussi une des causes les plus fréquentes pendant la grossesse[70, 71, 72].

Le STA doit être dépisté dès les premiers signes, la prévention doit être mise en place devant toute situation à risque : l'accouchement, la césarienne, par une kinésithérapie incitative respiratoire systématique. La douleur doit être soulagée. L'utilisation des morphiniques n'est pas contre-indiquée mais il faut éviter la dépression respiratoire qui peut engendrer une hypoventilation et donc un STA.

D'autres complications moins fréquentes, ne doivent pas être négligées car pouvant être aussi dramatiques:

- risque de thromboses plus élevés en fin de grossesse et dans le post-partum ;
- risque de cholécystite aiguë chez les femmes ayant une lithiase vésiculaire ;
- séquestration hépatique et splénique, de pronostic extrêmement grave ;
- mort maternelle et plus particulièrement dans le post-partum.

#### **❖ Les complications de la grossesse favorisées par la drépanocytose**

Il s'agit du retard de croissance intra-utérin et de la mort fœtale in utero. L'hypoxie placentaire favorisée par l'anémie chronique, les anomalies rhéologiques et les micros thromboses placentaires réduisant les échanges materno-fœtaux, sont à l'origine du retard de croissance intra-utérin et de la mort fœtale. Ces anomalies

placentaires associées aux lésions rénales consécutives aux micro-thromboses favorisent la survenue des syndromes vasculo-rénaux et de la pré-éclampsie. Les fausses couches tardives et la prématurité sont le plus souvent dues à des infections, fréquentes pendant la grossesse, mais il existe manifestement un pourcentage non négligeable de prématurité induite[66].

### 5.3. Pathologies infectieuses et grossesse

#### 5.3.1. 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)[53].

Les infections urinaires de la femme enceinte exposent généralement 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 [53].

#### 5.3.2. Infections vaginales gravidiques

##### - Trichomonose 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 [73].

##### - 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[73].

#### **- Autres infections**

D'autres agents infectieux notamment des bactéries peuvent également être responsables d'infections vaginales gravidiques. C'est le cas de *Gardnerellavaginalis*[73].

### **5.4. Infections materno-fœtales**

#### **5.4.1. 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 [6].

#### **5.4.2. Le paludisme**

Le paludisme reste un problème de santé publique majeur, avec une morbidité estimée à 216 millions de cas cliniques et 655 000 décès dans le monde attribuables au paludisme en 2010.

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 mortalité 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 [29, 74].

L'OMS recommande une approche à 3 volets pour le paludisme pendant la grossesse (PPG), utilisant :

- Le traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) ;
- Le contrôle des vecteurs, dont l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ;
- La prise en charge des cas efficace et rapide.

Les directives de l'OMS pour chaque volet sont résumées ci-après

### **Le traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)**

Dans les régions de transmission modérée à élevée du paludisme, le traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse avec la SP est recommandé pour toutes les femmes enceintes, lors de chaque consultation prénatale prévue.

- La première dose du TPIg-SP devrait être administrée aussitôt que possible lors du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse.
- Chaque dose de TPIg-SP devrait être donnée à au moins un mois d'intervalle.
- La dernière dose du TPIg-SP peut être administrée jusqu'au moment de l'accouchement sans qu'il y ait de risques pour l'accouchement.
- Le TPIg devrait être administré, dans l'idéal, comme traitement sous observation directe.
- La SP peut être donnée à jeun ou avec des aliments.
- L'acide folique à une dose supérieure ou égale à 5mg ne devrait pas être donné avec la SP car cela interfère avec son efficacité comme antipaludique. L'OMS recommande des suppléments quotidiens de fer et d'acide folique chez les femmes enceintes d'une dose de 30-60mg de fer élément et de 0,4mg d'acide folique pour réduire le risque d'insuffisance pondérale à la naissance et d'anémie ferriprive chez la femme à terme.

- La SP ne doit pas être donnée aux femmes sous prophylaxie à base de cotrimoxazole. [29,75]

### **Moustiquaires imprégnées d'insecticides(MII)**

- Des MII devraient être remises aux femmes aussi tôt que possible au début de la grossesse, lors des CPN ou par le biais d'autres sources des secteurs public ou privé.
- Le programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS recommande la distribution de MII plus spécifiquement de MILDA pour parvenir à une protection universelle des populations à risque. Le meilleur moyen de rapidement passer à l'échelle la prévention du paludisme est au travers de la distribution gratuite ou fortement subventionné des MILDA en exploitant les services sanitaires publics existants (de routine et au travers de campagne de distribution)[75, 76].

### **Le Traitement**

Il est important d'assurer une prise en charge efficace des cas de paludisme chez toutes les femmes enceintes dans les zones impaludées. Il s'agira donc ce réaliser un traitement selon la gravité du et en fonction du terme de la grossesse.

#### **➤ Traitement du paludisme simple**

Les femmes enceintes au premier trimestre avec le paludisme à *falciparum* devront être traitées avec de la quinine associé à de la clindamycine pendant 7 jours (et une monothérapie à base de quinine si la clindamycine n'est pas disponible). L'artésunate +clindamycine pendant 7jours est indiqué en cas d'échec du traitement. De manière plus spécifique

#### **- *Au premier trimestre***

- Quinine+Clindamycine pendant 7 jours (artésunate+clindamycine en cas d'échec).Si clindamycine indisponible ou hors de portée, on recommande alors une monothérapie à base de quinine.
- Les CTA ne sont indiqués que si c'est le seul traitement disponible immédiatement ou si le traitement de 7jours à base de clindamycine+quinine échoue ou si l'on ne peut pas s'assurer de l'observance du traitement de la part de la patiente.

#### **- *Deuxième et Troisième trimestres***

Les CTA à efficacité connue dans les pays ou la région, ou l'artésunate associée à la clindamycine seront donnés pendant 7 jours, ou quinine+clindamycine à donner pendant 7 jours (à l'exception de DHA+PPQ pour lesquelles il n'existe pas une information suffisante pour l'utilisation comme traitement de première intention lors du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse).

Les patientes séropositives qui contractent le paludisme doivent recevoir rapidement les protocoles antipaludiques efficaces. Le traitement préventif intermittent à base de SP aux patients séropositifs sous prophylaxie à base de cotrimoxazole ne doit pas être donné.

### ➤ **Traitement du paludisme grave**

Des antipaludiques par voie parentérale devront être donnés, immédiatement et en doses complètes, aux femmes enceintes souffrant de paludisme grave.

On préférera l'artésunate par voie parentérale à la quinine, lors du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, car la quinine est associée à une hypoglycémie récurrente. Pendant le premier trimestre, le risque est plus faible et les incertitudes plus grandes quant à l'innocuité des dérivatifs de l'artémisinine. Par ailleurs, en pesant d'une part les risques et, d'autre part, les preuves que l'artésunate réduit la mortalité imputable au paludisme grave, on peut probablement envisager l'artésunate et la quinine comme options jusqu'à ce que de plus amples informations soient disponibles. Il ne faut pas attendre pour donner le traitement et si seulement un des médicaments est disponible, artésunate, artéméther ou quinine, alors il faut commencer à le donner immédiatement.

#### **Posologies :**

- **Artéméther+Luméfantrine (AL)**, disponible à l'heure actuelle comme formule à dose fixe avec comprimés dispersibles ou standard dosés à 20mg d'artéméther et 120mg de Luméfantrine. Le traitement recommandé est un protocole de 6 doses sur une période de 3 jours. La posologie est fonction du nombre de comprimés par dose, en fonction de grammes de poids prédéterminés d'où une extrapolation de 1,7/12mg/kg poids corporel d'AL, respectivement, par dose, à prendre deux fois par jours pendant 3 jours, avec une gamme de dose thérapeutique de 1,4-4mg/kg d'artéméther et de 10-16mg/kg de Luméfantrine.
- **Artémisinine** : 2,4mg/kg de poids corporel
- **Quinine** : pour le paludisme sévère a été établi avant la mise au point des méthodes modernes d'essais cliniques. Plusieurs sels de quinine ont été formulés mais la dihydrochloride est la plus utilisée par voie

parentérale. D'après les études de modélisation pharmacocinétique, une dose d'attaque de quinine (20 mg sel/kg) réduit le temps nécessaire pour arriver aux concentrations plasmatiques thérapeutiques. La dose de maintien de quinine (10mg sel/kg) est administrée à 8 heures d'intervalle, dès 8 heures après la première dose[29, 75, 76].

### **5.4.3. 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 folique du fait de la toxicité hématologique de la pyriméthamine[77].

### **5.4.4. La rubéole**

Elle est due à un virus du genre Rubivirus 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 [77].

#### **5.4.5. 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* ; ou
- des séquelles visibles à la naissance comme leschoriorétinites, les cataractes, les microcéphalies ou des hydrocéphalies.

Après la 20<sup>ème</sup> semaine il n'y aurait plus de risque de transmission transplacentaire [45].

#### **5.4.6. 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 [45, 78].

#### **5.4.7. 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 [45, 79].

#### **5.4.8. 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 [73,80].

## **6. Les malformations**

### **6.1. Définitions**

Une malformation est une anomalie irréversible de la conformation d'un tissu, d'un organe ou d'une partie plus étendue de l'organisme, résultant d'un trouble intrinsèque du développement.

Les malformations sont souvent qualifiées de congénitales ou constitutionnelles car elles sont présentes à la naissance. Cette répétition consacrée par l'usage est inutile, toute malformation étant par définition congénitale, qu'elle soit constatée à la naissance ou plus tardivement. En revanche, toutes les anomalies congénitales ne sont pas des malformations stricto sensu. En effet, on oppose aux malformations vraies (ou primaires), les déformations et les disruptions qui sont secondaires à un facteur extrinsèque (malformations secondaires). Cette distinction est importante en raison de ses implications pour le conseil génétique.

À la naissance, des malformations de causes différentes peuvent se présenter sous la même apparence. C'est l'analyse des faits, corrélée avec l'embryogenèse normale, l'enquête génétique et différentes explorations qui pourront permettre de déterminer l'origine exacte des anomalies[81].

#### **- Les malformations vraies (primaires)**

Elles résultent d'un événement génétiquement déterminé (intrinsèque) pouvant se produire à n'importe quel stade du développement intra-utérin.

Elles peuvent se manifester par des modifications morphologiques (phénotypiques) et/ou des conséquences fonctionnelles. Selon leur gravité, on distingue *des malformations majeures*, qui compromettent la santé ou la survie, et *des*

*malformations mineures*, qui correspondent à des variantes anatomiques du normal, sans conséquence sur la survie, facilement réparables et pouvant rester méconnues.

La fréquence des malformations primaires est d'environ **2%** chez les enfants nés vivants, beaucoup plus élevée chez les mort-nés (**12–14 %**).

Elle est globalement sous-évaluée du fait que les malformations embryonnaires et fœtales ne sont pas toujours prises en compte dans les statistiques et que d'autres malformations peuvent se révéler tardivement ou rester latentes.

#### **- Les malformations secondaires**

Les malformations secondaires résultent d'un facteur extrinsèque perturbant les processus normaux du développement. Il peut s'agir d'une perturbation de la formation normale d'une structure (déformation), ou d'une lésion secondaire d'un organe ou d'une structure déjà formés (disruption) [82].

Une disruption (ou séquence disruptive) est un processus de nature destructrice induisant un défaut morphologique d'origine extrinsèque par perturbation du processus normal de développement [82].

Il est important d'utiliser chaque terme à bon escient puisque chacun sous-entend une pathogénie précise [82].

#### **- Les polymalformations**

Les polymalformations sont définies par l'association d'au moins deux malformations. Elles peuvent correspondre à 3 situations différentes[82].

- Une séquence est un ensemble d'anomalies qui sont toutes la conséquence en cascade d'une seule anomalie ou d'un facteur mécanique : exemple de la séquence oligo-amnios ou séquence de Potter, consécutive à un manque de liquide amniotique.
- Un syndrome malformatif est un ensemble d'anomalies non liées entre elles, dérivant toutes de la même cause et ne correspondant pas à une séquence : exemple de la trisomie 21 dont l'ensemble des malformations réalise le syndrome de Down.
- Une association est la survenue non fortuite d'au moins deux malformations non reconnues comme séquence ou syndrome. Un sixième des enfants malformés est polymalformé. Les polymalformés représentent 4,5 % des enfants mort-nés et moins de 0,5 % des enfants vivants.

## **6.2. Etiologies des malformations**

La tératogénicité représente une constellation d'anomalies observées chez le fœtus comprenant la mort fœtale, les malformations anatomiques, des effets physiologiques ou métaboliques sur le fœtus, un retard de croissance et une naissance prématurée. Des conséquences sur l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine et sur le développement de l'enfant sont aussi possibles. Elle peut être consécutive à l'exposition à un médicament, mais aussi à d'autres agents tératogènes comme l'exposition à des agents infectieux (par exemple la rubéole), toxiques (par exemple l'alcool), aux radiations, ou dans le cadre d'un déficit vitaminique (par exemple l'acide folique et les anomalies du tube neural). Rappelons que le risque spontané malformatif dans la population générale est de l'ordre de **3 à 5%**[83].

Plusieurs paramètres définissent le risque de tératogénicité lié à une molécule :

- La période d'exposition ;
- La posologie et la durée du traitement ;
- Les propriétés physicochimiques de la molécule ;
- Le pouvoir intrinsèque de la molécule.

Le plus déterminant de ces paramètres est la « période d'exposition ». Si l'exposition à un agent tératogène durant les **17** premiers jours post conceptionnels conduit à un effet du « tout ou rien » autrement dit poursuite d'un développement normal ou avortement spontané, les anomalies congénitales majeures sont majoritairement retrouvées lors de l'exposition à l'agent tératogène pendant la période de sensibilité maximale de l'embryon, soit du 17<sup>ème</sup> au 40<sup>ème</sup> jour post-conceptionnels. Au-delà de cette période, l'exposition conduit le plus souvent à des anomalies mineures ou à des défauts fonctionnels[83].



### 6.3. Malformations et conséquences connues et observées avec des médicaments

#### 6.3.1. Médicaments tératogènes

**Tableau II** : Médicaments tératogènes et leurs malformations correspondantes

Médicaments	Malformations les plus courantes
<i>Thalidomide</i> ( <i>Lénalidomide</i> ayant une structure proche donc des effets identiques sont possibles)	Malformations du squelette (membres) Malformations cardiaques, Agénésie
<i>Isotrétinoïne</i>	Malformations du système nerveux central et de l'oreille externe Malformations cardiaques
<i>Acitrétine</i>	Malformations du squelette
<i>Lithium</i>	Malformations cardiaques (anomalies d' <i>Ebstein</i> )
<i>Valproate de sodium</i> <i>Carbamazépine</i> <i>Oxcarbazépine</i>	Anomalies de fermeture du tube neural
<i>Phénytoïne</i>	Malformations craniofaciales et des phalanges
<i>AVK</i>	Atteintes des os du nez et des phalanges Ponctuation des épiphyses Anomalies cérébrales Perte embryonnaire et fœtale
<i>Méthotrexate</i>	Atteintes craniofaciales, squelettiques (retard de croissance).

<i>Carbimazole</i>	Aplasia cuir chevelu Anomalies gastro-duodénales Dysmorphies faciales
<i>Lamotrigine</i>	Suspicion de fente labio-palatine
<i>Misoprostol</i>	Syndrome de <i>Mœbius</i>
<i>Paroxétine</i>	Suspicion de malformations cardiaques
<i>Diéthylstilbestérol</i>	Cancer du vagin et autres atteintes uro-génitales chez les enfants des fœtus exposés.
<i>Danazol</i>	Masculinisation du fœtus féminin
<i>Mycophénolatemofétil</i>	Malformation de l'oreille

### 6.3.2. Les médicaments à risque fœtal ou néo-natal

Les médicaments CI pendant la vie fœtale en raison d'effets fœtaux et néonataux graves (mais sans effets malformatifs) avec leurs manifestations les plus courantes sont présentées dans le tableau ci-dessous[84].

**Tableau III** : Médicaments fœto-toxiques et leurs effets les plus courants

<b>Médicaments</b>	<b>Manifestations les plus courantes</b>
<i>AINS</i>	Fermeture du canal artériel (mort in utéro, insuffisance cardiaque droite, hypertension artérielle pulmonaire). Oligoamnios, insuffisance rénale Hémorragie.
<i>IEC et ARA II</i>	Toxicité rénale Quelques cas d'anomalies des os du crane Suspicion de malformation cardiaque
Inducteurs enzymatiques : <i>Carbamazépine</i>	Syndrome hémorragique précoce (par déficit en vitamine K)

<i>Oxcarbazépine, Phénobarbital Phénytoïne, Rifampycine</i>	Anomalie phosphocalcique (par déficit en vitamine D) Sédation, difficultés de succion à la naissance, hypotonie.
<i>Valproate de sodium</i>	Thrombopénie, diminution de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation. Hypoglycémie. Diminution des capacités verbales à l'âge scolaire
Neuroleptiques	Signes atropiniques (tachycardie, rétention urinaire, hyperexcitabilité, distention abdominale.) Manifestations extra-pyramidales. Troubles glycémiques avec les atypiques.
Antidépresseurs imipraminiques	Imprégnation atropinique. Détresse respiratoire.
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Hyperexcitabilité, agitation, pleurs incessants, tremblements, irritabilité, insomnies. Syndrome de sevrage (rare).
Benzodiazépines	Troubles de la succion, somnolence, hypotonie, apnée.
Bétabloquants	Hypoglycémie Bradycardie, Insuffisance cardiaque
Propylthiouracile	Hypothyroïdie fœtale ou néonatale
Cyclines	Anomalies des dents et des os.
<i>Lithium</i>	Diabète insipide, hypothyroïdie, troubles du rythme cardiaque et de la fréquence cardiaque.

---

## **7. Classification des médicaments selon le risque potentiel sur la grossesse**

Différents systèmes de classification regroupent les médicaments suivant des catégories au regard du risque fœtal inhérent à leur emploi. Ces classifications sont basées sur l'expérience humaine et parfois sur les résultats de l'expérimentation animale. Leur but est de fournir des informations aux professionnels de la santé sur l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte. Elles peuvent également être utilisées lors des études épidémiologiques pour évaluer l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse. Certaines de ces classifications présentent des différences considérables entre elles sur la catégorisation des médicaments[85, 86, 87, 88, 89, 90, 91].

## **7.1. La classification FarmaceutiskaSpecialiteteriSverige (FASS), Suède**

### **➤ Catégorie A**

Ce sont des médicaments utilisés chez un grand nombre de femmes enceintes sans preuve d'augmentation du taux de malformation ou autres effets néfastes sur le fœtus.

### **➤ Catégorie B1**

Pour ces médicaments, on dispose seulement d'une expérience limitée en clinique humaine, mais on n'a pas constaté une augmentation du taux de malformations et les études chez l'animal sont rassurantes.

### **➤ Catégorie B2**

On dispose seulement d'une expérience limitée en clinique humaine avec ces médicaments, mais on n'a pas constaté une augmentation du taux de malformations et les études chez l'animal sont insuffisantes.

### **➤ Catégorie B3**

On dispose seulement d'une expérience limitée en clinique humaine avec ces médicaments, mais on n'a pas constaté une augmentation du taux de malformations et les études chez l'animal ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de survenue des dommages fœtaux.

### **➤ Catégorie C**

Les médicaments de ce groupe sont susceptibles de provoquer des effets pharmacologiques adverses chez le fœtus humain ou le nouveau-né.

### **➤ Catégorie D**

Les médicaments de ce groupe sont à l'origine de malformations ou de dommages irréversibles sur le fœtus humain.

## **7.2. La classification de l'Australian Drug Evaluation Committee (ADEC), Australie**

### **Catégories A, B1, B2, B3, C et D**

Elles sont similaires aux définitions de la classification FASS.

#### **➤ Catégorie X**

Ce sont des médicaments présentant un haut risque de dommages permanents chez le fœtus et contre-indiqués chez la femme enceinte.

## **7.3. La classification Teratogen Information System (TERIS)**

C'est un système de classification qui range les médicaments dans des groupes à partir de consensus obtenus sur la base de plusieurs opinions indépendantes de tératologistes cliniciens expérimentés. Le système se base uniquement sur les données disponibles en clinique humaine. Le risque tératogène est classé en « Aucun », « Peu probable », « Minimal », « Faible », « Modéré », « Elevé » ou « Indéterminé ».

## **7.4. La classification de l'European Medicines Agency (EMA), Union Européenne**

C'est la plus récente des classifications. Elle divise les médicaments en dix catégories [91].

En France, le risque lié à la prise des médicaments au cours de la grossesse est évalué par les données observées dans les études menées chez l'animal et par les données observées chez des femmes enceintes exposées à la substance active (nombre de malformations observées chez les femmes exposées par rapport au nombre observé dans la population générale). Il en résulte 5 niveaux de conduite différents figurant au « *Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)* » concerné [40]:

- **Contre-indication durant toute ou une partie de la grossesse** et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'un risque malformatif ou fœtotoxique prouvé dans l'espèce humaine.

- **Utilisation déconseillée durant toute ou une partie de la grossesse** et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace en raison d'une suspicion d'effet malformatif ou fœtotoxique, mais elle n'est pas proscrite si le bénéfice thérapeutique est suffisamment important compte tenu des incertitudes.
- **A éviter par prudence durant toute ou une partie de la grossesse** car les données sont globalement rassurantes mais encore parcellaires.
- **Utilisation envisageable durant toute ou une partie de la grossesse** car les données disponibles sont globalement rassurantes et doivent être enrichies.
- **Utilisation possible durant toute la grossesse ou une partie** car les données disponibles sont rassurantes.

## **7.5. Classification de la Food and Drug Administration (FDA)**

### ➤ **CATEGORIE A :**

Des études en clinique humaine ne montrent pas d'augmentation du risque de malformation chez le fœtus lors d'exposition au cours du premier trimestre de grossesse et aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition au cours des deux derniers trimestres.

### ➤ **CATEGORIE B :**

Soit les études animales 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 cet effet n'a pas été confirmé par les études réalisées chez la femme enceinte au cours du premier trimestre (et aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition au cours des deux derniers trimestres).

### ➤ **CATEGORIE C :**

Soit les études en clinique humaine font défaut et les études animales ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus (tératogène, embryotoxique ou autre). Soit les données animales et humaines font défaut. Ces médicaments ne doivent être prescrits que si le bénéfice pour la mère justifie le risque pour le fœtus.

### ➤ **CATEGORIE D :**

Les études en clinique humaine ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus (tératogène, embryotoxique ou autre) mais le bénéfice pour la mère peut nécessiter l'utilisation de ce type de médicament en dépit du risque.

## ➤ CATEGORIE X :

Les études en clinique humaine ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus (tératogène, embryotoxique ou autre) 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 [92].

# ***METHODOLOGIE***

---

*Methodologie*

## **1. Cadre d'étude**

### **1.1. Présentation du CHU POINT G**

L'hôpital du point G, construit entre 1906 et 1913, couvre une superficie de 25 hectares. Ancien hôpital militaire, devenu hôpital civil peu avant l'indépendance du Mali, il se situe sur une colline surplombant Bamako. Il est situé non loin du centre-ville de Bamako et constitue un centre de 3<sup>ème</sup> niveau de référence national.

Le CHU POINT G regroupe en son sein 14 spécialités et services à savoir :

- Anesthésie-réanimation
- Cancérologie
- Cardiologie
- Chirurgie générale, thoracique /cardio-vasculaire, et urologique
- Gynécologie-obstétrique
- Hématologie
- Médecine générale
- Médecine nucléaire
- Médecine interne
- Neurologie
- Néphrologie
- Psychiatrie

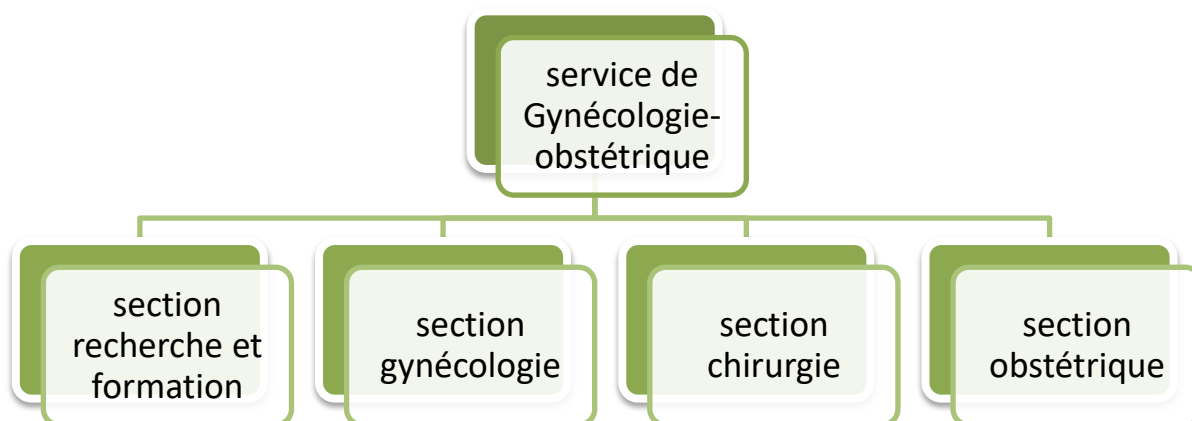
### **1.2. Choix du cadre d'étude**

Le choix du service de G.O s'est fait de manière non probabiliste parmi toutes les structures de Gynécologie au Mali. Ce choix a été motivé par :

- Le caractère de référence nationale
- L'affluence élevée au niveau de la CPN

### 1.3. Fonctionnement de l'unité obstétrique

Le service de G.O est divisé en 4 sections. Il s'agit des sections de recherche et formation, de gynécologie, de chirurgie et d'obstétrique. Chaque section est subdivisée par la suite en unités. La section obstétrique regroupe les unités d'accouchement/suites de couches pathologiques et de CPN/grossesse à risque.



**Figure 7:** Organigramme du service de Gynécologie-obstétrique

L'unité CPN/suivi des grossesses à risque est composée de 3 salles à savoir

- Consultations externes
- Consultations prénatales
- Education sanitaire qui sert également de salle d'attente

Les consultations commencent chaque jour ouvrable à partir de 08h dans la salle de CPN où elles sont suivies dans la majorité des cas par des sages-femmes ou des médecins en spécialisation.

Les femmes dont les grossesses sont dites à risques sont reçues à partir de 09h30 dans la salle de consultations externes par des médecins spécialistes en GO. Les consultations par les gynécologues commencent presque toujours après le staff qui a lieu chaque jour à 08h, où est exposé le rapport de la garde précédente.

## 2. Type et Période d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale prospective, à visée descriptive et comparative qui s'est déroulée sur une période de 06 mois (du 02 février au 10 juillet 2015).



### 3. Populations d'étude

Notre étude a porté sur 02 types de populations :

- Les femmes enceintes venues pour leur consultation prénatale, reçues pour plaintes ou pathologies associées à leur grossesse ;
- les professionnels de santé qui à la suite de leur consultation ont délivré une prescription à une femme venue en consultation pour grossesse au moment de l'enquête.

### 4. Critères d'étude

#### 4.1. Critères d'inclusion

Furent inclus dans notre étude

- Toutes les femmes en état de grossesse venues dans le service de gynécologie obstétrique du CHU POINT G pour consultation prénatale et pathologies pendant la grossesse.
- Tous les prescripteurs ayant délivrés une ordonnance à une femme enceinte au cours de notre étude, effectuant le suivi des grossesses, et désireux de participer à notre enquête.

Pour toutes les femmes incluses dans notre étude, les prescriptions médicamenteuses ont été relevées sur leurs ordonnances.

#### 4.2. Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude

- Les femmes enceintes venues pour d'autres motifs n'ayant aucun trait avec une CPN ou à une pathologie sur grossesse.
- Les femmes enceinte adressées par d'autres hôpitaux et dont le suivi n'a pas commencé au service de G.O du CHU PT G.

### 5. Échantillonnage

La taille de l'échantillon a été calculée selon la formule de *Schwartz*.

$$n = (Z \alpha)^2 \frac{p \times q}{i^2}$$

Avec

$(Z\alpha)^2 = 1,96$  ; écart correspondant au niveau  $\alpha$  de 5%

$I = 5\%$  ; précision souhaitée

$P =$  proportion de femmes ayant reçues des soins prénatals par du personnel formé correspondant à 70% d'après l'EDSM IV[93].

$q = 1-p = 30\%$

L'application de cette formule a conduit à la taille minimale

$$n = (1,96)^2 \frac{0,7 \times 0,3}{(0,05)^2} = 323FE$$

La taille minimale calculée a donc été de **323 femmes enceintes** avec une précision de 5%. Les femmes enceintes furent interviewés, pour celles désireuses de participer, à la fin de leurs consultations jusqu'à atteindre notre effectif théorique.

## 6. Variables

Pour la réalisation de notre étude nous avons retenu les variables suivantes

### ❖ Collecte chez les femmes enceintes

- Caractéristiques socio démographiques

Elles ont été recueillies afin de connaître les populations à risque au cours de la grossesse. La profession, le niveau d'instruction et la situation matrimoniale ont été répertoriés afin de déterminer par la suite leur incidence sur la prescription.

- Age
- Niveau d'instruction
  - non scolarisées,
  - primaire,
  - secondaire,
  - supérieur.
- Profession
  - ménagère,
  - commerçante,
  - secteur informel,
  - étudiante,
  - élève,
  - autre.

- Situation matrimoniale
  - mariée,
  - célibataire,
  - autre.
- Caractéristiques Obstétricales

Au cours de notre étude, nous avons recensés dans un premier temps le terme de la grossesse puis les antécédents chirurgicaux et gynéco-obstétrique. Les antécédents ont été recensés afin de vérifier s'ils étaient pris en compte lors des prescriptions.

- Antécédents gynéco-obstétricaux
  - multipare,
  - primipare,
  - multigeste,
  - primigeste,
  - nombre de gestation,
  - nombre d'avortements spontanés,
- Antécédents chirurgicaux
  - Césarienne
  - Coelio chirurgie
- Terme de la grossesse
  - 1<sup>er</sup> Trimestre
  - 2<sup>ème</sup> Trimestre
  - 3<sup>ème</sup> Trimestre
- Réalisation de l'échographie
- Motifs de consultations
  - Consultations prénatales de routine
  - Pathologies associées
    - G.O
      - contractions utérines,
      - leucorrhées,
      - douleurs pelviennes,
      - autres.
    - Autres pathologies
      - pulmonaires,

- + digestives,
- + cardio-vasculaires,
- + neurologiques,
- + hématologiques,
- + urinaires,
- + parasitaires,
- + autres.

- Plaintes associées

➤ G.O

- + contractions utérines,
- + leucorrhées,
- + douleurs pelviennes,
- + autres.

➤ Autres pathologies

- + pulmonaires,
- + digestives,
- + cardio-vasculaires,
- + neurologiques,
- + hématologiques,
- + urinaires,
- + parasitaires,
- + autres.

• Traitement médicamenteux

Au sortir de leur CPN, certaines femmes enceintes ont reçues une prescription. Nous avons recensé tous les médicaments prescrits au moment de notre enquête. Cette information nous permettra de déterminer le nombre moyen de médicament par femme enceinte, par consultation et par ordonnance. Ensuite nous avons associé le nombre de chacune de ces prescriptions à celles qui étaient antérieurement prescrites, dans le but de déterminer le nombre total de médicaments prescrits.

- Traitement en cours

La répartition des médicaments en fonction de leur voie d'administration, nous a permis de les classer en 5 catégories. Nous avons classé par familles thérapeutiques les médicaments prescrits aux femmes enceintes selon la classification du dictionnaire *DOROSZ2015* (34<sup>ème</sup> édition)[94].

Nous avons réparti le nombre des médicaments prescrits en 4 groupes selon la CI de leur utilisation au cours de la grossesse.

- ✓ Les médicaments dont l'utilisation est possible au cours de la grossesse,
  - ✓ Les médicaments ayant une CI relative au cours de la grossesse,
  - ✓ Les médicaments ayant peu de données cliniques sur l'innocuité de leur utilisation au cours de la grossesse,
  - ✓ Les médicaments ayant une CI absolue au cours de la grossesse.
- Les vaccins

Nous nous sommes renseignés sur le respect du calendrier vaccinal antitétanique de la femme enceinte. Pour se faire nous avons utilisé les variables suivantes :

- Carnet de vaccination
    - Présence
    - Statut des vaccinations
  - Vaccins reçus
    - VHB
    - VAT
    - Vaccin contre la typhoïde
- Connaissance sur les risques médicamenteux
- Prenez-vous des médicaments en automédication
  - Savez-vous que la grossesse vous interdit la prise de certains médicaments
- Effets indésirables associés à la prise des médicaments

Durant notre étude certaines femmes enceintes ont rapportés des effets inattendus suite à la prise d'un ou de plusieurs médicaments. Ces symptômes concernaient les médicaments qu'elles avaient reçus au cours des CPN précédentes. Nous avons classés par la suite ces symptômes en fonction des DCI des prescrites et de l'âge gestationnel des gestantes.

Les variables ci-dessous ont été retenues :

- type de médicament(s)
  - type de problème(s) rencontré(s)
- Qualité de l'ordonnance prescrite
    - Qualification du prescripteur

- Médecin
- Sages-femmes
- Accoucheuse
- Autres
  
- Aspects règlementaires pharmaco-graphiques
  - Identification du prescripteur
    - Nom
    - Prénom
    - Qualification
    - Signature
  
  - Identification de la patiente
    - Nom
    - Prénom
    - Adresse
    - Age
  
  - Identification de la prescription
    - Date
    - Cachet
    - Lisibilité
  
  - Schéma thérapeutique
    - Forme galénique du produit
    - Dosage
    - Posologie
    - Moment de la prise
    - Durée du traitement

#### ❖ **Collecte chez les prescripteurs**

- Caractéristiques des prescripteurs

Nous avons confondu sexe et qualification des prescripteurs, au cours de notre étude parce que seuls des médecins de sexe masculin et des Sage-femme de sexe féminin furent inclus.

- Âge
- Sexe
- Qualification
  - Médecins

- Sages-femmes
  - Accoucheuse obstétricienne
  - Autres
  - Utilisation des médicaments chez la femme enceinte
- Formation post universitaire reçue sur la prescription chez la femme enceinte
  - Documents utilisés pour la prescription
  - Visites des délégués médicaux
  - Connaissances sur la toxicité des médicaments chez la femme enceinte

## **7. Technique et outils de collecte de données**

Deux techniques ont été utilisées: l'entretien individuel et l'exploitation documentaire.

### **7.1. Entretien individuel**

Il a été fait avec les femmes à la fin de leur consultation puis avec les prescripteurs ayant réalisés une prescription au FE au cours de notre collecte. L'entretien des femmes enceintes nous a permis de recueillir leurs caractéristiques générales, obstétricales et s'enquérir quant aux éventuels effets indésirables rencontrés au cours de leur traitement en cours ou précédent.

Quant à l'entretien avec les prescripteurs, il nous a permis de recueillir des informations sur leurs connaissances sur l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte.

### **7.2. Exploitation documentaire**

Les carnets de santé maternelle et carnets de vaccination ont été exploités pour vérifier certaines informations tels que

- Les caractéristiques générales et gynéco-obstétricales des patientes
- les mesures préventives(anti-palustre, antianémique, antitétanique)
- L'utilisation des médicaments chez la femme enceinte.

## **8. Analyse des données**

Les données ont d'abord été recueillies sur des fiches d'enquêtes à double volet, une pour les prescripteurs(2pages) et l'autre pour les femmes enceintes(4 pages). A la fin de notre enquête nous avons ensuite procéder au traitement puis à l'analyse des données saisies.

### **8.1. Analyse des prescriptions collectées**

- Recherche d'interactions médicamenteuses

Nous avons utilisé la base de données numérisée du Vidal Expert (version 2012), le dictionnaire *DOROSZ* (version 2015) ainsi que les fiches techniques des produits pour rechercher d'éventuelles interactions entre les médicaments prescrits[94].

- Recherche de contre-indications médicamenteuses.

La base de données numérisée du Vidal Expert(2012) et le dictionnaire *DOROSZ* 2015 furent utilisées afin de retrouver les contres Indications qui n'étaient pas prises en compte[94].

## **8.2. Analyse statistique**

L'analyse statistique des données recueillies ont été réalisées à l'aide du programme informatique Epi Info 7.0. Les graphiques et tableaux ont été réalisés à partir du logiciel Excel 2007. La saisie de texte a été réalisée sur le logiciel Word 2007. Nous avons utilisé le test Chi deux ( $\chi^2$ ) pour la comparaison de proportions et le seuil de significativité a été fixé à 5 %.

## **9. Déroulement de l'étude**

Les autorités administratives ont été informées de la réalisation de l'enquête par le biais d'une demande d'autorisation de collecte de données. La collecte des données a été réalisée par moi-même et les outils remplis ont été examinés chaque jour en fin de journée pour corriger d'éventuelles erreurs.

## **10. Considérations éthiques**

Nous avons demandé et obtenu l'autorisation de mener notre enquête auprès de la Direction Générale du CHU POINT G. La confidentialité et l'anonymat des informations recueillies ont été respectés. Les femmes enceintes étaient libres d'accepter ou de refuser avant ou pendant l'entretien. Elles ont été rassurées sur le fait qu'elles ne courent aucun risque en refusant d'y participer.



# RESULTATS

Résultats

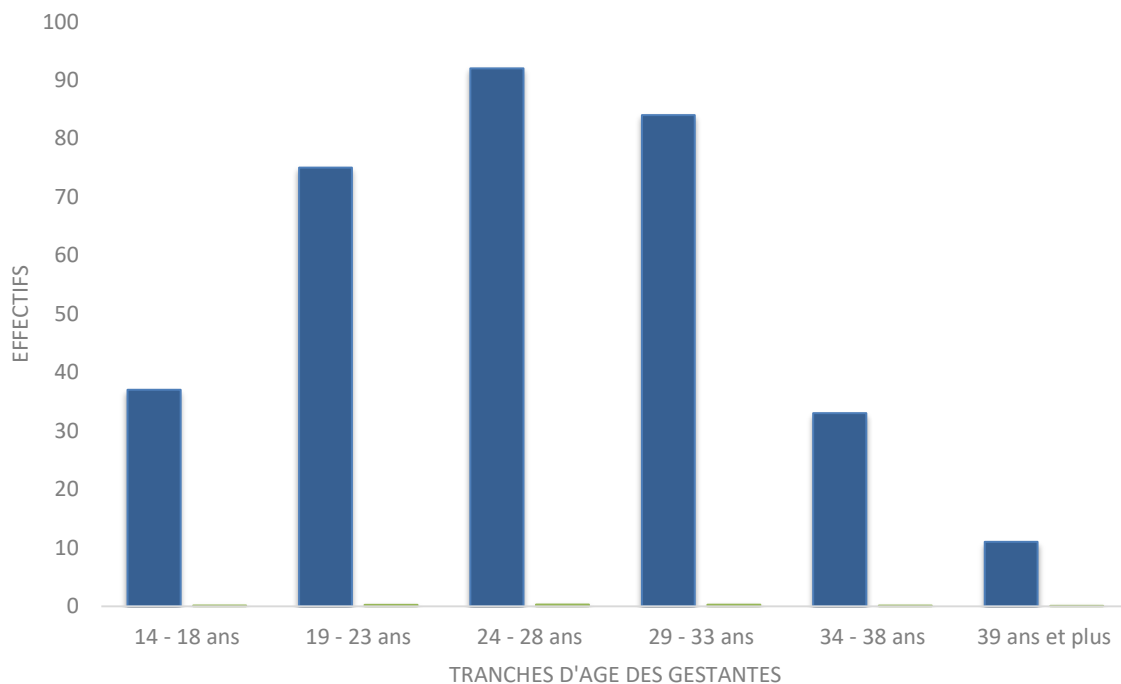
## I. Enquête chez les femmes enceintes

### 1. Caractéristiques sociodémographiques

#### 1.1. Tranche d'âge

Nous avons réparti par tranche d'âge les gestantes afin de connaître celle dont la fréquence était la plus élevée.

Les résultats relatifs à cette répartition sont présentés ci-après



**Figure 8** : Répartition des gestantes en fonction de la tranche d'âge

La tranche d'âge la plus représentée fut celle de **24-28ans**. La moyenne d'âge a été de **26,46** ans avec des extrêmes de **14** et **45** ans.

## **1.2. Profession**

Dans la même optique, celle de recueillir les informations générales sur les femmes enceintes, nous avons répertorié les professions de celles-ci.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-après :

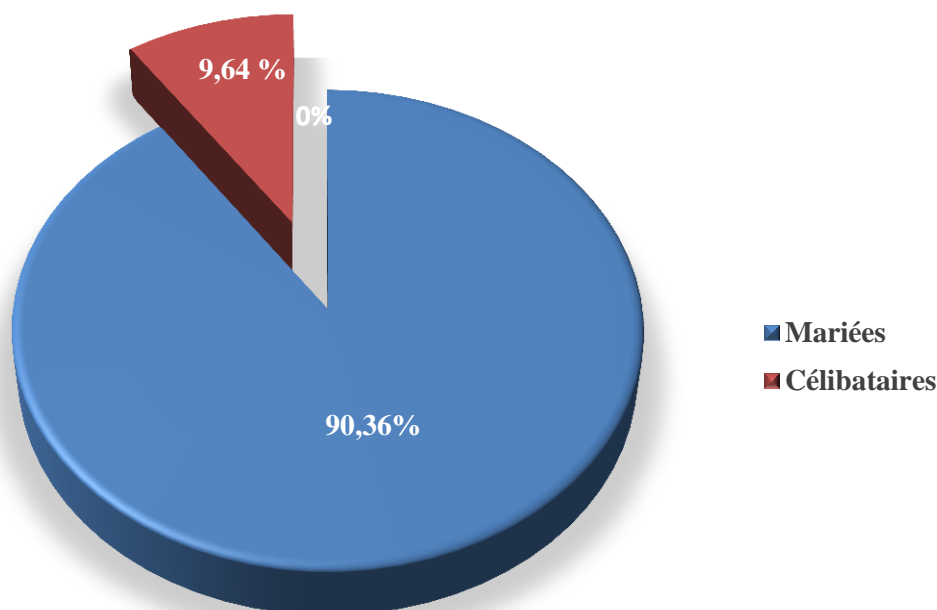
**Tableau IV** : Distribution des gestantes en fonction de la profession

<b>Profession</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Ménagère	137	41,27%
Commerçante	25	7,53%
Secteur informel	14	4,22%
Etudiante	45	13,55%
Elève	49	14,76%
Autre	62	18,67%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100</b>

Au cours de notre étude les **Ménagères(41,27%)** étaient les plus représentées.

## **1.3. Situation matrimoniale**

Nous avons recherché la répartition des patientes en fonction de leur statut matrimonial. La figure ci-dessous répartit les gestantes en fonction de leur situation matrimoniale.



**Figure 9** : Situation matrimoniale des femmes enceintes

Il en ressort que les **femmes mariées**(soit **90,36%**) constituait la majorité de notre échantillon.

#### 1.4. Niveau d'instruction scolaire

Le tableau V répertorie le nombre de femmes enceintes en fonction de leur niveau d'instruction.

**Tableau V**: Niveau d'instruction des Femmes enceintes

Niveau d'instruction	Fréquence	Pourcentage
Primaire	18	5,42%
Secondaire	103	31,02%
Supérieur	92	27,71%
Non scolarisé	119	35,84%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>

La plupart des enquêtées (**35,84%**) n'étaient pas scolarisées.

## 2. Caractéristiques gynéco-obstétricales des gestantes

### 2.1. Gestité et Parité

**Tableau VI** : Nombre de gestations par femme enceinte

<b>Nombre de gestations</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
1	87	26,20%
2-5	210	63,25%
6 et +	35	10,55%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>

Les femmes enceintes multipares (2-5 gestations) furent les plus représentées (63,25%). Par ailleurs durant notre étude, les grandes multipares étaient recensées à hauteur de **10,55%**.

**Tableau VII:** Gestité et Parité des Gestantes.

<b>Gestité et Parité</b>		
<b>Gestité</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Primigestes	88	26,51%
Multigestes	244	73,49%
<b>Parité</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Primipares	119	35,84%
Multipares	213	64,16%

Après analyse il est apparu des femmes enceintes multigestes (**73,49 %**), et des FE multipares (**64,16 %**).

## **2.2. Terme de la grossesse**

**Tableau VIII :** Distribution des gestantes en fonction du Terme de la grossesse

<b>Terme de la grossesse</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
1 <sup>er</sup> Trimestre	58	17,47%
2 <sup>ème</sup> Trimestre	148	44,58%
3 <sup>ème</sup> Trimestre	126	37,95%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>

Selon le résultat, **148** femmes enceintes (soit **44,58%**) furent reçues au **2<sup>ème</sup> trimestre**.

## **2.3. Les avortements spontanés**

**Tableau IX :** Nombre d'avortements spontanés.

<b>Nombre d'avortements spontanés</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>0</b>	257	77,41%
<b>1</b>	51	15,36%
<b>2</b>	21	6,33%
<b>3</b>	1	0,30%
<b>4</b>	1	0,30%
<b>5</b>	1	0,30%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100,00%</b>

A peu près le quart (soit **22,59%**) de notre population avait eu un avortement spontané au cours des grossesses précédentes.

## **2.4. Antécédents médico-chirurgicaux des patientes**

### **❖ Antécédents médicaux**

**Tableau X** : Antécédents médicaux des gestantes

<b>Antécédents</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Asthme	9	2,71%
Diabète	7	2,11%
Anémie	8	2,41%
Rubéole	10	3,01%
Toxoplasmose	13	3,91%
Virus Hépatite B	9	2,71%
HTA	27	8,13%
Drépanocytose	47	14,15%
VIH	1	0,30%
Autres	34	10,24%

**Total** **165** **49,7%**

La drépanocytose (14,15%) fut l'antécédent médical le plus répertorié chez les gestantes suivi de l'hypertension artérielle et de la toxoplasmose.

### ❖ Antécédents chirurgicaux

**Tableau XI** : Antécédents chirurgicaux des gestantes.

<b>Antécédents chirurgicaux</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Utérus bi-cicatriciel	4	8,00%
Utérus tri-cicatriciel	4	8,00%
Coelio-chirurgie	14	28,00%
Césarienne	25	50,00%
Autres	3	6,00%
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,00%</b>

Plus de la moitié des femmes avec un ATCD chirurgical avait subi une césarienne avec 8 d'entre elles ayant subi au moins 2 césariennes.

## 3. Les consultations prénatales

### 3.1. Motifs de consultations

Les consultations furent principalement des consultations de routine ou de suivi de grossesse. Les femmes reçues avaient déjà leur rendez-vous. Celles qui avaient des plaintes ou pathologies avant leur rendez-vous avaient appelé le prestataire qui les suivait.

Toutefois au cours de leur CPN, nous avons recensé des plaintes et des pathologies associées à leur état de grossesse. Par ailleurs **25** d'entre elles furent reçues pour prévoir le kit et les modalités d'accouchement.

### ❖ Pathologies associées

Dans le but de recenser les différents motifs de consultations, nous avons recensé les plaintes et pathologies associées à leur état.

Les tableaux **XII** et **XIII** décrivent les pathologies recensées.

**Tableau XII** : Pathologies gynéco-obstétriques

<b>Pathologies G.O</b>	<b>Effectifs</b>
Leucorrhées	<b>118</b>
Contractions utérines	4
Métrorragies	6
Douleurs pelviennes	<b>25</b>
Autres	10
<b>Total</b>	<b>163</b>

Plus du tiers des femmes enceintes (**35,54%**) ont présentées au cours de leur examen physique des **leucorrhées pathologiques**.

**Tableau XIII** : Autres pathologies non G.O

<b>Pathologies non G.O</b>	<b>Effectifs</b>
Digestives	62
Urinaires	52
Pulmonaires	48
Parasitaires	25
Cardio-vasculaires	17
Hématologiques	4
Autres	27
<b>Total</b>	<b>235</b>

Les pathologies non G.O les plus importantes étaient **digestives urinaires** et **pulmonaires**.

❖ **Plaintes associées**

**Tableau XIV** : Plaintes recensées chez les femmes enceintes

<b>Plaintes associées</b>	
<b>Plaintes Gynéco-obstétriques</b>	
<b>Douleurs pelviennes</b>	<b>65(19,58%)</b>
Leucorrhées	5 (1,51%)
Contractions Utérines	5 (1,51%)
Métrorragies	4 (1,2%)
Autres	6 (1,81%)
<b>Plaintes non Gynéco-obstétriques</b>	
<b>Digestives</b>	<b>77(23,19%)</b>
<b>Neurologiques</b>	<b>47(14,16%)</b>
Urinaires	31(9,34%)
Pulmonaires	8(2,41%)
Parasitaires	2(0,6%)
Autres	48(14,46%)

Il est apparu que **65** femmes enceintes se sont plaintes de **Douleurs Pelviennes** au cours de leur grossesse et que les plaintes **digestives (23,19%)** et **neurologiques (14,16%)** furent les plaintes non GO les plus répertoriées.

### 3.2. Le nombre de CPN

Sur les 332 FE enquêtées **327** (soit **98,49%**) sont venues en consultations prénatales ou consultations de routine.

Au cours de notre étude, nous avons cherché à déterminer le nombre moyen de CPN par patiente puis sa réalisation en fonction de l'âge gestationnel.

Les Tableaux ci-dessous résument les résultats obtenus :

**Tableau XV** : Nombre de CPN réalisées par les femmes enceintes.

<b>Nombre de CPN</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
1	29	8,73%
2	109	32,83%
3	74	22,29%
4	57	17,17%



5	34	10,24%
6	16	4,82%
7	5	1,51%
8	4	1,20%
9	2	0,60%
11	1	0,30%
12	1	0,30%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100%</b>

Le nombre moyen de CPN par gestantes fut de **3,23** avec un **nombre de CPN maximum de 12**. Par ailleurs **109** femmes enceintes ont fait au moins **2 CPN** au cours de leur grossesse.

❖ **Nombre de CPN en fonction de l'âge de la grossesse**

**Tableau XVI** : Nombre de CPN en fonction de l'âge gestationnel

<b>Nombre de CPN</b>	<b>1<sup>er</sup> Trimestre</b>	<b>2<sup>ème</sup> Trimestre</b>	<b>3<sup>ème</sup> Trimestre</b>
<b>1</b>	17	10	2
<b>2</b>	32	63	14
<b>3</b>	7	38	29
<b>4</b>	2	22	33
<b>5</b>	0	9	25
<b>6</b>	0	5	11

7	0	1	4
8	0	0	4
9	0	0	2
11	0	0	1
12	0	0	1

La période du **2<sup>ème</sup> Trimestre** a enregistré le plus de consultation avec **148** gestantes soit **44,58%** ( $P < 0.005$ ).

#### **2.4. Facteurs potentiels de réalisation de l'échographie**

Afin d'explorer les possibilités de détection d'éventuelles malformations congénitales, nous avons recherché la réalisation de l'échographie chez les FE enquêtées. Il est ressorti que **263 FE** soit **79,21 %** de l'ensemble avaient subi au moins un examen d'échographie au moment de notre enquête.

#### **2.5. Etude des vaccins**

##### **➤ Les carnets de vaccination**

Sur les 332 femmes enceintes de notre étude, seulement **53** (soit **15,96%**) avaient un **carnet de vaccination**. Par ailleurs la majorité d'entre elles, soit **12,65%** (42) avaient leur carnet remplis et leur vaccination à jour.

##### **➤ Respect du calendrier vaccinal**

**Tableau XVII** : Statut vaccinal antitétanique femmes enceintes

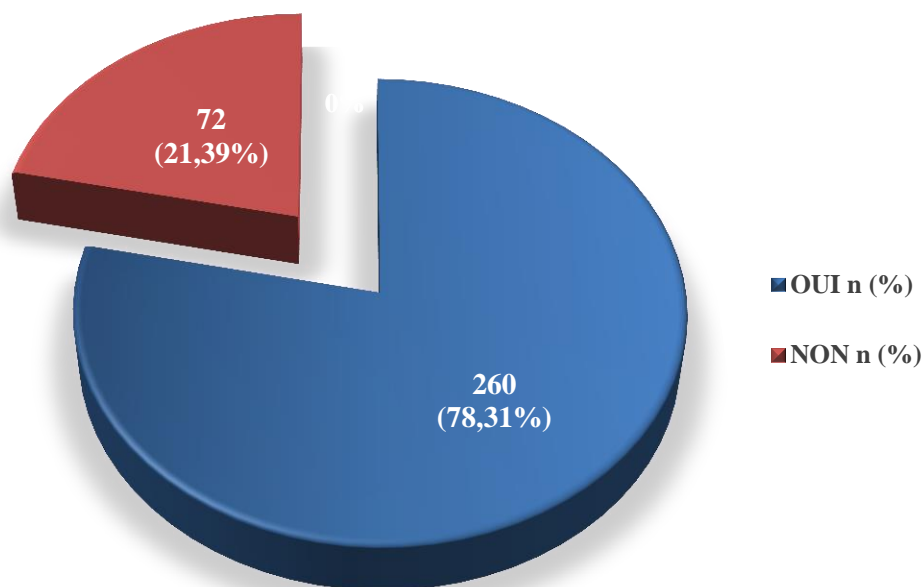
	Vaccin à jour	Vaccin non à jour	Jamais vacciné
<b>Effectifs(%)</b>	229(68,97%)	47 (14,15%)	56 (16,86%)

Plus de la moitié des gestantes avait, en fonction du terme de la grossesse et de leurs vaccinations antérieures, bénéficié d'une vaccination anti tétanique. Les **103** femmes enceintes dont le carnet de suivi ne portait aucune trace de vaccination n'avaient soit **jamais été vaccinée** ou leur **vaccination n'était pas à jour**

## **4. Prescriptions et Patientes**

#### 4.1. Fréquences des prescriptions médicamenteuses chez la Femme enceinte

Au sortir des consultations certaines femmes enceintes ont reçues une prescription. La figure 10 représente les fréquences, et les pourcentages leur correspondant.



**Figure 10** : Pourcentage d'ordonnances reçues par les gestantes.

Sur un total de 332 femmes enceintes reçues en consultation **260** d'entre elles (soit **78,31%**) ont reçues une ordonnance au sortir de leur consultation.

**Tableau XVIII** : Répartition des ordonnances reçues en fonction du terme de la grossesse.

Ordonnance	1 <sup>er</sup> Trimestre	2 <sup>ème</sup> Trimestre	3 <sup>ème</sup> Trimestre	Total	P
Non	7	34	31	72	
Oui	51	114	95	260	
<b>TOTAL</b>	<b>58</b>	<b>148</b>	<b>126</b>	<b>332</b>	<b>0,29</b>

Le 2<sup>ème</sup> Trimestre était, au cours de notre étude, la période qui a connu le plus de prescription médicamenteuse bien que la différence ne soit pas significative ( $P > 0,005$ ).

#### 4.2. Les prescriptions antérieures

**Tableau XIX:** Effectif des femmes antérieurement sous traitement au moment de notre enquête

<b>Suivez-vous actuellement un traitement ?</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage</b>
Non	29	8,73%
Oui	<b>303</b>	<b>91,27%</b>
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100,00%</b>

On note que **303** femmes enceintes (**soit 91,27%**) avaient bénéficié au moins une fois d'une prescription médicamenteuse avant le début de notre étude.

**Tableau XX:** Distribution des patientes antérieurement sous traitement en fonction du terme de la grossesse.

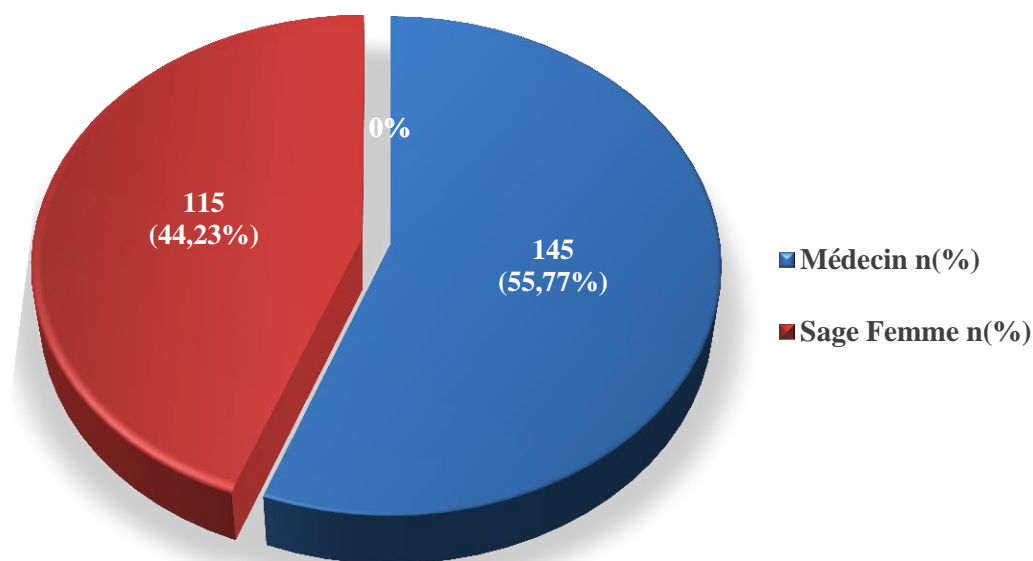
<b>Terme de la grossesse</b>	<b>Traitement antérieur</b>			<b>P</b>
	<b>Non (%)</b>	<b>Oui (%)</b>	<b>Total (%)</b>	
<b>1er Trimestre</b>	14 (4,21%)	44 (13,25%)	58 (17,46%)	
<b>2eme Trimestre</b>	15 (4,51%)	133 (40,09%)	148 (44,60%)	
<b>3eme Trimestre</b>	0 (0,00%)	<b>126 (37,95%)</b>	<b>126 (37,95%)</b>	

**TOTAL**                      **29 (8,71%)**        **303 (91,29%)**    **332 (100%)**        **0**

---

Toutes les femmes au 3<sup>ème</sup> trimestre ont reçues au moins une prescription médicamenteuse.

#### 4.3. Qualification du prescripteur

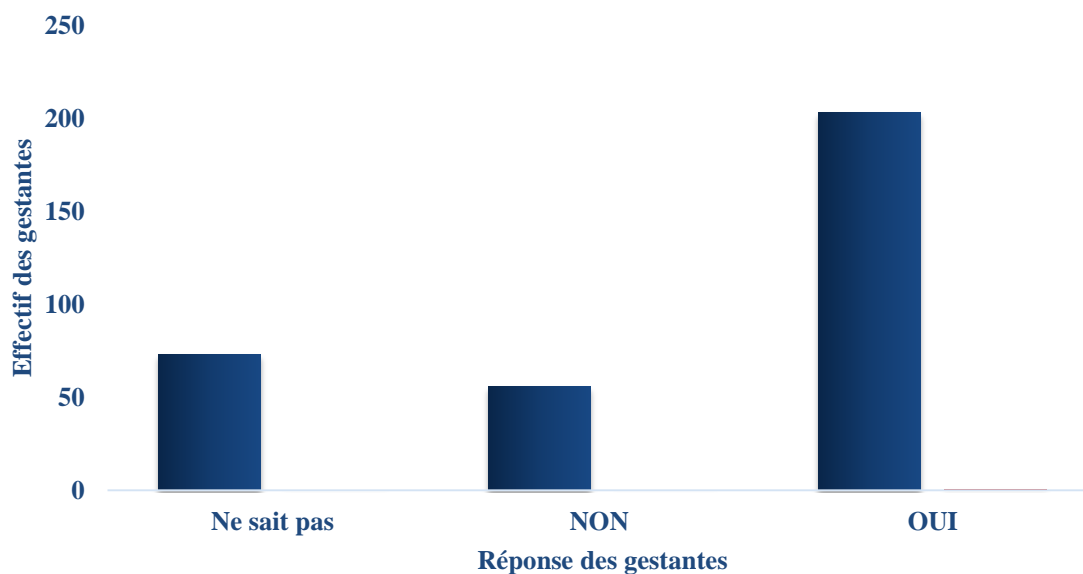


**Figure**

**11** : Qualification des prescripteurs ayant réalisées les ordonnances

Plus de la moitié des ordonnances (soit **55,77%**) étaient éditées par les médecins.

#### 4.4. Connaissances des F.E sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse



**Figure 12 :** Connaissance des FE sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse.

Plus des 60% des gestantes (soit **61,14%**) savaient qu'elles ne devaient pas prendre n'importe quel médicament au cours de la grossesse.

**Tableau XXI:** Répartition de la connaissance des femmes enceintes sur l'utilisation des médicaments en fonction du terme de la grossesse.

Terme de la grossesse	OUI	NON	NE SAIT PAS	Total	P	$\chi^2$
1 <sup>er</sup> Trimestre	35 (10,54%)	10 (3,01%)	13 (3,91%)	57 (17,17%)		
2 <sup>ème</sup> Trimestre	91 (27,41%)	24 (7,23%)	33 (9,94%)	142 (42,77%)		
3 <sup>ème</sup> Trimestre	77 (23,19%)	22 (6,63%)	27 (8,13%)	124 (37,45%)		
<b>Total</b>	<b>203</b> <b>(61,14%)</b>	<b>52</b> <b>(16,87%)</b>	<b>73</b> <b>(21,99%)</b>	<b>332</b> <b>(100%)</b>	<b>0,99</b>	<b>0,1</b>

Bien qu'il n'existe pas une relation statistiquement significative (P=0,99) entre ces deux variables ; il y'a une répartition plus ou moins égale entre les différents stades de la grossesse.

## 5. Etude des ordonnances

## 5.1. Aspect réglementaire et pharmaco graphiques des ordonnances

**Tableau XXII:** Récapitulatif des règles pharmaco graphiques.

<b>Aspects réglementaires pharmaco-graphiques</b>		
<b>Variabes</b>	<b>Présencen (%)</b>	<b>Absencen (%)</b>
<b>Identification du prescripteur</b>		
Nom et prénom	205(78,84%)	55(21,16%)
Qualification	197 (75,76%)	63 (24,23%)
Signature	230 (88,46%)	30 (11,54%)
<b>Identification de la patiente</b>		
Nom et prénom	250 (96,15%)	10 (3,85%)
Adresse	0 (0,00%)	260 (100%)
Âge	18 (6,92%)	242 (93,08%)
<b>Identification de la prescription</b>		
Date	248 (95,38%)	12 (4,62%)
Cachet	230 (88,46%)	30 (11,54%)
Lisibilité	204 (78,46%)	56 (21,54%)
<b>Schéma thérapeutique</b>		
Forme	248 (95,38%)	12 (4,62%)
Dosage	56 (21,54%)	204 (78,46%)
Posologie	235 (90,38%)	25 (9,62%)
Moment de la prise	72 (27,69%)	188 (72,31%)
Durée du traitement	231 (88,84%)	29 (11,16%)

Dans l'ensemble les aspects réglementaires et pharmaco graphiques étaient plutôt bien respectés.

## 5.2. Données générales sur les médicaments prescrits

En regroupant les médicaments prescrits selon leur dénomination commune internationale (DCI) les **633** lignes de prescriptions correspondent à **83** DCI différentes. Dans **31,28%** des cas, les médicaments étaient composés d'au moins **2 principes actifs**. La prescription sous la DCI concernait **11,7%** des médicaments tandis que **69%** des médicaments ne figurait pas sur la **liste national des médicaments essentiels (LNME)** du Mali.

Les médicaments les plus prescrits ont été

- l'association *fer-acide-folique* (18,01%),
- l'association *sulfadoxine-pyriméthamine* (16,43%),
- le *Phloroglucinol* (8,06%),
- l'*acide folique* (3,52%).

Les nombres moyens de médicaments par ordonnance médicales et par consultations étaient respectivement de **2,43** et **1,93**.

## 5.3. Répartition des médicaments prescrits

Le nombre de médicaments variait d'une ordonnance à l'autre. Les tableaux XXIII donne le nombre de médicaments prescrits par ordonnance.

**Tableau XXIII** : Fréquence des médicaments prescrits

Nombre de médicaments prescrits	Fréquence	Pourcentage
0	74	22,29%
1	69	20,78%
2	70	21,08%
3	64	19,28%
4	43	12,95%
5	12	3,61%
<b>Total</b>	<b>332</b>	<b>100,00%</b>

Une polymédication ( $\geq 4$  médicaments) a concerné **16,56%** des prescriptions. Par ailleurs le nombre moyen de médicaments prescrits par ordonnance correspond à **2,43**.



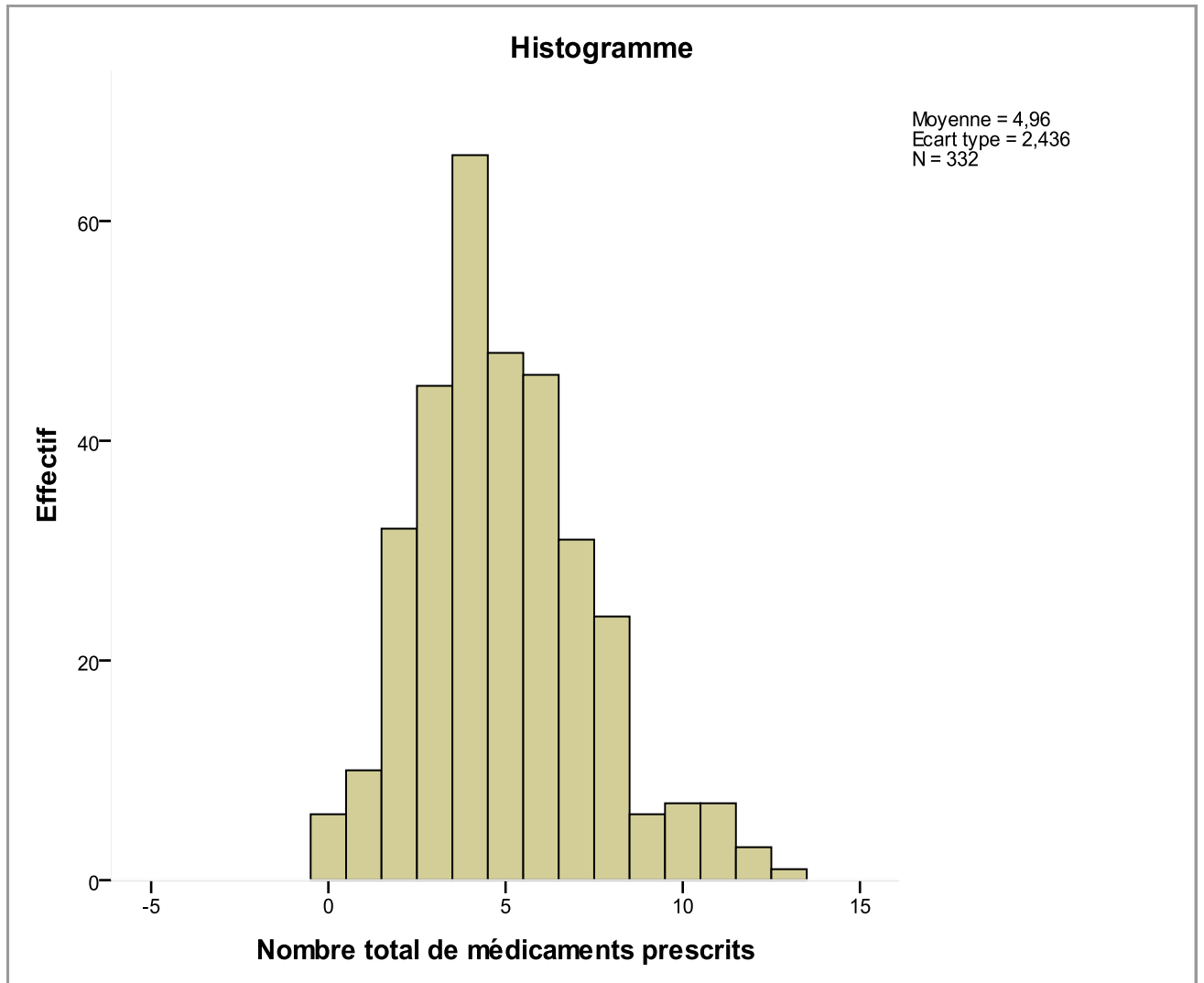
Le tableau ci-dessous dresse l'effectif des prescriptions en fonction de l'âge de la grossesse.

**Tableau XXIV** : Nombre de médicaments prescrits en fonction du terme de la grossesse

<b>Nombre de médicaments prescrits</b>	<b>1er Trimestre(%)</b>	<b>2eme Trimestre(%)</b>	<b>3eme Trimestre(%)</b>	<b>P</b>
0	8 (2,41%)	33 (9,94%)	33 (9,94%)	
1	7 (2,11%)	27 (8,13%)	35 (10,54%)	
2	9 (2,71%)	35 (10,54%)	26 (7,83%)	
3	17 (5,12%)	33 (9,94%)	14 (4,21%)	
4	14 (4,21%)	15 (4,53%)	14 (4,21%)	
5	3 (0,90%)	5 (1,51%)	4 (1,20%)	
<b>TOTAL</b>	<b>58 (17,47%)</b>	<b>148 (44,58%)</b>	<b>126 (37,95%)</b>	<b>0,0053</b>

Le 2<sup>ème</sup> Trimestre était la période avec le plus grand nombre de médicaments prescrits.

La figure ci-après présente le nombre total de médicaments prescrits aux femmes enceintes au cours de leurs grossesses.



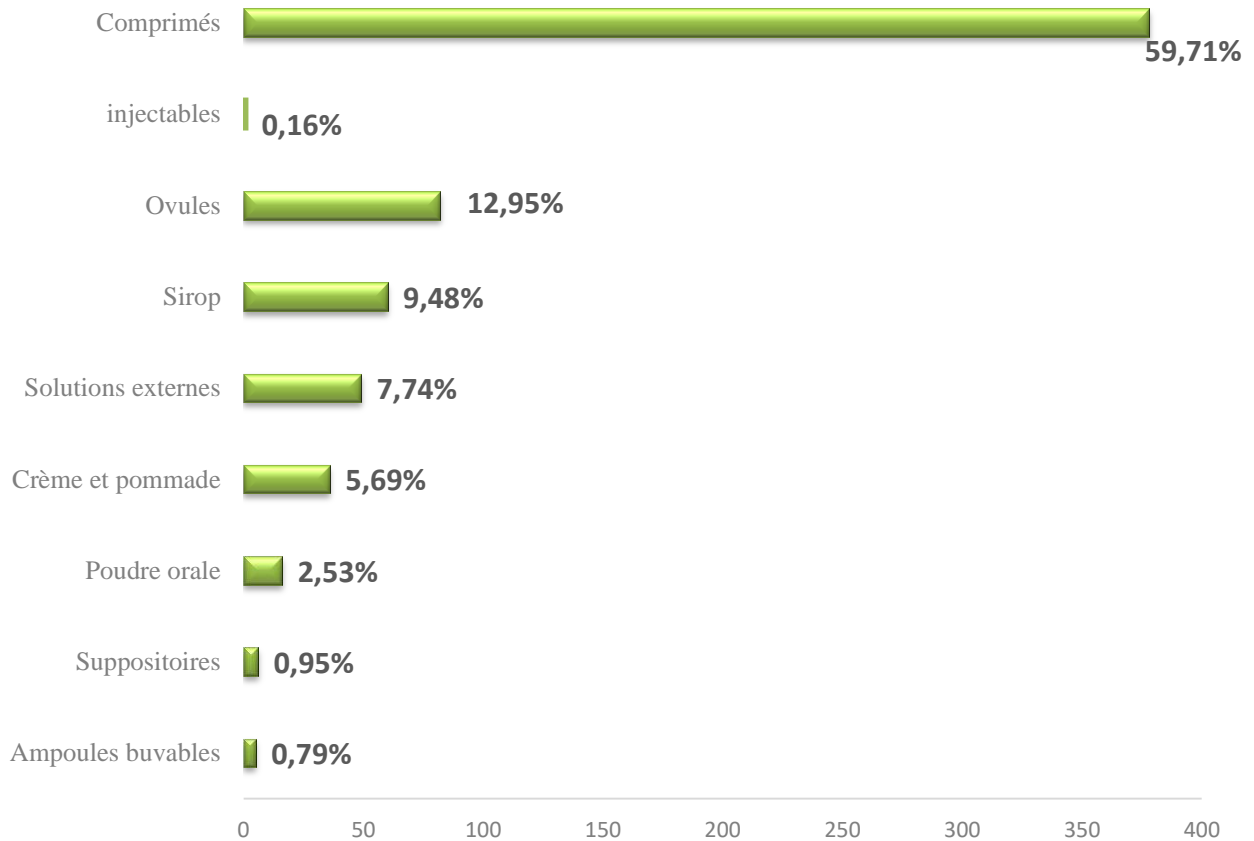
**Figure 13** : Nombre total de médicaments prescrits au cours de la grossesse

Il est ressorti qu'au total **1648 médicaments** ont été prescrits à **326 femmes** enceintes.

#### **5.4. Forme galénique des médicaments prescrits**

Les **633 médicaments** prescrits se répartissent en **9 formes galéniques**.

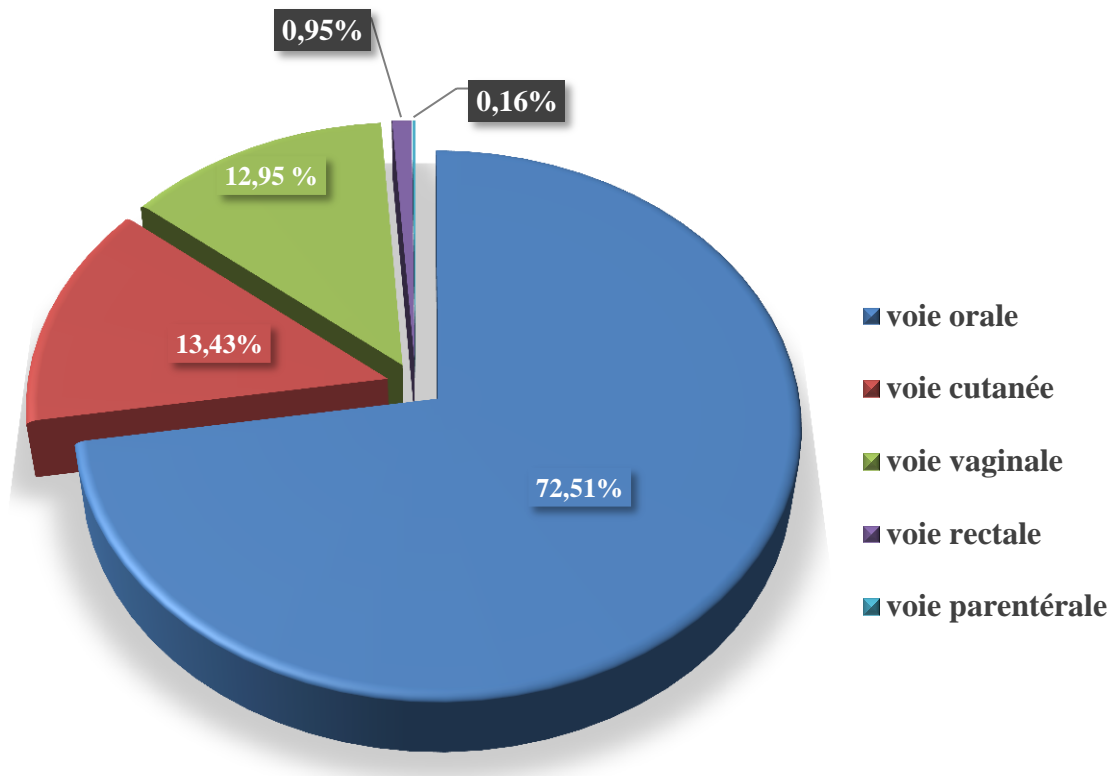
Les résultats sont présentés par la figure suivante :



**Figure 14** : Répartition des médicaments prescrits par forme galénique.

La plupart des médicaments prescrits (soit **59,71%**) était des comprimés suivis des formes ovules (**12,95%**) et sirop (**9,48%**).

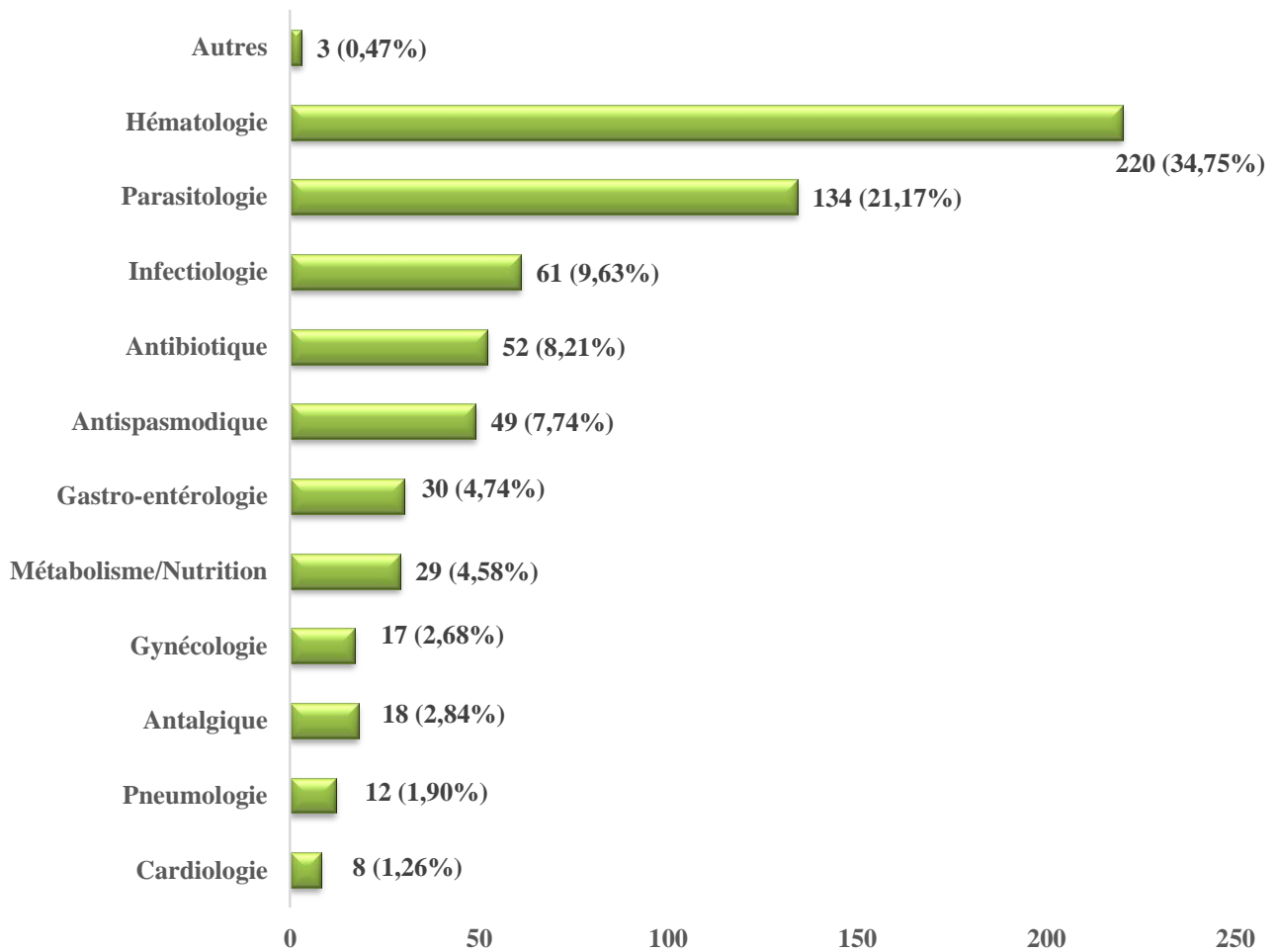
## 5.5. Voies d'administration des médicaments prescrits



**Figure 15:** Répartition des médicaments par voie d'administration

La **voie orale** représentait près des  $\frac{3}{4}$  de l'ensemble des voies d'administration.

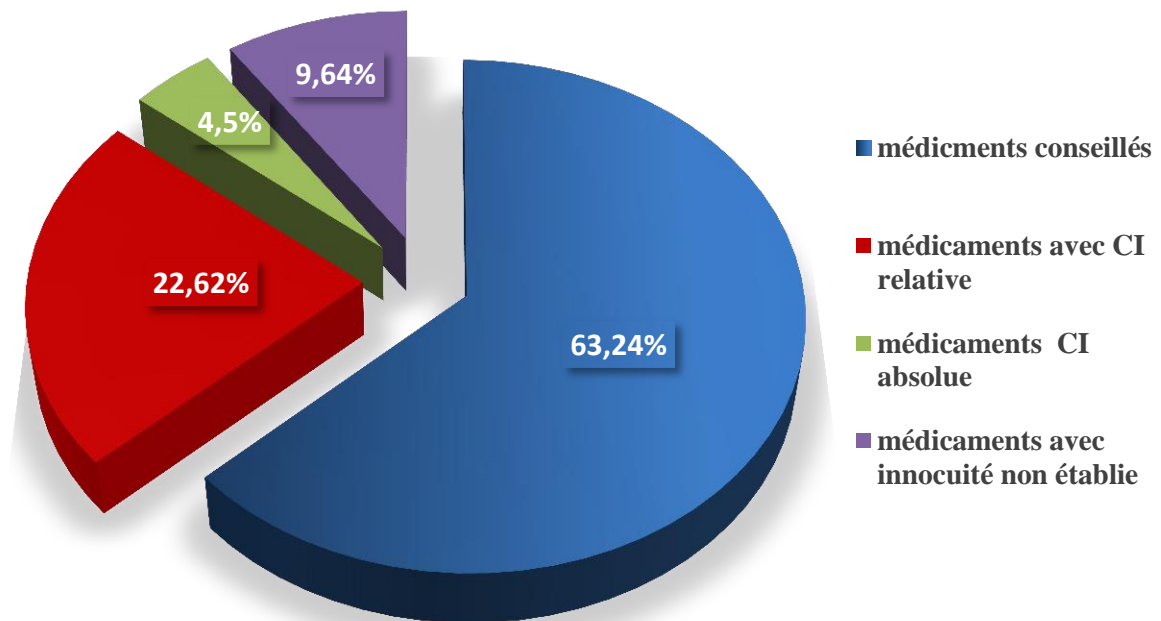
## 5.6. Familles pharmaco-thérapeutiques des médicaments prescrits



**Figure 16:** Classification des médicaments prescrits en familles pharmacothérapeutiques

Plus du tiers des médicaments (soit 34,75%) appartenait à la classe de l'hématologie.

### **5.7. Répartition des médicaments prescrits en fonction des données relatives à leur utilisation au cours de la grossesse**



**Figure 17** : Répartition des médicaments prescrits en fonction de l'information relative à leur utilisation

Environ **5%** des médicaments prescrits étaient déconseillés pendant la grossesse.

## **5.8. Les médicaments ayant une CI absolue**

### **5.8.1. Données sur les CI absolues prescrites**

Le tableau suivant donne la répartition des médicaments prescrits déconseillés au cours de la grossesse

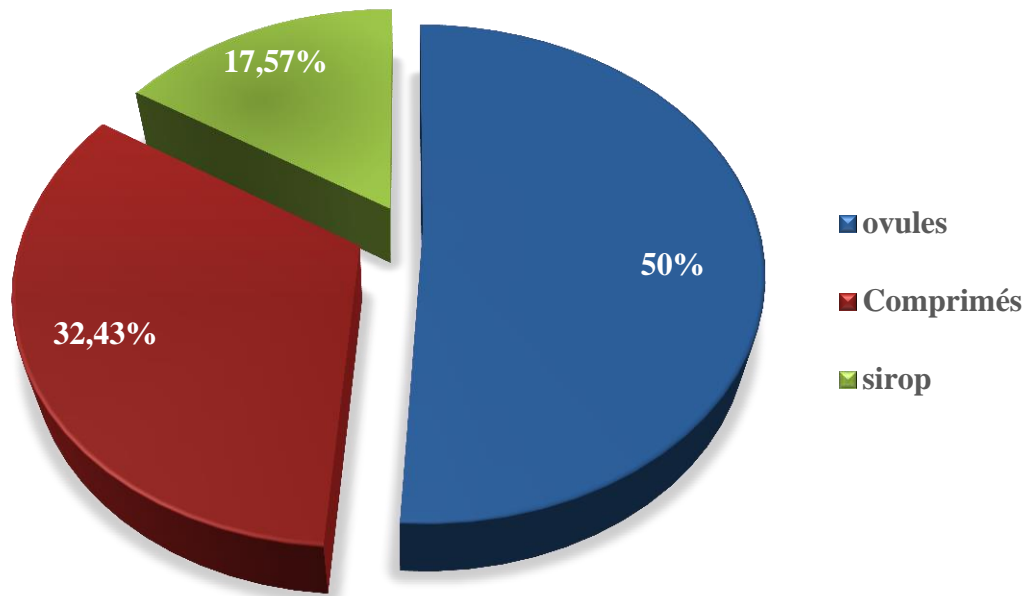
**Tableau XXV:** Répartition des médicaments déconseillés prescrits.

Médicaments	Fréquence	Pourcentage
<i>Sulfate de Néomycine</i>	5	6,76%
<i>Chlorquinaldol</i>	32	43,24%
<i>Nifédipine</i>	2	2,70%
<i>Drotaverine</i>	7	9,46%
<i>Fluconazole</i>	4	5,41%
<i>Cyproheptadine</i>	8	10,81%
<i>Doxycycline</i>	1	1,35%
<i>Codéine</i>	4	5,41%
<i>Bisacodyl</i>	5	6,76%
<i>Albendazole</i>	2	2,70%
<i>Mebendazole</i>	2	2,70%
<i>Ketoconazole</i>	2	2,70%
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>100%</b>

Près de **45%** des CI absolues étaient composé de chlorquinaldol.

### 5.8.2. Formes galéniques des médicaments déconseillés prescrits

Les médicaments déconseillés au cours de la grossesse qui ont été prescrits se répartissent en 3 catégories différentes, si l'on tient compte de leur forme galénique



**Figure 18** : Répartition galénique des médicaments déconseillés prescrits

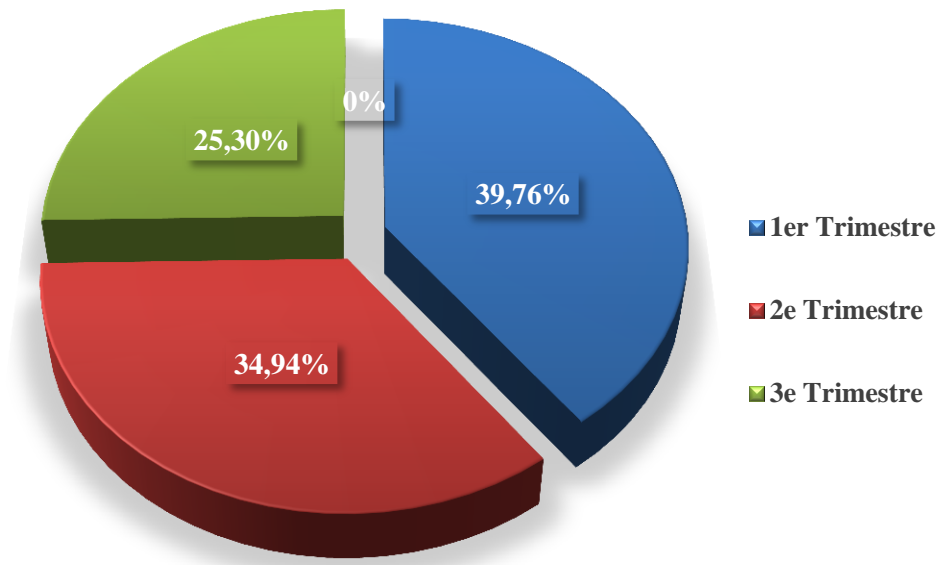
La forme Ovule fut celle qui fut majoritairement prescrite à hauteur de **50%**.

### **5.8.3. Répartition des médicaments contre indiqués prescrits en fonction de l'âge gestationnel**



Au total **74 lignes** de prescriptions soit **13 médicaments** constituaient des CI médicamenteuses absolues qui furent prescrites au cours de la grossesse.

La répartition de ces produits est représentée en fonction du terme de la grossesse par la figure ci-après.



**Figure 19:** Répartition des médicaments déconseillés prescrits en fonction du terme de la grossesse.

Les CI absolues furent le plus prescrites au 1<sup>er</sup> Trimestre.

## 5.9. Autres situations à risque

En tenant compte de l'âge gestationnel, des ATCD médicaux et de l'indication, nous avons remarqué **4 situations** à risque.

Il s'agissait notamment

- de l'utilisation du *Bicasodyl* chez une femme enceinte hémorroïdaire
- de l'utilisation du *Flurbiprofène* au 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> mois
- de l'utilisation concomitante de la *méclozine* (à la posologie de 2 comprimés 3 fois par jour) et du *domperidone*
- de la prescription de la forme sirop et comprimé ou sirop et suppositoire du *dompéridone* et de la *métopimazine*.

### 5.10. Les interactions médicamenteuses

Nous avons, au cours de l'analyse des prescriptions, remarqué que **05** d'entre elles présentaient des interactions médicamenteuses. Le tableau XXVI montre les interactions identifiées ainsi que les éventuels risques qui y sont liés.

**Tableau XXVI** : Interactions médicamenteuses recensées.

Interactions identifiées	Nature de l'association	Risque lié à l'association
<b>Cyproheptadine + Phéniraminemaléate</b>	2 neurosédatifs du SNC	Neurosédation
<b>Méclozine HCl + Métopimazine</b>	2 neurosédatifs antiémétiques	Neurosédation
<b>Acide folique + Chloramphénicol</b>		Diminution de la biodisponibilité de l'acide folique
<b>Dompéridone + Erythromycine</b>	Médicaments ralentisseurs du métabolisme et affectant également le rythme cardiaque	Bradycardie
<b>Pantoprazole + Hydroxyde d'Aluminium et de Magnésium</b>	2 antiacides	Diminution de la biodisponibilité et accélération de l'absorption

La majorité des interactions (60%) recensées comportaient des antiémétiques.

### 5.11. Effets indésirables associés à la prise des médicaments

Durant notre étude nous avons répertorié les symptômes associés à la prise des médicaments qui ont été évoqués par les gestantes. Ces symptômes pourraient être des effets indésirables, étant donné qu'ils ont été observés suite à la prise des médicaments. Ainsi les femmes interrogées ont rapporté des effets indésirables qui concernaient les médicaments qu'elles avaient reçus au cours des CPN précédentes.

**Tableau XXVII** : Effets indésirables de médicaments notifiés chez les femmes enceintes

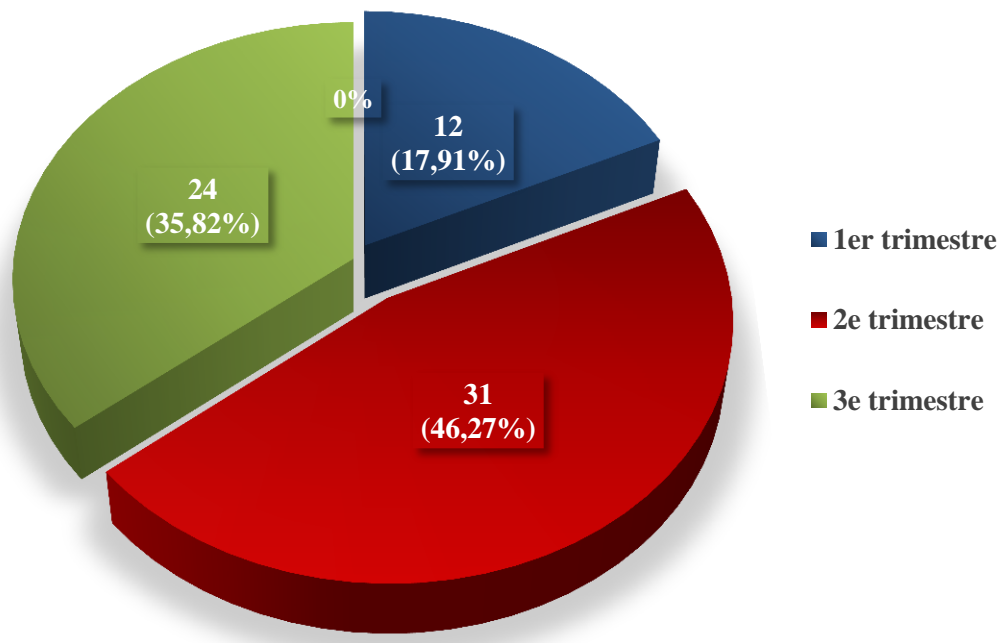
<b>Médicaments</b>	<b>Effets indésirables associés</b>	<b>Fréquence(n)</b>
<b>Sulfadoxine-Pyriméthamine</b>	Céphalées	1
	Maux de ventre	1
	fièvre	1
<b>Fer+acide folique</b>	Douleurs abdominales	6
	Contractions Utérines	1
	Sensation de gout métallique	3
	Anorexie	1
	Nausées	8
	Vomissements	7
	Diarrhées	3
	Sécheresse buccale	1
<b>Acide folique</b>	Nausées	3
	Vomissements	5
	Douleurs abdominales	1
<b>Fer</b>	Vomissements	11
	Céphalées	2
	Douleurs abdominales	3
	Diarrhées	2
	Nausées	7
	Constipations	1
	Vertiges	1
<b>Fer+acide folique+vitamine C</b>	Nausées	1
	Vomissements	1
	Diarrhées	2
	Douleurs abdominales	1
<b>Drotraverine</b>	Douleurs abdominales	1
	Vomissements	1
<b>Phloroglucinol</b>		

	Douleurs abdominales	3
	Vomissements	3
<b>Cyproheptadine</b>	Fièvre	1
	Vomissements	1
	Douleurs abdominales	1
<b>Magnésium</b>	Céphalées	1
	Douleurs abdominales	1
<b>Flurbiprofène</b>		
<b>Lansoprazole</b>	Métrorragies	1
	Douleurs abdominales	2
	Vomissements	1
	Fièvre	1
	Céphalées	1
<b>Erythromycine</b>	Douleurs abdominales	1
	Nausées	1
	Vomissements	1
<b>Mebendazole</b>	Douleurs abdominales	1
	Vomissements	1
<b>VAT</b>	Urticaires	2
	Myalgies	1
<b>Métronidazole</b>	Douleurs pelviennes	2
	Contractions Utérines	2
<b>Doxycycline</b>	Vomissements	1
	Vertiges	1
	Etourdissement	1
<b>Citrate de carbetapentane</b>	Dyspnée	1
	Vomissements	1
<b>Alginates</b>	Constipations	2
	Nausées	2
	Vomissements	1
<b>Arthémetheluméfantine+ciprofloxacine</b>	Insomnie	1
	Vomissements	1
	Asthénies	1
	Contraction utérines	1
<b>Amoxicilline + acide clavulanique</b>	Douleurs abdominales	1
	Anorexie	1

<b>Paracetamol</b>	Douleurs abdominales	2
<b>Quinine</b>	Asthénie	1
	Anorexie	1
<b>Kétoprofène</b>	Douleurs pelviennes	1
	Contractions Utérines	1
<b>Chlorquinaldol+Promestriène</b>	brulures vaginales	1
	Douleurs pelviennes	1
	Asthénie	1
<b>Noramypiridone</b>	Nausées	1
	Vomissements	1
	Asthénie	1
<b>Clindamycine+clotrimazole</b>	Brulures vaginales	1
<b>Clotrimazole</b>	Brulures vaginales	1
<b>AAS</b>	Remontées acides	1
	Douleurs abdominales	1

Au total **67** femmes enceintes (soit **20,18%**) se sont plaint de **137 effets indésirables** associés à **28 médicaments**.

Nous avons ensuite réparti le nombre de FEayant notifié les EI en fonction du terme de la grossesse. Les résultats sont présentés par la figure suivante :



**Figure 20:** Répartition des effets indésirables en fonction de l'âge de la grossesse.

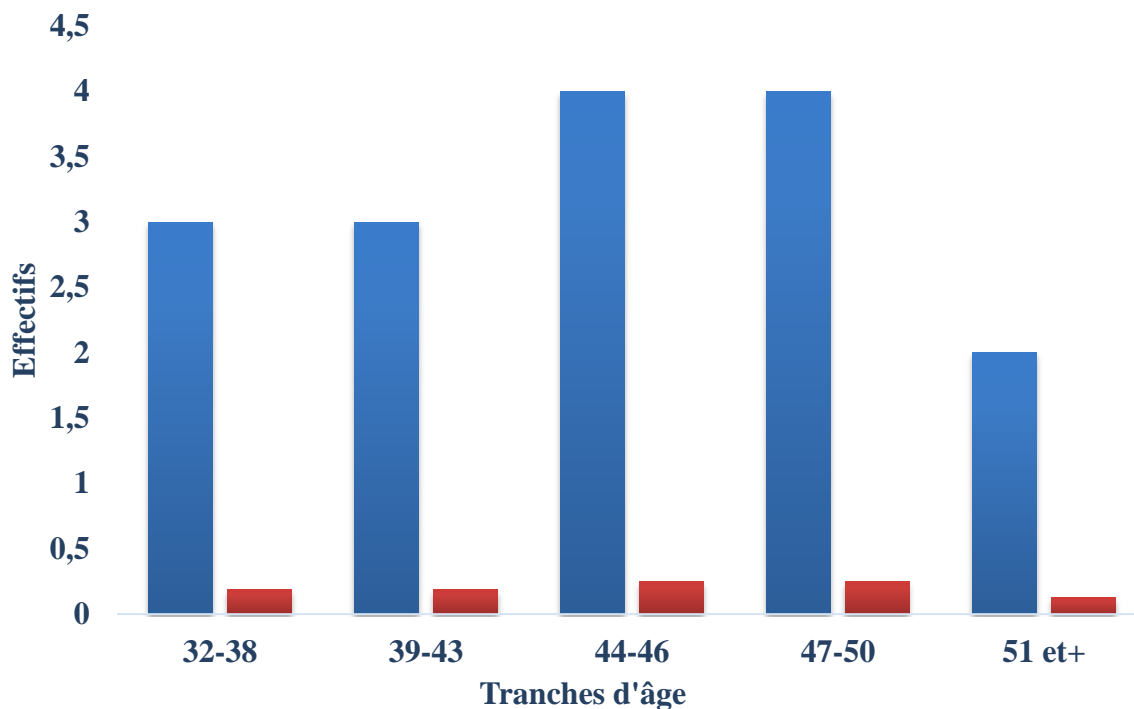
Les femmes au **2<sup>ème</sup> Trimestre (46,27%)** de leur grossesse ont le plus rapportés des effets indésirables.

## II. Enquête chez les prescripteurs

La deuxième partie de notre enquête a concerné les agents de santé qui offraient des prestations de soins aux femmes enceintes durant notre enquête.

## 1. Caractéristiques socioprofessionnelles des prescripteurs

Nous avons répartis en **05** tranches l'âge des prescripteurs



**Figure 21:** Tranches d'âge des prescripteurs

Les tranches d'âge les plus représentées furent celles de **44-46 ans** et **47-50 ans** avec un taux de 25% chacun.

**Tableau XXVIII :** Qualification des prescripteurs

Qualification	Effectifs	Pourcentage
Médecins	6	37,5%
Sage femmes	10	62,5%
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100%</b>

Les sages-femmes ont constitué la majeure partie de notre échantillon à raison de **62,5%** et un ratio (SF/Médecins) de **1,66**.

## 2. Données sur les sources d'informations des prescripteurs sur la prescription de médicaments chez la femme enceinte

Il est ressorti que la majorité des agents (**56,25%**) utilisent des documents pour la prescription chez la femme enceinte notamment le dictionnaire Vidal et des documents spécialisés. D'autres sources d'informations ont été citées par les agents, à savoir les revues (37,5%), les média (6,25%) et l'Internet (31,25%).

La totalité des agents affirment être visités par les délégués médicaux à des fréquences notamment quotidienne (81,25%) et hebdomadaire (18,75%). Plus des 4/5<sup>ème</sup> (**88%**) affirment utiliser les informations données par les délégués médicaux dans le cadre de la prescription chez la femme enceinte.

Seulement **6,25%** des agents ont connaissance de l'existence d'un centre d'information sur les médicaments contre **19%** qui connaissent un document d'information national sur les médicaments. **6,25%** des agents ignorent l'existence d'une liste nationale des médicaments essentiels au Mali.

### **3. Eléments de connaissance des agents sur l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte**

Les participants connaissent dans 88%, les C.I au cours de la grossesse et ont cités à hauteur de **38,1% la ciprofloxacine et la doxycycline**.

**Dans 81,25% des cas, les agents de santé** pensent que le stade le plus à risque d'une grossesse est le 1<sup>er</sup> Trimestre compte tenu des périodes d'organogénèse de l'embryon. Par ailleurs **38%** ont déclaré que le placenta se comportait comme une barrière vis-à-vis de tous les médicaments.

## ***DISCUSSION***

---



## **I. Enquête chez les femmes enceintes**

### **1. Caractéristiques sociodémographiques**

#### **❖ L'âge des gestantes**

Selon nos résultats, l'âge moyen était de **26,46 ans** avec un écart type de **6,14**. La tranche d'âge la plus représentée était celle de **24-28 ans** (soit **30,42%**).

Par ailleurs près du cinquième de notre échantillon fut constitué des moins de 18 ans et des plus de 36 ans (Figure 8). Ces deux catégories de patientes sont connues pour être à risques plus élevés de complications de la grossesse notamment les malformations fœtales [95].

Nos résultats rejoignent ceux de **Keita SM**, en 2008 à KITA, qui a obtenu une tranche d'âge majoritaire de **24-28 ans (28 %)**. Par ailleurs nos extrêmes d'âge sont proches de ceux de **Diallo ASM** qui a obtenu un âge moyen de **23,64 ans** avec des âges extrêmes allant de **15 à 45 ans** [96,97].

Par contre, ils diffèrent de ceux de **Sangaré N** et d'**Amoussou KE** qui ont trouvé, respectivement, le plus grand nombre des gestantes dans la tranche d'âge de **21-25 ans (80%)** et **15-24 ans (54,2%)** [11, 98].

#### **❖ Niveau d'instruction**

Il est apparu que plus du tiers de notre échantillon avait un niveau secondaire et que près de la moitié n'était pas alphabétisée (Tableau III). Or un faible niveau d'instruction chez les femmes enceintes pourrait être source d'ignorance des manifestations physiologiques de la grossesse et de la notion de médicaments tératogènes. Ces femmes pourraient ainsi s'adonner à l'automédication ou être confrontées à des difficultés dans l'observance des traitements qui leur sont prescrits [49].

Nos résultats sont **inférieurs** à ceux de **Maiga A** et de **Goita N**, au Mali, qui au cours de leurs études ont obtenu des pourcentages respectifs de **55,5%** et **67,5%** de F.E non scolarisées. Une enquête mondiale sur la fécondité a permis de constater qu'elle était inversement proportionnelle au niveau d'instruction des femmes. Sans instruction, ces dernières ont en moyenne 2 fois plus d'enfants que celles qui ont eu 7 années ou plus de scolarité [99, 100, 101].

Cependant ils sont supérieurs à ceux de **Coulibaly D** qui a obtenu des populations de **22,3% de femmes enceintes non scolarisées** contre **22% de niveau secondaire** [88].

### ❖ Profession

La majorité de nos gestantes étaient des ménagères (soit **41,27%**)(Tableau II). Cet état de fait pourrait se justifier par plusieurs facteurs [11] :

- La déscolarisation précoce des jeunes filles ;
- l'absence d'une véritable politique d'emploi en général et en particulier pour les femmes ;
- Les habitudes socioculturelles reposant sur la philosophie ancestrale qui attribue à la femme le rôle de la gardienne de maison et des enfants ;
- Au taux élevé d'analphabétisme chez les femmes ;
- La proximité du village du point G.

Nos résultats sont proches de ceux de **Diallo ASM**, où la majorité de ses enquêtées était des femmes au foyer (ménagères)[97].

### ❖ Situation matrimoniale

Cette classification nous a permis de remarquer que presque toutes les femmes étaient mariées (figure 9). Ce résultat vient appuyer celui de **Coulibaly D** qui a trouvé une part importante de femmes enceintes **mariées**. Ils sont supérieurs à ceux de **Kaboré L** qui avait lui recensé des femmes **mariées, célibataires** et en **union libre** ; avec des pourcentages respectifs de **68,5%, 5,8%** et **25,7%** [6, 14].

## 2. Caractéristiques gynéco-obstétricales et chirurgicales

La connaissance des antécédents obstétricaux et médicaux est primordiale dans la prise en charge des gestantes, car elle détermine la conduite à tenir pour une issue heureuse de la grossesse. Les antécédents médico-chirurgicaux ont donc été recherchés chez toutes les femmes.

### ❖ ATCD gynéco-obstétriques

Ce volet nous a permis d'obtenir une moyenne de gestation de **2,9** avec un **nombre de gestation maximal** correspondant à **12 grossesses**(Tableau VI). La plupart de nos gestantes étaient des multipares. Par ailleurs un dixième de notre population était des grandes multipares, pendant que près du tiers de l'ensemble était des **primigestes**(Tableau VII). Un nombre considérable de femme enceinte(**22,60%**)avait un **ATCD** d'avortement spontané, parmi lesquelles **21** avaient

des **ATCD de 2 avortements**(Tableau IX).Notons également que **10,84%**des femmes enceintes ont eu **un enfant mort-né (5 d'entre elles en ayant perdu 3)**.Ce nombre d'avortement spontanés pourrait être lié à plusieurs facteurs tels que la présence, dans notre étude, de grandes multipares, la polymédication ou encore les maladies infectieuses (Rubéole) [83].

Nos résultats sont supérieurs à ceux de **Keita SM** qui a trouvé **10%** d'avortements spontanés. Quant à la gestité et la parité, nos résultats sont similaires à ceux de **Sangaré** qui a obtenu une majorité de gestantes multigestes (**67,8%**) et multipares (**46,8%**)[11,98].

### ❖ Antécédents médicaux-chirurgicaux

De l'analyse des carnets et des résultats des analyses complémentaires effectuées par les gestantes; il est ressorti que nos gestantes présentaient **165 ATCD médicaux** avec une prédominance pour les maladies chroniques(Tableau X). Nous avons également remarqué qu'un effectif de **50 femmes enceintes**(soit 15,06%) avait subi une intervention chirurgicale. Les interventions les plus retrouvées étaient des césariennes(Tableau XI).

En effet la mise en marche du plan de césarienne gratuite en 2010 au Mali peut sans aucun doute expliquer ce taux important de césariennes. D'autant plus qu'avant la mise en marche de ce programme, **Keita SM** avait obtenu un taux de 10% de césariennes (avec n=200) [96,102].

### 3. Les CPN

La quasi-totalité (soit **98,49%**)des femmes ont été reçues en CPN de routine avec un nombre moyen de **3,23 CPN** par patientes et un **nombre maximum** de **12 consultations** (Tableau XVI).

Cette moyenne inférieure à celle recommandée par l'OMS, qui préconise un nombre de **4 CPN** par femme enceinte[29].

Ces données rejoignent celles de **Bawa KR** qui, dans son étude sur la qualité des CPN au CSCOM de KOULOUBA en 2015, a obtenu le même nombre moyen de CPN par patientes [103].

Par ailleurs **109 femmes enceintes** ont fait au moins **2 CPN** au cours de leur grossesse et la période du **2<sup>ème</sup> Trimestre** fut celle qui a enregistré le plus de consultation avec **148 gestantes** (soit**44,58%**)(Tableau XVII). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les femmes ont plus tendance à commencer le suivi de leur grossesse à partir du second trimestre, lorsqu'elles commencent à avoir des plaintes et pathologies associés à leur état. Ces résultats sont semblables à ceux de **Kaboré Let**

**Sangaré Nqui** lors de leurs études avaient eu une forte proportion de femmes enceintes reçues en consultations au 2<sup>ème</sup> Trimestre[6, 11].

Nous avons, également, noté une évolution du nombre de CPN en fonction de l'âge de la grossesse. Toutefois, un décalage des CPN dans le temps fut observé : **10** femmes au deuxième trimestre de grossesse était à leur première CPN et **37%** des femmes au 3<sup>ème</sup> Trimestre n'avaient fait que 3 CPN (Tableau XVI). De surcroît nous avons rencontré **2** femmes enceintes au troisième trimestre qui étaient à leur première CPN. Il ressort ainsi de nos résultats un manque d'assiduité des patientes aux CPN alors que les recommandations de l'OMS préconisent **4** visites prénatales au cours de la grossesse à raison d'une visite par trimestre et la 4<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> mois de la grossesse. La non assiduité aux CPN pourrait entraîner chez les femmes enceintes un non-respect des mesures prophylactiques et un recours à l'automédication, les exposant ainsi à des risques plus élevés de complications de la grossesse [6,29].

La répartition en deux catégories de motifs a permis de remarquer que plus de la moitié des femmes enceintes avait des pathologies associées à leur grossesse et que plusieurs cas de plaintes avaient poussé les femmes à venir en consultation. Les modifications physiologiques au cours de la grossesse ainsi que le retard dans la prise en charge de la grossesse par un professionnel de la périnatalité pourraient expliquer cette situation[104].

#### **4. Prescriptions et femmes enceintes**

##### **❖ Caractéristiques des ordonnances médicales**

##### **➤ Qualité réglementaire et pharmaco-graphique des ordonnances**

Dans notre étude **21,16%** des ordonnances ne portaient pas le nom du prescripteur et **24,23%** n'en précisait pas la qualification. L'absence de ces paramètres est préjudiciable, car ils permettent lors de la dispensation à la pharmacie, si besoin est, de joindre le prescripteur. D'autre part l'ordonnance médicale en tant que document médico-légal engage les responsabilités du prescripteur d'où toute l'importance de l'identification de ce dernier.

L'identification de la patiente (Tableau XXII) fut assez bonne, étant donné que la majorité des prescriptions portaient le nom de la patiente (**96,15%**). Toutefois sur certaines ordonnances, il n'y avait aucune caractéristique de la femme. Il était rare d'y noter l'âge et l'adresse était quasiment inexistante ; posant ainsi un problème de traçabilité de la prescription médicamenteuse.

##### **➤ Qualité pharmaceutique des ordonnances médicales**

Au total **260 ordonnances** ont été prescrites (Figure 11). Le nombre de médicaments par ordonnance variait de **1** à **5**, ce qui a révélé une

**polymédication** concernant **36,65% des ordonnances**. Cette polymédication est en contradiction avec les principes de prescription chez la femme enceinte qui préconisent de prescrire le moins possible de médicaments à la fois [105].

Le nombre moyen de médicaments par **consultation** a été de **1,91** lors de notre étude. Il est semblable à celui trouvé par **Campaoré et col.** en 2000, qui était de **1,90** [106].

Quant au nombre moyen de médicaments par **ordonnance**, il a été de **2,43**. Il est proche de ceux de **Zougrana RSP**(1993) et de **Kabore Len** (2007) qui ont trouvé un nombre moyen par ordonnance de **2,4**. Par ailleurs il existe une relation statistiquement significative entre le nombre moyen de médicaments par ordonnance et l'âge de la grossesse ( $P=0,005$ ). Nous avons également noté que la moyenne de médicaments par ordonnance au 1<sup>er</sup> Trimestre (**2,9**) était la plus élevée. Le 1<sup>er</sup> Trimestre était donc, au cours de notre étude, la période la plus exposée aux médicaments. Ce même constat a été fait par **Kabore Let Zougrana RSP**. Cette exposition du 1<sup>er</sup> trimestre est inquiétante étant donné qu'elle est la plus sensible aux médicaments compte tenu de l'organogénèse en cours [6, 7].

Sur le plan thérapeutique il faut noter que dans la plupart des cas, la forme des médicaments et leurs posologies étaient mentionnées. Néanmoins **25** ordonnances ne mentionnaient aucunes posologies alors que **17** d'entre elles se composaient de plus de 3 médicaments (Tableau XXII). Ceci est d'autant plus inquiétant car la posologie et la durée du traitement définissent une dose totale qui, en dépassant une dose seuil (rarement connue), augmente le risque de tératogénélicité médicamenteuse [70].

Il est à préciser que le dosage et le moment de la prise étaient quasi inexistant, rendant parfois difficile l'identification du médicament et l'observance du traitement (Tableau XXII). Or le moment d'administration peut influencer considérablement la cinétique des médicaments et par voie de conséquence, leurs effets pharmacologiques.

Dans cette étude, il a été recensé, **05** ordonnances médicales dont les prescriptions comportaient des **interactions médicamenteuses** (Tableau XXVI). D'autre part **14%** des ordonnances contenaient au moins un médicament C.I chez la femme enceinte. De surcroît 14 parmi elles avaient **2** médicaments C.I et **6** ordonnances en comportaient **3** dans leurs prescriptions (Figure 17).

Ce pourcentage de prescriptions est inférieur à ceux trouvés par **Zougrana RSP** et **Kabore L** qui ont trouvé des pourcentages respectifs de **24,6%** et **15%**. Cette différence pourrait se justifier par la présence de professionnels de la G.O au cours de notre étude et par l'amélioration de la prescription avec le temps [6, 7]

Deux catégories de prescripteurs furent observées lors de l'analyse des prescriptions, les médecins (spécialiste en gynéco-obstétrique et en spécialisation)

ainsi que les sages femmes (Figure 11). La présence de ces 2 types de professionnels s'explique par le cadre d'étude dans lequel nous avons réalisé notre collecte.

### ➤ Les médicaments prescrits

Seulement **11,7%** des médicaments prescrits étaient sous DCI. De plus la majorité (69%) des médicaments prescrits ne figurait pas sur la liste nationale des médicaments essentiels. Ces deux situations ne prennent pas en considération la situation socioéconomique des gestantes et de leur famille, car elle favorise un cout élevé de la prescription [10, 107].

Dans **31,28%** des cas, les médicaments étaient composés d'au moins **02 principes actifs**. Les médicaments les plus prescrits ont été les associations **fer+acide-folique (18,01%) sulfadoxine+pyriméthamine (16,43%)** ainsi que le **Phloroglucinol (8,06%)** et l'**acide folique (3,52%)**. Hormis les associations telles que celle de la SP et celle du Fer+acide folique, les associations composées de plus de 2 principes actifs exposent d'avantage la grossesse à un risque médicamenteux plus important [3].

L'étude du nombre de médicaments prescrits a fait ressortir de nombreux cas de polymédication (**16,56%**) alors que les principes pratiques de prescriptions chez la femme enceinte recommandent qu'un nombre aussi faible que possible de médicaments doivent être prescrits à la fois (au plus 3)[54, 105].

Il est important de souligner que pas moins de **1648** médicaments, au total, ont été prescrits à 326 F.E (soit **98,20%**), avec un nombre moyen de **4,96** médicaments, laissant seulement **6** femmes sans prescriptions. Cela montre qu'une prescription est presque systématiquement effectuée, ne favorisant que très rarement les conseils hygiéno-diététiques. A l'instar de l'étude menée par **Beyens et col. (95%)** ; une étude française, réalisée en 2009, **EFEMERIS** (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs Risques), a permis de montrer que **95%** des femmes avaient au moins un médicament prescrit au cours de leur grossesse [108, 109].

Sur le plan galénique, **9** formes furent recensées (Figure 15) avec plus de la moitié dominée par la forme « comprimé » (54,18%). Cet état rapporté également par **Kaboré L** pourrait s'expliquer tout simplement par le fait que la plupart des médicaments se présente le plus sous la forme comprimés [6].

Durant nos travaux **11** familles pharmaco-thérapeutiques (Figure 17) avec une prédominance des médicaments **antianémiques (31,14%)** ont été répertoriées.

Nos résultats sont différents de ceux trouvés par : **Hérique et col.** dans le département de l'Aube en France qui ont trouvés en 2000 une prédominance des vitamines, des minéraux, des antalgiques, et des antipyrétiques. **Kabore La** trouvé dans la commune urbaine de Ouagadougou une prédominance d'antiparasitaires

d'antianémiques de médicaments gynécologiques et d'antispasmodiques. **Zoungrana RSPa**, quant à lui trouvé en 1993 à Ouagadougou une prédominance des antibiotiques et des antalgiques. Ces différences sont dues au contexte épidémiologique et aux habitudes de consommation[6, 7,110, 111].

#### ➤ **Respect du calendrier vaccinal antitétanique**

L'étude de la prévention vaccinal (Tableau I) nous a permis de noter qu'une infime partie de notre échantillon avait un carnet de vaccination et que plus du tiers (31,01%) des femmes n'avait, soit pas leur vaccin à jour ou soit jamais été vacciné (16,86%) (Tableau XVII).

Or d'après une étude réalisée par l'OMS, le tétanos néonatal tuerait près de 450000 nouveaux nés et 40000 mères dans le monde chaque année. Elle recommande donc en prévention du tétanos maternel et néonatal, l'administration d'une série de cinq doses séparées par un intervalle minimum car chaque dose accroît la force et la durée de la protection. Dans les pays en développement, elle préconise au moins 2 vaccinations durant la grossesse, car les pays où une forte proportion de femmes enceintes ont reçu 2 doses de VAT ont connu une réduction de l'incidence du tétanos néonatal dans moins d'un cas pour 1000 naissances vivantes [112].

#### ➤ **Respect de la contre-indication médicamenteuse chez la femme enceinte**

Il ressort que **4,5%** des médicaments étaient contre indiqués pendant la grossesse. Dans le même temps **22,62%** des médicaments avaient une contre-indication relative en fonction de l'âge gestationnel tandis-que près de **10%** ne possédaient pas assez de données sur leur innocuité au cours de la grossesse. D'aucuns diront qu'ils sont contre indiqués. Nos résultats sont inférieurs à ceux de **Kabore L**, qui pour la prescription de médicaments contre indiqué, a obtenu un pourcentage de **7%**[6].

Parmi les médicaments déconseillés, la majorité était composé par les **anti-infectieux(21,62%)** suivi des **benzimidazolés** et les **antalgiques-antispasmodiques (14,9%)** (Tableau XXV).

Trois formes galéniques utilisant deux voies d'administrations ont été répertoriées. En considérant la voie d'administration la moitié des médicaments contre-indiqués étaient des médicaments topiques, administrables par voie percutanée ou par voie vaginale. La difficulté de prescription chez la femme enceinte est souvent contournée par le recours aux médicaments topiques, porteurs d'une fausse image d'innocuité chez les professionnels de santé. Cependant, ces médicaments topiques exposent à de réels risques d'autant plus que la grossesse potentialise la résorption systémique des médicaments [6, 41, 110].

Néanmoins, les médicaments reconnus comme toxiques au cours de la grossesse ne font pas l'unanimité. Une controverse existe autour de la prohibition de certains médicaments chez la femme enceinte. Selon une étude menée par **Addiset col.**, sur 286 médicaments classés par 3 systèmes différents (Suède, Australie et USA) en fonction du risque tératogène, il ressort que seulement **61** médicaments (soit **26%**) étaient rangés dans des catégories correspondant au même degré de risque. Cette étude met en évidence des divergences dans l'appréciation du risque tératogène d'un pays à l'autre. En outre, les informations concernant l'utilisation des médicaments chez la FE sont souvent très parcellaires voire inexistantes du fait de l'exclusion des FE des essais cliniques pour des raisons évidentes d'éthique. Les études chez l'animal quant à elles ne sont pas toujours transposables à l'homme. Dans une étude conduite par **Lo et Friedman** aux USA, il ressort que sur **468 médicaments** approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) entre 1980 et 2000, le risque tératogène est resté indéterminé pour **91,2%** des substances étudiées [85, 90].

Le manque d'informations fiables peut entraîner un retrait à tort de certains médicaments de la liste des médicaments disponibles pour la prise en charge d'une pathologie donnée chez la femme enceinte. L'inverse serait une exposition de la femme enceinte avec des médicaments non appropriés du fait du manque de documentation de leur risque tératogène [6].

Les différences qui caractérisent les approches méthodologiques rendent difficile la comparaison brute du degré d'exposition d'une étude à l'autre. En fait, seule la comparaison des résultats d'études utilisant des méthodes différentes permet d'apporter des informations fiables sur les différents aspects de l'exposition des femmes enceintes aux médicaments [113, 114].

Toutefois, il faudrait garder en vue les différences des caractéristiques épidémiologiques des zones d'études. Dans une étude transversale, **HériqueA et col.** ont trouvé dans le département de l'Aube (France), une proportion **5,6 %** de médicaments contre-indiqués. Cette valeur est supérieure à la notre qui est de **4,5 %**. Dans une **approche prospective**, **Zoungrana** (1993) à Ouagadougou trouvait une valeur de **10,9 %**. **Schirm et col.** (2003) dans une **étude cas/témoins** notaient **10 %** de médicaments contre-indiqués dans les prescriptions destinées aux femmes enceintes aux Pays-Bas. Dans une approche **longitudinale** **Susan Eet col** (2004) aux USA, rapportaient une valeur de **8,4 %** [7, 57, 110, 115].

#### ➤ **Autres situations à risque**

- **Prescription du *bisacodyl* chez la femme enceinte hémorroïdaire**

Les affections hémorroïdaires touchent **85 %** des femmes au cours du deuxième et troisième trimestre de grossesse. Le choix du traitement dépend de la fréquence, de



la durée et de la sévérité des symptômes hémorroïdaires. La constipation jouant un rôle important dans la genèse de la maladie hémorroïdaire, il est recommandé d'accroître l'apport de fibres alimentaires et la consommation en eau afin d'éviter les efforts d'exonération. Le traitement de première intention est non pharmacologique et commence, avant tout, par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques (un régime alimentaire riche en fibre et pauvre en lipides, un apport journalier de 2 litres d'eau par jour, une activité physique régulière et l'établissement d'un horaire régulier de défécation)[116, 117].

Si la constipation persiste, on choisira en première intention un laxatif de lest (*psyllium*) ou osmotiques (*lactulose, sorbitol*). En raison de leurs effets indésirables, les laxatifs stimulants sont réservés au traitement de la constipation réfractaire lorsque les autres traitements se sont avérés inefficaces. Si un laxatif stimulant doit être utilisé, on préférera le séné car il agit directement sur la muqueuse intestinale en diminuant la réabsorption d'eau et d'électrolytes dans le colon[116, 118, 119].

*Lebicasodyl* ne devait donc pas être prescrit en première intention, d'autant plus que son utilisation est déconseillée au cours de la grossesse. De surcroît la durée de l'utilisation n'était pas mentionnée, or l'utilisation prolongée d'un laxatif stimulant peut causer des désordres électrolytiques principalement au niveau du potassium ainsi que des irritations de la muqueuse colique [40,120].

- **Prescription des AINS au-delà du 6<sup>ème</sup> mois**

Les AINS sont **formellement contre-indiqués** par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), actuelle ANSM (agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits sanitaires), dès le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 SA). Cette interdiction est commune à tous les AINS et COXIB (formes topiques comprises en raison du passage non négligeable). En effet, ils sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale. Ces atteintes sont consécutives à une inhibition de la synthèse des prostaglandines fœtales due aux AINS pris par la mère. En effet, les AINS pris en deuxième partie de grossesse sont reconnus comme un facteur de risque de fermeture précoce du canal artériel, pouvant provoquer un mort fœtale in utero ou une insuffisance cardiaque droite avec hypertension artérielle pulmonaire. Ils peuvent également entraîner une toxicité rénale parfois irréversible, se traduisant par une diminution du liquide amniotique chez le fœtus (oligoamnios ou unanamnios) ou une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'une hypertension artérielle chez le nouveau-né. Ces phénomènes ne dépendent pas de la dose et un seul jour de traitement peut suffire pour entraîner ces effets indésirables. Chez la mère, les AINS peuvent prolonger le travail et majorer les risques hémorragiques du post-partum[121, 122, 123].

- **Prescription de la *Méclozine* et du *Dompéridone***

Les nausées et vomissements concernent **90 %** des femmes enceintes au cours de leur grossesse. Ces troubles ont une composante physiologique (imprégnation hormonale) mais aussi psychologique (fatigue, stress, etc). La prise en charge est complexe compte tenu des différentes étiologies possibles et de l'existence de toxicité de certains médicaments chez la femme enceinte. La première mesure consiste en des règles hygiéno-diététiques (fractionnement des repas, hydratation, supplémentation en fer), un soutien psychologique et possiblement l'introduction de vitamine B6 et de doxylamine dont l'efficacité et l'innocuité sont démontrées (Tableau XXXI)[124].

D'après le RCP ; la *méclozine* doit être prise à la posologie de 1 à 3 comprimés par jour. Or la prescription faisait état de 6 comprimés, exposant la FE à une majoration des effets et par conséquent à des effets inattendus. De plus son association à la *dompéridone* n'est pas justifiée, étant donné qu'ils étaient prescrits pour la même indication[124, 125].

- **Prescription des formes *sirop-comprimé* et *sirop-suppositoire* du *dompéridone* et de la *métopimazine***

Ces associations de formes furent effectuées 4 fois au total. Ces associations majorent également la dose de substances active au niveau systémique ; exposant les gestantes à des effets inattendus. Il est à préciser que la *métopimazine* est à éviter avec prudence car il existe très peu de données sur son utilisation au cours de la grossesse. D'autres alternatives thérapeutiques avec des données rassurantes doivent être utilisées en priorité (annexe 2) [15, 124].

## **5. Eléments de pharmacovigilance chez la femme enceinte**

### **❖ Les effets indésirables**

En dépit de tous leurs bienfaits certains auteurs s'accordent sur le fait que les réactions indésirables que les médicaments entraînent continuent d'être une cause courante de maladies bien souvent évitable, d'incapacités ou même de décès. A titre d'exemple on peut rappeler certains désastres de santé public causés par les médicaments : le scandale du *Thalidomide* des années 1960 (ayant mis au monde des enfants atteints de phocomélie, amélie, dysmélie etc.); le cas récent du *Médiator*<sup>®</sup> qui après 33 ans de carrière a été finalement retiré du marché en 2009 suite à des cas graves de valvulopathie et d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HPAP) qui ont entraîné entre 500 et 900 cas de décès; l'association *Dextropropoxyphène-Paracétamol* retiré du marché en 2010 à la suite de la prise en compte de 65 effets indésirables graves (dont mort par surdose) détectés aux USA et dans plusieurs pays européens depuis 2006. Nous avons également le cas de la *Cérvastatine* retiré en 2001 pour des problèmes de rhabdomyolyse et du *Méthaqualone*[126].

Nous avons donc répertorié un certain nombre d'effets indésirables associés à des médicaments pris au cours de la grossesse (Tableau XXVII). Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- les douleurs abdominales (gastralgies et maux de ventre)
- les Nausées
- l'asthénie

Malgré le fait que certains effets indésirables étaient « inattendus », non mentionnés dans la fiche technique du produit, nous avons recueilli un cas de métrorragie de grossesse suite à l'utilisation de l'acyclovir. Toutefois, il nous était difficile d'établir formellement l'imputabilité des effets indésirables répertoriés. De plus, nous ne savons pas si les médicaments concernés ont été utilisés conformément à l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour ces raisons, nous pensons que les effets indésirables ont pu être majorés, d'autant plus que les vomissements, très souvent associés à des médicaments par les femmes, pourraient être simplement liés à l'état gravide. Dans tous les cas, ramenés à leurs réelles proportions, ces effets indésirables vont poser le problème de l'observance du traitement par les patientes.

#### **❖ L'échographie chez les femmes enceintes enquêtées**

Nous avons obtenu un taux de réalisation de **79,21%** de cet examen au cours de notre étude. L'échographie constitue un moyen de diagnostic précoce d'éventuelles malformations fœtales dues ou non à des médicaments. On estime en effet que 3 échographies réalisées respectivement à la 12<sup>ème</sup> SA, 22<sup>ème</sup> SA, et 32<sup>ème</sup> SA peuvent permettre de détecter environ 65 % des malformations [127].

## **II. Enquête chez le personnel de santé**

### **1. Caractéristiques socioprofessionnelles**

Nous avons dénombré **10 sages-femmes**(soit 62,5%) et **6 médecins**(soit 37,5%)avec un **sexe ratio** de **1,66**.La classe d'âge la plus représentée fut de **44-46 ans** avec des extrêmes de 32ans et 55ans etun âge moyen de **44,37ans**.

Par ailleurs, nos résultats montrent que parmi les agents interviewés aucun n'a reçu une formation en rapport avec la prise en charge médicamenteuse chez la femme enceinte en dehors de sa formation de base. Cette situation a sans doute sa part de responsabilité dans les insuffisances observées au niveau des prescriptions.

### **2. Sources d'informations sur les médicaments**

La majorité des agents (56,25%) utilisent des documents pour la prescription chez la femme enceinte notamment le dictionnaire Vidal et des documents spécialisés. D'autres sources d'informations ont été mentionnées à savoir les revues (37,5%), les média (6,25%) et Internet (31,25%).

La totalité des agents affirment être visités par les délégués médicaux à des fréquences notamment quotidienne (81,25%) et hebdomadaire (18,75%). De plus, près de **88%** utilisent les informations données par les délégués médicaux dans le cadre de leurs prescriptions chez la femme enceinte.

Nos résultats rejoignent ceux de **KaboréL**, de **Zoungrana** et de **Compaoré et col.**qui ont respectivement trouvé les fiches techniques des produits comme principale source d'information chez les prescripteurs. Par ailleurs, nous avons observé des interruptions intempestives des consultations par les visiteurs médicaux à des fins de promotion de leurs produits auprès des prescripteurs. Selon le Guide pratique OMS, les sources commerciales insistent volontiers sur les caractéristiques favorables des produits, tout en passant partiellement ou totalement sous silence les défauts. Selon ce Guide, les données de la littérature confirment que le praticien est un prescripteur d'autant plus médiocre qu'il se satisfait d'informations à vocation commerciale[**6,7, 106, 128**].

### **3. Eléments de connaissances sur la toxicité médicamenteuse chez la femme enceinte**

Dans l'ensemble la notion de C.I médicamenteuse est connue, étant donné que **88%** de nos participants ont pu citer, sans aucune difficulté, deux médicaments CI au cours de la grossesse. Les plus cités étaient *la ciprofloxacine* et *la doxycycline*.

La plupart (soit **81,25%**) des agents pensent que le stade le plus à risque de la grossesse est le 1<sup>er</sup> Trimestre compte tenu de la période d'organogénèse en cours. Certains nous ont confié que le placenta se comportait comme une barrière vis-à-vis de tous les médicaments, alors qu'en réalité il n'en est pas une. A part les grosses molécules telles que l'héparine et l'insuline les molécules à faible poids moléculaire la traverse [3].

# **CONCLUSION**

---

## *Conclusion*

L'accessibilité aux soins de santé demeure un problème au Mali. Si des efforts ont été consentis dans la mise à disposition de médicaments génériques moins chers pour les malades, les moyens de suivis de la sécurité d'utilisation de ces médicaments sont quasi inexistantes. C'est dans cette optique que nous avons entrepris d'étudier le risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte.

Les principales situations à risques pour la femme enceinte ont été

- une exposition plus importante aux médicaments durant le premier trimestre de grossesse (période de l'organogenèse),
- la prescription de médicaments contre-indiqués
- la prescription de médicaments ne bénéficiant pas de recul dans leur utilisation chez la femme enceinte.

Prescrire un médicament est loin d'être un acte banal, encore plus chez la femme enceinte car il y a là deux vies en jeu. Seul un raisonnement au cas par cas, fondé sur des connaissances scientifiques actualisées est gage d'une prescription rationnelle et sécurisée chez la femme enceinte, à même de transcender la problématique de la prescription aveugle ou de la non prescription.

# RECOMMANDATIONS

---

Recommandations

## ❖ *Aux autorités sanitaires*

- Renforcer la connaissance des agents de santé par des formations continues en pathologie et en thérapeutique.
- Renforcer la communication « inter-personnel ».
- Renforcer les activités du centre de pharmacovigilance.
- Mettre à la disposition des centres de santé des fiches, recueils ou documents proposant des alternatives médicamenteuses sûres en fonction des pathologies courantes au cours de la grossesse.

## ❖ *Aux femmes enceintes*

- Eviter l'automédication et les habitudes de consommation à risque pendant la grossesse ;
- Respecter les conseils et recommandations donnés par le personnel de santé.

## ❖ *Aux écoles et aux instituts de formation des agents de santé*

- Améliorer et recycler les cours de pathologies et de thérapeutique ;
- Insister d'avantage sur les cours en pathologie et thérapeutique.

## ❖ *Aux chercheurs*

- Poursuivre les investigations sur le risque médicamenteux chez la femme enceinte par des études épidémiologiques appropriées.

## ❖ *Aux pharmaciens d'officine*

- Améliorer le système de dispensation en prenant systématiquement en compte l'éventualité du risque médicamenteux chez la femme enceinte.

# Références bibliographiques

---

## Références bibliographiques

1. **Rongier E.** Prévalence de la consommation médicamenteuse (médicaments prescrits et automédication) chez la femme enceinte en fonction du trimestre de la grossesse (étude de faisabilité) [Mémoire de diplôme d'Etat de Sage-femme]. Clermont-Ferrand : Université d'Auvergne-Clermont 1, Ecole de sages-femmes ; 2013.77p.
2. **Haute Autorité Sanitaire (HAS).** Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations par les professionnels de santé. Paris : HAS; 2005.134p.
3. **Jacqz-Aigrain E.** Transfert placentaire des médicaments et risque fœtaux. *Médecine thérapeutique.* 1999; 4(9): 737-42.
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, Beyens MN, Gauchoux R, Guy C, Ollagnier M.** Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte dans le département de la Loire. *Thérapie.*2000; 55:605-11.
6. **Kabore L.** Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte: enquête pharmaco épidémiologique dans les formations sanitaires de la Commune Urbaine de Ouagadougou (Burkina-Faso)[Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie]. Ouagadougou : Université de Ouagadougou, Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé, Section Pharmacie ; 2007.pp 126.
7. **Koné B, Zoungrana RSP, Lompo M, Guissou IP.** Problématique des prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte : enquête pharmaco épidémiologique dans les CSMI de la province du Kadiogo (Burkina Faso). *Med Afr Noire.* 1996; 43(5) :288-95.
8. **Krause G, Borchert M, Benzler J et al.** Rationality of drug prescription in rural health center in Burkina Faso. *Health Policy and Planning.* 1999; 14 (3): 291–98.
9. **Berthe A.** Santé de la reproduction : plus de 2400 femmes meurent chaque année des complications de la grossesse et de l'accouchement [Page internet]. 2015.



(consulté le 02 juin 2015). En ligne : [http://malijet.com/la\\_santé\\_au\\_mali/130254-sant%C3%A9-de-la-reproduction-plus-de-2400-femmes-meurent-chaque-ann%C3%A9.html](http://malijet.com/la_santé_au_mali/130254-sant%C3%A9-de-la-reproduction-plus-de-2400-femmes-meurent-chaque-ann%C3%A9.html).

10. Agence pour la promotion des investissements. [Page consultée le 10/06/15]. Salaire. [Page internet]. En ligne : <http://www.apimali.gov.ml/index.php?page=salaires>.
11. **Sangare N.** Etude de la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte au centre de santé communautaire de Bacodjicoroni [Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie]. Bamako : Université de Bamako /Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2008. 65 p.
12. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)** : chronique mortalité maternelle: soustraire les femmes de l'engrenage Fatal, Genève OMS ; 1986. 40 (5) 193 – 202.
13. **Bernis de L.D.** La consultation prénatale ; revue de littérature. Cherbourg Décembre 1993.
14. **CUVEX-COMBAZ AC.** Pathologies courantes à l'officine au cours de la grossesse. [Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie]. Grenoble : Université JOSEPH FOURIER, Faculté de Pharmacie de Grenoble ; 2011. 164p.
15. **Obican, Finnell RH, Mills JL, Shaw Gm, Scialli AR.** Folic acid in early pregnancy: a public health success story. *The FASEB journal*. 2010; 24: 4167-4174.
16. **Perrin AE, Simon C.** Nutrition de la femme enceinte. *CahNutDiet*. Elsevier Masson. 2002; **37** : 59-64.
17. **Khoshnood B, Blondel B.** Prévention des anomalies de fermeture du tube neural: supplémentation en acide folique ou fortification des produits alimentaires. *Gynecol.ObstetBiolReprod*. 2005 ; 34: 735-737.
18. **Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD.** Neural tube defects, *N England J Med*. 1999; **341**(20):1509-1519.
19. **Ferreira E.** L'acide folique et la prévention des anomalies du tube neural. *Québec Pharmacie*. 2000 ; 47:726-730.
20. **Czeizel AE etDobo M.** Postnatal somatic and mental development after periconceptionalmutivitamin supplementation. *Arch Dis Child*. 1994; 70(3): 229-233.

21. **Holmes-Siedle M, Dennis J, Lindenbaum RH, Galliard A.** Long term effects of periconceptional multivitamin supplements for prevention of neural tube defects: a seven to ten year follow up. *ArchDis Child.* 1992; **67**: 1436-1441.
22. **Berkane N, Uzan S.** Supplémentation de la femme enceinte. *GynecolObstetBiolReprod*2004;33: 1S33-1S36.
23. **Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins.** [Page internet]. [consulté le 15/01/15]. En ligne :<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC>.
24. **MRC Vitamin Study Research Group.** Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Canada. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
25. **Rédaction Prescrire.** Prévention du spina bifida. Supplémenter en acide folique dès avant la grossesse. *Rev prescrire.* 2001; 220: 600-611.
26. **Wilson RD, Gregory Davies G, Désilets V.** L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales. Directives cliniques de la SOGC. 2003; 138: 1-8.
27. **Rédaction Prescrire.** Acide valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés in utéro. *RevPresc.* 2009 ; 29(311) : 667-671.
28. **Coulibaly D.** Connaissances-attitudes et Pratiques des gestantes face aux consultations prénatales au CSREF de la commune IV du district de Bamako [Thèse de Doctorat d'Etat en médecine]. Bamako : Université des Sciences, des Techniques et des Technologies, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ; 2014. 79p.
29. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Recommandation sur la mise à jour de la politique de l'OMS: Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse utilisant la sulfadoxine-pyriméthamine (TPig-SP). OMS; 2012. pp 2.
30. **Wikipédia l'encyclopédie libre.** (page consultée le 11/06/15). Grossesse. [Page internet]. En ligne : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Grossesse>.
31. **Merger R, Levy J, Melchior J.** Précis d'obstétrique. 6<sup>e</sup> édition. Paris : Masson ; 2001. pp 755.
32. **Lansac J, Berger C, Magnin G.** Obstétrique pour le praticien. 5<sup>e</sup>édition. Paris : Masson ; 2008. pp 497.

33. **Pierre F, Bertrand J.** Mémento d'obstétrique. 2<sup>e</sup> édition. Paris : Maloine ; 2000. pp 609.
34. **Langman J, Sadler TW, Belaisch G.** Embryologie médicale. 8<sup>e</sup> édition. Paris: Pradels ; 2007. pp. 98-99.
35. **Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al.** Iron prophylaxis during pregnancy, how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta ObstetGynecolScand.* 2005 ; 84(3):238-47.
36. **Landry Y, Gies JP.** Pharmacologie/Des cibles vers l'indication thérapeutique. 2<sup>e</sup> édition. Paris :DUNOD ; 2003. 596p.
37. **Garnier M, Delamarre V.** Dictionnaire des termes de Médecine. 26<sup>ème</sup> Ed. Maloine; 991p.
38. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [consulté le 15/07/15]. Les médicaments pendant la grossesse: les médicaments tératogènes, [Page internet]. En ligne: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=742](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=742).
39. **Garnier D.** Dictionnaire des termes de médecine. Maloine. 26<sup>ème</sup> Ed.
40. **Gaboriau L.** Automédication chez la femme enceinte : Bilan des questions des professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010. [Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie]. France : Université de Nantes, Faculté de Pharmacie; 2012. 202p.
41. **Saux MC.** Modifications de la pharmacocinétique chez la femme enceinte. In Houin G. Pharmacocinétique. Paris : Ellipses ; 1990. pp.156-63.
42. **Bourin M, Jolliet P.** Pharmacologie générale et pratique. 3<sup>ème</sup> Ed. Paris: Ellipses; 1999. 142 p.
43. **Elefant E.** Antibiotiques et grossesse. Paris : Centre de renseignement sur les agents tératogènes ; 2008. 37p.
44. **Gedeon C, Koren G.** Designing pregnancy centered medications: Drugs which do not cross the human placenta. *Placenta.* 2006 ; 27(8) : 861-8.
45. **Wechsler B, Janse MJ, Péchere JC.** Pathologies maternelles et grossesse. Paris : MEDSI/Mc Graw-Hill ; 1988. 698p.

46. **Damase-Michel C.** Grossesse et agents toxiques. *Dossier Médicaments*. Faculté de Médecine de Toulouse. 2006. 6 p.
47. **GNP-Encyclopédie Pratique du Médicament.** 12<sup>e</sup> édition. France : Vidal concepts ; 2001.1722p.
48. **Touitou Y.** Pharmacologie. 10<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson ; 2004.pp.75-78.
49. **Saulnier JL, Maurain C.** Médicaments, grossesse et allaitement : aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant. Paris : Frison roche, SIDEM ; 1987.429p.
50. **Vial T, Jonville-Bera AP.** Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer les risques. Issy-Les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012. p. 1-20.
51. **Chastagner M, Gault M, Coudène JP, Desmerie C.** Respect des contre-indications à la prescription de quinolones en médecine ambulatoire. *Prat Organ Soins*. 2000 ; 1 :27-32.
52. **Milman N, Bergholt T, Eriksen L et al.** Iron prophylaxis during pregnancy, how much iron is needed? A randomized dose-reponse study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84(3):238-47.
53. **Thoulon JM, Puech F, Boog G.** Obstétrique. Paris : Ellipses ; 1995. 992p.
54. **Cífková R.** Hypertension in pregnancy: recommendations for diagnosis and treatment. *J Hypertens*. 2000; 18(9):1346-48.
55. **Kallen B.** Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002; 11(3):146-52.
56. **Reif MC.** Managing Hypertension during Pregnancy. *Women's Health in Primary Care*. 2003; 6, 4:194-200.
57. **Susan E, Jerry H, Robert L et al.** Prescription drug use in pregnancy. *Am J of Obstet Gynecol*. 2004; 199:398-407.
58. **Lepercq J.** Diabète gestationnel. *Rev Prat*. 2006; 56:891.
59. **Girvin B.** Prescribing in pregnancy. COMPASS Therapeutic Notes on Special Patient Population. Belfast: Health and Social Care Board; 2003. 12p.

60. **Morrow J, Russell A, Guthrie E et al.** Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register. *J NeurolNeurosurgPsychiatry*.2006; 77:193-98.
61. **Holmes BL, Harvey AE, Coull AB et al.** The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *NEngJ Med*. 2001; 344(15):1132-38.
62. **Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL.** Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *EuropeanRespiratory Journal* 2005 ; 25 (4):731-750.
63. **Fort AT, Morrisson JC, Berreras L, Diggs LW, Fish SA.** Counseling the patient with sickle cell disease about reproduction pregnancy outcomes does not justify the maternal risk. *Am J ObstetGynecol*. 1971; 111: 324-7.
64. **Platt OS.** Drépanocytose chez la femme enceinte. *N ENG J Med*. 1991 ; 165 :22-6.
65. **Berkane N, Nizard J, Dreux B, Uzan S, Girot R.** Drépanocytose et grossesse, Complications et prise en charge. *PathBiol*. 1999; 47: 46-54.
66. **Leborgne-Samuel Y, Kadhel PH, Ryan C, Vendittelli F.** Drépanocytose et grossesse. *Rev Prat*. 2004; 54:1578-82.
67. **Leborgne-Samuel Y, Janky E, Vendittelli F.** Drépanocytose et grossesse: revue de 68 observations en Guadeloupe. *J GynecolObstetBiolReprod*. 2000; 29(1): 86-93.
68. **Fauroux B, Tamalet A, Demarquest P, Clement A.** Pathophysiology of acute thoracic syndrome. *Pathol Biol*. 1999; 47 (1): 26-30.
69. **Fauroux B.** Respiratory distress and drepanosis *Arch Pediatr*. 2000; 7 (1): 82-6.
70. **Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D.** Causes and Outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342 (25):1855-65.
71. **Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B.** Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle cell disease. *Blood*. 1997; 89 (5): 1787-92.
72. **Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH.** Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994; 330 (23): 1639-44.

73. **Tchobroutsky C, Oury JF**. Prendre en charge et traiter une femme enceinte. Paris : MEDSI ; 1988. 388p.
74. **Organisation Mondiale de la Santé (OMS)**. Cadre stratégique pour la lutte antipaludique pendant la grossesse dans la région africaine. Brazzaville: OMS ; 2004.40p.
75. **World Health Organisation (WHO)**. Guidelines for treatment of malaria, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 2010. 210p.
76. Programme mondial de lutte antipaludique de l'OMS : prise de position sur les MII, 2007.
77. **De Tourris H, Henrion R, Dilecoure M**. Gynécologie Obstétrique. Paris : Masson ; 1994. 341- 43.
78. **Robert-Gnansia E**. Embryopathie à cytomégalovirus [Page internet]. 2003. [Visité le 12/06/15]. En ligne : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-cmv.pdf>.
79. **Bouree P, Lemetayer MF**. Maladies tropicales et grossesse. Paris: Edition Pradels; 1990. 288p.
80. **Genç M, Ledger JW**. Syphilis in pregnancy. *SexTransm Inf*. 2000; 76:73-9.
81. **Collège français des pathologistes (CoPath)**. Pathologies du développement : malformations congénitales. Paris : CoPath ; 2012. 17p. pp2-10.
82. **Dimmick JE, Kalousek DK**. Developmental pathology of the embryo and foetus. New York: JB Lippincottco; 1992. 875p.
83. **Peireira M A C, Senhadji S, RollasonGumprecht V., Jungo N C, Luthy C, et Piguët V**. Antalgie médicamenteuse et grossesse. *Revue médicale Suisse* juin 2012 ; 8 : 1389-94.
84. **Autrat LE, Cissoko H, Bensouda GA, Jonville BA**. Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer. *Rev. Gén.* 2008.
85. **Addis A, Sharabi S, Bonati M**. Risk classification systems for drugs use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000; 23(3):245-53.

86. **American Academy of Paediatrics.** Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the foetus and newborn. *Paediatrics* 2000; 105 (4) 880-887.
87. **Carl PW, Catalin B, Peter S.** Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2002; 12: 131-137.
88. **Doering PI, Boothby LA, Cheok M.** Review of pregnancy labelling of prescription drugs: is the current system adequate to inform the risk? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (2):333-339.
89. **Gibson P.** Baby Safe: which drugs are safe during pregnancy? *Canadian Journal of CME* 2003:67-76.
90. **Lo WY, Friedman JM.** Teratogenicity of recently introduced Medication in Human Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:465-473.
91. **Malm H.** Use and risks of prescription drugs during pregnancy. *Academic dissertation.* Departement of Clinical Pharmacology, University of Helsinki 2005; 90p.
92. **Damase-Michel C, Lacroix I.** Aide au choix des médicaments les mieux évalués pendant la grossesse [Page internet]. 2007. (consulté le 03 Juillet 2015). En ligne : [http://www.chutoulouse.fr/IMG/pdf/qques\\_regles\\_simples.pdf](http://www.chutoulouse.fr/IMG/pdf/qques_regles_simples.pdf).
93. **Ministère de la santé. Cellule planification et Statistique :** Enquête démographique et santé au Mali de 2006.
94. **Durand VD, Le Jeune C.** Dorosz Guide pratique des médicaments. 34<sup>ème</sup> Ed. Maloine. France ; 2015.
95. **Haute Autorité Sanitaire.** Grossesse à risque: orientation des femmes entre les maternités en vue de l'accouchement [Page internet]. Décembre 2009. [visité le 04/07/15]. En ligne: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesse\\_a\\_risque-recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesse_a_risque-recommandations.pdf).
96. **Keita SM.** Evaluation de la qualité des consultations prénatales dans le centre de santé de référence de KITA. [Thèse de Doctorat d'état en médecine]. Bamako : Université de Bamako/Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2008.81p.

97. **Diallo ASM.** Evaluation de la qualité des consultations prénatales au centre de santé de référence de la Commune I du district de Bamako. [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Université de Bamako/Faculté de Médecine Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2008. 86p.
98. **Amoussou KE.** Pathologies associées a la grossesse a la maternité du centre hospitalier universitaire Salgado Ouédraogo: étude des aspects épidémiologique, clinique et pronostique [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Burkina Faso : Université de Ouagadougou, Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé ; 2003. 174p.
99. **Maïga A.** Evaluation de la qualité des consultations prénatales au centre de référence de la commune I du district de Bamako [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Bamako : Université de Bamako/Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2008. 96p.
100. **Goïta N.** Evaluation de la qualité des consultations prénatales au service de gynécologie – obstétrique du Centre de Santé de Référence de la Commune V du district de Bamako [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Bamako : Université de Bamako/ Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2006.102 p.
101. **M SF, Ballardur O, Bizieau O.** Obstétrique en situation d'isolement. 1<sup>ère</sup> Edition. Paris: Hatier; 1992. pp 222.
102. **Baba A.** Evaluation de la mise en œuvre de la stratégie de césarienne gratuite dans le district sanitaire de FANA au Mali de 2005 à 2007 [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Bamako : Université de Bamako/Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie ; 2008. 129p.
103. **Bawa KR.** Etude sur les consultations prénatales au centre de santé communautaire (CSCOM) de KOLOUBA : Analyse des registres et fiches opérationnelles. [Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine]. Bamako : Université de Bamako/Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie. 2015 ; 60p.
104. **Lacroix I.** Pharmacovigilance chez la femme enceinte : aspects maternel et néonatal (exemple de substances psycho actives) [Thèse de Doctorat de l'Université de Toulouse]. Toulouse : Université de Toulouse III-Paul Sabatier, Unité de Recherche de Pharmaco-épidémiologie ; 2009.181p.
105. **Monégat M, Sermet C, Perronin M, Rococo E.** La polymédication : définitions, mesures et enjeux. Revue de la littérature et tests de mesure. *J Questions d'économie de la Santé* 2014 ; 204 : 8p.



106. **Compaoré M, Garane K, Sanou G.** Etude de l'utilisation des médicaments au Burkina Faso. Rapport provisoire de l'étude ; CEDIM ; Juin 2000.22p.
107. **Ministère de la Santé Publique (MSP).** Liste nationale des médicaments essentiels par niveaux-Mali-Annexe de l'arrêté n°0563du17Mars2004.Mali : MSP ; 2004. 11p.
108. **Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF et al.** Prescription of drugs during pregnancy : a study using EFEMERIS, the new French database *Eur. J Clin Pharmacol.* 2009; 65 :839-846.
109. **Beyens N, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M.** Prescription médicamenteuse pendant la grossesse en France : étude HIMAGE. *Thérapie* : 2003 ; 56 : 505-11.
110. **Hérique A, Proy MO, Truchi L, Verroust P.** Prescription des médicaments chez la femme enceinte : analyse descriptive dans le département de l'Aube. *Prat Org Soins.*2001 ; 32(1) :25-30.
111. **Gendron MP.** Utilisation de médicaments durant la grossesse et l'allaitement : données d'un centre d'information sur tératogènes. [Mémoire en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences Pharmaceutiques option Médicament et santé populations]. Canada : Université de Montréal, Faculté des études supérieures; 2011. 170p.
112. **Département des vaccins et produits biologiques de l'OMS.** Manuel d'application pratique pour l'élimination du tétanos néonatal. Décembre 1999; 94.
113. **Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL et al.** Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. *J GynecolObstetBiolReprod.* 2000 ; 29 :77- 85.
114. **Legrand G, Chiffolleau A, Doisy F, Sambe M, Jolliet P.** La prescription médicale avec contre-indication absolue chez la femme enceinte. *La lettre du Pharmacologue.*2005; 1:18-22.
115. **Schirm E, Meijer MW, Tobi H et al.** Drug use by pregnant women and comparable non pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. *Reprod Biol.* 2004; 114:182-8.
116. **Ferreira E.** Constipation et hémorroïdes : Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique. 2007 ; 26 : 463-481

117. **Gojnic M, Dugalic V, Papic M, Vidaković S, Milićević S, Pervulov M.** The significance of detailed examination of hemorrhoids during pregnancy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2005; **32**:183–184. Abstract.
118. **Rédaction prescrire.** Diarrhée aiguës passagères des adultes. *RevPresc.* 2011 ; 31 (334) : 621-622
119. **Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to foetal and neonatal risk. In. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 8<sup>ème</sup> édition, 2008.
120. **Ács N, Banhidy F, Puho E, Czeizel.** Senna treatment in pregnant women and congenital abnormalities in their offspring. A population-based case–control study. *Reproductive Toxicology.* 2009; 28: pp. 100–104.
121. **Damase M, Christaud J, Berrebi A, Lacroix I, Montastruc JL.** What do pregnant women know about non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Pharmacoepidemiology and drugsafety* 2009; **18**: 1034-1038.
122. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse quelle que soit la voie d'administration. [Page internet]. [consulté le 15 Juillet 2015]. En ligne : <http://www.afssaps.fr>.
123. **AFSSAPS.** Rappel sur la contre indication des AINS à partir du 6<sup>ème</sup> mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. Lettre aux professionnels de santé. 2009.
124. **Bader C, Glanard A, Vignand-Courtin C.** Prise en charge des nausées et vomissements gravidiques chez la femme enceinte. *J Pharm Clin.* 2012; 31(3) : 135-9.
125. **ANSM.** [consulté le 18/08/15]. Résumé des caractéristiques du produit. [Page internet]. En ligne: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>.
126. **Le courrier du visionnaire africain.** (Page consultée le 25/07/15). Pharmacovigilance, [Page internet]. En ligne: <https://levisionnaireafric1.wordpress.com/2012/08/06/>.
127. **Union Professionnelle des Médecins Libéraux (UPML) Pays de la Loire.** Recommandations pour la surveillance de la grossesse à bas risque. Nantes : UPML des Pays de la Loire. 2003; 43.

*Thème : Evaluation du risque de Toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte dans le service de Gynéco-Obstétrique du CHU POINT G, Bamako-Mali.*

**128. Organisation Mondiale de la Santé (OMS).** Bien prescrire les médicaments, guide pratique. Programme d'action pour les médicaments essentiels. Genève : OMS ; 1997. 146 p.

# ANNEXES

Annexes

## Annexe 1 : Catégories de risque médicamenteux selon la classification française

Contre Indiqué	Déconseillé	A éviter par prudence	Envisageable	Possible
Un risque est prouvé pour l'embryon ou le fœtus.	Un risque est suspecté pour l'embryon ou le fœtus.	Les données sont trop peu nombreuses pour évaluer le risque pendant la grossesse.	Les données sont peu nombreuses mais rassurantes. Il faut évaluer le bénéfice/risque.	Il a été démontré par plusieurs études l'absence de risque tératogène ou foetotoxique.

## Annexe 2 : Nausées, vomissements et grossesse

### Nausées, Vomissements

<i>Métopimazine</i>	A éviter par prudence	Peu de données
<i>Dompéridone</i>	A éviter par prudence	Peu de données
<i>Doxylamine</i>	Possible	AMM chez la femme enceinte au Canada.
<i>Lévosulpiride</i>	A éviter par prudence	Absence de données cliniques

### Annexe 3: Diarrhées et grossesse

Diarrhées		
<i>Lopéramide</i>	Envisageable	Traitement ponctuel uniquement, notamment au 1 <sup>er</sup> T
<i>Nifuroxazide</i>	A éviter par prudence	Pas de données
<i>Diosmectite</i>	Possible	Passage systémique faible
<i>Probiotiques</i>	Possible	Voir détail des souches

### Annexe 4 : Douleur, fièvre et grossesse

Douleur et Fièvre			
<b>Palier I</b>			
<i>Paracétamol</i>	Possible	Risque suspecté de <b>chryptorchidie</b> en cas de prise pendant plus de 15 jours au cours du 1 <sup>er</sup> ou du 2 <sup>ème</sup> Trimestre.	
<i>Ibuprofène</i>	Déconseillé au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> Trimestres	Risque d'insuffisance rénale et de persistance du canal artériel.	
	Contre Indiqué au 3 <sup>ème</sup> Trimestre		
<i>Aspirine</i>	A doses anti-agrégantes	Envisageable	Peu de données
	A doses >500mg/jour	Déconseillé au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> Trimestres	Risques d'insuffisances rénales et troubles cardiaques
		Contre Indiqué au 3 <sup>ème</sup> Trimestre	

## Palier II

*Codéine*

A éviter par prudence

Suspicion de malformations en cas d'usage prolongé.

*Tramadol*

A éviter par prudence

Effets sur le développement des organes, ossification et mortalité néo-natale.

Risque de syndrome de sevrage chez le nouveau né en cas d'utilisation prolongée.

## Palier III

*Morphine*

Possible

Aucun risque pendant la grossesse

Risque de syndrome de sevrage chez le nouveau né si prise proche de l'accouchement

*Autres*

*Caféine*

Envisageable

Doses < à 300mg/jour

*Phloroglucinol*

Envisageable

Peu de données

**Annexe 5** : Constipation et grossesse.

Constipation		
<i>Psyllium</i>	Envisageable	Faible passage systémique. Tenir compte du risque de ballonnements
<i>Huile de paraffine</i>	Envisageable	Faible passage systémique. Risque de malabsorption des vitamines liposolubles (ADEK) pouvant entraîner une hypotrombinémie chez le fœtus en cas de traitement prolongé.
<i>Lactulose</i>	Possible	Faible passage systémique
<i>Macrogol</i>	Possible	Molécule non résorbée
<i>Bisacodyl</i>	Déconseillé	Peu de données
<i>Sénés</i>	Envisageable	Peu de données. Traitement ponctuel uniquement

**Annexe 6**: Hémorroïdes et grossesse

Hémorroïdes		
Topiques locaux à base de <i>lidocaïne</i>	Envisageable	Aucune étude par voie topique mais autres études rassurantes.
Topiques locaux à base de <i>benzocaïne</i>	A éviter par prudence	Pas de données

**Annexe 7** : Gastralgies et grossesse

<b>Gastralgies</b>		
<i>Oméprazole</i>	Déconseillé	Risque tératogène faible suspecté.
<i>Pantoprazole</i>	Envisageable au 1 <sup>er</sup> T	Peu de données spécifiques
	A éviter par prudence au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> T	Pas de données
<i>Sels de magnésium</i>	Envisageable	Faible passage systémique
<i>Sels de calcium</i>	Envisageable	Faible passage systémique Traitement ponctuel uniquement car des « milk-alkali syndrom » et anomalies de l'ossification ont été rapporté en cas d'usage prolongé ou à fortes doses.
<i>Sels d'aluminium</i>	Envisageable	Faible passage systémique Tenir compte du risque de diarrhées
<i>Alginate</i>	Envisageable	Faible passage systémique
<i>Bicarbonate</i>	Déconseillé	Risque d'alcalose métabolique



**Annexe 8:** Fluidifiants bronchiques et grossesse

Fluidifiants bronchiques		
<i>Ambroxol</i>	A éviter par prudence au 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> T	Pas de données
	Envisageable au 3 <sup>ème</sup> T	Peu de données
<i>Acétylcystéine</i>	Possible	Utilisation seulement dans les cas d'intoxications au <i>Paracétamol</i>
<i>Carbocystéine</i>	Envisageable	Peu de données

**Annexe 9:** Rhume et grossesse

Rhume		
<i>Pseudoéphédrine</i>	Déconseillée	Hypothèse d'augmentation du <i>gastrochisis</i> .
<i>Chlorphéniramine</i>	Envisageable	Traitement ponctuel au 3 <sup>ème</sup> T en raison d'un risque de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
<i>Tripolidine</i>	Envisageable	Commercialisé seulement dans la spécialité française ACTIFED contenant de la Pseudoéphédrine donc déconseillé.

**Annexe 10:** Allergies et Grossesse

<b>Allergies</b>		
<i>Cétirizine</i>	Envisageable	Données nombreuses et rassurantes
<i>Loratadine</i>	Envisageable	Risque d'hypospadias non prouvé
<i>Cyproheptadine</i>	Déconseillé	Propriété utéro-tonique
<i>Dexchlorphéniramine</i>	A éviter par prudence au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> T	Peu de données. Risques de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.
<i>Prométhazine</i>	Envisageable	Risques de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement

**Annexe 11:** Antitussifs et grossesse

<b>Antitussifs</b>		
<i>Dextrométophane</i>	<div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">Envisageable au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> T</div> <div style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">A éviter par prudence au 3<sup>ème</sup> T</div>	<p>Antitussif de choix pendant la grossesse</p> <p>Risque de syndrome de sevrage du nouveau né si administration proche de l'accouchement</p>
<i>Hélicidine</i>	<div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">Envisageable</div>	<p>Peu d'études</p>
<i>Codéine</i>	<div style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">A éviter par prudence</div>	<p>Suspicion de malformations surtout en cas d'usage prolongé</p>
<i>Oxomémazine</i>	<div style="background-color: #e67e22; color: white; padding: 5px;">Déconseillé au 1<sup>er</sup> T</div> <div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">Envisageable au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> T</div>	<p>Peu d'études</p> <p>Risques de symptômes digestifs et neurologiques si prise proche de l'accouchement.</p>

**Annexe 12:** Troubles digestifs fonctionnels et grossesse

<b>Troubles digestifs fonctionnels</b>		
<i>Citrate de bétaine</i>	<div style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">A éviter par prudence</div>	<p>Pas de données</p>
<i>Siméticone</i>	<div style="background-color: #4a86e8; color: white; padding: 5px;">Envisageable</div>	<p>Action locale</p>
<i>Fumeterre</i>	<div style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">A éviter par prudence</div>	<p>Pas de données</p>
<i>Charbon</i>	<div style="background-color: #27ae60; color: white; padding: 5px;">Possible</div>	<p>Action locale</p>
<i>Boldo</i>	<div style="background-color: #ffff00; padding: 5px;">A éviter par prudence</div>	<p>Pas de données. Effet tératogène trouvé chez le rat</p>

## **Annexe 13:FICHE D'ENQUETE PATIENTES**

Date \_\_\_\_\_ Fiche n° \_\_\_\_\_

**1. Age** \_\_\_\_

**2. Niveau d'instruction**

**2.1. Scolarisée**

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

**2.2. Non scolarisée**

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

**3. Profession**

-Ménagère /\_\_\_/ -Commerçante /\_\_\_/ - Salariée/\_\_\_/ - Etudiante/\_\_\_/ -Elève /\_\_\_/ -

Autre /\_\_\_/ Préciser \_\_\_\_\_ Profession du Mari /\_\_\_/

**4. Situation matrimoniale**

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

- Autre /\_\_\_/Préciser \_\_\_\_\_

**5. Antécédents**

❖ **Gynéco-obstétriques**

- primigeste /\_\_\_/ -multigeste/\_\_\_/

- primipare/\_\_\_/ - Nombre d'enfants vivants/\_\_\_/

- Nombre d'avortements: spontané/\_\_\_/provoqué/ \_\_\_/

❖ **Médicaux**

-IC/\_\_\_/ -VHB/\_\_\_/ -HTA/\_\_\_/ Autres, Préciser \_\_\_\_\_

❖ **Chirurgicaux**

Gastrique/\_\_\_/ fractures pelviennes /\_\_\_/ Césarienne /\_\_\_/ Autres,Préciser \_\_\_\_\_

**6. Terme de la grossesse**

-1<sup>er</sup>Trimestre /\_\_\_/ -2emeTrimestre /\_\_\_/ -3emeTrimestre /\_\_\_/

## **7. Avez-vous fait l'échographie ?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si oui

Période(s) : -1<sup>er</sup> Trimestre /\_\_\_/ -2emeTrimestre /\_\_\_/ -3emeTrimestre /\_\_\_/

## **8. Motifs de consultation**

### **8.1 CPN**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/ (Si non passer à la question 9)

Si oui Quantième CPN : 1 /\_\_\_/ 2 /\_\_\_/ 3 /\_\_\_/

### **8.2. Pathologies associées:**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si Oui, préciser type :

#### **❖ Gynéco obstétriques**

-Leuco /\_\_\_/ -Métro /\_\_\_/ -CU /\_\_\_/ - DP /\_\_\_/ -Autres /\_\_\_/ Préciser

#### **❖ Autres pathologies**

-Pul /\_\_\_/ -Dig /\_\_\_/ -CV /\_\_\_/ -Neuro /\_\_\_/ -Hémato /\_\_\_/ -Uri /\_\_\_/ -Para /\_\_\_/ -Autres/\_\_\_/Préciser

### **8.3 CONSULTATION POUR PLAINTES**

#### **8.3.1. Nombre de CPN antérieures**

#### **8.3.2. Nature des plaintes**

#### **❖ Gynéco obstétriques**

-CU/\_\_\_/ - DP /\_\_\_/ -Leuco/\_\_\_/ -Métro /\_\_\_/ -Autres /\_\_\_/

Préciser \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### **❖ Autres plaintes**

-Pul /\_\_\_/ -Dig/\_\_\_/ -CV /\_\_\_/ -Neuro/\_\_\_/ -Hémato/\_\_\_/ -Uri /\_\_\_/ -Para /\_\_\_/ -Autres/\_\_\_/

Préciser \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Index alphabétique:**

Leuco=leucorrhées; Métro=métrorragie; CU=contraction utérine; DP=douleurs pelviennes ;Pul=pulmonaire; Dig=digestive; CV=cardiovasculaire; Neuro=neurologique ; Hémato=hématologique ; Uri=urinaire; Para=parasitaire; IC=Insuffisance Cardiaque; VHB=Virus Hépatite B; HTA=Hyper Tension Artérielle.

**9. Suivez-vous actuellement un traitement ?**

Oui /\_\_\_/ Non /\_\_\_/(Si non aller à la question 10)

Préciser \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

-Automédication /\_\_\_/ -Prescription /\_\_\_/ -Traditionnel /\_\_\_/

**10. Pensez-vous que la grossesse vous interdit la prise de certains médicaments ?**

- Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/ -Ne sait pas /\_\_\_/

**11. Depuis le début de votre grossesse avez-vous déjà rencontré un problème après avoir pris des médicaments ?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si oui quel(s) médicament(s)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Type de problème

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**12. Qualité de l'ordonnance prescrite**

**12.1. Qualification du prescripteur**

-Médecin /\_\_\_/ -Sage-femme /\_\_\_/ -Accoucheuse /\_\_\_/ -Autres /\_\_\_/

**12.2. Aspects réglementaires pharmaco graphiques**

❖ **Identification du prescripteur**

-Nom/\_\_\_/ -Prénom/\_\_\_/ -Qualifications/\_\_\_/ -Signature/\_\_\_/

❖ **Identification de la patiente**

-Nom/\_\_\_/ -Prénom/\_\_\_/ -Adresse/\_\_\_/ -Age/\_\_\_/

❖ **Identification de la prescription :**

-Date/\_\_\_/ -Cachet/\_\_\_/ -Lisibilité/\_\_\_/

❖ **Schéma thérapeutique (Forme, Dosage, Posologie, Moment de prise, durée du Traitement)**

-F/\_\_\_/ -D/\_\_\_/ -P/\_\_\_/ -M/\_\_\_/ -T/\_\_\_/

**14. Médicaments prescrits**

N°	Désignation	Posologie	Durée du Traitement	Moment de la prise	Famille Thérapeutique
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					

## **Annexe 14 : FICHE D'ENQUETE PRESCRIPTEURS**

Date \_\_\_\_\_

Fiche n° \_\_\_\_\_

Merci de bien vouloir remplir en tout **anonymat** le présent questionnaire.

### **1. Age**

**2. Sexe** : F /\_\_\_/ M /\_\_\_/

### **3. Qualification**

-Médecin /\_\_\_/ -Sage-femme /\_\_\_/ - Obstétricienne Accoucheuse /\_\_\_/-Autres /\_\_\_/

### **4. Avez-vous déjà bénéficié de formation sur la prescription chez la femme enceinte (en dehors de votre formation)?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si Oui préciser :

-Atelier /\_\_\_/ -Séminaire /\_\_\_/ -Autre Préciser

### **5. Pour la prescription chez la femme enceinte, utilisez-vous des documents ?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

#### **5.1. Si Oui, de quels documents disposez- vous ?**

-Documents spécialisés /\_\_\_/-- Dictionnaire Vidal /\_\_\_/-Dorosz /\_\_\_/-

Autres documents/\_\_\_/ Nommer

#### **5.2. Si non quelles sont vos raisons ?**

- documents indisponibles /\_\_\_/ -La prescription est bien maîtrisée /\_\_\_/

### **6. Etes-vous visité(e) par des délégués médicaux ?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

❖ Si Oui Préciser la fréquence

Quotidienne/\_\_\_/ -Hebdomadaire /\_\_\_/ -Mensuelle/\_\_\_/ -Annuelle/\_\_\_/

❖ Les informations qu'ils vous transmettent vous servent-elles dans la prescription chez les femmes enceintes ?

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/



**7. Avez-vous connaissance d'un centre d'information sur les médicaments au Mali?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si oui nommer

**8. Connaissez-vous un document d'information sur les médicaments publié au Mali?**

- Oui /\_\_\_/ Nommer

-Non /\_\_\_/

**9. Au le Mali, existe-t-il une liste nationale des médicaments essentiels?**

- Oui /\_\_\_/ - Non /\_\_\_/ -Je ne sais pas /\_\_\_/

**10. Avez-vous d'autres sources d'informations sur la prescription de médicaments chez la femme enceinte ?**

-Oui /\_\_\_/ -Non /\_\_\_/

Si Oui préciser :

-Internet /\_\_\_/ -Revues /\_\_\_/ -Média /\_\_\_/ -Autres/\_\_\_/

Préciser

**11. Si vous devez prescrire un médicament à une femme enceinte, quelles informations vous paraissent indispensables**

---

---

**12. Selon-vous le placenta se comporte t'il comme une barrière vis-à-vis de tout médicament administré pendant la grossesse ?**

-Vrai /\_\_\_/ -Faux /\_\_\_/

**13. Quel est d'après vous le stade de la grossesse où les médicaments sont le plus à risque?**

-1<sup>re</sup> trimestre /\_\_\_/ -2<sup>ème</sup> trimestre /\_\_\_/ -3<sup>ème</sup> trimestre /\_\_\_/

-Pourquoi ?

---

---

**Annexe 15:FICHE SIGNALETIQUE**

**Nom :** d'ALMEIDA

**Prénom :** AyihCéti Massé

**Titre de la thèse :** Etude du risque de toxicité lié à la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte au sein du service de Gynécologie-Obstétrique du CHU Point G.

**Année Universitaire :** 2014-2015

**Ville de Soutenance :** Bamako

**Pays d'origine :** Mali

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)

**Secteurs d'intérêt :** Santé publique, Toxicologie, Pharmacologie.

## **Résumé**

En vue d'étudier le risque de toxicité liée aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte, nous avons entrepris une étude prospective, transversale et descriptive, auprès des femmes reçues en consultations prénatales.

Il est apparu que :

- Les gestantes étaient en majorité des ménagères
- Le nombre de médicaments prescrits variait de 1 à 5 avec des moyennes de 2,43 par ordonnance et de 1,91 par consultation.
- La fréquence de prescription et le nombre moyen de médicaments par ordonnance étaient plus importants au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.
- Cinq interactions médicamenteuses et 74 effets indésirables (dont un grave) ont été recensés.
- 4,5% des prescriptions étaient contre-indiqués alors que pour 9,64 % des médicaments il n'y a pas assez de données sur l'innocuité de leur utilisation chez la femme enceinte.
- La majorité des prescripteurs semblerait avoir des notions sur la toxicité médicamenteuse. Toutefois le manque de formation post-universitaire et de recours à une documentation appropriée pose un frein à une prescription encore plus adaptée.

Ces résultats traduisent dans l'ensemble une qualité dans la prise en charge médicamenteuse de la femme enceinte. Toutefois la nécessité d'entreprendre des actions à l'endroit du système de santé afin de contribuer à la rationalisation de l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte au Mali s'impose.

**Mots clés :** Toxicité, Prescriptions, femme enceinte.

## **Abstract**

In order to study the risk of toxicity with drug prescription to pregnant women, we undertook a prospective, transversal and descriptive study, with women received for antenatal care.

It emerged that :

- The pregnant women were mostly housewives.
- The number of prescribed drugs varied from 1 to 5 with averages of 2,43 per prescription and 1,91 per visit.
- The frequency of prescription and the average number of drugs per prescription were more important in the 1st Trimester of pregnancy.
- Five drug interactions and 74 side effects (including one serious) were reported
- Four point five percent of prescriptions were not indicated while for 9,64% of drugs there is not enough data on the safety of their use in pregnant women.
- The majority of prescribers seem to have notions about drug toxicity. However the lack of post graduate training and use appropriate documentation poses an obstacle to a more appropriate prescription.

These results reflect overall a quality in the drug management of pregnant women. However the need to take action in order to contribute to the rationalization of the use of drugs in pregnant women in Mali is required.

**Keywords:** Toxicity, Prescriptions, Pregnancy woman.

## **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 les 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 !**