

Toxicovigilance dans le service de gynécologie-obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire de Point G, Bamako, Mali

Toxicovigilance in the obstetrics and gynecology department of University Hospital Point G, Bamako, Mali

Sanou Khô Coulibaly^{1,2}, Tioukani Thera^{1,3}, Ayih Ceti Masse D'Almeida⁴, Mamadou Traoré³, Abdelmajid Soulaymani², Ababacar Ibrahim Maiga⁴

¹ Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

² Laboratoire de Génétique et Biométrie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra, Maroc

³ Service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Universitaire Point-G, Bamako, Mali

⁴ Faculté de Pharmacie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali

Auteur correspondant: Sanou Khô Coulibaly, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, BP 1805, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako, Mali. Email: sanoucou@yahoo.fr

Mots clés: Toxicovigilance, Médicaments, Femme enceinte, Mali.

Keywords: Toxicovigilance, Drugs, Pregnant women's, Mali.

Résumé

En vue d'étudier le risque de toxicité liée aux prescriptions médicamenteuses, une étude prospective descriptive et transversale a été faite, auprès des femmes enceintes (FE) reçus pour consultation prénatale (CPN) et des prescripteurs assermentés. Elle s'est déroulée sur une période de 06 mois (02 Février - 31 Juillet 2015) dans le service de gynécologie obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire de Point G, Bamako. Les données ont été saisies sur le tableur Excel qui a servi aussi à effectuer les figures et les tableaux. L'analyse statistique a été effectuée sur SPSS.10. La méthode OMS d'imputabilité applicable en pharmacovigilance a été adoptée. Durant cette étude, 332 FE ont été incluses avec une moyenne d'âge de 27 ± 6 . La plupart d'entre elle avait un niveau scolaire souhaitable (59% des cas), dans 64% des cas, c'étaient des multipares et dans 90%, mariées ($\chi^2 = 47,01$; $P < 0,05$). Le nombre moyen de prescription était de 4 ± 1 médicaments par ordonnance avec 5 ± 2 contre-indications médicamenteuses. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, ont été prescrits dans 5% des cas. Dans 11%, les médicaments ont été prescrits sans motif en rapport avec les cas d'avortement spontané (26%) et d'interaction médicamenteuse (9%) à corrélation statistiquement significative ($\chi^2 = -0,302$, $P = 0,04$). Les événements indésirables étaient notés dans 26% des cas dont 24% peu probablement liés aux médicaments, selon la méthode OMS d'imputabilité.

Summary

In order to study the toxicity risk associated with drug prescriptions, a descriptive and prospective cross-sectional study was conducted, for pregnant women received for antenatal care and prescribers. It took place over a period of six months (February 2 to July 31, 2015) in obstetric gynecology department of the University Hospital Point G, Bamako. The data were entered into an Excel spreadsheet that was also used to make the figures and tables. Statistical analysis was performed on SPSS.10. The accountability method for the WHO pharmacovigilance was adopted. During this study, 332 pregnant women's were included with a mean age of 27 ± 6 . Most of it was a desirable school level (59%) in 64% of cases, they were multiparous and 90% married ($\chi^2 = 47.01$, $P < 0.05$). The average number of prescription was 4 ± 1 per prescription medications with 5 ± 2 against drug-indications. No-steroidal anti-inflammatory drugs which may cause premature closure of ductus arteriosus during the 2nd trimester of pregnancy were prescribed in 5% of cases. In 11%, the drugs were prescribed without cause in connection with cases of spontaneous abortion (26%) and drug interaction (9%) with statistically significant correlation ($\chi^2 = -0.302$, $P = 0.04$). Adverse events were recorded proven in 26% of cases and 24% somewhat likely related to drugs, according to the WHO method of accountability.

Introduction

Au Mali comme dans d'autres pays, des études réalisées ont montré un nombre élevé de médicaments prescrits au cours de la grossesse. Souvent les médecins et sages-femmes sont dépourvus d'informations pertinentes et suffisantes en matière de prescription de médicaments pendant la grossesse. L'évaluation des risques liés pendant cette période, se heurte à l'absence presque complète d'essais cliniques et à l'insuffisance des données épidémiologiques (Lacroix *et al.*, 2007).

Les drames du Thalidomide et du Distilbène, largement utilisés pendant la décennie 1970-80, se sont révélés tératogènes sur plusieurs générations pour le fœtus. Elles ont ainsi servi de jurisprudences et ont 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 médicaments atteignant le fœtus dépend de leurs caractéristiques physico-chimiques, des paramètres pharmacocinétiques, de la durée de prise et des facteurs placentaires variables en fonction du terme de la grossesse. Parmi les médicaments consommés par les femmes enceintes fort est de constater ceux prescrits par les professionnels de santé et les cas d'automédication. Les choix thérapeutiques et la prévision d'une toxicité potentielle des molécules doivent tenir compte de ces facteurs (Haute Autorité Sanitaire, 2005; Jacqz, 1988; Rongier, 2013).

L'objectif de ce travail est d'explorer le risque de toxicité des médicaments à travers une étude sur la prescription médicamenteuse chez les FE dans le service de gynécologie du Centre Hospitalier-Universitaire (CHU) de Point G. Ceci devrait permettre, de proposer un début de solution pour l'utilisation plus rationnelle et plus sécurisée de ces produits à l'endroit de cette couche plus vulnérable au Mali.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'étude prospective descriptive et transversale auprès des FE reçus pour consultation prénatale et des prescripteurs assermentés, sur une période de 06 mois (02 Février au 31 Juillet 2015) dans le service de gynécologie obstétricale du Centre Hospitalier Universitaire Point G, Bamako.

Les données ont été saisies sur le tableur Excel qui a servi à effectuer les figures et tableaux. L'analyse statistique a été effectuée sur le Logiciel SPSS.10. Le lien entre deux variables qualitatives a été étudié par le test χ^2 de Pearson.

La méthode OMS d'imputabilité applicable en pharmacovigilance a été adoptée en utilisant certains documents montrant les résumés sur les caractéristiques du produit (RCP), les

interactions et les contre-indications médicamenteuses (Martindale, 2014; Vital-Durand et Le Jeune, 2015; Vidal, 2012).

Résultats

Durant cette étude, 332 FE ont été incluses avec une moyenne d'âge de 27 ± 6 ans. Le tableau 1 récapitule quelques paramètres épidémiologiques des FE au cours des CPN.

Femmes enceintes		Effectifs (%)
Niveau scolaire	Non scolarisée	119 (36%)
	Primaire	18 (5%)
	Secondaire	103 (31%)
	Supérieur	92 (28%)
Parité	Primipare	119 (36%)
	Multipare	213 (64%)
Terme de grossesse (trimestre)	1	58 (17%)
	2	148 (45%)
	3	126 (38%)
	Néant	257 (77,4%)
Avortement spontané (nombre de fois)	1	51 (15,3%)
	2	21 (6,3%)
	3 et plus	3 (1%)

Tableau 1. Paramètres épidémiologiques des F.E au cours des CPN.

Table 1. epidemiological parameters of pregnant women in antenatal clinics.

Les femmes non scolarisées ont été légèrement plus représentée (36% des cas). Néanmoins, la plupart d'entre elle avait un niveau (secondaire et supérieur) souhaitable, 59% des cas. Les multipares (64% des cas) et les FE au 2^{ème} trimestre (45% des cas) étaient les plus nombreuses. Il a été noté 75 cas d'avortement spontané (soit 23%). Le tableau 2 montre le statut matrimonial et professionnel des gestantes lors des CPN.

Statut professionnel	Statut matrimonial		Total
	Mariées	Célibataires	
Fonctionnaires	58	4	62
Commerçantes	25	0	25
Elèves	32	17	49
Etudiantes	42	3	45
Ménagères	132	5	137
Autres	11	3	14
Total	300	32	332

Tableau 2. Répartition des F.E en fonction de leur situation matrimoniale et professionnelle.

Table 2. Distribution of pregnant women according to their marital and professional.

Ces FE étaient mariées dans 300 cas (soit 90%) et ménagères dans 41% (soit 137 cas) avec une liaison statistique significative ($\chi^2 = 47,01$; $P < 0,05$; ddl: 5). Le tableau 3 montre le nombre de prescription médicamenteuse (en classes thérapeutiques) en fonction du terme de grossesse chez les FE, lors des CPN.

Le nombre moyen de prescription était de 4 ± 1 par ordonnance avec 5 ± 2 contre-indications médicamenteuses. Certains médicaments tels les vitamines et compléments alimentaires, les antifongiques et antibiotiques, ont été prescrits à des proportions presque identiques (20%). Les AINS ont été prescrits dans 5% des cas au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse.

Les médicaments étaient prescrits sans motifs valables dans 11% des cas. Le figure 1 montre la distribution des événements indésirables et de l'avortement spontané en fonction des médicaments sans motif de prescription.

Selon le résultat, 86 cas d'avortement spontané et 30 cas d'interaction médicamenteuse (avec une corrélation de Pearson, $\chi^2 = -0,302$, $P = 0,04$ statistiquement significative) et 13 cas d'événements indésirables de types troubles gastriques (diarrhée et constipation, nausée,

vomissement, douleurs, contractures et crampes abdominales) ont été notés en rapport aux médicaments sans motif de leur prescription.

Classes thérapeutiques	Terme de grossesse			Effectif (%)
	T1	T2	T3	
AINS	0	44	89	133 (8%)
Antipaludéens	45	25	61	131 (8%)
V.C.A.	63	144	131	338 (20%)
Antiacides	41	44	73	158 (9%)
Antibiotiques	58	145	126	325 (19,5%)
Antifongiques	58	141	126	329 (20%)
Vasculoprotecteurs	36	142	81	259 (15,5%)
Total	301	685	687	1673

Tableau 3. Répartition des classes thérapeutiques prescrites aux F.E en fonction du terme de grossesse, lors des CPN. T1, T2, T3: 1er 2èm, 3èm Trimestre; AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens; V.C.A.: Vitamines et Compléments Alimentaires.

Table 3. Distribution of therapeutic classes prescribed to pregnant women according to the term of pregnancy during antenatal consultations.

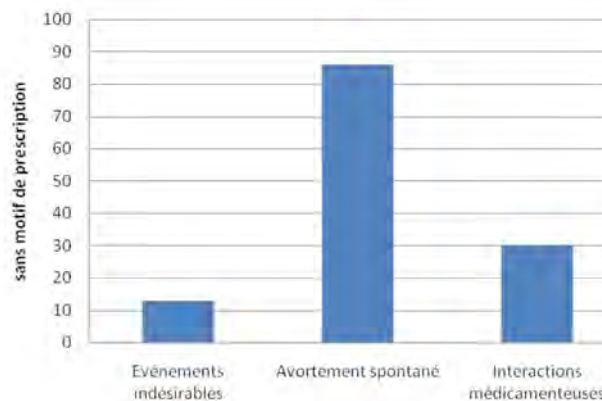


Figure 1. Répartition des événements indésirables et d’avortement spontané en fonction des médicaments sans motif de prescription

Figure 1. Distribution of adverse event and spontaneous miscarriage according to drugs without prescription motif

Selon la méthode OMS, la figure 2 montre l'imputabilité des événements indésirables médicamenteuses. Les événements indésirables avérées (troubles gastriques) étaient notés dans 86 cas (soit 26%). La plupart d’entre eux, 24% étaient peu probablement liés aux médicaments.

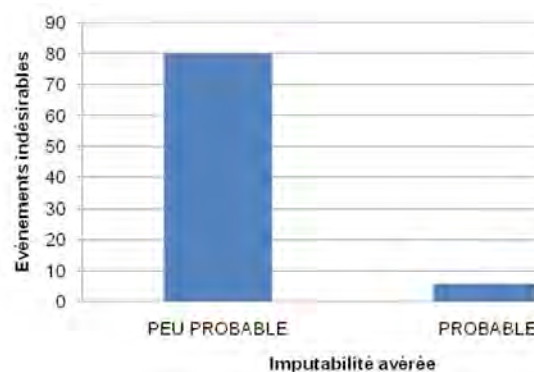


Figure 2. Méthode OMS d’imputabilité des événements indésirables médicamenteuses (troubles gastriques)

Figure 2. Method WHO of imputability adverse drug events (stomach upset)

La figure 3 montre les plaintes obstétricales chez les FE sous traitement au moment de l'enquête. Selon le résultat, la plupart (105 cas) des FE sous traitement se plaignaient de leucorrhée.

La figure 4 représente les antécédants pathologiques des FE. 61% des FE souffraient d'autres pathologies (sinusites, coliques néphrétiques, colopathie fonctionnelle...).

La figure 5 montre la qualité des prescripteurs chez les FE. Les prescripteurs étaient connus dans 78% des cas.

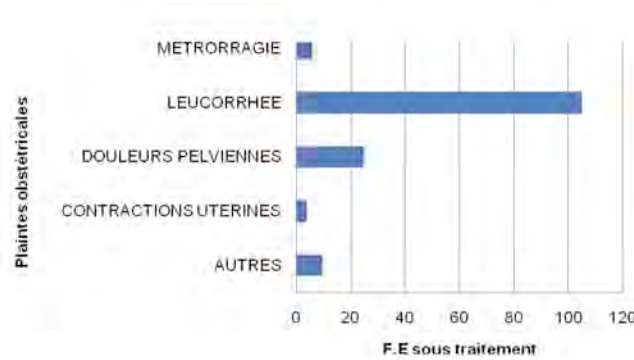


Figure 3. Plaintes obstétricales chez les FE sous traitement au moment de l'enquête.
Figure 3. Obstetrical complaints of pregnant women taking drugs at the moment of investigation

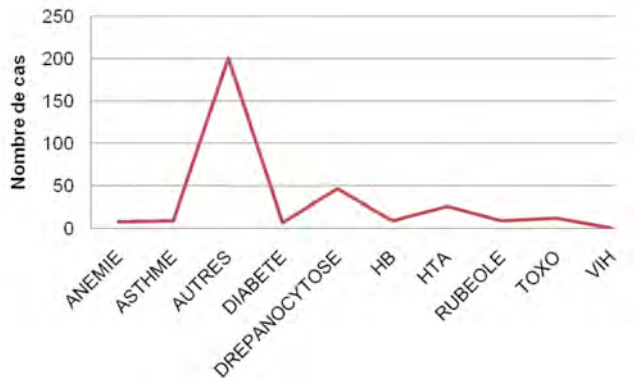


Figure 4. Répartition des antécédants pathologiques des FE.
Figure 4. Distribution of disease histories of pregnant.

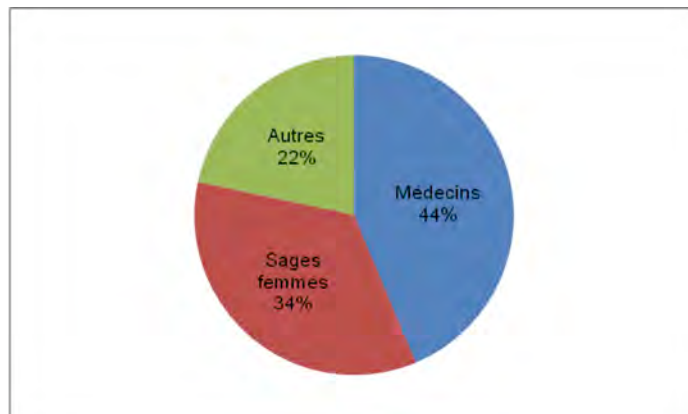


Figure 5. Qualité des prescripteurs chez les FE.
Figure 5. Qualification medical prescribers for pregnant women.

Discussion

Au cours de cette étude, il a été recensé 332 FE lors des CPN avec une moyenne d'âge de 27 ± 6 ans. La plupart d'entre elle et selon d'autres études, avait un niveau scolaire souhaitable (59% des cas); les multipares (64%) et celle venue au 2^{ème} trimestre (45%) étaient majoritaire et à 90%, mariées ($P < 0,05$) (Goïta, 2006; Lancry, 1997; Vial et Jonville-Bera, 2012).

Selon nos résultats, comme dans d'autres études, le nombre moyen de prescription était de 4 ± 1 médicaments par ordonnance avec 5 ± 2 contre-indications médicamenteuses. Les AINS qui peuvent entraîner une fermeture prématurée du canal artériel (donc fortement contre-indiqués) au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, ont été prescrit dans 5% des cas. Il en est de même pour les antibiotiques (3,5% au 1^{er} trimestre) sans mesurer le bénéfice-risque et dont certains pourraient être fœtotoxiques ou tératogènes. Toute fois, à cause des effets sympathiques et des infections assez fréquentes, les vitamines et compléments alimentaires, les antifongiques étaient largement prescrits (Beyens *et al.*, 2003; Cretinon et Malek, 2012; Gremmo *et al.*, 2003; Lacroix *et al.*, 2007).

Certains médicaments ont été prescrits sans motif (11% des cas) en rapport avec les cas d'avortement spontané (26%) et d'interaction médicamenteuse (9%) à corrélation statistiquement significative, $P < 10^{-3}$, $N = 0,04$.

Les événements indésirables étaient notés dans 26% des cas (dont 24% peu probablement liés aux médicaments et 2% possibles) selon la méthode OMS d'imputabilité en pharmacovigilance (Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance, Centre National de Pharmacovigilance de Rabat, Maroc, 2012).

Les plaintes obstétricales chez ces FE sous traitement au moment de l'enquête étaient de 105 cas. La plupart de ces femmes (61%) souffraient d'autres pathologies (sinusites, coliques néphrétiques, douleurs otéo-articulaires...) pouvant expliquer la fréquence des prescriptions AINS, antipaludéens, antiacides. Ces données s'approchent légèrement à celles de Lacroix *et al.*, (2007) et Damase *et al.*, (2000).

Les prescripteurs étaient identifiables dans 78% des cas (44% médecins et 34% sages femmes) à travers les ordonnances. Cet état de fait met en évidence une inattention lors de prescription des médicaments (Beyens *et al.*, 2003).

Conclusions

Plus le nombre de prescription augmente, plus les interactions et les effets indésirables ne seront pas négligeables. Afin de bien mesurer le bénéfice/risque et de diminuer le nombre de consommation des médicaments chez les FE, une vigilance phamaco-toxicologique des prescripteurs serait nécessaire.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- Beyens, N., Guy, C., Ratrema, M., et Ollagnier, M., 2003, Prescription médicamenteuse pendant la grossesse en France: étude HIMAGE. *Thérapie*, 56 : 505-11.
- Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance, Centre National de Pharmacovigilance de Rabat, Maroc., 2012, Le manuel des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Méthode OMS d'imputabilité, p.31-2.
- Cretinon, S., et Malek, S., 2012, Les maux de la grossesse : actualités. Dossier thématique remis par le Collège National des Sages Femmes (CNSF), p.5-10.
- Damase, MC., Lapayre, MC., Moly, C., Fournie A., et Monstastruc, JL., 2000, Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 29 : 77-85.

- Goïta, N., 2006, 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 médecine, M210. p.102.
- Gremmo, FG., Dobrzynski, M., et Collet, M., 2003, Allaitement maternel et médicaments. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 32: 466-75.
- Haute Autorité Sanitaire (HAS)., 2005, Comment mieux informer les femmes enceintes? Recommandation par les professionnels de santé. Paris, HAS, p.134.
- Jacqz, AE., 1988, Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux. *Médecine thérapeutique*, 4(9) : 1-15.
- Lacroix, I., Damase, MC., et Hurault, C., 2007, Prescription de médicaments pendant la grossesse: étude à partir d'une nouvelle base de donnée française EFEMERIS. Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Information sur le Médicament, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse.
- Lancry, PJ., 1997, Âge, temps et normes: une analyse de la prescription pharmaceutique. *Économie & prévision*, 129 : 3-4.
- Martindale, W. 2014. *The complete drug Reference* 38th ed. London: Pharmaceutical Press.
- Rongier, E. 2013. Prévalence de la consommation médicamenteuse (médicaments prescrits et automédication) chez la femme enceinte en fonction du trimestre de grossesse: étude de faisabilité. Ph.D. Thesis, Université de Clermont I.
- Vial, T., et Jonville-Bera, AP., 2012, Médicaments et grossesse: prescrire et évaluer les risques. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson, p.1-20.
- Vidal 2012. *Le dictionnaire*. 88ème édition. Paris: Vidal
- Vital-Durand, D., Le Jeune, C., 2015. *Dorosz Guide pratique des médicaments*. 34e édition. Paris: Maloine.