

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un peuple - Un But - Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

N°.....

Thèse

**Evaluation de la prescription des antibiotiques
au cours de la grossesse au centre de santé de
Référence de Kangaba, Mali**

Présentée et soutenue publiquement le 20/12 /2021 devant la
Faculté de Pharmacie

Par M. Abdoulaye MAÏGA

**Pour l'Obtention du grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)**

JURY

Président : Pr Elimane MARIKO

Membres : Dr Issa COULIBALY

Dr Sory I DIAWARA

Dr Moussa SOUMANA

Co-directeur: Dr Karim TR0AORE

Directeur : Pr Sékou BAH

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Dédicaces

Je dédie ce travail :

In Memoriam

A mon père Hamadou Ali MAIGA

Après tant de sacrifices consentis nous aurions souhaité que tu sois à nos côtés aujourd'hui, mais le bon Dieu en a décidé autrement. Que ton âme repose en paix. Amen. Que Dieu t'accueille dans son paradis le plus illustre. A Dieu nous appartenons et à Lui nous retournons.

A ma mère Aissata Moussa MAIGA

Tes bras de forteresse nous ont toujours protégés des avatars de la vie depuis l'aube de la naissance. Ton affection et ton amour inconditionnel m'as permis aujourd'hui d'atteindre mon objectif. Tu as été présente à chaque instant de ma vie et tu as toujours su dire les mots qu'il fallait pour me remonter le moral dans les moments difficiles. Aujourd'hui, maman tes sacrifices et tes bénédictions ont payé. Je prie Dieu de vous accueillir dans son Al-firdaouss immense.

A mon premier Directeur Madio Hamma MAIGA

Sans vous beaucoup, comme moi, n'auraient fréquentés l'école. Merci pour Tout. Ce travail est le fruit de vos efforts. Qu'Allah vous comble de ses bienfaits en vous accueillant dans son Paradis céleste.

A ma grand-mère Fatouma NARBA

Ma conseillère et ma confidente. Il y a des personnes pour qui le lien de sang est si cher. Elle ne déroge pas à cette règle. Nous prions Allah de t'accueillir une place honorable dans Son Paradis céleste.

A mon beau-frère Sory TRAORE

Merci pour la gentillesse sans commune mesure, pour les encouragements. Que Dieu ait pitié de ton âme et qu'Il garde longtemps ta progéniture.

Remerciements

A Allah

Le Tout miséricordieux, le Très miséricordieux.

Ce seigneur-là qui, lorsqu'Il veut faire une faveur à son serviteur enchaîne les causalités pour que s'aplanissent les difficultés devant lui.

Gloire à Allah le Tout Puissant, le Tout Miséricordieux le Très Miséricordieux qui m'a accordé la santé et le courage pour accomplir ce travail ensuite à son prophète Mohamed (PSL).

A mon oncle Mamadou DAO

Voici la sanction des coups de fouet que nous avons reçus. Nous prions Dieu de vous garder longtemps parmi nous dans la joie et la santé. Aucun mot écrit ici dans ce document ne pourra dire l'amour que je porte pour vous. Nos mains ne pourront l'écrire et nos bouches ne sauront le dire.

A mon oncle Aly GUITTEYE

Cher Oncle, que pourrions-nous dire qui puisse vous remercier. Rien.

Que Dire? Sinon que de prier le Ciel de vous accorder longévité, santé, succès, réussite, et joie. Vous êtes repère et référence pour nous.

A mes grand-mères Kadidia OUMAR dite Gogo et Oumou DICKO

Je vous dois tout ce que nous sommes. Durant tout ce parcours parsemé d'embûches, Vous vous êtes évertuées à ce que ce rêve se réalise, à ce que nous ne manquons de rien. Que Dieu vous garde longtemps parmi nous.

A mes grand-mères

Penda CISSE, Ramatoulaye BARRY, Aissata CISSE, Nana NARBA et Kia NARBA
Merci pour toutes vos prières, votre soutien indéfectible.

A mes oncles

Samba MAIGA, Ibba MAIGA, Sadio GUITTEYE, Mohamed Dicko, Zeina DICKO, Mahmoud DICKO, Mahalmadane DICKO(Babani), Yacouba TRAORE, Harouna TRAORE, Hada CISSE pour vos encouragements et vos prières.

Hamma Abba Foulan DICKO, cet oncle qui m'a inscrit à l'université. Avec une gentillesse légendaire, il ne m'a jamais manifesté un quelconque refus. A toutes les étapes de ce cursus, il a significativement contribué. Toute ma reconnaissance.

A mes tantes

Nassou MAIGA, Mai MAIGA, Woyya MAIGA, Tamma SANGARE, koro Traoré, Fissa Dicko, Fatou Dicko, Mariam Dicko, Aicha Dicko, Sali Dicko, Mamy Dicko, Fatim S DICKO, Fatoumata BOZARI pour vos encouragements et vos bénédictions.

A mes grand-pères

Mahmoud DICKO, Bocar DICKO, Youssouf DICKO, Bocar ABBA pour l'admiration si forte en mon égard. Durant tout ce cursus universitaire vous vous êtes illustrés par vos encouragements et vos prières.

A mes amis du lycée Hamadou DICKO de Sévaré

Dr Abdoul-Ghany DICKO, Dr Aissata MAIGA ma sœur, Kadidia BOCOUM, Demba DEMBELE, Aissata SOW, Ousmane BAMADIO, Moussa MAIGA, Abass MAIGA, ISMAEL Traoré, Alphonse TOGO etc...

Vous m'avez entouré d'une ambiance de convivialité. Merci pour ce temps passé ensemble.

A mes cochambreurs

Hamza DIALLO, Mamadou SAMASSEKOU, Moctar GORO, Souleymane BAH, Dr Gaoussou SYLLA, Dramane SAMAKE, Mahalmadane DICKO, Kalifa DIABATE, Mohamed N'DIAYE, Oumar SOW et Alassane KONE. Merci pour Tout. Trouvez à travers ce mot toutes mes affections et mon profond attachement.

A mes grands frères

Dr Fouseyni GUISSSE, Dr Ladji Sidiki KONARE, Yaya TRAORE, Dr Karim TRAORE, Boureima KEITA BK, Dr Lassine KEITA, Mohamed Moulaye TRAORE et toutes les personnes anonymes qui ont grandement contribué à l'aboutissement de ce rêve. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A ma famille sénégalaise, ma seconde famille

Abdou DIAW et sa famille. Merci pour la présence durant toute ma vie.

A mon cher ami Falilou CISSE

Cet homme de culture courtois et multiforme a grandement contribué à ma formation. Merci pour les consignes et conseils précieux, pour les débats si instructifs si objectifs si pertinents et si courtois.

A tout le personnel du service de traumatologie du CHU- Kati

Durant mes séjours dans ce service, vous êtes de ceux qui, en dépit de leurs occupations, ont tout fait pour que je sorte heureux. Tout ce qui sera dit ici ne pourra vous remercier. Je prie Dieu de vous donner une fin heureuse doublée de longévité, de succès, de réussite, de santé et de joie.

A tout le personnel du CSRef de Kangaba

J'ai été profondément touché par l'élan de l'accueil. Durant tout ce travail, tout est fait pour que je ne sente aucune gêne. Merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils.

A tout le personnel de la pharmacie MARIE de Kangaba

Abdoulaye TRAORE dit Ablo, Bakary TRAORE dit Cri, Antoine TRAORE, Mme CISSE Koura DEMBELE, Kali KEITA, au promoteur et co-directeur de cette thèse Dr Karim TRAORE.

Durant tout le temps passé ensemble, je n'ai senti aucun désagrément. Vous avez, tous et chacun, contribué grandement à ma formation. Recevez ici toute ma gratitude.

A toute l'équipe IVCC de Kangaba

D'abord au coordinateur Dr Fousseyni S DOUCOURE. Il est l'artisan partisan principal de ce travail. A toutes les étapes de ce travail, il fut présent. De ma venue à ma réception, de mon hébergement à ma présentation au médecin chef, de la collecte des données à l'analyse, de la confection du document jusqu'aux dernières corrections, aucune étape il n'a manqué. Il a tout fait pour que je ne sente aucune difficulté, pour que le travail finisse dans un court délai. Je ne pourrai tout dire même si tout mériterait d'être dit. Je remercie Dieu de l'avoir mis sur mon chemin. Il est des personnes, dans la vie, malgré elles, forcent admiration et respect. Il en est un. Merci pour ce soutien si fort.

A tous les autres membres de l'équipe s'adressent mes remerciements. Je me garderai de citer des noms au risque d'en oublier.

A mes amis de la faculté

Boi KONE, Yacouba COULIBALY, Seydina Oumar DIALLO, Idrissa TRAORE, Nouh YALCOUYE, Abou Talibi TOURE, Aminata TANGARA, Issa T KONE et Moussa DEMBELE.

Merci pour les débats, pour la courtoisie, votre présence quotidienne à mes côtés.

A ma sœur unique Dikel MAIGA

Tu es tout pour moi. Merci pour tes encouragements, tes prières, ta disponibilité. Que Dieu te garde longtemps pour moi.

A mes nièces Koro TRAORE et Anna TRAORE

Vous êtes pour moi, source de motivation. Rien que votre existence me pousse à mieux travailler. Je vous adore

Au Laboratoire Dafra-Pharma

Pour la qualité de vos produits qui ont contribué à améliorer ma formation et les officines. Mes remerciements particuliers à mon grand-frère **Ousmane Alhassane KELLY** qui n'a ménagé aucun effort pour l'aboutissement et le rayonnement de ce travail si modeste.

A tous les enseignants du Mali

C'est à vous que ce travail appartient. Chaque lettre, chaque mot me provenant n'est que le fruit de vos efforts. Retrouvez ici toute ma reconnaissance.

A tous mes lieux de stage et les personnes anonymes

Merci pour toute la formation. Les connaissances reçues de vous me serviront toute la vie.

A tous mes amis de la promotion Pr Elimane MARIKO

Je me garderai de citer de noms au risque d'en oublier. Merci pour l'ambiance de cordialité et de convivialité et les rescousses lorsque j'en avais besoin.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury :

Pr Elimane MARIKO

- ✓ **Professeur honoraire de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'odontostomatologie ;**
- ✓ **Président de l'association des ressortissants de la commune rurale de Tomba ;**
- ✓ **Ancien chef de la cellule de coordination du VIH-SIDA du Ministère de la défense et des anciens combattants ;**
- ✓ **Ancien fonctionnaire des Nations Unies de la lutte contre le VIH-SIDA en République Démocratique du Congo ;**
- ✓ **Recteur de l'Université Scientifique Libre de Bamako (USLB) ;**
- ✓ **Officier de l'ordre national du Mali ;**
- ✓ **Colonel-major de l'armée Malienne à la retraite.**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre souci constant d'assurer la formation de qualité des étudiants, votre simplicité et votre disponibilité sont des valeurs qui font de vous un grand homme de science apprécié de tous.

Cher Maître, veuillez recevoir en toute modestie, l'expression de notre immense gratitude.

A notre Maître et Juge :

Dr Moussa SOUMANA

- ✓ **Médecin de santé publique**
- ✓ **Médecin chef du district sanitaire de Kangaba**
- ✓ **Directeur Technique du Cscm des 1008 lots de 2005 à 2015.**
- ✓ **Membre du comité paritaire FELASCOM- CANAM**

Cher maître,

Nous sommes très heureux de votre présence dans ce jury en dépit de vos occupations nombreuses.

Vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un homme respectable.

Recevez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge :

Dr Issa COULIBALY

- ✓ **Maître - Assistant en gestion à la FMOS et FAPH ;**
- ✓ **Chef de service des examens et concours à la faculté FMOS et FAPH ;**
- ✓ **Ancien président de l'ordre des pharmaciens de la région de Koulikoro ;**
- ✓ **Titulaire d'un master en management des établissements de santé ;**
- ✓ **Doctorant en science de gestion à l'école doctorale des sciences juridiques, politiques, économiques et de gestion de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar.**

Cher Maître,

C'est un privilège que vous nous accordez en acceptant de juger ce travail. Nous avons beaucoup apprécié votre courage, votre simplicité et votre disponibilité tout au long de ce travail. Vous n'avez ménagé aucun effort à chaque fois que le besoin se faisait sentir pour apporter votre aide.

Cher Maître, trouvez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Juge :

Dr Sory Ibrahim DIAWARA

- ✓ **PhD en épidémiologie**
- ✓ **Chercheur à l'ICER-Mali**
- ✓ **Maître de recherche à la FMOS/USTTB**

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, malgré vos multiples sollicitations. Votre grande disponibilité, votre amour du travail bien fait, la rigueur de votre raisonnement scientifique ont été pour nous hautement profitables. Veuillez trouver ici cher maître l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Co-directeur :

Dr Karim TRAORE

- ✓ **Docteur en pharmacie**
- ✓ **Titulaire d'un Master en pharmacologie**
- ✓ **Maitre-Assistant en pharmacologie à la FMOS-FAPH**
- ✓ **Promoteur de la pharmacie Marie de Kangaba**
- ✓ **Doctorant en pharmacologie à l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)**

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques. Votre disponibilité constante, votre rigueur dans le travail, votre générosité, votre collaboration, et votre amour pour le travail bien fait font de vous un Maître responsable. Permettez-nous cher Maître de vous adresser l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements.

A notre Maître et Directeur de Thèse :

Pr Sékou Bah

- ✓ **Titulaire d'un PhD en pharmacologie ;**
- ✓ **Maître de conférences de pharmacologie à la FAPH ;**
- ✓ **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- ✓ **Vice doyen de la Faculté de Pharmacie ;**
- ✓ **Chef de service de la pharmacie hospitalière du CHU Point-G.**

Très Cher Maître,

Vous nous avez fait un immense honneur en acceptant de diriger ce travail. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un exemple à suivre.

Cher Maître, veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude.

Abréviations

Ag	Antigène
AAS	Acide Acétyle Salicylique
Ac	Anticorps
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AFTN	Anomalie de Fermeture du Tube Neural
AgHbs	Antigène de l'hémoglobine de surface
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATB	Antibiotique
ATCD	Antécédent
BU	Bandelette Urinaire
C3G	Céphalosporine de troisième Génération
CED	Centre d'Education pour le Développement
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPN	Consultation Périnatale
CRP	Donner le sens en Anglais (Protéine C Réactive)
CSCOM	Centre de Santé Communautaire
CSREF	Centre de Santé de Référence
CYT P	Cytochrome P
DCI	Dénomination Commune Internationale
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
FAPH	Faculté de Pharmacie
FDA	Food and Drug Administration
FE	Femme Enceinte
G	Gramme
GR	Groupage Rhésus
HCG	Human Chorionic Gonadotropin

HTA	Hypertension Artérielle
IFM	Institut de Formation des Maitres
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
IM	Intramusculaire
IST	Infection Sexuellement Transmissible
IU	Infection Urinaire
IV	Intraveineux
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
Kg	Kilogramme
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
Mg	Milligramme
Min	Minute
MI	Millilitre
MU	Million d'Unité
Nbre	Nombre
NFS	Numération Formule Sanguine
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymérase Chain Réaction
PNA	Pyélonéphrite aigue
PTME	Prévention de la Transmission Mère Enfant
PV	Prélèvement Vaginal
SA	Semaines d'Aménorrhées
SGB	Streptocoque du groupe B
SP	Sulfadoxine-Pyriméthamine
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TV	Toucher Vaginal

VDRL	Veneral Disease Research Laboratory (Laboratoire de Recherche sur les maladies vénériennes)
VIH	Virus d'Immunodéficience Humain
WHO	World Health Organisation

Table des matières

1. Introduction	2
2. Objectifs.....	6
2.1. Objectif général	6
2.2. Objectifs spécifiques.....	6
3. Généralités	8
3.1. Médicament	8
3.1.1. Définition	8
3.1.2. Origines	8
3.1.3. Différents types des médicaments.....	10
3.1.4. Formes galéniques.....	11
3.1.5. Voies d'administrations	12
3.1.6. Définition de quelques concepts médicamenteux	12
3.2. Les Antibiotiques.....	13
3.2.1. Définition de l'Antibiotique :	13
3.2.2. Historique.....	14
3.2.3. Classification des antibiotiques (21).....	15
3.2.4. Mode d'action des antibiotiques : (22).....	15
3.2.6. Données de tératogénicité (23)	20
3.2.7. Prescription des antibiotiques pendant la grossesse.....	20
4. Méthodologie	33
4.1. Historique.....	33
4.2. Cadre et lieu de l'étude	33
4.3. Relief et climat.....	36
4.4. Situation sanitaire.....	37
4.5. Le système éducatif.....	37
4.6. Type et période de l'étude.....	40
4.7. Population d'étude	40
4.8. Echantillonnage.....	40
4.9. Taille de l'échantillon	40
4.9. Critères de sélection.....	40
4.9.1. Critère d'inclusion	40
4.9.2. Critère de non inclusion	40

4.10. Collecte des données	40
4.10.1. Supports	40
4.10.2. Les variables étudiées	40
4.11. Classification par la FDA de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (26).....	41
4.12. Gestion et analyse des données	42
4.13. Considérations éthiques	42
5. Résultats	44
5.1. Résultats descriptifs	44
5.2. Etudes Analytiques	50
6. Commentaires et discussion	57
7. Conclusion	63
9. Recommandations.....	64
10. Références bibliographiques.....	66
11. Annexe.....	70
Fiche signalétique	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des établissements scolaires dans le cercle de Kangaba	38
Tableau 2 : Situation des établissements sanitaires dans le cercle de Kangaba.....	39
Tableau 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la tranche d'âge	44
Tableau 4 : Répartition des prescriptions sur la base de l'antibiogramme	45
Tableau 5 : Répartition des femmes enceintes en fonction du statut matrimonial	45
Tableau 6 : Répartition des femmes enceintes en fonction de leur profession	46
Tableau 7: Répartition des médicaments en fonction de la voie d'administration	46
Tableau 8 : Répartition du nombre d'antibiotique par ordonnance	46
Tableau 9 : Répartition des ordonnances en fonction de la durée du traitement	47
Tableau 10 : Répartition de la posologie par ordonnance.....	47
Tableau 11 : Répartition des molécules prescrites en fonction de l'âge de la grossesse	48
Tableau 12 : Répartition des molécules prescrites en fonction de la catégorisation de FDA.....	49
Tableau 13 : Répartition des ordonnances en fonction de la classe thérapeutique et de l'âge de la grossesse	50
Tableau 14 : Répartition du dosage des médicaments en fonction de l'âge de la grossesse	51
Tableau 15 : Répartition de la durée du traitement en fonction de l'âge de la grossesse	51
Tableau 16 : Répartition des molécules d'antibiotiques prescrites en conformité avec la recommandation de FDA en fonction de l'âge de la grossesse	53
Tableau 17 : Répartition des molécules prescrites chez les femmes enceintes en fonction de la catégorie FDA.....	54
Tableau 18 : Répartition de la posologie en fonction de l'âge de la grossesse.....	54
Tableau 19 : Désignation des molécules en fonction des catégories	55
Tableau 20 : la FDA a classé les médicaments chez les femmes enceintes à cinq catégories :	71

Liste des figures

Figure 1: Carte sanitaire de Kangaba.....	36
Figure 2 : Répartition des patientes en fonction du motif de consultation	44
Figure 3 : Qualification des prescripteurs.....	45
Figure 4 : Répartition de la voie d'administration en fonction de l'âge de la grossesse	52
Figure 5 : Connaissance du document FDA par les prescripteurs	52
Figure 6 : Répartition des prescriptions en fonction du but de l'antibiothérapie.....	53

INTRODUCTION

1. Introduction

La mortalité et la morbidité maternelles sont élevées en Afrique Subsaharienne en raison des complications liées aux infections microbiennes (1). La prise en charge des complications liées à ces infections au cours de la grossesse nécessite la prescription de nombreux médicaments, dont des antibiotiques.

Un antibiotique est une substance élaborée par des organismes vivants (bactéries, mycètes, animaux,) ou une substance analogue obtenue par voie hémi synthétique ou synthèse, capable d'inhiber la multiplication des bactéries (activité bactériostatique) et/ou de détruire des bactéries (activité bactéricide) (16).

La prescription des antibiotiques occupe une place importante pendant la grossesse et vient parfois après le fer et les compléments alimentaires (2). La mauvaise gestion des antibiotiques est l'une des principales causes de la résistance aux antibiotiques (3). L'utilisation et le choix des antibiotiques pendant la grossesse dépendent principalement de facteurs maternels tels que la santé, la nutrition, le mode d'accouchement et les facteurs socio-économiques.

La prescription d'une antibiothérapie chez la femme enceinte impose de tenir compte de la mère et du fœtus. Une meilleure connaissance de la pharmacocinétique, de la toxicité potentielle et des risques tératogènes de ces médicaments est indispensable pour optimiser l'efficacité et l'innocuité du traitement antibiotique (4). La pharmacocinétique des antibiotiques au cours de la grossesse peut être modifiée par les multiples facteurs que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (4). Certains antibiotiques sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-foetal, à différents stades de la grossesse. Les effets tératogènes surviennent principalement pendant la période embryonnaire (premier trimestre de grossesse) (5). Des études réalisées au Pays-Bas en 2009 indiquent que les antibiotiques représentent près de 80 % de tous les médicaments prescrits pendant la grossesse et qu'environ 20 à 25 % des femmes recevront un antibiotique pendant leur grossesse (6).

Les prescriptions médicales chez la femme enceinte posent toujours la problématique des risques médicamenteux chez l'embryon ou le fœtus qui constituent un compartiment pharmacocinétique supplémentaire lié à la distribution transplacentaire des médicaments (3). Au Mali environ 10,7% des gestantes reçoivent une antibiothérapie (4). L'utilisation de médicaments pendant la grossesse est un sujet de grande préoccupation pour les patients et les prescripteurs. L'incidence de la thalidomide dans les années 1960 et les effets tératogènes découverts en 1971 avec l'utilisation de diéthylstilbestrol sont quelques exemples des dangers que les médicaments sur ordonnance peuvent représenter pour les femmes enceintes (7). La grossesse est associée à des changements dans les aspects physiologiques, psychologiques et psychosociaux de la vie d'une femme. Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits chez les femmes enceintes et leur utilisation est en augmentation. Cependant, avec des études limitées et des données peu disponibles dans cette population, l'utilisation sûre des antibiotiques pendant la grossesse reste une préoccupation.

Food and Drug Administration (FDA) des Etats Unis d'Amérique a élaboré une catégorisation des médicaments en fonction de risque de toxicité selon l'âge de la grossesse pour une meilleur prise en charge. La FDA a classé les antibiotiques selon cinq catégories à savoir :

Dans la catégorie A : Des études cliniques humaines 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 ;

La catégorie B : les études animales ne montrent pas de risque fœtal mais les études cliniques humaines font défaut ;

La catégorie C : les études cliniques humaines font défaut et les études animales ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus, les données animales et humaines font défaut ;

La catégorie D : Les études cliniques humaines 5ont 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 ;

La catégorie X : Les études cliniques humaines ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus et le risque chez la femme enceinte prédomine toujours sur le bénéfice.

Le centre de santé de référence de Kangaba reçoit au moins 2100 gestantes pour les consultations prénatales et les soins divers par an. De nos jours, aucune étude sur la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes en conformité avec la classification de la FDA sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse n'a été faite dans le centre de sante de référence de Kangaba. Cette étude contribuera à l'amélioration non seulement de la prescription des antibiotiques mais aussi à une utilisation plus rationnelle et sécurisée du médicament chez les femmes enceintes.

OBJECTIFS

2. Objectifs

2.1. Objectif général

- Evaluer de la prescription des antibiotiques en conformité avec la classification de la FDA sur la sécurité des médicaments pendant la grossesse au centre de santé de Référence de Kangaba de janvier 2019 à décembre 2020.

2.2. Objectifs spécifiques

- Déterminer les motifs de consultation ou principales causes de la prescription d'antibiotiques et identifier le profil des prescripteurs.
- Déterminer la proportion des prescriptions basées sur l'antibiogramme;
- Déterminer les types, le nombre d'antibiotiques prescrits, la classe thérapeutique le dosage, la posologie et la durée du traitement des antibiotiques chez les femmes enceintes en fonction de l'âge de la grossesse.

GENERALITES

3. Généralités

3.1. Médicament

3.1.1. 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» (8).

3.1.2. Origines

✓ Médicaments d'origine végétale (9)

– L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public. Il est possible d'utiliser la plante entière ou les produits d'extraction

- Plantes entières ou parties de plantes : elles sont utilisées surtout en tisane

- Menthe (feuilles) : sédatives

- Bourdaine (écorce) : laxatif

- Eucalyptus (feuilles) : antiseptique

- Réglisse (racines) : diurétiques

- Parallèlement à l'utilisation classique des plantes en nature (vrac ou sachet), il existe des préparations de poudre de plantes (sous forme de gélules) ou à base de produits d'expression (suc, généralement liquide ou obtenu par pression d'un végétal frais)

✓ Médicaments d'origine animale

- Leur emploi est aussi ancien que celui des plantes. L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches vers la fin du XIXème siècle a ouvert la voie à l'opothérapie ;

- On utilise actuellement en thérapeutique :

- Organes, glandes ou tissus humains ou animaux : emploi en régression (poudre de glande thyroïde), mis à part bien sûr, le sang et ses éléments considérés comme de véritables tissus (sang et plasmas humains, médicaments dérivés du sang) ;
- Principes actifs obtenus par extraction : hormones et enzymes
 - Hormones de croissance extractive, d'origine hypophysaire, utilisées jusqu'en 1988 ;
 - Héparine, médicament anticoagulant extrait des poumons ;
 - Trypsine, enzyme protéolytique extraite du pancréas.

✓ **Médicaments d'origine microbiologique**

Les vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués et conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes, sont classés dans cette catégorie :

- Vaccin BCG (tuberculose), vaccin antigrippal...

Certains micro-organismes cultivés de façon appropriée sécrètent diverses substances utilisées en thérapeutique ;

- Antibiotique (1er découvert par Fleming en 1929 : pénicilline extraite d'une culture de champignon du genre *Penicillium*).

✓ **Médicaments d'origine minérale**

De nombreux minéraux ont été, comme les plantes, longtemps utilisés avant le développement de la chimie organique ; Certains d'entre eux, qu'ils soient des produits naturels purifiés ou obtenus par des réactions de chimie minérale, sont encore employés en qualité de principes actifs ou d'excipients des médicaments : eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium, chlorure de sodium, chlorure de calcium...

✓ **Médicaments d'origine synthétique**

– La chimie organique (chimie des composés du Carbone) représente de loin la principale source de production des médicaments modernes. La synthèse des molécules complexe nécessite souvent d'importantes études de recherche et de mise au point par étapes successives pour aboutir à la structure désirée ;

– Il est possible dans certains cas de « partir » de molécules déjà connues, d'origine naturelle ou synthétique, et de les transformer pour aboutir à de nouvelles molécules (dites hémisynthétiques).

3.1.3. Différents types des médicaments

On peut distinguer différents types de médicaments selon leur utilisation, leurs composants, leur mode d'enregistrement réglementaire :

- **Médicament générique**

Le générique a une définition officielle : on entend par générique d'une spécialité de référence, celle qui à la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

- **Médicaments biosimilaires**

Sont des médicaments produits par biotechnologie (biothérapies) dont le brevet a expiré (10). On peut citer ainsi certains ménotropines, constitués à base de gonadotrophine (hormones) ou l'enoxaparine (anticoagulants).

- **Médicament orphelin**

On appelle **médicament orphelin** tout médicament développé pour le traitement de « maladies orphelines » (c'est-à-dire des maladies rares).

- **Médicament biologique**

Un **médicament biologique** ou **biomédicament** est un produit biotechnologique, pharmaceutiquement actif et synthétisé par une source biologique (cellule vivante) ou extraite d'elle, et non obtenue par la chimie de synthèse.

Ceci inclut des protéines (par exemple hormones, cytokines, anticorps, des vaccins, etc.) et des glycanes (anticoagulants tels que les héparine), c'est-à-dire des macromolécules généralement très complexes (par leur formule chimique, leur taille et configuration spatiale) (11).

- **Médicament à base de plantes**

La **phytothérapie** (du grec *phytos*, « plante », et *therapeuo*, « soigner », terme introduit dans la première moitié du XX^e siècle par le médecin français Henri Leclerc qui publie de nombreux articles relatifs à l'utilisation de plantes médicinales dans la revue *La Presse médicale*, et est considéré avec le médecin allemand Rudolf Fritz Weiss (**de**) comme le pionnier de la phytothérapie moderne¹) désigne le traitement thérapeutique fondé sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels, dans le but de guérir, soulager ou prévenir une maladie (12).

- **Médicament essentiel**

Les **médicaments essentiels**, tels que définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sont ceux qui satisfont aux besoins de santé de la majorité de la population. Ils doivent être disponibles à tout moment à des quantités adéquates et dans des formulations appropriées, à un prix abordable pour les individus et pour la communauté (13).

3.1.4. Formes galéniques

Les formes galéniques les plus utilisées par voie orale : comprimé, gélule (formes solides), suspensions, gouttes buvables et sirops (formes liquides) (9).

- **Il existe des formes à libération modifiée** permettant soit l'accélération (comprimé effervescent et lyoc) soit le ralentissement (forme à libération prolongée) de la libération du principe actif.

- **Les formes galéniques destinées à la voie parentérale** permettent une administration par voie intradermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineux (directe ou perfusion). Elles possèdent des qualités essentielles de stérilité, apyrogénicité, limpidité, isotonie et neutralité.

- **Les formes galéniques utilisées par voie transmuqueuse** sont destinées à une administration par diverses voies : sublinguale, rectale, vaginale, ORL, oculaire ou pulmonaire.

3.1.5. Voies d'administrations

Quatre voies possibles d'administration des médicaments : orale, parentérale, transmuqueuse et cutanée

- Toute administration de médicament doit faire l'objet de contrôles essentiels avant administration (concordance entre la prescription et le médicament préparé, contrôle des dates de péremption) et de respect de précautions de base (lavage des mains, procédure propre ou aseptique).
- Il existe des modalités précises d'administration propres à chaque voie d'administration et/ou spécifiques à la forme galénique du médicament.

3.1.6. 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 : décrite parfois comme l'action de l'organisme sur un **médicament**, se réfère au devenir du médicament, depuis son entrée jusqu'à sa sortie de l'organisme, l'évolution en fonction du temps de son absorption.

Indication thérapeutique : ce sont là où les pathologies pour lesquelles le médicament est utilisé.

Contre-indication : c'est la situation, 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 (14).

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 Acétyle Salicylique) pour Aspirine.

Dans la population générale, il existe 2 à 3% d'enfants qui naissent avec une malformation dont 5 % seraient d'origine médicamenteuse ou toxique (15).

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).

Dose : terme utilisé pour désigner la quantité spécifique de médicament prise à un moment donné.

3.2. Les Antibiotiques

3.2.1. Définition de l'Antibiotique :

un antibiotique se définit comme une substance élaborée par des organismes vivants (bactéries, mycètes, animaux,) ou une substance analogue obtenue par voie hémisynthétique ou synthèse, capable d'inhiber la multiplication des bactéries (activité bactériostatique) et/ou de détruire des bactéries (activité bactéricide) (16).

3.2.2. Historique

La découverte revient à Fleming en 1928 qui observa que ses cultures bactériennes de staphylocoque, dans des boîtes de Pétri, avaient été contaminées par des colonies de moisissures d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum* et qu'autour des colonies de moisissures, la bactérie ne s'était pas développée (17). Il émit l'hypothèse qu'une substance secrétée par le champignon était responsable de ce phénomène et lui donna le nom de pénicilline (18). C'est en 1940 qu'une équipe de chercheurs d'Oxford, Foley, Chain et Meatley, réussit à obtenir une pénicilline concentrée, partiellement stable et purifiée. Elle fut employée pour traiter les septicémies à staphylocoques et la méningite intrarachidienne (19).

Vers 1940 apparaissaient des résistances du staphylocoque à la pénicilline. En 1961 apparaît la résistance du staphylocoque à la méticilline. A partir de 1997 apparaît une multitude de résistances (19). Les biochimistes étudièrent et déterminèrent la structure des substances antibiotiques extraites des micro-organismes. Ils parvinrent ainsi à modifier ces molécules naturelles pour obtenir des antibiotiques semi-synthétiques avec des propriétés intéressantes :

- * **Pénicillines résistantes aux pénicillinases** : méticilline, oxacilline, carbecilline ;
- * **Pénicilline à spectre élargi** : ampicilline, carboxypenicillines ;
- * **Céphalosporines** ;
- * **Quinolones de deuxième génération** ;
- * **Nouveaux macrolides** ;
- * **Nouvelles cyclines** (20).

Le rapport de Guillaume Arlet publié en novembre 2012 donne des chiffres français qui parlent et alarment : le staphylocoque est résistant à la pénicilline dans 90% des cas, et à la méticilline dans 21,6% des cas, le taux de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline 30%, 33% des pneumocoques sont résistants à l'érythromycine. *E. coli* résiste dans 55% des cas à la pénicilline et 9% aux C3G

près de 20% aux fluoroquinolones. De nos jours, on compte ainsi plus de 2500 antibiotiques dont une centaine seulement est utilisée en pratique médicale.

3.2.3. Classification des antibiotiques (21).

- **Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne :** les bêta-lactamines, les glycopeptides, la fosfomycine.
- **Antibiotiques actifs sur la membrane bactérienne :** Daptomycine, Colimycine.
- **Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines :** Aminosides, Macrolides, lincosamides, cyclines, Phenicolés, Acide fusidique.
- **Antibiotiques actifs sur les acides nucléiques :** Quinolones, Rifampicine, Sulfamides-triméthoprimes

3.2.4. Mode d'action des antibiotiques : (22).

Pour qu'un antibiotique soit actif, il faut :

- 1°- qu'il pénètre
- 2°- qu'il ne soit ni modifié ni détruit
- 3°- qu'il se fixe à une cible

➤ 1° qu'il pénètre

• Au niveau du foyer infectieux

Un antibiotique ne diffuse pas également dans tous les tissus de l'organisme. Les taux tissulaires sont le plus souvent inconnus parce que difficilement mesurables. On connaît la bonne diffusion des phénicoles, des cyclines, des macrolides, des fluoroquinolones.

La diffusion médiocre des aminosides, des polymyxines, de la vancomycine.

La diffusion moyenne des bêta-lactamines.

Dans les poumons, les antibiotiques diffusent assez bien.

Dans le LCR la diffusion est limitée puisqu'on retrouve en moyenne le 1/10^e des taux sanguins. Penicilline G, ampicilline et quelques C3G diffusent un peu mieux.

- **Dans la bacterie**

La paroi des bactéries à Gram positif est relativement perméable à la plupart des antibiotiques.

La paroi des bactéries à Gram négatif est en règle générale beaucoup moins perméable à cause de la membrane extérieure. La structure de cette membrane varie selon les espèces expliquant la perméabilité relative des Cocci à Gram négatif.

La traversée de la membrane extérieure dépend des caractéristiques de la molécule telles que la taille, la solubilité et sa charge électrique. Ainsi les aminosides sont hydrosolubles et pénètrent par la voie des porines mais ils sont aussi chargés positivement, ce qui leur permet de s'introduire en désorganisant la double couche lipidique.

La traversée de la membrane cytoplasmique peut se faire par simple diffusion passive

Ou "emprunter" un système de transport bactérie consommant de l'énergie. Les aminosides utilisent cette dernière technique en se fixant à une protéine associée à une chaîne transporteur d'électron naturellement absente chez les bactéries anaérobies, qui sont toutes résistantes aux aminosides. C'est sans doute par un mécanisme comparable que l'on peut expliquer la résistance des streptocoques du pneumocoque - aux aminosides.

➤ **2° - Qu'il ne soit ni modifié ni détruit**

- **Dans l'organisme**

La plupart des antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme. Certaines transformations aboutissent d'ailleurs à des formes encore actives.

- **Dans la bacterie**

De nombreuses enzymes codées par le chromosome bactérien ou par des plasmides sont capables de détruire ou de modifier la molécule de façon telle que la fixation à la cible est rendue impossible.

Une fois de plus, les bactéries à Gram négatif sont car la membrane

extérieure délimite un espace périplasmique où pourront s'accumuler certaines de ces enzymes.

➤ 3°- **Qu'il se fixe à une cible**

Les cibles principales que peuvent atteindre les antibiotiques sont :

- les membranes : extérieure et cytoplasmique;
- La voie de synthèse du mucopeptide de la paroi ;
- la voie de synthèse des protéines ;
- la voie de synthèse des acides nucléiques.

Souvent, l'effet des antibiotiques ne dépend pas que de la fixation à une cible unique. Les bêtalactamines sont des antibiotiques bactériostatiques : l'effet bactéricide que l'on observe tient à l'activation excessive d'un système autolytique normal.

▪ **L'imperméabilisation**

La bactérie devient imperméable à l'antibiotique par rétrécissement des canaux membranaires ou par un phénomène d'afflux rejetant l'antibiotique hors de la bactérie.

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance naturelle (qui est un caractère propre à l'espèce). Il peut concerner :

- les bêta-lactamines ;
- les cyclines ;
- les phéniols ;
- les macrolides ;
- les quinolones.

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle (bêta-lactamines, quinolones, aminosides, phénicoles) ou dans la résistance plasmidique (tétracycline).

▪ **L'inactivation**

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance plasmidique.

Il concerne partiellement :

- Les bêtalactamines : pénicillinases, céphalosporines hydrolysant la molécule
- Les aminosides : transférases qui phosphorylent, acétylent ou adénylent la molécule
- Les phénicolés : transférases qui acétylent la molécule

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance mutationnelle : certaines bactéries synthétisent des faibles quantités de bêta-lactamases (ce qui suggère une fonction physiologique de ces enzymes dans la vie de la cellule). Une mutation altère le gène de régulation et provoque une synthèse accrue (bêta-lactamase).

▪ **Modification de la cible**

C'est le mécanisme le plus souvent responsable de la résistance mutationnelle. La cible est légèrement modifiée par la substitution d'un acide aminé dans la protéine (s'il s'agit d'une enzyme ou d'une protéine ribosomale) ou la substitution d'un nucléotide (s'il s'agit du RNA ribosomal). Il peut concerner :

- les bêta-lactamines ;
- les aminosides ;
- les macrolides ;
- les quinolones.

On peut rencontrer ce mécanisme dans la résistance plasmidique : dans le cas des macrolides, une méthylase modifie deux nucléotides du ribosome qui perd son affinité pour l'antibiotique. Dans le cas des sulfamides ou du triméthoprime, le plasmide code pour des iso-enzymes qui ne fixent pas ces molécules.

3.2.5. Pharmacocinétique des antibiotiques au cours de la grossesse

La pharmacocinétique des antibiotiques au cours de la grossesse peut être modifiée au niveau de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (22).

3.2.5.1. Modification au niveau de l'absorption

Le pH gastrique augmente au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, conséquence d'une nette diminution (40%) de la sécrétion acide, par ailleurs la sécrétion du mucus augmente alors que l'activité peptique diminue.

Ainsi, la résorption sera par exemple diminuée pour l'érythromycine et inchangée pour l'ampicilline

3.2.5.2. Modification au niveau de la distribution

Concernant le métabolisme et l'élimination, ils sont augmentés en raison des modifications du métabolisme hépatique et d'une augmentation du débit cardiaque et du débit de filtration glomérulaire qui est presque doublé.

Le volume de distribution est augmenté avec l'ampicilline, pipéracilline, imipénème

3.2.5.3. Modification au niveau du métabolisme et l'élimination

Ils sont augmentés en raison des modifications du métabolisme hépatique et d'une augmentation du débit cardiaque et du débit de filtration glomérulaire qui est presque doublé. En conséquence, chez une femme enceinte, à posologie égale, les taux plasmatiques d'antibiotiques seraient inférieurs de 10 à 50 % à ceux d'une femme non enceinte (à l'exception de la tobramycine, dont l'élimination rénale diminue pendant la grossesse). Pour autant, il s'agit de données théoriques, et il n'est pas indiqué d'augmenter la posologie d'un antibiotique lorsqu'il est utilisé chez une femme enceinte.

Le passage des antibiotiques à travers la barrière foetoplacentaire varie selon le terme de la grossesse et le type d'antibiotiques.

Les molécules liposolubles et de bas poids moléculaire sont celles qui passent le plus facilement de la mère au fœtus. Des pathologies maternelles telles que le diabète ou l'hypertension artérielle peuvent également augmenter ce passage transplacentaire. Le passage transplacentaire des antibiotiques détourne un pourcentage de l'antibiotique du compartiment maternel vers le compartiment fœtal. Ce pourcentage varie selon le type d'antibiotique et, à l'exception des macrolides en fin de grossesse, tous les antibiotiques traversent très bien la barrière placentaire.

Par exemple : L'élimination est :

-augmentée avec la gentamicine, tobramycine, ampicilline, pénicilline V

- diminuée avec ceftriaxone et rifampicine
- inchangée avec l'amoxicilline et cefazoline

3.2.6. Données de tératogénicité (23)

Certains antibiotiques sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryofœtal, à différents stades de la grossesse. Les effets tératogènes surviennent principalement pendant la période embryonnaire (premier trimestre de grossesse). Les effets foetotoxiques surviennent après le premier trimestre de grossesse et correspondent à une atteinte de la croissance ou de la maturation histologique ou fonctionnelle des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse). Les effets néonataux font suite à des expositions en fin de grossesse ou lors de l'accouchement.

Le risque lié à la prise d'un médicament au cours de la grossesse est évalué à partir de deux types de données : celles observées dans le cadre des études menées chez l'animal en toxicité de la reproduction avec la substance active, et les données cliniques d'observation relatives à des femmes ayant été exposées au produit au cours de leur grossesse

3.2.7. Prescription des antibiotiques pendant la grossesse

Selon la FDA, il y a quatre niveaux possibles de prescription des antibiotiques

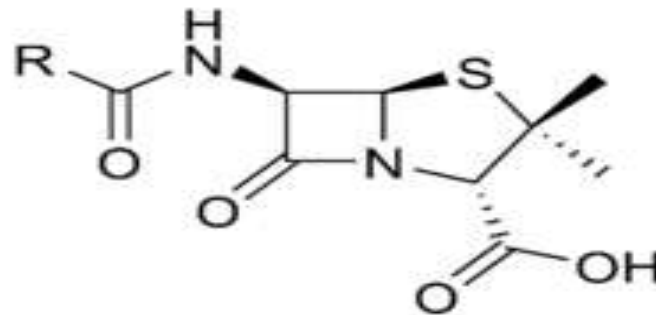
- prescription possible quel que soit le terme ;
- prescription déconseillée mais d'utilisation possible si nécessaire ;
- prescription à éviter, à n'utiliser que si indispensable ;
- prescription contre-indiquée.

-Bêtalactamines (24)

Les bêtalactamines traversent la barrière fœtoplacentaire et se retrouvent à taux élevés dans le cordon ombilical et le liquide amniotique. Elles sont largement utilisées et n'ont pas montré d'effet toxique ou malformatif particulier.

-Pénicilline (24)

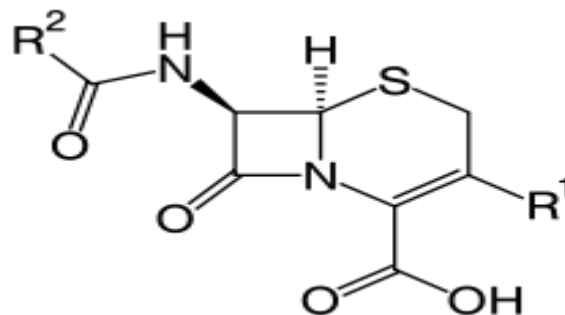
✓ Structure générale



- Amoxicilline, amoxicilline + acide clavulanique : prescription possible quel que soit le terme, large recul.
- Benzylpénicilline : prescription possible quel que soit le terme.
- Ticarcilline, oxacilline, cloxacilline, pipéracilline : prescription déconseillée mais d'utilisation possible si la prescription est nécessaire.

- Céphalosporines (24)

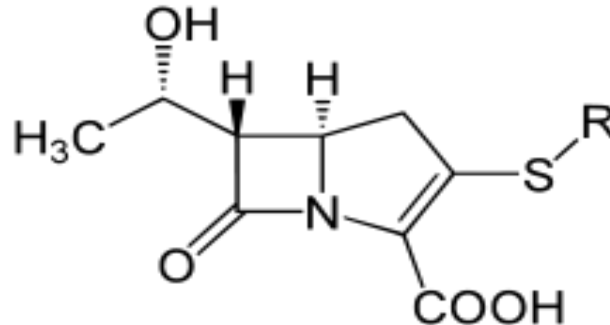
✓ Structure générale



- **1^{re} génération (céfradoxil, céfalexine, céfazoline) :** prescription possible quel que soit le terme.
- **2^e génération :** la céfuroxime est de prescription possible quel que soit le terme, le céfamandole est déconseillé mais d'utilisation possible si la prescription est nécessaire
- **3^e génération (céfépime, céfixime, céfotaxime, céfotiam, cefpodoxime, ceftriaxone) :** prescription possible quel que soit le terme.

-Carbapénèmes (24)

✓ Structure générale

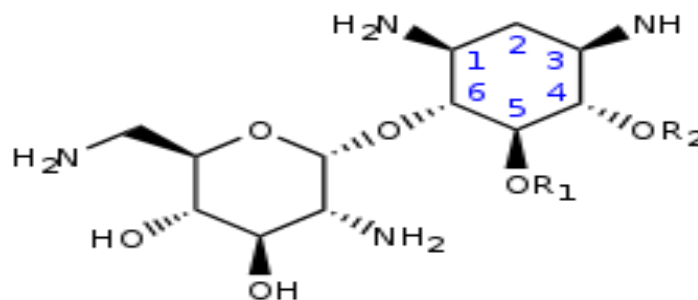


Imipenème : prescription possible quel que soit le terme. Ces antibiotiques sont de spectre exceptionnellement large, leur utilisation doit être restreinte aux infections nosocomiales multirésistantes, en milieu spécialisé.

Monobactames Aztréonam : prescription possible quel que soit le terme. Cet antibiotique est réservé aux infections sévères documentées à bacilles à Gram négatif (BGN).

-Aminosides (24)

✓ Structure générale



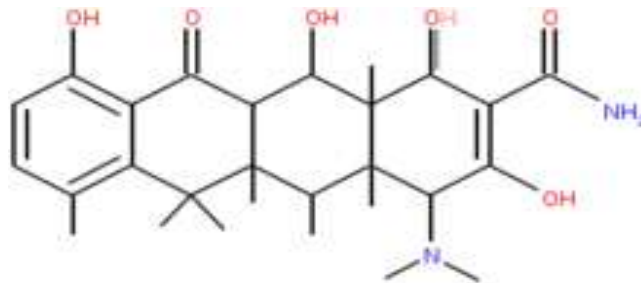
Les aminosides présentent des effets indésirables à type de néphrotoxicité et de toxicité vestibulocochléaire variables en fonction des molécules, des posologies et des durées de traitement. Leur prescription doit être courte et surveillée, notamment au plan rénal.

- **Amikacine, gentamicine, nétilmicine, spectinomycine, tobramycine:** prescription déconseillée mais d'utilisation possible si elle est nécessaire, pour des infections maternelles sévères, en l'absence de contre-indication et pour des traitements courts (< 5 jours). Une évaluation rénale et auditive par otoémissions acoustiques devra être réalisée chez le nouveau-né.

- **Kanamycine, streptomycine :** prescription contre-indiquée de ces antibiotiques en cas de grossesse, en raison de cas de surdité apparus chez des nouveau-nés traités in utero.

-Cyclines (24)

✓ Structure générale



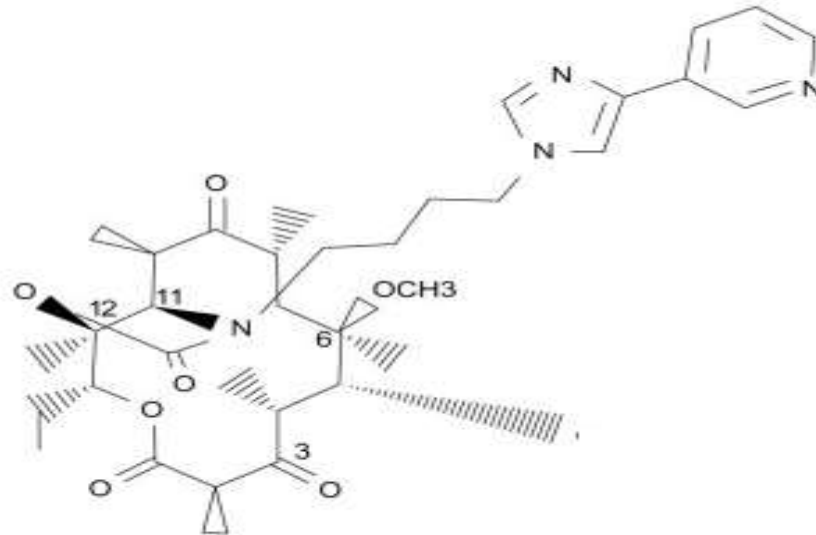
Les cyclines présentent un risque de développer chez les fœtus exposés in utero des dyschromies dentaires (pour les dents de lait uniquement, pas d'atteinte des dents définitives car leur calcification ne débute qu'après la naissance). Il a été décrit de rares complications hépatiques graves avec la tétracycline par voie intraveineuse à forte dose.

- **Doxycycline, minocycline, lymécycline :** prescription déconseillée mais d'utilisation possible si la prescription est nécessaire au premier trimestre, mais prescription contre-indiquée aux deuxièmes et troisièmes trimestres.

- **Tétracycline :** prescription contre-indiquée quel que soit le terme en raison du faible nombre de données et de possibles effets tératogènes (surtout en voie intraveineuse à fortes doses).

-Macrolides (24)

✓ Structure générale

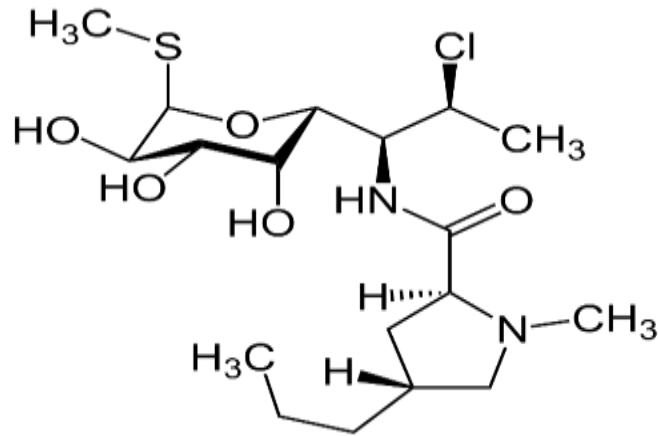


Érythromycine, azithromycine, spiramycine, clarithromycine, roxithromycine, josamycine, midécamycine : prescription possible quel que soit le terme. Les molécules les mieux connues et évaluées pendant la grossesse sont l'érythromycine en premier lieu, puis l'azithromycine et la spiramycine. Il convient de privilégier ces molécules, même si les autres macrolides sont d'utilisation possible à tous les trimestres.

- **Lincosamides** (24)

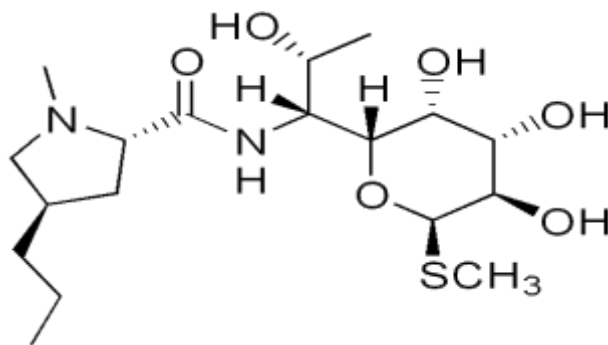
- **Clindamycine** : prescription possible quel que soit le terme

- ✓ **Structure chimique**



- **Lincomycine**

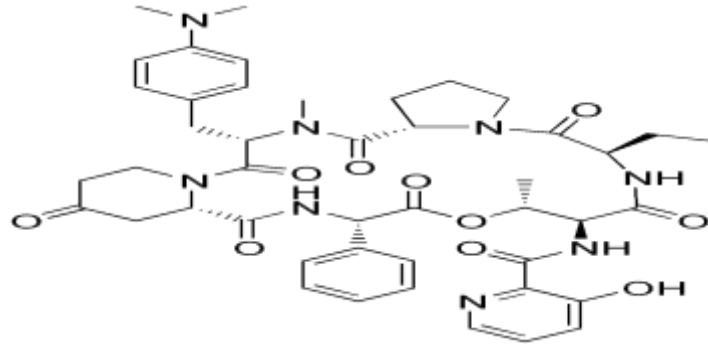
- ✓ **Structure chimique**



Prescription à éviter, peu de données publiées, préférer la clindamycine.

-Synergistine (24)

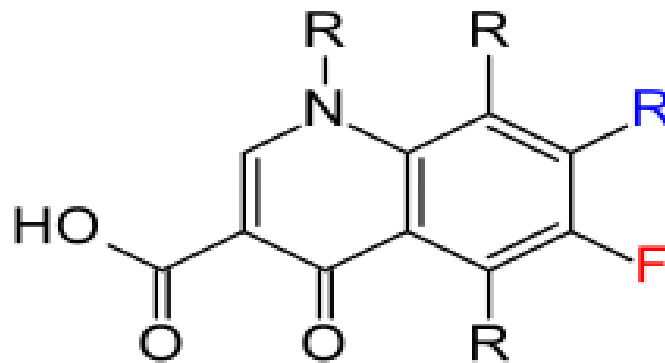
- **Pristinamycine**
- ✓ **Structure chimique**



Prescription possible quel que soit le terme. Malgré l'absence de données publiées, le recul clinique sur cette molécule est très important et permet son utilisation.

-Quinolones (24)

- ✓ **Structure générale**



Des anomalies de développement du cartilage articulaire ont été décrites chez l'animal mais n'ont pas été retrouvées chez l'homme. Certaines molécules ont été assez bien évaluées pendant la grossesse, et sont à préférer si elles sont nécessaires.

Quinolones de première génération

Acide nalidixique, acide pipémidique, fluméquine : prescription à éviter sauf si indispensable. Il existe une altération du cartilage chez les jeunes enfants traités en postnatal, mais aucune donnée de tératogénicité n'est établie.

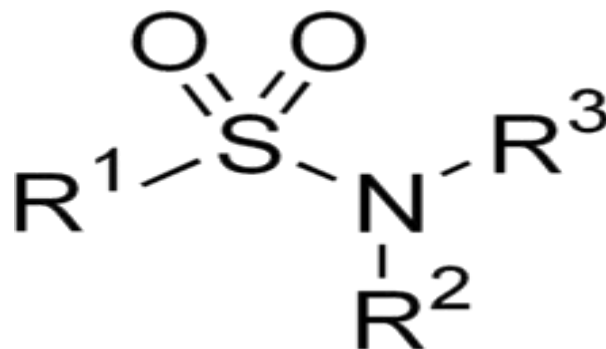
Fluoroquinolones

Devant le taux élevé de résistances d'Escherichia coli aux fluoroquinolones dans les infections urinaires multisensibles, préférer une autre famille d'antibiotiques si possible.

- **Ciprofloxacin**, **norfloxacin** : prescription possible quel que soit le terme, ces fluoroquinolones sont les mieux évaluées pendant la grossesse.
- **Enofloxacin**, **loméfloxacin**, **moxifloxacin**, **ofloxacin** : prescription déconseillée mais d'utilisation possible si la prescription est nécessaire quel que soit le terme. Ces molécules sont moins connues mais il n'existe pas d'effet grave retenu, mieux vaut préférer les molécules ci-dessus, mieux évaluées.
- **Péfloxacin** : prescription à éviter. Le risque de tendinopathie chez l'adulte est très élevé avec cette molécule, mais elle est peu évaluée au cours de la grossesse. Son utilisation est possible si aucune autre option thérapeutique n'existe.

-Sulfamides (24)

✓ Structure générale



- **Cotrimoxazole** : prescription contre-indiquée au premier trimestre mais possible au deuxième et troisième trimestre, sauf si déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase (G6PD) suspecté. Des cardiopathies et des anomalies de fermeture du tube neural sont rapportées pour une utilisation pendant le premier

trimestre, probablement en rapport avec une activité antifolique. De plus, il existe un risque d'hémolyse chez le nouveau-né atteint d'un déficit congénital en G6PD en cas d'administration de cotrimoxazole en fin de grossesse.

- **Sulfadiazine** : aucune donnée disponible pour le Crat, même si son utilisation est probablement soumise aux mêmes règles que le cotrimoxazole, il est préférable de s'abstenir.

Autres antibiotiques (24)

Nitrofurantoïne : Prescription possible quel que soit le terme de grossesse, pour des cures courtes et ponctuelles.

Fosfomycine : Prescription possible quel que soit le terme, mais ce n'est pas un traitement de première intention dans la cystite de la femme enceinte.

-Imidazolés (24)

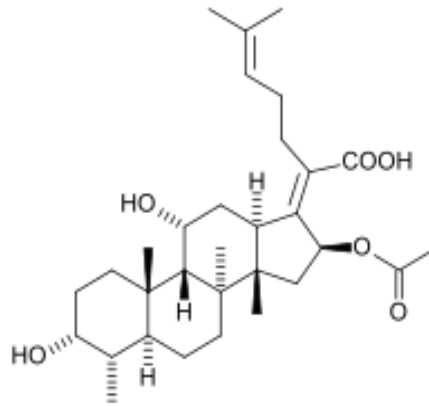
✓ **Structure générale**



- **Métronidazole** : prescription possible quel que soit le terme.
- **Secnidazole, tinidazole** : prescription déconseillée mais d'utilisation possible si nécessaire. Molécules peu évaluées, préférer le métronidazole.
- **Ornidazole** : prescription déconseillée mais d'utilisation possible si nécessaire. Molécule peu évaluée, préférer le métronidazole.

- Acide fusidique (24)

✓ Structure générale



- **Voie cutanée** : prescription possible quel que soit le terme.
- **Voie orale** : prescription déconseillée mais d'utilisation possible si aucun autre antibiotique antistaphylococcique n'est disponible.
- **Voie intraveineuse** : prescription à éviter, néanmoins il faut être vigilant à une possible hyperbilirubinémie chez le nouveau-né en cas de traitement en prépartum.

Allaite à l'acide fusidique est négligeable.

- Glycopeptide (24)

Vancomycine, teicoplanine : prescription à éviter, il existe très peu de données disponibles et un risque possible de néphrotoxicité et d'ototoxicité, à utiliser si c'est le seul traitement disponible.

3.2.7.1. Utilisation des antibiotiques pendant la grossesse selon la classification de FDA

Jusqu'à récemment, la FDA a classé les médicaments en vente libre en 5 catégories, selon le risque induit par une prise pendant la grossesse (A, B, C, D, X). Cependant, peu d'études approfondies ont été entreprises sur l'utilisation des médicaments chez la femme enceinte. La plupart des informations concernant la sécurité des médicaments pendant la grossesse sont tirées d'expériences sur des animaux et d'études non contrôlées et de rapports de pharmacovigilance. Par

conséquent, le système de classification de la FDA a conduit à la confusion et à des difficultés pour appliquer les informations disponibles aux décisions cliniques. En décembre 2014, la FDA a répondu en exigeant que les catégories de grossesse A, B, C, D et X soient retirées de l'étiquetage de tous les médicaments

Cette classification est similaire à celle de Santé Canada, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (25).

Catégorie A et B

Carbapénèmes, Céphalosporines de 3^{ème} et de 4^{ème} génération

Fluoroquinolones, Glycopeptides, Glycylcyclines, Kétolides, Lipopeptides, Monobactames, Nitroimidazoles (métronidazole), Oxazolidinones, Associations pénicilline-inhibiteur de β -lactamase, Polymyxines (colistine), Agents thérapeutiques contre la tuberculose (ex. : éthambutol, isoniazide, pyrazinamide et rifampine)

Catégorie C

Aminoglycosides (sauf les agents topiques) ;

Céphalosporines – Première et deuxième générations (y compris les céphamycines) ;

Acide fusidique ;

Lincosamides ;

Macrolides ;

Pénicillines ;

Quinolones (sauf les fluoroquinolones) ;

Streptogramines ;

Triméthoprime/sulfaméthoxazole.

Catégorie D

Aminocyclitols, Aminoglycosides (agent topique), Bacitracines, Fosfomycine, Nitrofuranes, Phénicoles, Sulfamides, Tétracyclines, Triméthoprime.

Catégorie X

Flavophospholipols, Ionophores.

Cette classification utilise des critères prédéfinis pour regrouper les agents antimicrobiens en différentes catégories, en fonction de l'impact qu'aurait le développement d'une résistance à leur égard. Le développement d'une résistance à un médicament antimicrobien de haute importance en médecine humaine aura des conséquences potentielles plus graves.

METHODOLOGIE

4. Méthodologie

4.1. Historique

Kaaba ou Kangaba, est une cité qui a suscité de par son origine les histoires les plus invraisemblables. Comme la plupart des villes Africaines, l'historique de la création de la ville de Kangaba remonte depuis les temps où l'écriture n'existait pas encore. Situé au cœur de l'ancien Empire du Mali, ville charnière entre le fleuve Sankarani et les massifs de Kita, Kangaba est une ville de vieille civilisation. Après les conquêtes de l'époque et sa victoire contre Sounmangourou Kanté, Soundiata Keita et ses généraux, fondateurs de l'empire tels Faran Camara, Fakoli Dombia et Touraman Traoré ce sont donnés rendez-vous à Kouroukan-Fouga à 500 mètres de la ville de Kaaba pour le partage des villes conquises. Il existe nombreux sites touristiques tels que :

Le Kaaba-boulo ou case sacrée ; de sa création à nos jours environ 700 ans, aucune partie de ses sites n'a été modifiée ou reconstruite.

Le Kouroukan- Fouga : grande clairière à 500 m à l'entrée de la ville de Kangaba ; est le lieu de hauts exploits et d'évènements marquants l'histoire du Mandé ;

La tombe de Touraman Traoré à Balanzan (le plus ancien village des Traoré).

En plus des sites touristiques, certaines dates ont marqué l'histoire de Kaaba, il s'agit notamment :

1875 : Samory Touré rencontre Kaaba Mamby a Kouroukan-Fouga ;

1886 : la province de Figuira se rallie à la France ;

1888 : Diola Kéïta chef de province de Figuira devient le premier chef de canton de Maramandougou ;

1941 : création de la subdivision de kourémalé ;

4.2. Cadre et lieu de l'étude

L'étude s'est déroulée dans le centre de santé de référence de Kangaba.

Le CSRéf est situé sur la colline de la ville de Kangaba, qui est lui-même situé à l'est du cercle de Kangaba, et en est le chef-lieu du cercle. La ville de Kangaba est à 95km de Bamako la capitale du Mali et à 155 km de Koulikoro le chef-lieu

de la région dont il relève, c'est une zone de forte immigration sanitaire, car située en zone frontalière Mali - Guinée Conakry

- Activités socioculturelles

Elles restent traditionnelles dans sa grande composante. La religion prédominante est l'islam, mais on y trouve également quelque communauté chrétienne et animiste

• Éducation

Le cercle présente quatre groupes scolaires fondamentaux, deux lycées et un institut de formation de Maître

• Structures de santé

Le CSRéf compte :

- ✓ un service administratif composé de cinq (5) bureaux, (un pour le médecin chef, un pour le chargé SIS, un pour le comptable, un pour le chargé hygiène et assainissement, un bureau de réunion et des toilettes) ;
- ✓ un service de médecine composé de deux bureaux de consultation médecin, un bureau pour l'infirmier major, une salle de garde, une salle de tri ;
- ✓ un service de chirurgie avec deux blocs opératoires, deux salles d'hospitalisation, deux salles de pansement, une salle de réveil, un bureau du chirurgien, un bureau de l'anesthésiste, un bureau du major ;
- ✓ un service de maternité composé d'une salle d'accouchement, un bureau de la sage-femme, une salle d'attente, une salle de garde et trois salles de suite de couche contenant des lits ;
- ✓ un service de laboratoire composé d'un bureau, une salle de prélèvement et une salle de banque de sang ;
- ✓ un service d'immunisation avec un bureau du chargé PEV, une salle de chaîne de froid contenant trois congélateurs et un magasin PEV ;
- ✓ un service d'Ophtalmologie avec deux bureaux ;
- ✓ un service d'Odonto Stomatologie avec deux bureaux ;
- ✓ un service de développement social avec deux bureaux ;

- ✓ un service d'échographie avec un bureau ;
- ✓ un service de pédiatrie avec 1 bureau, 1 salle de garde, 4 salles d'hospitalisations ;
- ✓ un bloc d'hospitalisation adulte comportant 3 salles avec 11 lits, et 2 bureaux ;
- ✓ un dépôt répartiteur cercle de médicaments essentiels avec cinq magasins ;
- ✓ une buanderie ;
- ✓ une morgue ;
- ✓ une mosquée ;
- ✓ le CSRéf de Kangaba couvre 25 aires de Santé dont 18 aires fonctionnelles et 2 en voie de construction.

• **Les missions du CSRéf sont :**

Missions de santé publique comprenant (la mise en œuvre de la politique de l'état en matière de santé au niveau district sanitaire : la planification, la mise en œuvre et le suivi/évaluation des programmes verticaux de santé, la lutte contre les endémies et les épidémies ; et la mise en œuvre efficiente des services des soins préventifs. Missions de prise en charge des cas ou médecine curative : (prise en charge des urgences obstétricales, des urgences chirurgicales et médicales et I E C pour le changement de comportement favorable).

Missions de gestion publique (gestion des ressources humaines, gestions des ressources matérielles et gestion de ressources financières).

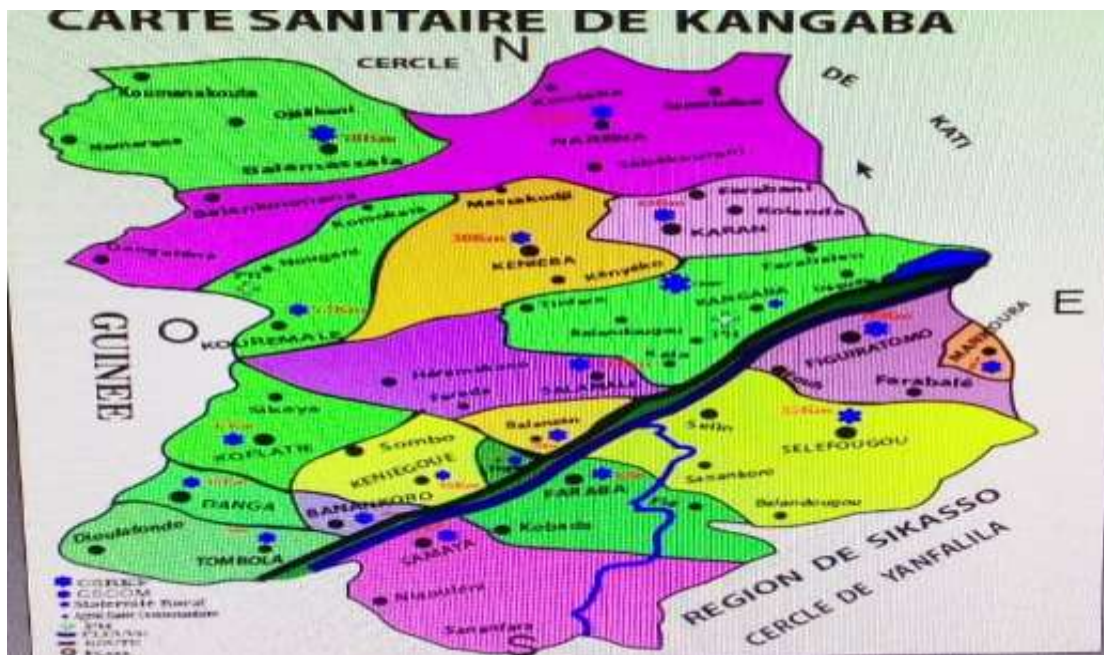


Figure 1: Carte sanitaire de Kangaba

SOURCE : MINISTERE DE LA SANTE CARTE SANITAIRE DU MALI TONE II

4.3. Relief et climat

Le relief du cercle est accidenté à cause de l'existence des derniers contreforts des monts mandingues. Il est composé de plaines, quelques plateaux et de la colline dont le versant sud présente un dénivellement qui favorise le drainage des eaux de pluies vers le lit du fleuve Niger. Le sol est argilo-sablonneux, laissant apparaître souvent des clairières. Les alluvions laissées par les marigots torrentiels rendent le sol très riche et propice à l'agriculture. Situé dans la zone pré guinéenne, le cercle a une pluviométrie qui varie entre 800 et 1200 mm de pluie par an.

Le climat est de type soudanais et comprend deux saisons : une saison sèche de Novembre à Avril et une saison pluvieuse de Mai à Octobre.

Les vents dominants sont : l'harmattan et la mousson.

La végétation très dense est dominée par les hautes herbes et des grands arbres. C'est le domaine de la savane. Tout au long des cours d'eau on remarque l'existence des galeries forestières.

La faune très giboyeuse est composée d'animaux de toute sorte.

Hydrographie

Le fleuve Niger ou Djoliba est le seul fleuve qui parcourt le cercle et qui le traverse. Cependant il existe des cours d'eau un peu partout, dans le cercle :

Rivières : le Sankarani, le Fié

Marigots : Koba, Kokoyon, Bandun.

Mares : Nougou, N'Gon, Kankan

Population du district de kangaba

Elle est cosmopolite et composée en majeure partie des Malinkes (90%), Somono, des Bambara et des Peulh.

Activités de la population

L'agriculture, l'élevage et l'orpaillage restent les occupations majeures de la population. Le commerce et l'artisanat sont assez bien développés dans la ville de Kangaba.

4.4. Situation sanitaire

La population du cercle est confrontée à d'énormes problèmes de santé, d'éducation et de communication. Le manque d'infrastructure et d'équipements est senti à tous les niveaux.

4.5. Le système éducatif

Le système éducatif formel est constitué par les écoles publiques et communautaires. Quant au système non formel, il est constitué de CED (centre d'éducation pour le développement), de medersa et de centres d'alphabétisation.

Les différents établissements scolaires se répartissent comme suit entre les 9 communes du cercle :

Tableau 1 : Répartition des établissements scolaires dans le cercle de Kangaba

Communes	1^{er} cycle	2^{ème} cycle	Secondaire	Précolaire	Communautaire	CED	Medersa
Balan-bakama	6	4	0	1	0	0	1
Benkadi	6	2	0	2	5	2	11
Kaniogo	11	5	1	3	5	2	9
Karan	5	4	0	1	7	3	4
Maramandougou	7	3	0	1	9	1	3
Minidian	15	7	6	3	14	7	5
Naréna	9	5	1	5	2	2	5
Nouga	6	4	0	1	2	1	3
Séléfougou	3	1	0	1	1	1	1
TOTAL	68	35	8	18	45	19	42

Le Cercle compte trois établissements secondaires à savoir deux lycées dont un public et un privé, et un Institut de Formation des Maitres (IFM)

Organisation du système de santé

Le district sanitaire correspond au 3^{ème} niveau de la pyramide sanitaire et comprend deux échelons :

1^{er} Echelon : constitué de CSCOM est dirigé par le Directeur Technique du Centre.

2^{ème} Echelon : le centre de santé de référence est dirigé par un médecin.

Infrastructures du 1^{er} échelon

Tableau 2 : Situation des établissements sanitaires dans le cercle de Kangaba

Aires de santé	Infrastructures				Observations
	Type	Nombre	Etat	Fonctionnalité	
Kéniégoué	Dur	2	Passable	Fonctionnel	Grandes fissures dans les murs, suintement du toit.
	Semi dur	2	Passable	Fonctionnel	Grandes fissures dans les murs, suintement du toit.
Naréna	Dur	3	2 Bon, 1 en chantier	Fonctionnel	suintement du toit
Kéniéba	Dur	2	Bon	Fonctionnel	Suintement au des toits
Karan	Dur	2	1Bon, 1Passable	Fonctionnel	suintement du toit, fissures au sol, peinture détachée
Tombola	Dur	1	Bon	Fonctionnel	
Figuir-Tomo	Dur	3	Bon	Fonctionnel	Le Cscm non cloturé, 2 bâtiments séparés construits par la mairie, le logement du gérant DV par l'ASACO, 2 toilettes et un forage par UNICEF/CARD
Salamalé	Dur	3	Bon	Fonctionnel	
Séléfougou	Dur	2	Bon	Fonctionnel	
Kangaba	Dur	4	4 passable	Fonctionnel	Suintement des toits
Balan Bakama	Dur	1	Bon	Fonctionnel	Construction ONG AFRICALI
Farabana	Dur	3	Bon	Fonctionnel	trois nouveaux bâtiments construits par l'état.
Samaya	Dur	4	Bon	Passable	Suintement du toit
Koflatiè	Dur	3	Bon	Fonctionnel	Construit par le village
Danga	Dur	2	Passable	Fonctionnel	Suintement du toit.
Banankoro	Dur	3	Passable	Fonctionnel	Fissures dans les murs, suintement du toit.
Manicoura	Dur	1	Bon	Fonctionnel	Construit par le projet PAPIM
Kouremalé	Dur	4	4 passables	Fonctionnels	Construit par Plan International et fonctionnel à partir de 2012 Suintement des toits
Tegue	DUR		Bon	Fonctionnel	Construit sur fonds propres de la communauté

Au total le district compte 18 aires de santé fonctionnelles, 2 centres secondaires de santé, 29 maternités rurales, 3 cabinets médicaux et 29 sites ASC.

4.6. Type et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude transversale rétro-prospective de janvier 2019 à décembre 2020.

4.7. Population d'étude

L'étude portait sur toutes les femmes enceintes ayant bénéficié d'une prescription d'antibiotique pendant la période d'étude.

4.8. Echantillonnage

L'échantillonnage a été exhaustif et a concerné toutes les femmes enceintes ayant reçu une prescription antibiotique.

4.9. Taille de l'échantillon

Notre étude a concerné 1499 femmes enceintes.

4.9. Critères de sélection

4.9.1. Critère d'inclusion

Ont été incluses toutes les femmes enceintes reçues en CPN ou pour toute autre consultation sur grossesse et ayant bénéficié d'une antibiothérapie.

4.9.2. Critère de non inclusion

N'étaient pas concernées par notre étude, les femmes enceintes chez qui l'ordonnance médicale ne comportait pas d'antibiotiques.

4.10. Collecte des données

4.10.1. Supports

Les registres de consultations médicales et les fiches opérationnelles individuelles nous ont servi de supports.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête anonyme et individuelle.

4.10.2. Les variables étudiées

Ont concerné : l'âge de la patiente, l'âge de la grossesse, Antibiotiques prescrits, la posologie de l'antibiotique prescrit, la voie d'administration, la durée du traitement, le dosage de l'antibiotique prescrit, la qualification du prescripteur et l'antibiogramme.

4.11. Classification par la FDA de la sécurité des médicaments pendant la grossesse (26).

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 (8).

Anti-microbiens : Catégories de médicaments D et X de la FDA

- **Catégorie D :** Aminoglycosides : Gentamycine, Streptomycine, Tobramycine, Tétracyclines, Doxycycline, Minocycline, Tétracycline, Voriconazole, Chloramphénicol, Antimycotiques (Amphotéricine B, 5-flucytosine, Griséofulvine).

- **Catégorie X** : Quinine, Thalidomide, Ribavirine, Miltefosine, contraceptifs oraux, statines

4.12. Gestion et analyse des données

Les données ont été saisies dans le logiciel Microsoft Excel office 2013, la rédaction dans le logiciel Microsoft Word office 2013 et l'analysées avec le logiciel SPSS version 20.0.

4.13. Considérations éthiques

Le protocole d'enquête a été soumis à l'approbation du comité d'éthique des Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, et de Pharmacie de l'USTTB. Les autorités sanitaires et administratives de Kangaga ont été informées sur le contenu de notre protocole.

Les renseignements trouvés dans les registres ont été totalement confidentiels et n'ont pas été divulgués. Ils ont été uniquement utilisés à des fins de recherche. Les renseignements personnels concernant chaque gestante ont été codifiés par un numéro qui ne permet pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude.

RESULTATS

5. Résultats

5.1. Résultats descriptifs

Tableau 3 : Répartition des femmes enceintes en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge (année)	Effectifs	Pourcentage (%)
15-20	388	25,9
21-25	443	29,6
26-30	366	24,4
31-35	172	11,4
36 et plus	130	8,7
Total	1499	100

La tranche d'âge 21 à 25 ans était la plus représentée avec 29,6%. La tranche d'âge la moins représentée a été 36 ans avec 8,7%. L'âge moyen est de 28 ans.

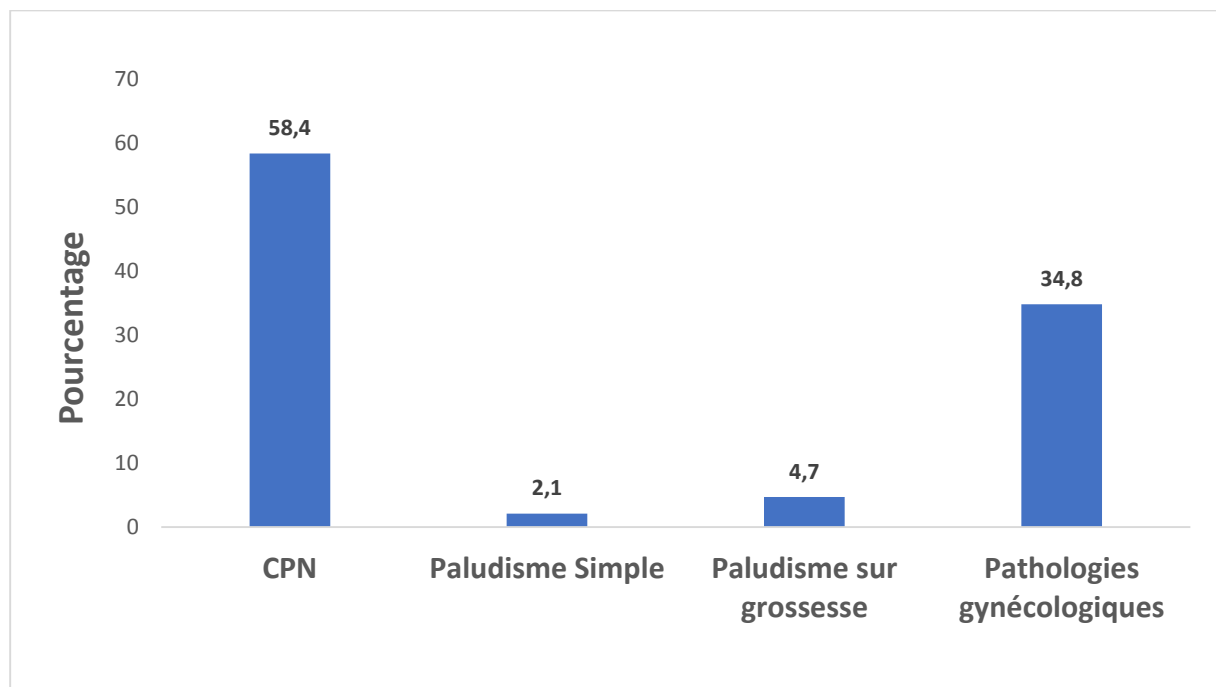


Figure 2 : Répartition des patientes en fonction du motif de consultation

Au cours de cette étude, le motif de consultation le plus représenté était la CPN avec 58,4% suivi de pathologie gynécologique avec 34,8%.

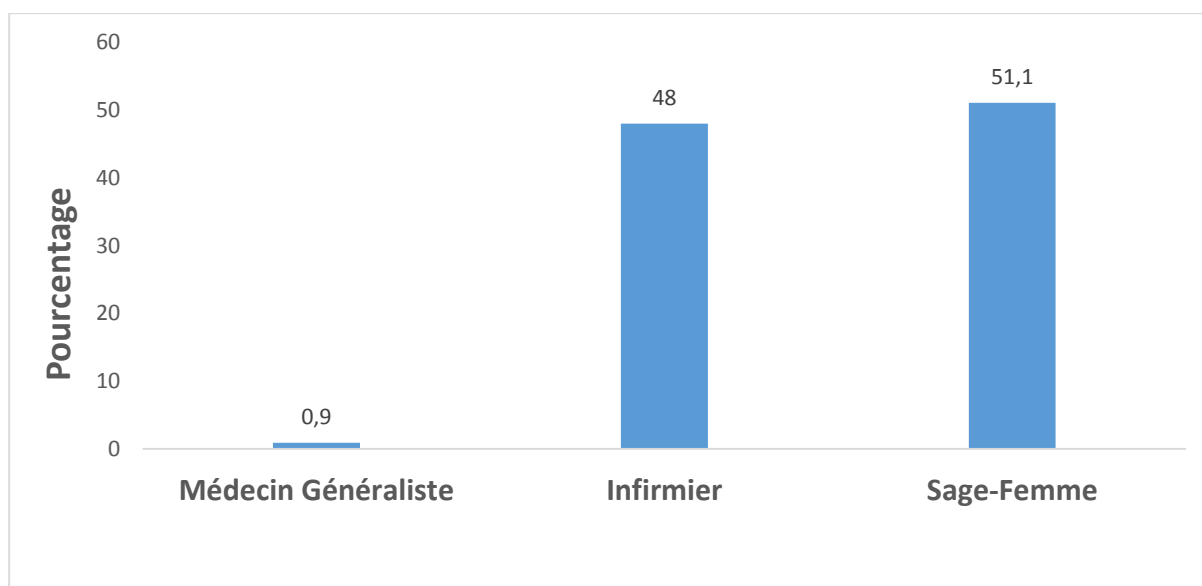


Figure 3 : Qualification des prescripteurs

La moitié de la prescription a été faite par les sage-femmes (51,1%), suivie des Infirmières puis les Médecins généralistes avec respectivement 48,0% et 0,9%.

Tableau 4 : Répartition des prescriptions sur la base de l'antibiogramme

Examen biologique	Effectifs	Pourcentage(%)
Sans Antibiogramme	1491	99,5
Avec Antibiogramme	8	0,5
Total	1499	100

La totalité des prescriptions sont faites sans antibiogramme soit 99,5%

Tableau 5 : Répartition des femmes enceintes en fonction du statut matrimonial

Statut Matrimonial	Effectifs	Pourcentage (%)
Célibataires	7	0,5
Mariées	1490	99,4
Veuves	2	0,1
Total	1499	100

La plupart des femmes enceintes étaient mariées soit 99,4%.

Tableau 6 : Répartition des femmes enceintes en fonction de leur profession

Profession	Effectifs	Pourcentage (%)
Fonctionnaire	6	0,4
Elève	12	0,8
Ménagère	1480	98,7
Commerçante	1	0,1
Total	1499	100

La majorité des femmes enceintes étaient des ménagères soit 98,7%.

Tableau 7: Répartition des médicaments en fonction de la voie d'administration

Voie d'administration	Effectifs	Pourcentage(%)
Orale	1450	96,7
Parentérale	49	3,3
Total	1499	100

La voie d'administration la plus demandée était la voie orale avec 96,7%.

Tableau 8 : Répartition du nombre d'antibiotique par ordonnance

Nbre d'antibiotique/ordonnance	Effectif	Pourcentage(%)
1	1446	96,50
2	52	3,43
3	1	0,07
Total	1499	1000

La majorité des ordonnances ne contenait qu'un seul antibiotique soit 96,5%. Quelques rares ordonnances contenaient deux antibiotiques (3,4%) et trois antibiotiques (0,07%).

Tableau 9 : Répartition des ordonnances en fonction de la durée du traitement

Durée du traitement	Effectif	Pourcentage (%)
< à une semaine	1487	99,2
=Une semaine	10	0,7
> à une semaine	2	0,1
Total	1499	1000

La durée de traitement de la plupart de la prescription a été d'une semaine soit 99,2%

La durée moyenne du traitement est de 5 jours.

Tableau 10 : Répartition de la posologie par ordonnance

Posologie	Effectif	Pourcentage (%)
1 cp matin et soir	1216	81,2
1 cp matin, midi et soir	13	0,9
2 cp matin et soir	205	13,7
1 ampoule /jour	54	3,6
1 cp par jour	11	0,7
Total	1499	1000

La posologie de la plupart des prescriptions a été d'un comprimé deux fois par jour avec 81,2%

Tableau 11 : Répartition des molécules prescrites en fonction de l'âge de la grossesse

Molécules	Age de la Grossesse			Total (%)
	Premier Trimestre (%)	Deuxième trimestre (%)	Troisième trimestre (%)	
Amoxicilline	225(36,6)	0(0)	0(0)	225(15)
Erythromycine	195(31,7)	355(54,9)	95(40,1)	645(43,0)
Azithromycine	96(15,6)	193(29,8)	49(20,7)	338(22,5)
Métronidazole	28(4,6)	64(9,9)	70(29,5)	162(10,8)
Ciprofloxacine	11(1,8)	19(2,9)	16(6,8)	46(3,1)
Doxycycline	0(0)	12(1,9)	7(2,9)	19(1,3)
Céfixime	4(0,7)	0(0)	0(0)	4(0,3)
Gentamycine	53(8,6)	0(0)	0(0)	53(3,5)
Lincomycine	2(0,3)	0(0)	0(0)	2(0,1)
Ceftriaxone	1(0,2)	0(0)	0(0)	1(0,1)
Associé	0(0)	4(0,6)	0(0)	4(0,3)
Total	615(100)	647(100)	237(100)	1499(100)

L'amoxicilline, l'érythromycine, l'azithromycine ont été les molécules les plus prescrites pendant le premier trimestre de la grossesse avec respectivement 36%, 31,7% et 15,6%. Cependant, au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse, l'érythromycine et l'azithromycine et la métronidazole ont été les molécules les plus prescrites avec respectivement : 54,9%, 29,8% et 9,9% pour le deuxième trimestre. 40,1%, 20,7% et 29,5% pour le troisième trimestre.

De façon générale, l'érythromycine a été la molécule la plus prescrite avec 43%, suivi de l'azithromycine (22,5%), l'amoxicilline (15%) et métronidazole (10,8%).

Tableau 12 : Répartition des molécules prescrites en fonction de la catégorisation de FDA

Catégorisation FDA	Effectif	Pourcentage (%)
A	566	37,6
B	813	54,0
C	49	3,3
D	71	4,7
X	0	0
Total	1499	100

La plupart des antibiotiques prescrits étaient de la catégorie B (54,0%) suivie de la catégorie A (37,6%), catégorie D (4,7%) et catégorie C (3,3%). Il n'a pas été observé une prescription correspondant à la catégorie X.

5.2. Etudes Analytiques

Tableau 13 : Répartition des ordonnances en fonction de la classe thérapeutique et de l'âge de la grossesse

Classe Thérapeutique	Age de la grossesse			Total (%)
	Premier trimestre (%)	Deuxième trimestre (%)	Troisième trimestre (%)	
Aminosides	53(8,6)	0(0)	0(0)	53(3,5)
Bêta-lactamines	226(36,7)	0(0)	0(0)	226(15,1)
Céphalosporines	4(0,7)	0(0)	0(0)	4(0,3)
Lincosamides	2(0,3)	0(0)	0(0)	2(0,1)
Macrolides	291(47,3)	550(85)	144(60,8)	985(65,7)
Macrolides+bêta-lactamines	0(0)	1(0,2)	0(0)	1(0,1)
Macrolides+ Fusidanines	0(0)	1(0,2)	0(0)	1(0,1)
Macrolides+	0(0)	1(0,2)	0(0)	1(0,1)
Nitroimidazoles				
Nitroimidazoles	28(4,6)	63(9,7)	70(29,5)	161(10,7)
Quinolones	11(1,8)	19(2,9)	16(6,8)	46(3)
Tétracyclines	0(0)	12(1,8)	7(2,9)	19(1,3)
Total	615(100)	647(100)	237(100)	1499(100)

La classe thérapeutique la plus prescrite était celle des Macrolides quel que soit l'âge de la grossesse avec 65,7%.

Tableau 14 : Répartition du dosage des médicaments en fonction de l'âge de la grossesse

Dosage mg /prise	Age de la grossesse			Total (%)
	Premier trimestre (%)	Deuxième trimestre (%)	Troisième trimestre (%)	
< 500mg	55(8,9)	13(2,0)	9(3,8)	77(5,1)
=500mg	560(91,1)	631(97,5)	228(96,2)	1419(94,7)
> 500mg	0(0)	3(0,5)	0(0)	3(0,2)
Total	615(100)	647(100)	237(100)	1499(100)

La majorité des médicaments prescrits étaient dosés à 500mg quel qu'en soit l'âge de la grossesse avec 94,7%.

Tableau 15 : Répartition de la durée du traitement en fonction de l'âge de la grossesse

Durée du Traitement	Age de la grossesse			Total
	Premier Trimestre	Deuxième Trimestre	Troisième Trimestre	
Moins d'une semaine	612 (99,5)	642 (99,2)	233 (98,3)	1487 (99,2)
Une semaine	3 (0,5)	4 (0,6)	3 (1,3)	10 (0,7)
Deux semaines	0 (0)	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,1)
Total	615 (100)	647 (100)	237 (100)	1499 (100)

Presque tous les antibiotiques prescrits avaient une durée du traitement inférieur à une semaine soit 99,2%.



Figure 4 : Répartition de la voie d’administration en fonction de l’âge de la grossesse
 La voie d’administration la plus représentée était la voie orale sur l’ensemble de différentes classes d’âge soit 96,7%

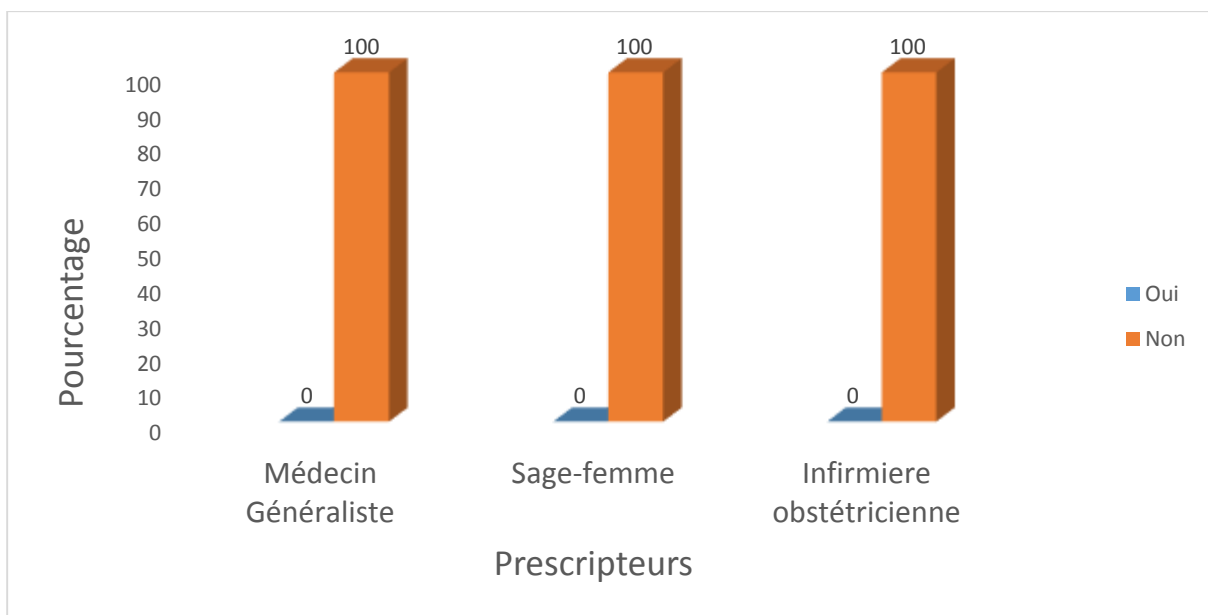


Figure 5 : Connaissance du document FDA par les prescripteurs

Nous avons observé qu’aucun prescripteur ne connaissait ce document FDA.

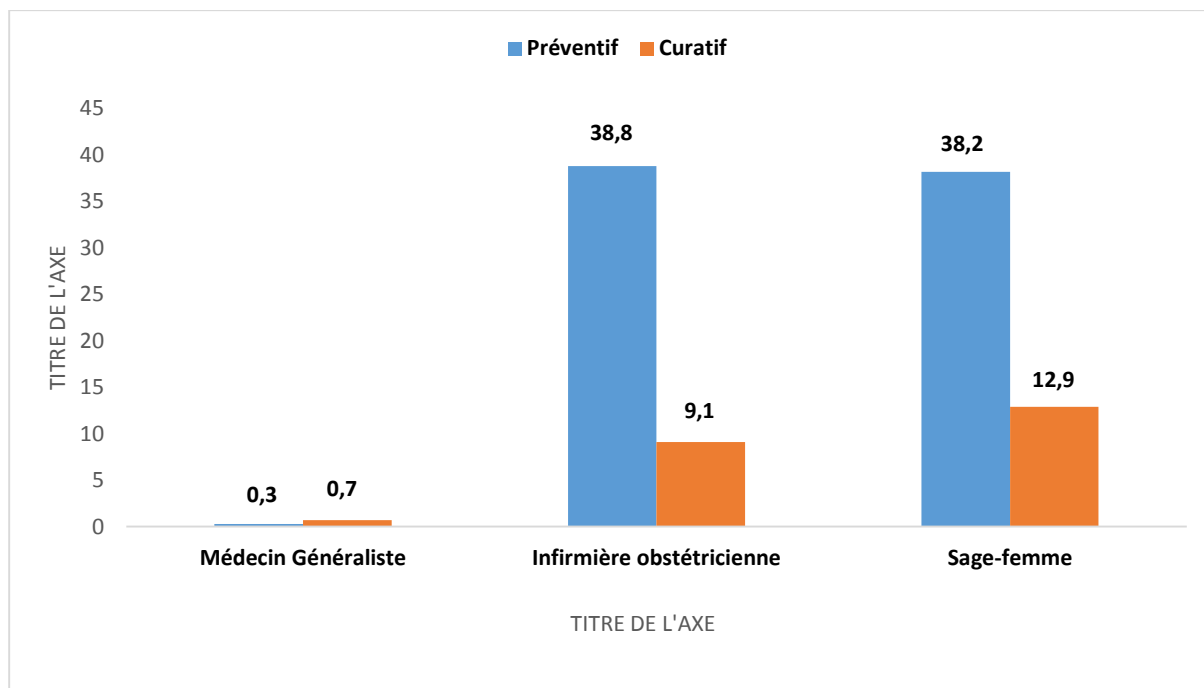


Figure 6 : Répartition des prescriptions en fonction du but de l'antibiothérapie

Nous avons remarqué que la plupart des prescriptions faites par le Médecin généraliste était à but curatif contrairement aux autres prescripteurs dont le but préventif a été le plus fréquent.

Tableau 16 : Répartition des molécules d'antibiotiques prescrites en conformité avec la recommandation de FDA en fonction de l'âge de la grossesse

Molécules/ FDA	Age de la grossesse		
	1 ^{er} trimestre	2 ^{eme} trimestre	3 ^{eme} trimestre
Autorisés par FDA	Amoxicilline, Erythromycine, Azithromycine, Métronidazole, Ceftriaxone, Cefixime	Erythromycine, Azithromycine, Métronidazole, Ciprofloxacine	Erythromycine, Azithromycine, Métronidazole, Ciprofloxacine
Non autorisés par FDA	Ciprofloxacine, Gentamycine, Lincomycine	Doxycycline	Doxycycline

Pendant notre étude, nous avons constaté que la plupart des molécules prescrites étaient conformes aux recommandations de la FDA sauf la ciprofloxacine, la gentamycine, la lincomycine et la doxycycline qui sont prescrites à des périodes non autorisées.

Tableau 17 : Répartition des molécules prescrites chez les femmes enceintes en fonction de la catégorie FDA

Catégorie	Age de la grossesse			Total (%)
	Premier Trimestre (%)	Deuxième Trimestre (%)	Troisième Trimestre (%)	
Catégorie A	322 (52,4)	195(30,1)	49(20,7)	566 (37,8)
Catégorie B	227(36,9)	421(65,1)	165(69,6)	813 (54,2)
Catégorie C	14(2,3)	19(2,9)	16(6,8)	49 (3,3)
Catégorie D	52(8,4)	12(1,9)	7(2,9)	71 (4,7)
Total	615(100)	647(100)	237(100)	1499 (100)

Au cours de notre étude, les antibiotiques appartenant à la catégorie B de la classification de FDA ont été les plus prescrits avec 54,2% suivi de la catégorie A avec 37,8%, de la catégorie D 4,7% et de la catégorie C 3,3%.

Tableau 18 : Répartition de la posologie en fonction de l'âge de la grossesse

Posologie	Age de la grossesse			Total (%)
	Premier trimestre (%)	Deuxième trimestre (%)	Troisième trimestre (%)	
1 cp matin et soir	361(57,8)	628(97,8)	227(97,4)	1216(81,1)
1 cp matin, midi et soir	5(0,8)	7(1,1)	1(0,4)	13(0,9)
2 cp matin et soir	201(32,2)	2(0,3)	2(0,9)	205(13,7)
1 ampoule /jour	54(8,7)	0(0)	0(0)	54(3,6)
1 cp par jour	3(0,5)	5(0,8)	3(1,3)	11(0,7)
Total	624(100)	642(100)	233(100)	1499(100)

Nous avons constaté, que la posologie la plus utilisée quel qu'en soit l'âge de la grossesse est d'un comprimé matin et soir.

Tableau 19 : Désignation des molécules en fonction des catégories

Antibiotiques	Catégorie	Catégorie	Catégorie	Catégorie	Catégorie
	A	B	C	D	X
Amoxicilline	X				
Metronidazole		X			
Erythromycine		X			
Azithromycine	X				
Lincomycine			X		
Doxycycline				X	
Ceftriaxone		X			
Gentamycine				X	
Ciprofloxacine			X		
Tetracycline				X	
Cefixime		X		X	

Les catégories B et D étaient les plus représentées dans la prescription des antibiotiques au cours de notre étude.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

Nous avons mené une étude transversale prospective afin d'évaluer la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes en conformité avec la classification de la toxicité des antibiotiques selon la FDA.

Nous avons enregistré 1499 femmes enceintes pendant la période de l'étude. Cette étude n'est pas représentative, puis qu'elle n'a pas inclus toutes les femmes enceintes dans la localité. Elle nous donne des informations de base qui pourront être exploitées par les autorités du ministère de la santé afin d'établir une liste des antibiotiques pouvant être utilisé pendant la grossesse.

La moyenne d'âge était de 28 ans et la tranche d'âge la plus représentée était de 21-25 ans (29,6%). Il a été observé que plus d'un quart de notre échantillon était constitué de moins de 18 ans et de plus de 36 ans. Ces deux catégories d'âge chez les femmes enceintes sont connues pour être à risques plus élevés de complications de la grossesse notamment les malformations fœtales. Ce résultat est similaire à celui de N Sangaré en 2008 au Mali (27) et inférieur à celui rapporté par R Sacko en 2013 au Point-G (24). La majorité des femmes enceintes étaient des ménagères et mariés avec respectivement 98,7% et 99,4%. La plupart des prescriptions des antibiotiques chez les femmes enceintes ont été faites par les Sage-Femmes et les infirmières avec respectivement 51,1% et 48%. Une étude réalisée par M. Coulibaly en 2020 au Centre de santé de référence de la commune I, a rapporté que 59,1% des prescriptions ont été faites par les sage-femmes (28). Seulement 0,9% de prescription par les médecins généralistes a été observée. Aucune prescription de médecin gynécologue n'a été observée. Cela pourra s'expliquer par l'absence de gynécologue dans la localité et la proximité de ces femmes enceintes avec les sage-femmes et mes infirmières.

Le dosage des médicaments le plus prescrit était de 500mg quel qu'en soit l'âge de la grossesse. Ce résultat est similaire à celui observé par B.O. Ogboma et *al* au Nigeria (29).

La voie d'administration la plus utilisée était la voie orale (96,7%) quel qu'en soit l'âge de la grossesse. Ce résultat est similaire à celui d'Almeida en 2015 au CHU Point G avec 59,71% de voie orale (30). Cela pourrait s'expliquer par la facilité d'administration de la voie orale (facile à utiliser par le patient lui-même, peu onéreuse, traitement

ambulatoire etc...). Les formes galéniques les plus utilisées ont été les comprimés dont la posologie était d'un comprimé le matin et un le soir.

La durée du traitement dans la plupart de la prescription était inférieure à une semaine soit 99,2%. Alors que seulement 0,7% et 0,1% des prescriptions avaient une durée de traitement d'une semaine et deux semaines respectivement. Par contre B.O. Ogboma et *al* ; en 2019 au Nigeria ont rapporté que la durée des antibiotiques prescrites chez les femmes enceintes était comprise entre sept et dix jours (29). Cette durée de traitement dans notre étude ne semble pas être conforme à la gestion de la résistance aux antibiotiques, où une durée minimale de sept jours et maximale de vingt un jour est recommandée pour éviter la résistance qui pourrait résulter d'un traitement incomplet. La durée du traitement dépend principalement de la nature de la maladie, de la gravité, de la présentation du médicament (dosage et forme galénique), du trimestre de la grossesse et de la biodisponibilité du médicament. La durée du traitement est basée sur des informations médicales fondées sur des preuves ou sur l'opinion du spécialiste.

Presque toutes les prescriptions des antibiotiques chez les femmes enceintes n'ont pas été faites sur la base des résultats de l'antibiogramme soit 99,5%. Ce résultat est similaire à celui rapporté en commune I du District de Bamako en 2020 par M. Coulibaly soit 94,1% (28). Cela pourrait s'expliquer non seulement par la non disponibilité des matériels et réactifs mais aussi par l'absence de formation des biologistes pour la réalisation de l'antibiogramme.

De façon générale, l'érythromycine a été la molécule la plus prescrite avec 43%, suivi de l'azithromycine (22,5%), l'amoxicilline (15%) et métronidazole (10,8%).

Au premier trimestre de la grossesse, l'amoxicilline, l'érythromycine et l'azithromycine ont été les molécules les plus prescrites avec respectivement 36,6%, 31,7% et 15,6%. Ce pendant l'érythromycine, l'azithromycine et le métronidazole, ont été les molécules les plus prescrites pendant le deuxième trimestre avec respectivement 54,9%, 29,8% et 9,9% de cas. L'érythromycine, le métronidazole et l'azithromycine pour le troisième trimestre de la grossesse avec respectivement 40,1%, 29,5% et 20,7% de cas

Une étude réalisée dans le Nord du Nigeria par B.O. Ogboma et *al* ; en 2019 a rapporté que la ciprofloxacine (25,3%) et l'érythromycine (21,7%) ont été les molécules les plus prescrites chez les femmes enceintes (29). La classe thérapeutique fréquemment

prescrite était les Macrolides avec 65,7% suivi des bêta-lactamines avec 15,1%. B.O. Ogboma et al ; en 2019 au Nigeria, Elizabeth C. Ailes et al, en 2018 aux USA ont rapporté que les fluoroquinolone étaient la classe la plus prescrite chez les femmes enceintes avec respectivement 46,7% et 32% (31).

Une étude réalisée au Ghana entre 2011 et 2015 par Mensah et collaborateur a rapporté que 67% des prescriptions des antibiotiques chez les femmes enceintes étaient des bêta-lactamines (29).

Une étude chez les animaux soutient cependant que les doses des macrolides utilisées à des fins thérapeutiques pourraient ne pas être suffisantes pour produire des effets tératogènes chez l'homme (30, 31, 32)

Au cours de notre étude, les antibiotiques appartenant à la catégorie B de la classification de FDA ont été les plus prescrits avec 54,2% suivi de la catégorie A avec 37,8%, de la catégorie D 4,7% et de la catégorie C 3,3%. Pour justifier ce résultat nous pouvons penser que le choix thérapeutique des prescripteurs au cours de la grossesse était peut-être porté sur les molécules les mieux connues et les mieux évaluées pendant la grossesse. Peu d'études ont été réalisées sur la prescription des antibiotiques selon les recommandations de la FDA. Une étude réalisée au Ghana par Mensah et al, entre 2011 et 2015 a observé que la plupart des antibiotiques prescrits étaient de la catégorie B avec 96,6 %, suivis de C et D avec 2,9 % et 0,5 % respectivement (29).

Les médicaments appartenant à la catégorie C et D sont toxiques pour le fœtus mais peuvent être utilisés pendant la grossesse si les avantages pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (c'est-à-dire une situation mettant la vie en danger ou une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas efficaces).

Pendant notre étude, nous avons constaté que la plupart des molécules prescrites étaient conformes aux recommandations de la FDA. Par contre la prescription de la ciprofloxacine au premier trimestre de la grossesse n'est pas conforme aux recommandations de la FDA. Car selon la FDA, la ciprofloxacine doit être prescrite dans les deux derniers trimestres de la grossesse.

La prescription de Gentamycine, Doxycycline, Tétracycline (catégorie D) et de Lincomycine (catégorie C) se fera dans la mesure où il n'y a pas d'autre possibilité ou

si le pronostic vital de la mère est menacé, car les médicaments appartenant à la catégorie C et D peuvent avoir des effets sur le fœtus.

En ce qui concerne le métronidazole (famille des 5-nitro-imidazolés) son utilisation durant la grossesse est controversée. Aux États-Unis, par mesure de sécurité le Collège américain des obstétriciens et des gynécologues contre-indique l'utilisation du métronidazole durant le premier trimestre de la grossesse (3). En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'Afssaps) et la Commission de transparence considèrent l'utilisation de métronidazole possible à tous les stades de la grossesse (36).

Pour Dumez, la prescription de métronidazole est à éviter durant les trois premiers mois et les quatre dernières semaines de grossesse (36). Pour d'autres auteurs le métronidazole ne doit pas être prescrit pendant toute la durée de la gestation(37).

L'administration de tétracyclines peut provoquer des défauts de coloration et une hypoplasie de l'émail des dents de lait, qui rentrent dans la catégorie D

Une attention particulière sera portée au dépistage néonatal des troubles de l'audition quant au traitement prolongé de la gentamycine. Quant au céfixime, les données publiées chez les femmes enceintes sont peu nombreuses mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour (38).

Ce pendant les médicaments reconnus comme toxiques au cours de la grossesse ne font pas l'unanimité. Une étude menée par **Addis et al**, en 2000, 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 (39). 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 femme enceinte sont souvent très parcellaires voire inexistantes du fait de l'exclusion des femmes enceintes des essais cliniques pour des raisons évidentes d'éthique. 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 (40). 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 (37)

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 (41).

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

7. Conclusion

Au cours de notre étude, nous avons remarqué que la plus grande majorité des femmes venait pour la consultation prénatale dont la plupart des molécules prescrites étaient faites par les sage-femmes et infirmières obstétriciennes avec des rares cas des prescriptions basé sur l'antibiogramme. L'érythromycine, appartenant à la classe des macrolides, était la molécule la plus prescrite en raison de 500mg par prise repartis généralement deux fois par jour. Les antibiotiques prescrits aux femmes enceintes appartenaient aux catégories de risque A et B de FDA avec de rares cas de prescription survenant dans la catégorie C et D.

9. Recommandations

-Aux autorités sanitaires de Kangaba

Initier la formation continue des agents de santé sur la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes ;

Mettre à la disposition des centres de santé des fiches, recueils ou documents comme celui de la FDA proposant des alternatives médicamenteuses sûres en fonction des pathologies courantes au cours de la grossesse.

Mettre à la disposition du CSRef un laboratoire équipé en hommes et matériels qualifiés ;

-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 notamment le respect de la CPN.

Améliorer les mesures hygiéno-diététiques ;

-Aux chercheurs

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

10. Références bibliographiques

1. WHO, World Bank. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2013 [Internet]. Place of publication not identified: Geneva: Wor.
2. de Tejada B. 2005. Antibiotic Use and Misuse during Pregnancy and Delivery: Benefits and Risks. *Int J Environ Res Public Health*.
3. Kim M-A, Yee NH, Choi JS, Choi JY, Seo K. Prevalence of Birth Defects in Korean Livebirths, 2005-2006. *J Korean Med Sci*. 2012;27(10):1233.
4. Reali A, Ximenes A, Cuzzolin L, Fanos V. Antibiotic Therapy in Pregnancy and Lactation. *J Chemother*. avr 2005;17(2):123-30.
5. Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and Safety of Antimicrobial Agents During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1 mai 1985;
6. de Jonge L, Bos HJ, van Langen IM, de Jong-van den Berg LTW, Bakker MK. 2014. Antibiotics prescribed before, during and after .
7. McCarter-Spaulding DE. Medications in pregnancy and lactation. *MCN Am J Matern Child Nurs*. févr 2005;30(1):10-7; quiz 18.
8. D'Almeida ok.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/3803/D'Almeida%20ok.pdf;jsessionid=A4D6876FC4F43B645D384AF65938FC0C?sequence=1>
9. Ob__2-origine presentation-et-mode-d-administration-d.pdf (Consulté le 04/07/2021) .
10. <http://www.leemmedia.com/leem/content/download/3335/19385/file/biosimilairescommefrancepdf.pdf>. (06/07/2021) .
11. Denarie, A. (2019). Médicaments biologiques et biosimilaires : comment aborder l'interchangeabilité ? UFR de pharmacie de GRENOBLE.
12. Schilcher, John David Phillipson, D. Loew.(1999), First World Congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human Welfare. Pharmacy of London.
13. WHO Western Pacific | World Health Organization. .
14. GARNIER M., DELAMARE V., DELAMRE J., Dictionnaire des termes de médecine, 26ème éd., Maloine, s.l, 2000, 991 p. .
15. Garnier D. Dictionnaire des termes de médecine. Maloine. 26ème Ed. Les médicaments pendant la grossesse : les médicaments tératogènes.

16. Amar B Prescription et surveillance des antibiotiques.2009 ;88(173) :119-20p.
17. Gaboriau L.(2010). Automédication chez la femme enceinte : Bilan des questions des professionnels de santé au Centre Régional de pharmacovigilance de Nantes de 1987à 2010.
18. Petit Nicolas C.(2013) Fréquence et indications de la prescription d'antibiotiques pendant la grossesse, l'accouchement et le pendant l'allaitement.
19. Moreliere M.(2015). Etude de la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes Français dans les angines, les bronchites aiguës, les états fébriles et les rhinopharyngites, de 2009 à 2010.
20. A.Decoster, Antibiotiques, FLM, p. Classification_des_antibiotiques.pdf (consulté le 04/07/2021) .
21. Pierre Chevalier.(2018). L'usage des substances antimicrobiennes en production animale : position des experts et des gouvernements.
22. Amagana M, Ag MA, Ousmane M, Boubacar M.(2014). Evaluation de la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes au Centre de santé de Référence de la CI
23. Chow AW, Jewesson PJ. Pharmacokinetics and safety of antimicrobial agents during pregnancy. Rev Infect Dis 1985;7:287–31.
24. . Sacko R.(2013). Etude de la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes au centre de santé de référence de la commune V
25. Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : chronique mortalité maternelle : soustraire les femmes de l'engrenage Fatal, Chronique OMS 1986 ; 40(5) : 193-202 ...
26. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL et al.(2013). Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès des officines.
27. Nouhoun S.(2008). Etude de la prescription médicamenteuse chez la femme enceinte au centre de santé communautaire de Dravéla.
28. MM Coulibaly.(2020). Evaluation de la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes au centre de santé de Référence de la CI.
29. Mensah, K.B., Opoku-Agyeman, K. & Ansah, C.(2021). Antibiotic use during pregnancy: a retrospective study of prescription practice.

30. ACM Almeida.(2015). Evaluation du risque de toxicité lie aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte au Centre de Santé de Référence de la CV.
31. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL et al.(2013). Consommation de médicaments pendant la grossesse : enquête auprès de 250 femmes enceintes.
32. Albert RK, Schuller JL. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: .
33. Azarbayani F, Danielsson BR.(2013). Embryonic arrhythmia by inhibition of HERG channels: a common hypoxia-related teratogenic.
34. Webster R, Leishman D, Walker D.(2002). Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades point.
35. Kallen BA, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 2005; 20: .
36. Zouiten S, Houidi W, Douki N, Jeamaa M, Blique M. Prescription medicamentuse chez la femme enceinte en odontologie. 2011; 253:
37. Kabore L.(1990). Etude du risque de toxicité lié aux prescriptions médicamenteuses chez la femme enceinte: enquête pharmaco-épidémiologique dans les CSMI de la province du Kadiogo (Burkina Faso).
38. Arnold Netter, CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes en 2020, www.lecrat.fr/articlePrint.php?id_article.
39. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk.(2000). classification systems for drugs use during pregnancy: are they a reliable source .
40. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced Medication in Human Pregnancy. *ObstetGynecol* 2002; 100:465-473.
41. Kattah AG, Garovic VD. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. mai 2013; 20(3):229-39.

ANNEXE

11. Annexe

Food and Drug Administration (FDA)

Historique :

En juin 1906 :

Le Président Theodore Roosevelt signe le Food and Drug Act (Loi sur les aliments et médicaments), également appelé Wiley Act d'après son principal artisan. Cette loi répond aux inquiétudes de l'opinion publique alertée par les reportages des journalistes d'investigation de l'ère progressiste.

En 1927 : Le Bureau de la Chimie est réorganisé en deux entités distinctes. Les fonctions régulatrices sont reprises par l'administration des denrées, médicaments et insecticides (Food, Drug, and insecticide Administration) et les fonctions non régulatrices sont reprises par le bureau de la Chimie et des sols (Bureau of chemistry and Soils)

En 1930 : Le nom d'administration des denrées, médicaments et insecticides est raccourci en administration des denrées et médicaments (Food and Drug Administration) dans une loi d'appropriation de l'agriculture.

En 1938 : Le Président Franklin D. Roosevelt signe le Federal Food , Drug, and Cosmetic Act, texte contraignant dans lequel la FDA puise son autorité, censé répondre au drame national survenu l'année précédente qui avait vu mourir une centaine de personnes par ingestion de l'elixir sulfanilamide ; médicament rendu toxique par la présence de diéthylène glycol.

En 1953 : La FDA est placée sous l'autorité du ministère de la santé, de l'éducation et du bien-être.

Le Naval Ordnance Laboratory de White Oak est investi par la FDA et devient son nouveau quartier général. Cependant, des restrictions de budget ont ralenti le déménagement de beaucoup des bureaux de la FDA.

L'administration fédérale prépare des réformes législatives en vue de réformer le système de surveillance, jugé inadapté (en juin 2009, des produits de NESTLE, faits à partir de pâte de cookies, ont été rappelés, les produits contenant la bactérie potentiellement mortelle E. Coli 0157 :H7, habituellement présente à l'intérieur des intestins des bovins.

En novembre 2017, la FDA autorise la commercialisation d'une pilule "traçable" aux Etats- Unis visant à traiter la schizophrénie et les frénésies. Elle est équipée d'un système permettant de détecter si un patient l'a ingérée. Cette innovation cherche à surveiller que les patients prennent leur traitement. Cependant, elle soulève des questions d'éthique quant à la vie privée des patients.

Législation :

La FDA n'a pas autorité pour exiger le retrait d'un médicament du marché, elle ne peut qu'inviter l'entreprise concernée à retirer volontairement le produit incriminé du marché.

Classification :

Tableau 20 : la FDA a classé les médicaments chez les femmes enceintes à cinq catégories :

Catégories	Définitions	Applications cliniques
A	"Des études + chez les femmes ne parviennent pas à démontrer un risque pour le fœtus au cours du premier trimestre (et il n'y a aucune preuve d'un risque dans les prochains trimestres), et la possibilité de nuire au fœtus semble lointaine".	A toutes fins pratiques, il n'y a pas de médicaments dans la catégorie A.
B	"Soit les études de reproduction animale n'ont pas démontré un risque pour le fœtus mais il n'y a pas d'études contrôlées chez les femmes enceintes, soit les études de reproduction animale ont montré un effet indésirable (autre qu'une diminution de la fertilité) qui n'a pas été confirmée dans des études contrôlées chez les femmes enceintes dans le premier trimestre (et il n'y a aucune preuve d'un risque dans les trimestres qui suivent)"	Les médicaments de catégorie B incluent les vitamines prénatales, l'acétaminophène et plusieurs autres médicaments qui peuvent être utilisés régulièrement et en toute sécurité pendant la grossesse. S'il y a un besoin clinique pour un médicament de catégorie

		B, il est considéré comme sûr à utiliser.
C	"Soit les études animales ont révélé des effets indésirables sur le fœtus (tératogène embryotoxique ou autre) et il n'y a pas d'études contrôlées chez les femmes, ou les études chez les femmes ou les animaux ne sont pas disponibles. Les médicaments ne doivent être administrés que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus."	Les médicaments de catégorie C n'ont pas été démontrés comme étant nocifs pour le fœtus. Cependant, il y a des raisons d'être préoccupé par ces médicaments que les médicaments de la catégorie B. Si la patiente enceinte bénéficiera d'un médicament de catégorie C, il est également utilisé, bien que la plupart des obstétriciens préfèrent un médicament de catégorie B s'il donnera des résultats équivalents.
D	"Il existe des preuves de risque pour le fœtus humain, mais les avantages de l'utilisation chez les femmes enceintes peuvent être acceptables en dépit du risque (par exemple, si le médicament est nécessaire dans une situation potentiellement mortelle ou d'une maladie grave pour laquelle des médicaments plus sûrs ne peuvent pas être utilisés ou sont inefficaces)".	Les médicaments de catégorie D ont des risques importants. Ils doivent être utilisés pendant la grossesse uniquement s'il n'y a pas d'autres alternatives.
X	Les études chez l'animal ou chez la femme enceinte ont montré des anomalies	Les médicaments de catégorie X ne doivent pas

	foetales ou il existe des preuves de risque pour le fœtus, fondé sur l'expérience humaine, et le risque de l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes clairement emporté sur tout avantage possible. Le médicament est contre-indiqué pour celles qui sont ou peuvent devenir enceintes.	être utilisés pendant la grossesse.
--	---	-------------------------------------

Fiche d'enquête

I – Identité du malade

N° :

I-1 Age

I-2 Situation matrimoniale

1=Mariée 2=célibataire 3=Veuve

I-3 Profession :

1= Fonctionnaire 2= Étudiant/élève

3= Ménagère 3= Employée de commerce 4= Artisane 5=Autres

II – Antécédents.

Age de la grossesse : 1^{er} trimestre 2^{eme} trimestre 3^{eme} trimestre

III- Motifs :

1= CPN

2= Pathologies gynécologiques

3= Pathologies non gynécologiques

IV -Antibiotique(s) utilise(s)

a) Type d'antibiothérapie

1= Monothérapie 2=Bithérapie

3= Trithérapie

4= Autres :

b) –la classe d’antibiotique utilisée

- 1-----
- 2-----
- 3-----
- 4-----
- 5-----
- 6-----

c) identification des antibiotiques

Molécules	Forme galénique	Dosage	Voie d’administration	Durée de traitement

c) But de l’antibiothérapie.

1= préventif

2= curatif

V COMPATIBILITE

1= Compatible

2= non compatible

3=- Contre-indication absolue

VI -Identité du prescripteur

1= Spécialiste de gynéco-obstétrique 2= Médecin généraliste

3=Faisant fonction d'Interne 4= Sage-femme

5=. Infirmier 6= Médecin en spécialisation en gynéco-obstétrique.

VII. Examen biologique

Antibiogramme

Autres

Fiche signalétique**Nom :** MAIGA**Prénom :** ABDOULAYE**Email :** maigaabdoulaye550@gmail.com

Numéro de téléphone : 00223 71134285

Pays d'origine : MALI**Titre de la thèse :** Evaluation de la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes au cours de la grossesse au centre de santé de Référence de Kangaba**Année universitaire :** 2020– 2021**Ville de soutenance :** Bamako**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako**Source d'intérêt :** Santé Publique**Résumé**

La mortalité et la morbidité maternelles sont élevées en Afrique Subsaharienne en raison des complications liées aux infections microbiennes. La prise en charge des complications liées à ces infections au cours de la grossesse nécessite la prescription de nombreux médicaments, dont des antibiotiques. Très peu d'études ont été réalisées sur l'évaluation de la prescription des antibiotiques chez les femmes enceintes en fonction des risques liés aux médicaments.

Notre étude a concerné 1499 femmes enceintes ayant reçu une prescription antibiotique.

Notre étude a concerné 1499 femmes enceintes ayant reçu au moins une prescription antibiotique dans le centre de santé de référence de Kangaba. Le motif de consultation le plus fréquent était la CPN avec 58,4% de cas. La plupart des prescriptions sont faites par les sage-femmes avec 51,1%, dont 99,5% sans antibiogramme au préalable. La classe thérapeutique la plus fréquente était celle des Macrolides qui représente 65,7% de cas. La dose des médicaments les plus prescrits est de 500mg avec 94,7% en raison d'un comprimé matin et soir pour la plupart. La catégorie A est la plus représentée au premier trimestre soit 22,2% et

la catégorie D au deuxième et troisième trimestre avec respectivement 24,7% et 6,8%. Les médicaments les plus prescrits étaient l'érythromycine, l'azithromycine, l'Amoxicilline et le métronidazole.

Summary:

Maternal mortality and morbidity are high in Sub-Saharan Africa due to complications from microbial infections. The management of complications from these infections during pregnancy requires the prescription of many drugs, including antibiotics. Very few studies have been performed on the evaluation of the prescribing of antibiotics in pregnant women against the risks of the drugs. Our study concerned 1499 pregnant women who received an antibiotic prescription.

Our study concerned 1499 pregnant women who received at least one antibiotic prescription in the Kangaba referral health center. The most frequent reason for consultation was ANC with 58.4% of cases. Most prescriptions are made by midwives with 51.1%, of which 99.5% without prior antibiogram. The most frequent therapeutic class was that of Macrolides, which represents 65.7% of cases. The dose of the most prescribed drugs is 500mg with 94.7% due to one tablet mostly morning and night. Category A is the most represented in the first quarter with 22.2% and category D in the second and third quarter with 24.7% and 6.8% respectively. The most prescribed drugs were erythromycin, azithromycin, amoxicillin and metronidazole.

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'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !!!