

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury interrégional

Le 22 juin 2007

par Melle **Cécile LOUVIGNÉ**

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 06 mai 1987 tient lieu de :

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**AMELIORATION DU BON USAGE DU MEDICAMENT
CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU QUI ALLAITE**
**Participation à la coordination d'un ouvrage
didactique lors d'un stage au Québec**

Président :

Monsieur Alain PINEAU, Professeur de toxicologie - Faculté de Pharmacie, Nantes

Membres du Jury :

Madame Pascale JOLLIET, Professeur de pharmacologie
Faculté de Médecine, Nantes

Madame Ema FERREIRA, Professeur agrégé de clinique
Faculté de Pharmacie, Université de Montréal

Monsieur Antoine DUPUIS, Maître de conférences
Faculté de Pharmacie, Poitiers

Madame Yolande CAROIT, Obstétricien-gynécologue
Hôpital Mère-Enfant, Nantes

Madame Muriel COURANT-MENANTEAU, Pharmacien assistant spécialiste
CHU Hôtel-Dieu, Nantes

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION.....	7
II. L'EXPERIENCE DE DIX-HUIT MOIS DE STAGE AU SEIN DE L'EQUIPE MERE-ENFANT DU CHU SAINTE-JUSTINE A MONTREAL	11
1. Contexte du stage : la chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » Famille Louis-Boivin.....	11
1.1. Définition d'une chaire.....	11
1.2. Création de la chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » Famille Louis-Boivin	11
1.3. Mission et définition des rôles	12
1.4. Mission d'information.....	13
1.4.1. Mise en place du centre IMAGE	13
1.4.2. Fonctionnement du centre IMAGE en 2006.....	15
1.4.2.1. Caractéristiques du service.....	15
1.4.2.2. Locaux et personnel	16
1.4.2.3. Déroulement d'un appel	16
1.4.2.3.1. Question	16
1.4.2.3.2. Recherche et évaluation de l'information	17
1.4.2.3.3. Réponse	18
1.4.2.4. Caractéristiques des appels reçus	18
1.4.2.4.1. Nombre d'appels	18
1.4.2.4.2. Utilisateurs du service	19
1.4.2.4.3. Motifs des appels.....	20
1.4.2.4.4. Classe thérapeutique concernée	21
1.4.2.5. Assurance-qualité	21
1.4.2.5.1. Procédures	21
1.4.2.5.2. Étude de validation.....	21
1.4.2.5.3. Uniformisation des énoncés	22
1.4.2.5.4. Réunions.....	22
1.4.2.6. Enseignement	22
1.4.2.6.1. Encadrement des étudiants	22
1.4.2.6.2. Cours à l'université	23

1.4.2.6.3.	Formation continue auprès des professionnels de la santé.....	23
1.4.2.7.	Publications	24
1.4.2.7.1.	Livrets informatifs.....	24
1.4.2.7.2.	Chronique « De la mère au nourrisson » dans la revue <i>Québec Pharmacie</i>	24
1.4.2.8.	Activités de recherche	24
1.4.2.9.	Couverture médiatique	25
1.4.2.10.	Associations professionnelles et comités	25
1.4.2.11.	Autres activités au sein du département de pharmacie	25
1.5.	Mission de «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique	26
1.5.1.	Définition des «soins pharmaceutiques».....	26
1.5.2.	Historique des «soins pharmaceutiques» au Québec	26
1.5.2.1.	Loi de 1973.....	26
1.5.2.2.	Loi 90	27
1.5.3.	«Soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique	27
1.5.3.1.	Mise en place.....	27
1.5.3.2.	Le département de gynécologie-obstétrique du CHU Sainte-Justine.....	28
1.5.3.3.	Objectifs des «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique	29
1.5.3.4.	Activités	29
1.5.3.5.	Documents réalisés.....	31
1.5.3.6.	Enseignement	31
1.5.3.6.1.	Encadrement d'étudiants	31
1.5.3.6.2.	Enseignement à l'université	31
1.5.3.6.3.	Formation continue auprès des professionnels de la santé.....	32
1.5.3.7.	Activités de recherche	32
1.5.3.8.	Associations professionnelles et comités	32
1.6.	Mission de recherche.....	33
1.6.1.	Mise en place.....	33
1.6.2.	Activités en 2006.....	33
1.6.2.1.	Organisation	33
1.6.2.2.	Études en cours.....	33
1.7.	Indépendance de l'information.....	34
1.8.	Perspectives.....	35
2.	Place de « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll. dans	

la documentation scientifique.....	36
2.1. Introduction	36
2.2. Matériel et méthodes	37
2.2.1. Critères d'inclusion	37
2.2.2. Critères d'exclusion.....	37
2.2.3. Recherche	37
2.3. Résultats	38
2.3.1. Langue.....	41
2.3.2. Format	41
2.3.3. Profession des auteurs	42
2.3.4. Classement par pathologie, classe thérapeutique ou ordre alphabétique de nom de médicament	42
2.3.5. Informations supplémentaires	43
2.3.6. Recommandations et options thérapeutiques	43
2.3.7. Détails des données présentées	44
2.3.8. Prix de vente.....	44
2.4. Discussion – Conclusion	44
2.4.1. Langue.....	44
2.4.2. Format	44
2.4.3. Profession des auteurs	44
2.4.4. Classement par pathologie, classe thérapeutique ou dénomination commune internationale.....	44
2.4.5. Données supplémentaires.....	44
2.4.6. Recommandations et options thérapeutiques	44
2.4.7. Détails des données présentées	45
2.4.8. Révision.....	45
2.4.9. Limites de l'évaluation.....	45
2.4.10. Place de « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll.	46
3. Coordination du projet	47
3.1. D'où vient l'idée d'écrire un livre ?.....	47
3.2. Pourquoi une interne en pharmacie française pour coordonner le projet ?.....	47
3.3. État des lieux en mai 2005	47
3.4. Mai-Juin 2005	48

3.5.	Été 2005.....	48
3.6.	Septembre 2005.....	48
3.6.1.	Réunion	48
3.6.2.	Guide de rédaction	49
3.6.3.	Création d'un site web interne	49
3.6.4.	Soumission du projet aux Éditions CHU Sainte-Justine.....	53
3.7.	Octobre 2005 – octobre 2006.....	53
3.7.1.	Auteurs	53
3.7.2.	Réviseurs scientifiques.....	53
3.7.3.	Maison d'édition	55
3.7.4.	Communication avec les différents participants	55
3.7.5.	Circuit des chapitres.....	55
3.7.5.1.	Rédaction.....	55
3.7.5.2.	Références bibliographiques	55
3.7.5.3.	Révision scientifique.....	56
3.7.5.4.	Mise à l'épreuve	56
3.7.5.5.	Maison d'édition	56
3.7.5.6.	Droits de reproduction.....	57
3.7.5.7.	Échéancier	57
3.7.5.8.	Titre	57
3.7.5.9.	Illustrations.....	57
3.7.5.10.	Budget	57
3.7.5.11.	Feuillet publicitaire	58
3.8.	Bilan au 26 octobre 2006	58
3.8.1.	État des lieux	58
3.8.2.	Points forts et faibles	58
3.9.	Perspectives.....	59
3.10.	Epilogue	59
	III. PERSPECTIVES AU CHU DE NANTES	60
	BIBLIOGRAPHIE	62
	ANNEXES	66

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Feuille de recueil d'information (femme enceinte)	66
Annexe 2 : Feuille de recueil d'information (femme qui allaite).....	67
Annexe 3 : Plan du cours de «soins pharmaceutiques» mère-enfant.....	68
Annexe 4 : Le petit guide de la grossesse	74
Annexe 5 : L'allaitement et les produits en vente libre	74
Annexe 6 : Feuille d'information destiné aux patients sur l'isotrétinoïne.....	75
Annexe 7 : Profil pharmacologique	78
Annexe 8 : Feuille d'administration des médicaments (FADM).....	79
Annexe 9 : Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR).....	80
Annexe 10 : Feuille d'information sur l'hyperémèse gravidique.....	83
Annexe 11 : Table des matières (octobre 2006)	83
Annexe 12 : Gabarit de chapitre de la 2 ^e partie.....	85
Annexe 13 : Gabarit de chapitre pour les substances récréatives	87
Annexe 14 : Exemple de chapitre : les dysthyroïdies.....	88
Annexe 15 : Compte-rendu de la réunion du 9 septembre 2005	105
Annexe 16 : Guide de rédaction.....	108
Annexe 17 : Feuille publicitaire	111

I. INTRODUCTION

Ce travail est le fruit d'un stage de dix-huit mois, réalisé entre mai 2005 et octobre 2006 au sein de l'équipe mère-enfant de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine à Montréal. Hôpital de 600 lits, il s'agit du plus grand hôpital pédiatrique francophone en Amérique du Nord. Il est affilié à l'Université de Montréal et est officiellement devenu en 1995 le Centre Hospitalier Universitaire mère-enfant dans le réseau de santé québécois⁽¹⁾.

L'idée de faire un stage au Québec est apparue à la suite des cours de pharmacie clinique reçus en quatrième année de pharmacie par Mademoiselle le Professeur Saux, à l'Université de Bordeaux 2. Ce projet s'est concrétisé après avoir eu la chance de rencontrer en avril 2004 Monsieur Jean-François Bussières, chef du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, lors de la soutenance de thèse de Madame Cécile Combes-Lemoine qui avait réalisé un stage dans son département⁽²⁾.

Après cinq semestres d'internat en pharmacie hospitalière effectués au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, la Direction des affaires médicales, de la stratégie et de la recherche du CHU de Nantes m'a autorisée à effectuer le sixième semestre d'internat à la pharmacie du CHU Sainte-Justine et a rémunéré ces six mois de stage. Par la suite, une mise en disponibilité d'un an m'a permis de poursuivre cette expérience.

Le stage a été effectué à la pharmacie, au sein de l'équipe mère-enfant dirigée par Madame le Professeur Ferreira, et a traité essentiellement de l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. J'avais eu une première expérience du sujet lors de mon troisième semestre d'internat réalisé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nantes dans le service de pharmacologie clinique de Madame le Professeur Jolliet.

Lors de mon arrivée dans l'équipe mère-enfant en mai 2005 au CHU Sainte-Justine à Montréal, l'un des projets était la publication d'un ouvrage de pharmacothérapie chez la femme enceinte ou qui allaite.

Ce projet répond à la mission d'information de la Chaire Pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement ». En outre l'implication des pharmaciennes de l'équipe mère-enfant au centre Info-Médicaments Allaitement et Grossesse (centre IMAGE), dans les départements de gynécologie-obstétrique et néonatalogie, à l'Université de Montréal, ainsi que leur collaboration avec d'autres professionnels détenant une expertise en périnatalogie, ont été des facteurs propices au développement de ce projet.

Se dégageant de cette expérience au sein de l'équipe mère-enfant du CHU Sainte-Justine les particularités de la pratique pharmaceutique québécoise, qui par rapport à la

France, repose sur une vision différente du rôle du pharmacien dans le système de santé. Ceci se traduit par des différences majeures au niveau de l'enseignement, de l'organisation et de l'exercice de la pharmacie, qui ne seront pas discutées ici. Madame Sonia Prot-Labarthe décrit ces aspects et les applications potentielles à l'exercice français dans sa thèse « Expérience de la pharmacie hospitalière au Québec – Applications à l'exercice français »⁽³⁾. Même si la curiosité de découvrir ce système a été la motivation première de mon stage au Québec, tout comme celle de nombreux pharmaciens ou étudiants en pharmacie européens, une thématique superposable à la politique française est celle de la volonté de développer tous les moyens d'enseignement et de conseil tendant à favoriser le bon usage du médicament et à protéger les personnes. Ainsi, la sécurité d'emploi des médicaments durant la grossesse et l'allaitement constitue un objectif majeur du développement d'une information homogène et sécurisée des professionnels de santé en France et au Québec. En France, cette mission d'information des professionnels de la santé est assurée par le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) dirigé par le Dr Elisabeth Eléphant, et par le réseau de pharmacovigilance constitué de 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

- Le CRAT

Le CRAT est situé à Paris, à l'Hôpital Armand Trousseau, au sein d'une unité de tératovigilance rattachée à un service d'embryologie et de génétique. Ce centre existe depuis plus de 30 ans et est destiné aux professionnels de la santé. Il est composé de quatre médecins (embryologiste, épidémiologiste, généraliste et pédiatre), tous experts auprès de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS), et de deux secrétaires. Le financement est exclusivement public et indépendant de l'industrie pharmaceutique. Il provient de l'AFSSaPS, de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et de l'Institut de Veille Sanitaire (IVS)⁽⁴⁾.

Les missions de CRAT sont les suivantes⁽⁴⁾ :

- informer et conseiller gratuitement les professionnels de santé sur les risques tératogènes et foetotoxiques de divers agents en cours de grossesse, sur les répercussions d'expositions paternelles sur une future grossesse, sur les risques sur la fertilité féminine ou masculine. Des informations sur l'allaitement sont également fournies. Cette mission est en partie réalisée par le biais de leur site internet : <http://www.lecrat.org/>
- proposer une aide à la gestion de ces risques
- élaborer des stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte
- assurer une expertise auprès des autorités de tutelle ou d'organismes publics : AFSSaPS, IVS, Direction Générale de la Santé, Haute Autorité de Santé, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

Un groupe de travail « Reproduction, grossesse et allaitement » en collaboration avec le CRAT a été créé en 1997 par décision du Directeur Général de l'Agence du Médicament (actuellement AFSSaPS). Il s'agit d'un groupe d'une trentaine d'experts dont les conclusions donnent lieu à des relevés d'avis qui sont validés par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché, notifiés aux firmes puis repris dans les rubriques « Grossesse et Allaitement » des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)⁽⁵⁾.

- former le corps médical et paramédical dans les cadres universitaire et post-universitaire
- participer à l'avancement des connaissances sur les anomalies du développement : Association Francophone pour l'Étude des Anomalies du Développement, et de l'*European Network of Teratology Information Services* (ENTIS) (équivalent européen de l'*Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS))
- constituer et gérer un fonds documentaire bibliographique
- enrichir une base de données cliniques informatisée, grâce à une procédure de suivi jusqu'à l'accouchement, des grossesses exposées à propos desquelles son avis est requis

- Le réseau des CRPV

Le système de pharmacovigilance a été mis en place en France au début des années 1970 et comprend 31 Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Il s'agit de structures localisées au sein d'un service de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique d'un CHU. Leurs modalités de fonctionnement sont fixées par une convention conclue entre le directeur de l'AFSSaPS et les établissements de santé où sont agréés les CRPV⁽⁶⁾.

Les CRPV ont pour missions de recueillir et enregistrer les informations relatives à la grossesse et l'allaitement, assurer le suivi de tout signalement d'une prise de médicament ou produit lors de la grossesse ou de l'allaitement afin d'en connaître l'issue, et si nécessaire, effectuer un suivi des enfants exposés *in utero*⁽⁶⁾. Les issues de grossesse sont colligées dans une base de données commune aux CRPV, *Terappel*, qui est une base différente de celle du CRAT.

Les CRPV doivent également assurer auprès des professionnels de santé une mission d'information sur les risques lors de la grossesse et de l'allaitement⁽⁶⁾.

Tous les CRPV assurent ces missions, mais certains services de pharmacologie ont développé des unités dédiées à cette activité, comme c'est le cas du service de pharmacologie clinique du CHU de Toulouse qui comporte une unité de renseignements « Médicaments, grossesse et allaitement »⁽⁷⁾.

Il existe aussi un réseau national de Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances (CEIP), également basés dans les laboratoires de pharmacologie ou de toxicologie des CHU⁽⁸⁾. Ces centres traitent, entre autres, les questions relatives à

l'utilisation des substances récréatives et à la pharmacodépendance chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Ainsi, outre un centre de référence national, des centres régionaux peuvent répondre aux interrogations des professionnels de la santé suscitées par la prise ou la prescription de médicaments chez les femmes en âge de procréer, enceintes ou qui allaitent. Malgré ces différentes structures réparties sur le territoire national, beaucoup de professionnels de la santé ne connaissent pas ces ressources. Il est évident que les relations de proximité favorisent les échanges, et que par leur implantation au sein des CHU, les CRPV peuvent entretenir des liens privilégiés avec les services hospitaliers ainsi qu'avec les professionnels de la région.

Après avoir présenté le contexte de mon expérience québécoise, la place attendue dans la documentation scientifique de l'ouvrage rédigé sous la direction de Madame Ferreira et la coordination du projet, la discussion s'ouvrira sur les éléments qui pourraient être appliqués en France, en particulier au CHU de Nantes.

II. L'EXPERIENCE DE DIX-HUIT MOIS DE STAGE AU SEIN DE L'EQUIPE MERE-ENFANT DU CHU SAINTE-JUSTINE A MONTREAL

1. Contexte du stage : la chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » Famille Louis-Boivin

1.1. Définition d'une chaire

La définition qui suit correspond à celle qui caractérise les chaires de l'Université de Montréal. La notion de chaire universitaire est associée à la création d'un poste de professeur-chercheur à temps complet financé par des fonds provenant de sources autres que le budget de fonctionnement de l'Université. L'existence d'une chaire doit être assurée pour une période d'au moins cinq ans au moment de sa création.

Le financement doit normalement couvrir le traitement du titulaire, l'engagement d'assistants, les frais de recherche, de publication, de secrétariat et dans certains cas, l'établissement de laboratoires.

Une chaire porte généralement le nom du donateur, d'une autre personne ou d'un autre organisme que l'on veut honorer. Elle peut aussi porter le nom d'une discipline⁽⁹⁾.

1.2. Création de la chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » Famille Louis-Boivin

En octobre 1995, à l'occasion du 75^e anniversaire de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, la famille Louis-Boivin a fait un don de 625 000 dollars canadiens à celle-ci^(10, 11).

Monsieur Robert Goyer, doyen de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal en 1995, est à l'origine de l'ouverture des fonds de la Faculté de pharmacie aux apports financiers privés⁽¹²⁾. Il a exercé différentes fonctions, notamment au niveau du gouvernement fédéral, du Conseil du Médicament et à l'Université de Montréal en tant que professeur, et a ainsi établi de nombreux contacts avec l'industrie pharmaceutique⁽¹²⁾. Afin de promouvoir l'exercice de la pharmacie et de permettre aux pharmaciens de développer des champs d'expertise, il a sollicité l'industrie pharmaceutique pour un apport financier à l'Université⁽¹²⁾.

Monsieur Pierre Boivin a été le premier à répondre à cette sollicitation et à manifester son désir de « soutenir la profession de pharmacien, et en particulier l'aspect de clinicien, en rehaussant la qualité de l'information offerte aux pharmaciens. Nous devons connaître tant les dangers de la consommation de médicaments que les dangers inconnus de la sous-

consommation chez la femme enceinte »⁽⁹⁾. Monsieur Pierre Boivin, fils de Monsieur Louis Boivin et diplômé de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal en 1977, était alors président des sociétés pharmaceutiques Pro Doc et Duchesnay⁽¹¹⁾.

Vers la fin des années 1980, un membre de la famille Boivin n'a pas reçu un traitement prescrit par son médecin pendant sa grossesse, en raison d'opinions divergentes entre le médecin et le pharmacien. La famille Boivin s'est alors rendue compte que très peu d'information scientifique ou éducative sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse était disponible au Canada, que ce soit pour les femmes ou pour les professionnels de la santé. Les activités de la société Duchesnay ont ainsi été orientées exclusivement vers la santé des femmes enceintes et de leurs enfants à naître⁽¹³⁾. L'entreprise québécoise Duchesnay a été acquise en 1970 par Monsieur Louis Boivin et commercialise uniquement des médicaments destinés aux femmes enceintes. Ainsi, en 2006, leur gamme de produits comprend le Diclectin^{MD} (association de doxylamine et pyridoxine) indiqué dans le traitement des nausées et vomissements de la grossesse, des multivitamines de grossesse Pregvit^{MD} et un produit anti-hémorroïdaire à base de pramoxine, le Proctofoam^{MD(13)}. En 1995, l'entreprise Duchesnay finançait déjà *Motherisk* à Toronto (Ontario, Canada), un centre d'information sur l'innocuité des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, actif depuis 1985, destiné aux patientes et aux professionnels de la santé anglophones du Canada⁽¹⁴⁾.

La société Pro Doc est quant à elle une industrie de médicaments génériques située au Québec et fondée en 1955 par les frères Germain et Louis Boivin. A l'heure actuelle la compagnie est entièrement détenue et dirigée par la famille Boivin⁽¹⁵⁾.

En 1995, parallèlement au don de la famille Louis-Boivin, la direction du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine de Montréal a établi un partenariat avec la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Le CHU Sainte-Justine est un hôpital universitaire orienté vers les soins de la mère et de l'enfant. La direction s'est engagée à verser un montant équivalent au don de la famille Louis-Boivin, soit 625 000 dollars répartis sur 5 ans⁽¹⁰⁾.

La création de cette chaire pharmaceutique a été novatrice à plusieurs niveaux au Canada : à la fois première chaire de type clinique, orientée vers les médicaments et la grossesse, donnée à la Faculté de pharmacie par la famille d'un de ses diplômés et financée par une industrie pharmaceutique québécoise⁽¹¹⁾.

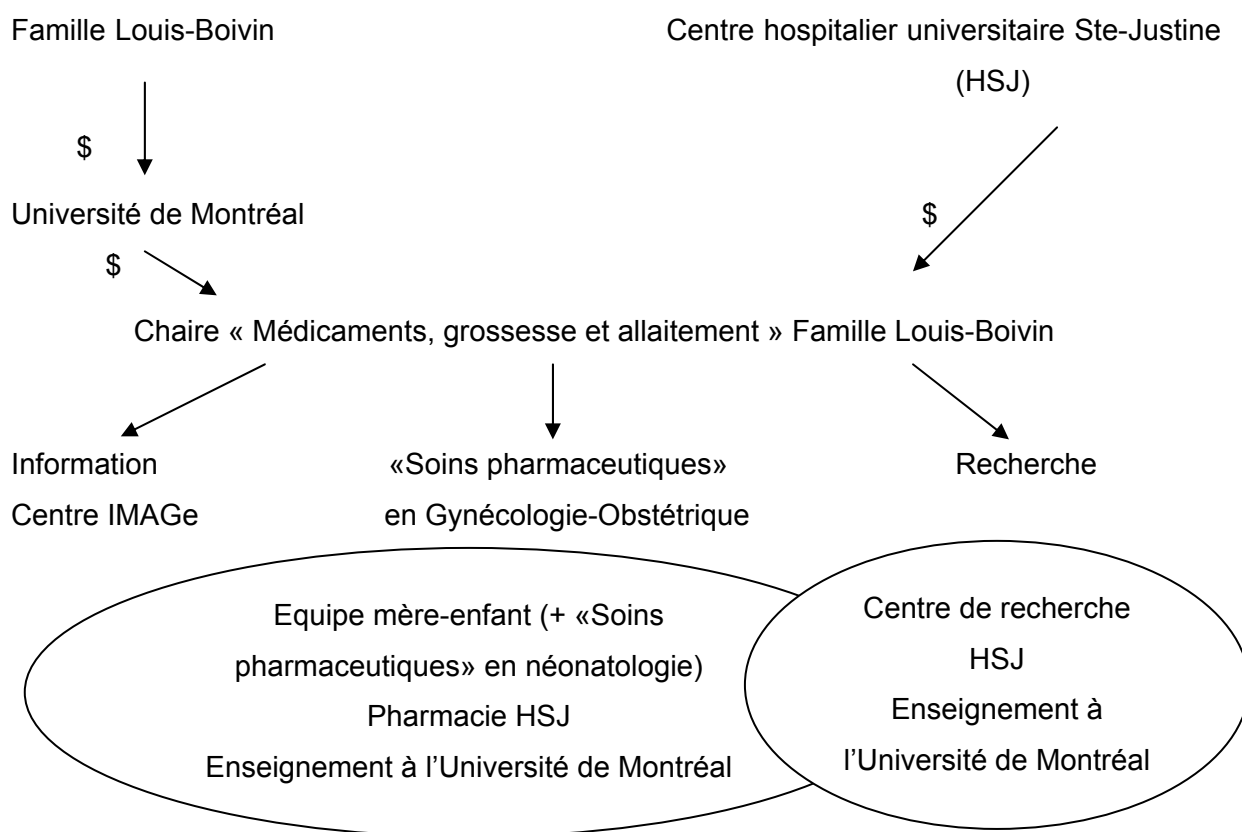
1.3. Mission et définition des rôles

La mission de la chaire était, et demeure, le développement d'une expertise sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement⁽¹⁰⁾.

Madame Claude Mailhot, pharmacienne et professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, a été la coordinatrice de ce projet. En compagnie du doyen Monsieur Robert Goyer, ils ont rencontré, entre autres, des représentants du ministère de la Santé, de Santé Canada, de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) et Dr Gideon Koren, responsable du centre *Motherisk* à Toronto. Ces rencontres ont permis de définir les besoins et l'organisation de la Chaire. Ainsi, trois missions ont été dégagées : information, «soins pharmaceutiques» en obstétrique-gynécologie et recherche⁽¹⁰⁾ (figure 1).

Après avoir défini les besoins, les appels à candidature ont été lancés et le recrutement a été effectué par Madame Claude Mailhot. Elle a consacré huit mois entiers au développement des structures d'information et de «soins pharmaceutiques»⁽¹²⁾.

Figure 1 – Organisation de la Chaire « Médicaments, grossesse et allaitement »



1.4. Mission d'information

1.4.1. Mise en place du centre IMAGE

La première structure mise en place a été celle de l'information avec la création du centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse ou centre IMAGE⁽¹²⁾.

Ce centre d'information a pour rôle d'informer les professionnels de la santé sur les

risques reliés à la prise de médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement⁽¹⁰⁾. Près de deux années, de 1995 à 1997, ont été nécessaires à sa mise en place⁽¹²⁾.

Madame Lise Gauthier a obtenu le poste de pharmacienne responsable du centre IMAGE en septembre 1996, quelques mois après la fin de sa résidence (équivalent de l'internat en France) au CHU Sainte-Justine⁽¹⁶⁾. En octobre 1996, il a été décidé que les locaux du centre IMAGE se trouveraient dans le département de pharmacie et non dans le département de gynécologie-obstétrique⁽¹⁶⁾.

Les milieux médicaux, hospitaliers et pharmaceutiques du Québec ont été sondés par bouche à oreille afin de connaître leurs besoins d'information sur le sujet mais il n'y a pas eu d'enquête officielle⁽¹²⁾.

Madame Claude Mailhot a visité plusieurs centres en Amérique du Nord et en France. En France elle a passé deux mois à Lyon afin d'aider les pharmaciens français à implanter la pharmacie clinique. A cette occasion, elle a visité l'Institut des géno-mutations dirigé par le Dr Elisabeth Robert et qui comporte une base de données sur les effets tératogènes des médicaments. Entre octobre et décembre 1996, Madame Lise Gauthier l'a accompagnée dans différents centres, dont *Motherisk*. Aux États-Unis elles ont visité le centre d'information *Pregnancy risk information service* de Burlington dans l'état du Vermont et le centre d'information de la compagnie pharmaceutique Dupont à Philadelphie. Ce centre présentait la particularité de répondre en ligne à l'aide d'une base de données. D'autres visites dans des centres d'information tels que le centre anti-poison de Québec, le centre régional d'information à Toronto, ont également permis de s'inspirer des procédures de travail et des systèmes de classification employés^(12, 16).

Le modèle suivi a été celui de *Motherisk*⁽¹⁶⁾. Madame Lise Gauthier a effectué un stage de formation à *Motherisk* entre janvier et fin février 1997⁽¹⁶⁾. La base de données de *Motherisk* a été transmise à l'équipe du centre IMAGE. Le recueil d'information effectué à chaque appel s'est inspiré également du modèle de *Motherisk*⁽¹⁶⁾. En outre le Dr Gideon Koren a siégé à titre de membre associé de la chaire pharmaceutique québécoise à ses débuts⁽¹⁴⁾.

Toutefois le centre IMAGE présente les particularités suivantes par rapport à *Motherisk* :

- destiné aux professionnels de la santé exclusivement
- situé dans un hôpital mère-enfant et non pas seulement pédiatrique
- composé de pharmaciens uniquement. Afin d'intégrer le concept des «soins pharmaceutiques» aux réponses données au centre IMAGE, seuls des pharmaciens ont été recrutés pour répondre aux questions. Ce point différencie le centre IMAGE des autres centres d'information en tératologie en Amérique du Nord où les équipes sont

multidisciplinaires et formées majoritairement d'infirmières et de conseillers en génétique⁽¹⁷⁾. Deux médecins du CHU Sainte-Justine collaborent néanmoins à la Chaire : Dr Christine Cadrin, obstétricienne-gynécologue et généticienne, et Dr Benoît Bailey, pédiatre toxicologue⁽¹⁸⁾. En outre, l'activité de «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique et néonatalogie entretient la collaboration entre les différents professionnels de santé.

Madame Lise Gauthier a également reçu une formation de trois jours à Boston sur les agents tératogènes en avril 1997 et a établi des liens avec OTIS (*Organization of Teratology Information Specialists*), un organisme international dont le but est de favoriser l'accès par les intervenants de première ligne à la meilleure information possible sur la consommation des médicaments pendant la grossesse^(14, 19).

Parallèlement à cela, de nombreuses lectures personnelles, l'achat de documents et l'abonnement à des bases de données ont permis à Madame Lise Gauthier de se spécialiser dans le domaine de la sécurité d'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement⁽¹⁶⁾.

Après une période d'essai débutée en mai 1997, Madame Lise Gauthier, aidée d'étudiants en pharmacie, a ouvert officiellement le centre IMAGE à tous les professionnels de la santé le 2 juillet 1997. A partir de l'automne 1997, le centre IMAGE a compté une pharmacienne supplémentaire, qui partageait aussi cette activité avec celle de «soins pharmaceutiques» en néonatalogie⁽¹⁶⁾.

1.4.2. Fonctionnement du centre IMAGE en 2006

1.4.2.1. Caractéristiques du service

Il s'agit d'un service téléphonique gratuit, au prix d'une communication téléphonique, réservé aux professionnels de la santé du Canada francophone⁽²⁰⁾. Toutefois, lorsque des patientes appellent, l'information leur est communiquée de façon exceptionnelle. L'interrogatoire et la réponse sont adaptés à chaque patiente. Il faut, bien entendu, s'assurer que l'information donnée a été bien comprise et que la patiente a une prise en charge médicale adéquate, ce qui nécessite un temps beaucoup plus long que celui passé avec un professionnel de la santé. Cette activité, pour toutes les patientes, n'est pas compatible avec le fonctionnement actuel du centre IMAGE.

Le service téléphonique est disponible de 9h à 12h et de 13h à 16h du lundi au vendredi⁽²⁰⁾. En dehors des heures ouvrables, il est possible de laisser un message sur une boîte vocale. Toutes les questions sont traitées dans la journée, en général entre 8h30 et 17h.

1.4.2.2. Locaux et personnel

Le centre IMAGE est situé dans le département de pharmacie du CHU Sainte-Justine⁽²⁰⁾.

Les personnes exerçant au centre IMAGE sont des pharmaciens, des assistants de recherche (en général des pharmaciens étrangers) ou des étudiants dans le cadre de leur formation : résidents en pharmacie, résidents en génétique, étudiants en pharmacie étrangers, internistes se spécialisant en médecine obstétricale et gynécologique, étudiants en conseil génétique⁽²⁰⁾. Au Québec les résidents sont les équivalents des internes en France.

Pendant les six premiers mois, une seule pharmacienne était présente. Lors de la création de la Chaire, le centre IMAGE comptait 1,5 équivalent temps plein (ETP) financé par le CHU Sainte-Justine. Actuellement le CHU Sainte-Justine finance 2,5 ETP au centre IMAGE incluant pharmacien et assistant de recherche⁽²⁰⁾. Madame Brigitte Martin est responsable de la coordination du centre IMAGE depuis le départ de Madame Lise Gauthier en septembre 2003⁽²¹⁾.

Les pharmaciennes exerçant au centre IMAGE prodiguent aussi des «soins pharmaceutiques», soit en gynécologie-obstétrique, soit en néonatalogie.

Les pharmaciennes chargées de l'information et des «soins pharmaceutiques» en obstétrique-gynécologie font partie de l'équipe mère-enfant du département de pharmacie, qui comprend également une équipe de pédiatrie et une d'hémato-oncologie. L'équipe mère-enfant compte aussi les pharmaciennes en néonatalogie. Bien que le département de pharmacie finance les postes en néonatalogie, ces pharmaciennes travaillent aussi au centre IMAGE, et font partie intégrante de l'équipe de la chaire. Madame Ema Ferreira est chef de l'équipe mère-enfant et donc responsable de la gestion des emplois du temps et des réunions d'équipe. Elle partage ses activités entre les «soins pharmaceutiques» en obstétrique-gynécologie et un poste de professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal⁽²⁰⁾.

1.4.2.3. Déroulement d'un appel

1.4.2.3.1. Question

Toutes les questions sont posées par téléphone. Le centre IMAGE comprend quatre postes de travail avec système téléphonique complet (téléphone et casque) et des ordinateurs⁽²⁰⁾.

Dans un premier temps, les coordonnées du professionnel de la santé sont renseignées ainsi que la nature de la question : grossesse exposée ou non (selon la prise du

médicament), désir de grossesse (planification), allaitement, exposition paternelle, information rétrospective (observation d'une malformation chez un enfant) ou question générale qui ne concerne pas une patiente en particulier. Ensuite un questionnaire standardisé est réalisé à chaque appel afin d'établir un profil complet de la patiente : données démographiques, histoire obstétricale ou profil d'allaitement selon le cas, histoire médicale, histoire médicamenteuse, autres facteurs de risque. Ces questionnaires sont diffusés gratuitement auprès des pharmaciens par les représentants de la compagnie Pro-Doc afin de les aider à réaliser un interrogatoire complet lors de l'entrevue avec la patiente (annexes 1 et 2)⁽²⁰⁾.

Toutes les données recueillies sont informatisées depuis décembre 2003⁽²¹⁾. Le logiciel IMAGENet permet d'informatiser les demandes d'information traitées au centre IMAGE et de générer une banque de données sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Deux nouvelles versions du logiciel ont été implantées au cours de l'année 2004-2005⁽²⁰⁾. Un copyright a été accordé pour le logiciel IMAGENet aux responsables de l'équipe de recherche, Madame Anick Bérard, du centre IMAGE, Madame Brigitte Martin, et à deux pharmaciennes de l'équipe mère-enfant⁽²⁰⁾. De plus, un logiciel de surveillance intégrant les données d'IMAGENet a été développé par l'équipe de recherche.

1.4.2.3.2. Recherche et évaluation de l'information

De nombreuses ressources primaires, secondaires et tertiaires sont à disposition sous forme papier ou électronique. Une soixantaine de livres de référence en anglais ou français, nécessaires à la recherche d'information, sont disponibles au centre IMAGE et englobent les thèmes suivants : médicaments et grossesse, principes de tératologie, embryologie, médicaments en gynécologie-obstétrique, médicaments et allaitement, information générale sur les médicaments, sur les produits naturels, analyse critique de la documentation scientifique.

Des classeurs sont mis à jour régulièrement avec les cours donnés à l'Université, les articles publiés par les pharmaciennes de la Chaire, les travaux réalisés par les étudiants dans le cadre de leur stage au centre IMAGE, les énoncés de réponse de *Motherisk* datant de 2000, complétés par ceux réalisés par les pharmaciennes du centre IMAGE. Cependant les énoncés de *Motherisk* sont peu utilisés dans la pratique quotidienne car ils n'ont pas tous été remis à jour. Les énoncés s'inscrivent dans la politique d'uniformisation de la réponse mais ne se substituent pas à une recherche ni à une évaluation rigoureuses des données.

De plus, il est possible d'accéder à différentes bases de données depuis les postes informatiques :

- *Micromedex* : *Drugdex* et *Reprorisk* (*Reprotox*, *Reprotext*, *TERIS*, *Shepard's*)

- Internet et donc à *Pubmed, Toxnet, Lactmed, etc.*
- Banque de données et périodiques électroniques auxquels sont abonnés l'Université de Montréal et le Centre d'Information sur la Santé de l'Enfant du CHU Sainte-Justine

Les articles sous leur forme intégrale, les résumés des congrès et les autres documents pertinents sont classés dans des dossiers suspendus. Le classement est fait par nom générique de médicament (dénomination commune internationale), par classe thérapeutique et par pathologie. Chaque dossier comprend une fiche grossesse, une fiche allaitement et une fiche d'information générale.

1.4.2.3.3. Réponse

Toutes les réponses sont données par téléphone. Si une recherche est nécessaire, la personne est contactée ultérieurement le jour même ou à une date qu'elle précise. Aux débuts du centre IMAGE, une réponse était donnée par écrit à chaque appel, cependant cette démarche a été abandonnée en raison du volume très important des demandes couplé à un manque de personnel.

Les références d'articles sont précisées lorsqu'il s'agit de documents facilement accessibles ou sur demande. Des documents sont faxés de façon exceptionnelle.

L'énoncé est rédigé par la personne qui répond à la question dans le cadre prévu à cet effet sur la fiche type de demande enregistrée dans le logiciel IMAGE^{Net}, ce qui permet de garder une trace informatique de la réponse.

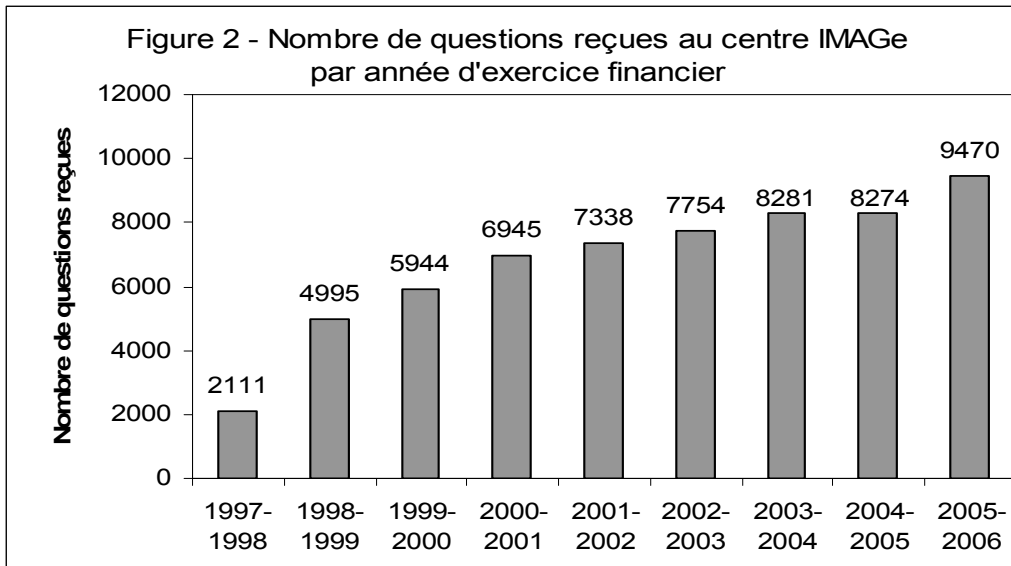
1.4.2.4. Caractéristiques des appels reçus

Les résultats présentés correspondent à ceux de l'année financière 2005-2006, soit du 1^{er} avril 2005 ou 31 mars 2006⁽²²⁾.

1.4.2.4.1. Nombre d'appels

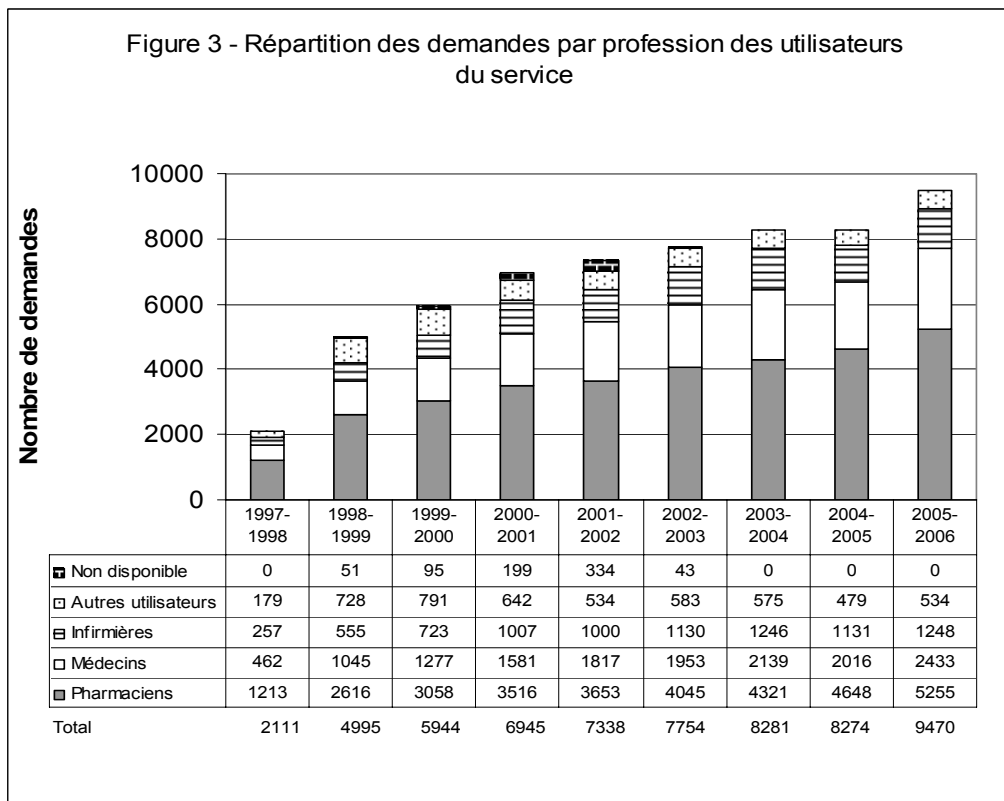
Le centre IMAGE a répondu à 9470 questions contre 2111 questions lors de la première année de fonctionnement en 1997-1998.

La figure 2 présente l'évolution du nombre de demandes depuis la création du centre IMAGE.



1.4.2.4.2. Utilisateurs du service

Le profil des utilisateurs du centre reste sensiblement le même au cours du temps. Cinquante-cinq pour cent des demandes proviennent de pharmaciens, 26% de médecins, 13% d'infirmières. Dans la section « autres », sont regroupés : 2% d'autres professionnels de la santé, 2% de patientes, 1% de mairaines d'allaitement, 1% sans précision de titre. Ces proportions sont relativement stables depuis les débuts du centre IMAGE. La figure 3 représente la répartition des appels en fonction de la profession de la personne qui pose la question.

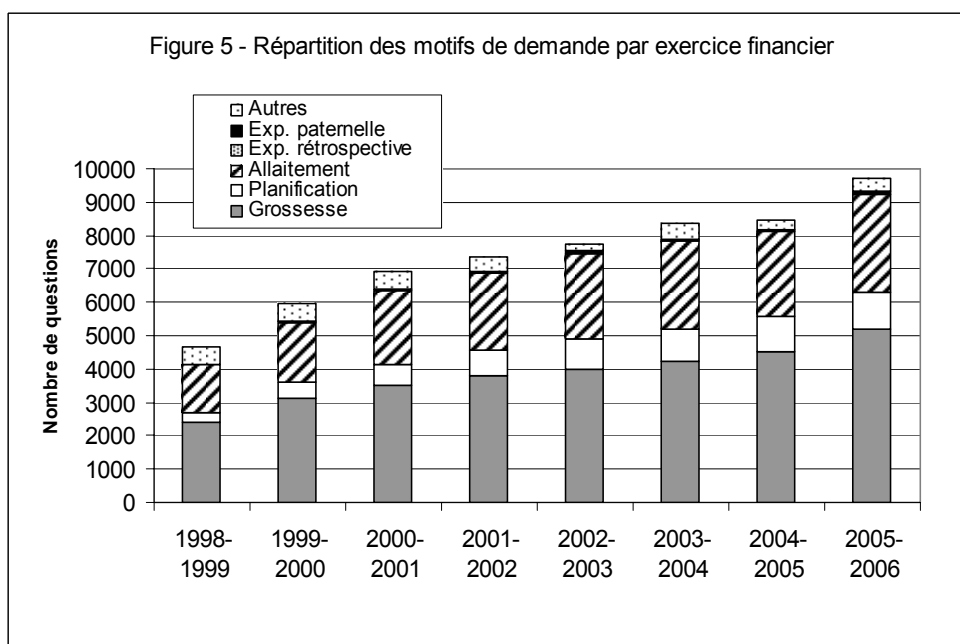
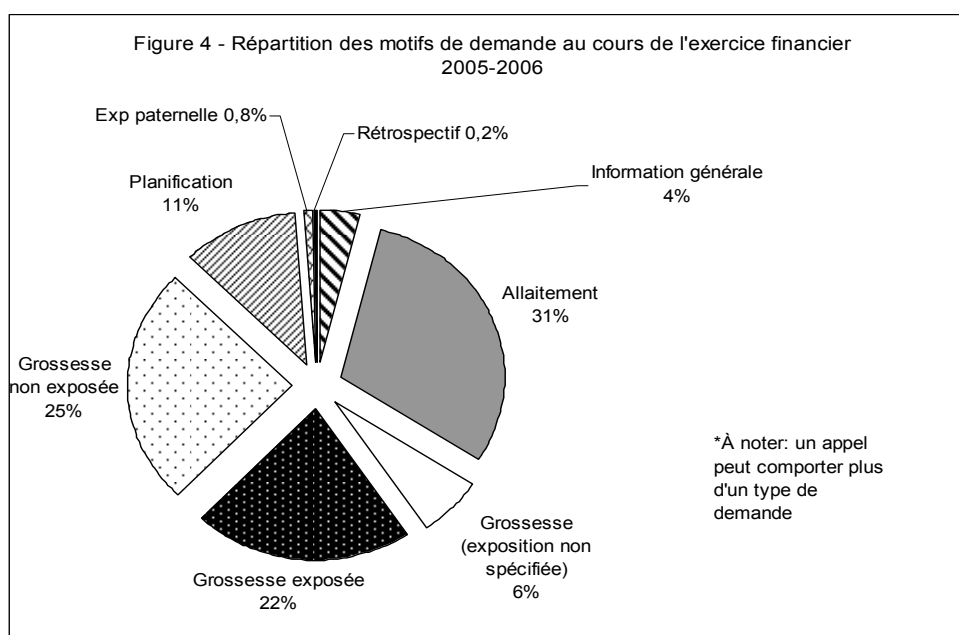


1.4.2.4.3. Motifs des appels

Le nombre total de motifs (9698) est supérieur au nombre total de demandes (9470) car un appel peut comporter plusieurs motifs (figures 4 et 5).

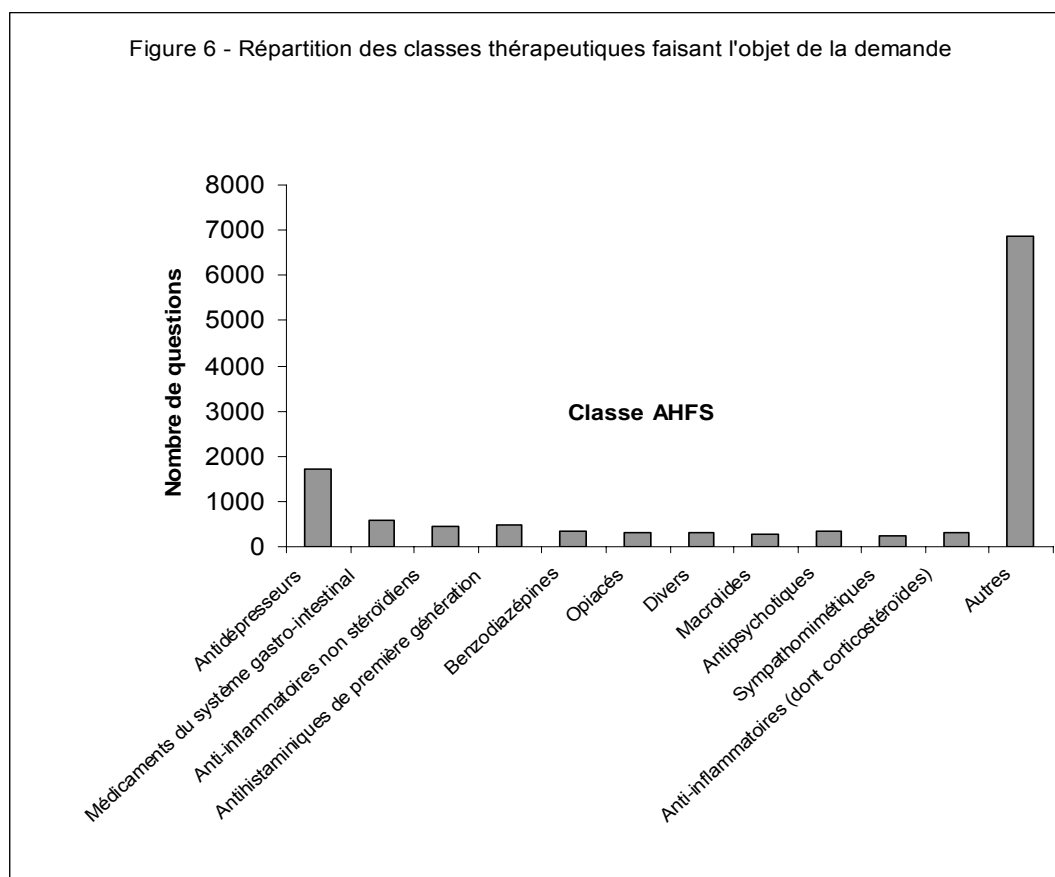
Le terme « planification » correspond aux femmes qui ont un désir de grossesse. Dans les cas de grossesse, les mentions « exposée » ou « non exposée » correspondent au fait que le médicament a été pris ou non.

Une information d'ordre rétrospectif est parfois demandée lorsqu'une malformation congénitale ou un effet néonatal sont observés à la naissance ou lors des premiers mois de vie.



1.4.2.4.4. Classe thérapeutique concernée

La saisie des données dans le logiciel IMAGEtNet permet également de connaître les principales classes de médicaments qui font l'objet d'une demande au centre IMAGE. Les 9470 questions posées au centre IMAGEt portent sur 12 222 médicaments. Les dix classes, selon la classification de l'*American Hospital Formulary Service*, pour lesquelles le centre IMAGEt compte le plus de demandes ont été identifiées (figure 6). Les médicaments du système nerveux central (antidépresseurs, antipsychotiques, benzodiazépines) sont ceux pour lesquels on compte le plus de demandes. Les antidépresseurs arrivent en tête avec 14% des demandes.



1.4.2.5. Assurance-qualité

1.4.2.5.1. Procédures

Lors de la création de la Chaire, des procédures décrivant l'organisation du centre IMAGEt ont été rédigées.

1.4.2.5.2. Étude de validation

En 1998, quelques mois après la mise en place du centre IMAGEt, une résidente en pharmacie, Madame Geneviève Fortin, a réalisé une étude d'évaluation de la qualité scientifique des réponses données au centre IMAGEt.

Soixante-cinq questions sur l'utilisation de médicaments pendant la grossesse, exposée ou non, traitées au centre IMAGE ont été soumises à deux comités d'experts européens : le centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, destiné aux professionnels de la santé, et le *Centro Regionale di Informazione e documentazione sul Farmaco* de Milan en Italie, destiné à la fois aux professionnels de la santé et aux patientes. La concordance générale était moyenne à bonne pour les critères relatifs à la mention des données chez l'humain, non significative pour les critères relatifs à la mention des données animales, et bonne à excellente pour la conclusion des réponses. Les conclusions pour l'évolution du centre IMAGE allaient alors vers :

- plus de données à fournir sur les études animales dans les réponses aux questions sur des médicaments pour lesquels il y a peu ou pas de données chez la femme enceinte
- plus d'information à donner sur la nature des données disponibles chez la femme enceinte (type d'études, effectifs) dans toutes les réponses mais plus particulièrement dans les réponses aux questions concernant la grossesse non exposée.

Cette étude a ensuite été présentée lors d'un congrès d'OTIS à Montréal en 2001⁽²³⁾.

1.4.2.5.3. Uniformisation des énoncés

Plusieurs énoncés ont été rédigés et intégrés à la base de données par des pharmaciennes du centre IMAGE afin d'uniformiser la réponse téléphonique.

1.4.2.5.4. Réunions

En 2004, des réunions qualité ont été instaurées afin de contribuer à l'uniformisation de la réponse⁽²⁰⁾. Chaque pharmacienne est responsable d'un domaine particulier et de la mise à jour régulière des données concernant certaines classes thérapeutiques à l'aide des techniques de recherche automatisées sur *Pubmed*.

1.4.2.6. Enseignement

1.4.2.6.1. Encadrement des étudiants

Les pharmaciennes du centre IMAGE encadrent des résidents en pharmacie, médecine, génétique et des étudiants en pharmacie étrangers. Toutes détiennent le diplôme de clinicien associé, nécessaire pour encadrer des étudiants et obtenu à la suite de la formation de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. En moyenne six résidents sont accueillis par an au sein du centre IMAGE pour des stages d'une durée de quatre semaines^(18, 20, 21, 24, 25).

Des clubs de lecture sont organisés périodiquement afin que chaque étudiant présente et anime la discussion autour d'un article⁽²⁰⁾. Une pharmacienne est responsable des clubs de lecture de l'équipe mère-enfant.

1.4.2.6.2. Cours à l'université

Toutes les pharmaciennes du centre IMAGE participent à l'enseignement aux étudiants en pharmacie à l'Université de Montréal à titre de conférencier invité. Un cours optionnel sur les « soins pharmaceutiques » mère-enfant, destiné aux pharmaciens et aux étudiants de 4^e année, est offert depuis 2001 par les pharmaciennes de la Chaire sous la direction du Professeur Ema Ferreira. Le plan de ce cours se trouve en annexe 3. Trente heures de cours sont données par l'ensemble des pharmaciennes de l'équipe mère-enfant et différents cas-patientes sont préparés et corrigés⁽²⁰⁾.

Elles donnent également six heures de cours par an aux étudiants de 3^e année sur les notions de base sur les médicaments, la grossesse et l'allaitement, ainsi que sur la pharmacodépendance et la toxicologie maternelle et néonatale⁽²⁰⁾.

Un cours sur les notions de base sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse est dispensé aux étudiants en conseil génétique, qui viennent ensuite en stage au centre IMAGE⁽²⁰⁾.

1.4.2.6.3. Formation continue auprès des professionnels de la santé

Toutes les pharmaciennes de l'équipe mère-enfant donnent des conférences à des pharmaciens communautaires (équivalent des pharmaciens d'officine en France), des médecins et autres professionnels de la santé. A titre d'exemple, vingt conférences ont été données à l'extérieur en 2004 mais aussi au sein des départements de pharmacie et d'obstétrique-gynécologie⁽²⁰⁾.

En 2004 les thèmes des conférences ont été⁽²⁰⁾ :

- « Les «soins pharmaceutiques» de la mère au nourrisson »
- « Médicaments et allaitement »
- « Infections et grossesse : perles cliniques »
- « Infections bactériennes, grossesse et allaitement : perles cliniques »
- « Les galactogogues : quand et comment ? »
- « Médicaments et grossesse : pour y voir un peu plus clair ».

Les pharmaciennes participent également au kiosque du CHU Sainte-Justine au Salon de la Maternité et de la Paternité qui a lieu une fois par an à Montréal⁽²⁰⁾.

1.4.2.7. Publications

1.4.2.7.1. Livrets informatifs

Un livret sur l'utilisation durant la grossesse des médicaments en vente libre, le « Petit guide de la grossesse », a été réalisé en 2001. La deuxième édition a été publiée en 2004 en français et en anglais (annexe 4)^(21, 25). Ce livret est diffusé gratuitement auprès des médecins et pharmaciens du Canada par les représentants de la compagnie Duchesnay.

L'équivalent à l'attention des femmes qui allaitent a été réalisé en mars 2005 en français et en anglais avec le support financier du comité pour la promotion de la santé du CHU Sainte-Justine et distribué à l'échelle du Québec (annexe 5)⁽²⁰⁾. Ce livret est distribué gratuitement par le service des communications des Éditions CHU Sainte-Justine aux organismes communautaires, aux centres locaux de services communautaires, aux hôpitaux, aux cliniques externes. Les pharmaciens d'officine peuvent se procurer 100 livrets pour 60 dollars canadiens.

1.4.2.7.2. Chronique « De la mère au nourrisson » dans la revue Québec Pharmacie

Québec Pharmacie est une revue financée par les encarts publicitaires des firmes pharmaceutiques présents dans la revue. Toutefois, les articles sont écrits par des pharmaciens et autres professionnels de la santé indépendants qui exercent en milieu communautaire ou hospitalier. Cette revue est distribuée gratuitement dix fois par an à tous les pharmaciens inscrits à l'Ordre des Pharmaciens du Québec. Une pharmacienne de la Chaire, Madame Caroline Morin, est responsable de la chronique « De la mère au nourrisson » paraissant cinq fois par an et qui comporte un article traitant de la pharmacothérapie d'une pathologie chez une femme enceinte ou qui allaite⁽²⁰⁾. Les pharmaciennes du centre IMAGE y publient très régulièrement.

Elles publient également dans d'autres revues comme *Pharmactuel* destinée aux pharmaciens d'établissement du Québec⁽²⁰⁾. Outre la rédaction d'articles, elles révisent différents types de travaux⁽²⁰⁾.

1.4.2.8. Activités de recherche

Une enquête sur l'obtention des données par les professionnels de la santé utilisant les services du centre IMAGE a été réalisée en 2004 afin de déterminer quelles informations essentielles pour répondre à la question posée étaient manquantes⁽²⁰⁾.

Une étude sur l'impact de l'arrêt ou de la poursuite des antidépresseurs durant la grossesse est en cours. Elle porte sur l'effet de l'arrêt d'utilisation d'antidépresseurs durant la période gestationnelle sur le comportement de la mère pendant la grossesse, et sur le

développement cognitif et comportemental de l'enfant. Cette étude a été initiée par l'équipe de recherche de la Chaire ; le centre IMAGE participe au recrutement des patientes.

1.4.2.9. Couverture médiatique

Entre le 1^{er} avril 2004 et le 30 mars 2005, les membres de la Chaire ont été invités à commenter à la radio et dans des journaux un avis émis par Santé Canada sur l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en fin de grossesse et les complications néonatales en août 2004.

Madame Ema Ferreira et les pharmaciennes du centre IMAGE ont participé à une émission de télévision portant sur les médicaments et les femmes⁽²⁰⁾.

1.4.2.10. Associations professionnelles et comités

Le centre IMAGE, par le biais de ses pharmaciennes, est membre des organismes suivants et participe à leurs réunions ou congrès : Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), Association des pharmaciens d'établissements de santé du Québec (APES), *Organization of Teratogen Information Specialists* (OTIS), *Teratology Society*, Comité québécois en allaitement, Comité de rédaction de Québec Pharmacie, Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC), Comité pour la promotion de l'allaitement du CHU Sainte-Justine⁽²⁰⁾.

L'implication des pharmaciennes du centre IMAGE dans le « *Educational Committee* » du groupe OTIS a abouti à la création d'un feuillet d'information sur l'utilisation de la pseudoéphédrine durant la grossesse et l'allaitement. Ces documents sont destinés aux patientes, disponibles sur le site web d'OTIS (www.otispregnancy.org), et sont écrits en anglais, espagnol ou français (annexe 6). Tous ne sont pas encore traduits ; la traduction en français est gérée par le centre IMAGE⁽²⁰⁾.

1.4.2.11. Autres activités au sein du département de pharmacie

Outre leurs activités cliniques, les pharmaciennes participent aux activités de distribution et de garde de la pharmacie⁽²⁰⁾. La pharmacie est ouverte de 7h30 à 23h30 tous les soirs de la semaine et jusqu'à 21h le samedi et le dimanche. Un pharmacien assure le service de garde, sous forme d'astreinte, en dehors des heures ouvrables.

Les pharmaciennes du centre IMAGE participent également à la mise à jour du formulaire thérapeutique du CHU Sainte-Justine qui comprend la liste des médicaments retenus à l'hôpital. Elles révisent notamment les sections grossesse et allaitement lors de demande d'addition de médicament au formulaire.

1.5. Mission de «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique

1.5.1. Définition des «soins pharmaceutiques»

Il faut noter que tout au long de ce document le terme « soins pharmaceutiques », issu de l'anglais « *Pharmaceutical care* » est employé car il s'agit du terme adopté et reconnu par les cliniciens au Québec et dans de nombreux autres pays. La Société Française de Pharmacie Clinique estime que ce terme n'est pas acceptable en France car il recouvre officiellement tous les actes infirmiers qui relèvent d'enseignement par des écoles professionnelles⁽²⁶⁾.

La définition des «soins pharmaceutiques» retenue par l'Ordre des Pharmaciens du Québec est : « Ensemble des actes et services que le pharmacien doit procurer à un patient afin d'améliorer sa qualité de vie par l'atteinte d'objectifs pharmacothérapeutiques de nature préventive, curative ou palliative »⁽²⁷⁾.

1.5.2. Historique des «soins pharmaceutiques» au Québec

1.5.2.1. Loi de 1973

En 1973 a été votée une Loi sur la pharmacie qui a marqué le début de la pharmacie clinique au Québec. Cette loi s'est inscrite dans le cadre d'une réforme globale touchant l'ensemble des professions de la santé, lors de la prise en charge par l'Etat de certains programmes d'assistance. Ainsi, entre 1971 et 1973, les différents groupes professionnels ont défini auprès du gouvernement leur propre rôle et leur perception de celui des professions connexes. Cette période a été décisive pour les pharmaciens car le gouvernement ne semblait pas convaincu du rôle que ceux-ci pourraient assumer dans la nouvelle équipe de santé. Les conclusions d'une étude réalisée par un économiste remettaient en question la nécessité d'une formation universitaire pour distribuer des médicaments en officine et étaient en faveur d'une libéralisation du système de distribution des médicaments afin de provoquer une diminution des prix des médicaments et des produits pharmaceutiques.

Toutefois, la version finale de la Loi de pharmacie adoptée en 1973 a entériné la définition mise en avant par les pharmaciens. L'ordonnance a été définie comme une autorisation de fournir des médicaments ou des poisons plutôt qu'un ordre, comme le précisait la version antérieure de la Loi. Un nouveau rôle pharmaceutique a été reconnu : celui de communiquer des « renseignements sur l'usage prescrit ou, à défaut d'ordonnance, sur l'usage reconnu des médicaments ou des poisons ». Le pharmacien doit en outre établir un dossier pour chaque personne recevant des médicaments de prescription et voir à son « étude pharmacologique ». Par ces dispositions, qui s'inspirent de l'approche véhiculée en

pharmacie clinique, la Loi a conféré aux pharmaciens la responsabilité d'informer le public et de contrôler la consommation médicamenteuse. De plus, cette loi a autorisé la substitution d'un médicament prescrit par un autre dont la dénomination est la même et qui figure sur une liste établie par la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec⁽²⁸⁾.

1.5.2.2. Loi 90

En juin 2002, l'Assemblée nationale du Québec a adopté le projet de loi 90, modifiant ainsi la définition de la pratique de la pharmacie de la Loi sur la pharmacie⁽²⁹⁾ :

« Article 17. L'exercice de la pharmacie consiste à évaluer et à assurer l'usage approprié des médicaments afin notamment de détecter et de prévenir les problèmes pharmacothérapeutiques, à préparer, à conserver et à remettre des médicaments dans le but de maintenir ou de rétablir la santé.

Dans le cadre de l'exercice de la pharmacie, les activités réservées au pharmacien sont les suivantes :

1° émettre une opinion pharmaceutique ;

2° préparer des médicaments ;

3° vendre des médicaments, conformément au règlement pris en application de l'article 37.1 ;

4° surveiller la thérapie médicamenteuse ;

5° initier ou ajuster, selon une ordonnance, la thérapie médicamenteuse en recourant, le cas échéant, aux analyses de laboratoire appropriées ;

6° prescrire un médicament requis à des fins de contraception orale d'urgence et exécuter lui-même l'ordonnance, lorsqu'une attestation de formation lui est délivrée par l'Ordre dans le cadre d'un règlement pris en application du paragraphe o de l'article 94 du Code des professions. »

1.5.3. «Soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique

1.5.3.1. Mise en place

En 1997, les «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique n'ont fait l'objet d'aucun développement au Québec et on retrouve un nombre très limité de pharmaciens en gynécologie-obstétrique à travers le Canada⁽²⁰⁾.

En décembre 1997, Madame Ema Ferreira est venue se joindre à l'équipe de la Chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » après une résidence spécialisée en périnatalogie. Après l'obtention du diplôme de pharmacien à l'Université de Montréal en 1991 et d'une maîtrise en pratique pharmaceutique permettant l'exercice en

secteur hospitalier en 1994, elle a suivi une formation doctorale à l'Université de Colombie-Britannique à Vancouver (Pharm.D.). Au cours de cette formation, elle a été contactée par Madame Claude Mailhot qui recherchait un professeur pour la mise en place des «soins pharmaceutiques». A la suite de cette proposition, Madame Ema Ferreira a fait une résidence spécialisée en périnatalogie : trois mois à l'hôpital *Children's and Women's Health Centre of British Columbia* à Vancouver et trois mois au *Long Beach Memorial* en Californie auprès de Monsieur Gerald G. Briggs connu notamment pour son ouvrage de référence *Drugs in pregnancy and lactation*, dont la première édition date de 1983^(30, 31). Il est pharmacien et professeur, et exerce alors en gynécologie-obstétrique depuis plus de 30 ans.

Ainsi, à partir de janvier 1998, Madame Ema Ferreira a développé les «soins pharmaceutiques» en obstétrique-gynécologie au CHU Sainte-Justine et occupé un poste de professeur adjoint de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal⁽¹⁰⁾. Elle a commencé par participer aux rencontres des patientes et à l'analyse des dossiers avec l'équipe des médecins internistes en gynécologie-obstétrique.

1.5.3.2. Le département de gynécologie-obstétrique du CHU Sainte-Justine

Le service d'obstétrique-gynécologie comporte 81 lits. La moyenne d'âge des patientes est 30,5 ans et la durée moyenne de séjour est 2,95 jours⁽³²⁾. Les pharmaciennes font partie intégrante de l'équipe de soins. Celle-ci se compose⁽³²⁾ :

- de médecins : dix-huit obstétriciens-gynécologues, quatre médecins en médecine interne gynécologique et obstétricale, sept pédiatres et quatre résidents
- de nombreuses infirmières dont quatre responsables de secteur et une infirmière à la clinique VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- de pharmaciens : le temps pharmacien alloué à la prestation des «soins pharmaceutiques» est 36,25 heures par semaine depuis janvier 1998. Le CHU Sainte-Justine finance 1 ETP depuis la création de la Chaire.

Depuis 2002 trois pharmaciennes se relaient : Mesdames Marie-Sophie Brochet, Ema Ferreira et Caroline Morin.

Madame Ema Ferreira partage cette activité avec ses fonctions de professeur agrégé de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal alors que Mesdames Marie-Sophie Brochet et Caroline Morin travaillent aussi au centre IMAGe.

1.5.3.3. Objectifs des «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique

Tels que définis dans les procédures internes du département de pharmacie du CHU Ste-Justine, les objectifs principaux des «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique sont présentés ci-dessous⁽³³⁾ :

- Utiliser les médicaments les plus sûrs tant pour la mère que pour l'enfant durant la grossesse et l'allaitement
- Assurer une pharmacothérapie optimale, notamment des problèmes de santé les plus courants pendant la grossesse : constipation, reflux gastro-oesophagien, nausées, etc.
- Prendre en charge les cas d'hyperémèse gravidique (syndrome des vomissements incoercibles) et faire un suivi des patientes par téléphone après leur sortie de l'hôpital
- Faire l'histoire médicamenteuse de certaines patientes hospitalisées, en particulier celles ayant une grossesse à risque élevé
- Assurer une antibiothérapie optimale
- Éviter la toxicité reliée aux médicaments, par exemple les antibiotiques et les anticoagulants
- Promouvoir l'observance chez les patientes infectées par le VIH pour elles-mêmes et leurs nouveau-nés
- Prévenir les complications reliées à l'infection par le VIH
- Promouvoir l'arrêt du tabac
- Identifier et prévenir les situations pouvant mener à des erreurs médicamenteuses
- Faire de l'enseignement aux patientes, ainsi qu'aux professionnels de la santé s'il y a lieu, sur l'usage optimal des médicaments
- Transférer en officine les cas nécessitant un suivi particulier

1.5.3.4. Activités

Afin d'atteindre ces objectifs, les activités suivantes sont réalisées par les pharmaciennes :

- Édition quotidienne du profil pharmacologique de chaque patiente depuis la pharmacie avant de se rendre dans les unités de soins (annexe 7)

Les prescriptions sont faxées à la pharmacie par les infirmières puis informatisées de façon nominative par l'équipe de distribution de la pharmacie. Les Feuilles d'Administration Des

Médicaments (FADM) correspondantes sont imprimées par les infirmières afin qu'elles notent les administrations (annexe 8). Il est possible pour chaque pharmacien d'éditer le profil pharmacologique de chaque patient depuis n'importe quel poste informatique de l'hôpital, et de connaître ainsi l'intégralité des médicaments prescrits et leur posologie pour un patient donné, ainsi que ses allergies et son histoire médicamenteuse.

- Revue quotidienne des dossiers afin d'identifier les problèmes reliés à la pharmacothérapie et cibler les patientes nécessitant un suivi
- Vérification et correction des feuilles d'administration des médicaments
- Communication quotidienne avec l'équipe traitante pour prévenir et corriger certains problèmes reliés à la pharmacothérapie
- Participation à la réunion hebdomadaire multidisciplinaire durant laquelle les cas des patientes sont passés en revue
- Recherche et retour sur les questions soulevées par l'équipe traitante de façon à assurer une transmission adéquate des informations
- Suivi des patientes identifiées pour recevoir des «soins pharmaceutiques»
- Histoire médicamenteuse et conseils aux patientes
- Demande de médicaments à la pharmacie si besoin
- Prescription des dosages d'antibiotiques
- Interprétation des dosages et suggestion de la dose optimale après calcul des paramètres pharmacocinétiques pour les dosages d'aminosides par exemple
- Ajustement des doses d'antibiotiques lorsque les objectifs thérapeutiques sont clairement indiqués dans le dossier
- Test de laboratoire permettant de détecter ou de prévenir une toxicité d'un médicament (dosage de médicament, test de laboratoire...)
- Ajustement des doses de médicaments pour le protocole d'hyperémèse gravidique
- Rencontre de certaines patientes lors de congés avec des médicaments afin de leur expliquer le traitement et les modalités d'administration
- Continuité des soins et autres communications avec les pharmaciens d'officine : plan de soins, information et transfert d'ordonnances
- Le pharmacien écrit et documente toutes ses interventions dans le dossier des patientes. Au sein du CHU Sainte-Justine, toutes les suggestions des pharmaciens

doivent être contre-signées par un médecin pour être valides. Dans le cadre de la loi de 90 des groupes de travail se sont formés afin de définir les délégations et les protocoles propres au CHU Ste-Justine. Ces travaux sont en cours à l'heure de la rédaction de ce document.

- Les pharmaciennes participent aux réunions scientifiques hebdomadaires du département de gynécologie-obstétrique ainsi qu'aux clubs de lecture des médecins internistes en gynécologie-obstétrique lorsque ceux-ci portent sur la pharmacothérapie⁽²⁰⁾.

1.5.3.5. Documents réalisés

La liste qui suit est donnée à titre d'exemple et est loin d'être exhaustive.

- Création de feuilles d'ordonnances pré-rédigées à usage interne ou externe : post-partum, tocolyse avec nifédipine, utilisation de l'insuline, en pré- et post-opératoire en chirurgie gynécologique
- Feuillet d'information destinés aux patientes : hyperémèse gravidique, arrêt du tabac, ménorragies
- Gestion du formulaire thérapeutique : préparation de la règle d'utilisation et de l'addition au formulaire du lévonorgestrel, de la carbétocine
- Revues d'utilisation des médicaments (bétaméthasone, fer intraveineux)
- Elaboration d'un guide d'administration des médicaments intraveineux pour les soins infirmiers

Les annexes 8, 9 et 10 présentent des documents relatifs à la prise en charge de l'hyperémèse gravidique : une feuille d'ordonnance pré-rédigée (annexe 9), une feuille d'administration des médicaments (annexe 8) et un feuillet d'information destiné aux patientes (annexe 10).

1.5.3.6. Enseignement

1.5.3.6.1. Encadrement d'étudiants

De nombreux résidents et étudiants sont accueillis en stage : cinq résidents par an et sept étudiants en moyenne⁽²⁰⁾. Les résidents font des stages d'une durée de quatre semaines.

1.5.3.6.2. Enseignement à l'université

Outre les cours mentionnés précédemment (cf « Mission d'information »), Madame Ema Ferreira enseigne 4h par an aux étudiants en pharmacie de 2^e année « Antibiotiques et

infectiologie », 7h aux étudiants en pharmacie de 3^e année « Problèmes gynécologiques et obstétriques », « Contraception hormonale » et « Contraception orale d'urgence »⁽²⁰⁾.

Dans les cours de second cycle, trois heures par an traitent de « Problèmes gynéco-obstétriques » et 45 minutes d' « Hyperbilirubinémie et pharmacothérapie, conséquences de la prématurité »⁽²⁰⁾.

1.5.3.6.3. Formation continue auprès des professionnels de la santé

Des conférences sont données à des professionnels de la santé : pharmaciens communautaires (équivalent des pharmaciens d'officine en France), gynécologues-obstétriciens, anesthésistes, chirurgiens, infirmières. Certaines ont déjà été citées dans la partie « Mission d'information », voici d'autres exemples : « Les produits naturels et la coagulation », « Nouveautés en matière de contraception hormonale », « L'anesthésie et l'allaitement »⁽²⁰⁾.

1.5.3.7. Activités de recherche

Tous les protocoles se font en collaboration avec les obstétriciens-gynécologues ou les pédiatres du CHU Ste-Justine⁽²⁰⁾.

Différents projets de recherche approuvés par les comités scientifiques et d'éthique ont été menés : « Utilisation de l'acide folique à la première visite prénatale », « Effets néonataux des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la venlafaxine », « Evaluation de l'impact d'un programme de cessation du tabagisme chez la femme enceinte », « Etude randomisée comparant l'efficacité d'un analogue de la prostaglandine E1 (misoprostol) oral et vaginal pour les interruptions volontaires de grossesse au 2^e trimestre », « Observance au traitement anti-rétroviral chez les femmes enceintes atteintes de VIH avant et après un conseil pharmaceutique »⁽²⁰⁾.

D'autres protocoles sont en cours : « La nifédipine comme agent tocolytique dans la version céphalique externe », « Prédiction de l'infection/inflammation intra-amniotique »⁽²⁰⁾.

1.5.3.8. Associations professionnelles et comités

Les pharmaciennes en gynécologie-obstétrique sont membres des associations professionnelles et comités suivants : OPQ, APES, SOGC, Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, *Canadian College of Clinical Pharmacy*, *American College of Clinical Pharmacy*, Comité scientifique du comité d'éthique de la recherche du CHU Ste-Justine, Comité « Hémostase au féminin » du CHU Ste-Justine, Comité de rédaction de *Pharmactuel*, Programme national de mentorat sur le VIH-SIDA, Assemblée des chercheurs du centre de recherche du CHU Ste-Justine, Comité sur les soins fondés sur la preuve (Faculté de pharmacie), Comité Hémostase au féminin, Comité de la promotion de

l'allaitement du CHU Ste Justine, Comité de la loi 90 du département de pharmacie du CHU Ste Justine⁽²⁰⁾.

D'autre part, Madame Ema Ferreira est responsable du comité sur la conception et l'implantation des stages du nouveau programme du Pharm.D. et responsable pédagogique des cours d'enseignement clinique en 4^e année à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal⁽²⁰⁾.

1.6. Mission de recherche

Cette section fera l'objet de moins de développement car elle n'a pas fait partie du cadre du stage.

1.6.1. Mise en place

Monsieur Jean-Louis Brazier, pharmacien-chercheur, a été le premier titulaire de l'équipe de recherche de la Chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement ». Dans un premier temps, l'objectif a été l'étude de la pharmacocinétique des médicaments lors de la grossesse. Pr Yola Moride, épidémiologiste faisait également partie de l'équipe⁽¹⁹⁾.

1.6.2. Activités en 2006

1.6.2.1. Organisation

En avril 2002, les thèmes de recherche ont été réorientés vers la pharmaco-épidémiologie avec l'arrivée de Madame Anick Bérard, professeur adjoint à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et chercheur épidémiologiste au poste de directrice de l'équipe de recherche⁽²⁵⁾. Elle a accès aux données recueillies par le logiciel IMAGeNet.

L'équipe de recherche fait partie de l'axe de recherche sur les pathologies foeto-maternelles du Centre de recherche du CHU Ste Justine⁽²⁰⁾. L'équipe compte en 2005 : quatre étudiants au doctorat, deux étudiants à la maîtrise, un étudiant au post-doctorat venant du Royaume-Uni, une assistante de recherche, un biostatisticien, une secrétaire de recherche à temps partiel⁽²⁰⁾.

1.6.2.2. Études en cours

En 2006, dix études sont en cours et sont toutes financées par des organismes subventionnaires (Fonds de Recherche en Santé du Québec, Instituts de Recherche en Santé du Canada, Conseil du médicament, Santé Canada). Les sujets de recherche en cours sont les suivants⁽²⁰⁾:

- Nausées et vomissements pendant la grossesse

- Association entre l'utilisation d'antidépresseurs durant la grossesse et l'incidence de malformations congénitales majeures, de prématurité et de bébés de petit poids
- Association entre l'utilisation d'antihypertenseurs durant la grossesse et l'incidence d'événements indésirables chez la mère et l'enfant
- Risques de malformations congénitales cardiaques associés à l'utilisation de la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse
- Comparaison entre l'utilisation du bupropion et les patchs de nicotine durant la grossesse sur l'incidence de prématurité et de bébés de petit poids
- Association entre l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens durant la grossesse et l'incidence de malformations congénitales majeures, de prématurité et de bébé de petit poids
- Tendances et déterminants de l'utilisation d'isotrétinoïne depuis 1983 à aujourd'hui
- Risque de dépression associée à la prise d'isotrétinoïne
- Incidence de grossesses, d'avortements et de malformations congénitales chez les utilisatrices d'isotrétinoïne de 1983 à 2002
- Étude multicentrique avec recrutement de sujets notamment au centre IMAGe et à *Motherisk* sur l'effet de l'arrêt d'utilisation d'antidépresseurs durant la période gestationnelle sur le comportement de la mère durant la grossesse, et sur le développement cognitif et comportemental de l'enfant

1.7. Indépendance de l'information

Malgré l'apport financier initial provenant de l'industrie pharmaceutique, les membres de la Chaire sont indépendants. La Chaire est sous la responsabilité d'un comité exécutif composé de représentants des institutions concernées⁽²⁰⁾. Ce comité est chargé du budget, des effectifs, de l'orientation donnée à la Chaire mais n'intervient en aucun cas sur les publications ni les travaux de recherche de la Chaire.

Le rapport d'activité est présenté chaque année aux membres du comité exécutif.

Les documents suivants ont été publiés par Prodoc et Duchesnay et sont diffusés gratuitement par leur intermédiaire :

- feuillets de recueil de données (annexes 1 et 2)
- Petit guide de la grossesse (annexe 4)

1.8. Perspectives

Depuis plusieurs années, les hôpitaux du Québec souffrent d'une pénurie de pharmaciens d'établissement. Celle-ci continue de s'aggraver et est évaluée à près de 20% des effectifs dans le réseau de la santé⁽²⁰⁾.

Ceci s'explique notamment par l'offre du milieu privé avec des salaires jusqu'à 50% supérieurs à ce qui est offert dans le réseau public. Ainsi, tous les postes offerts par la Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin ne sont pas pourvus. Dans ce contexte, la priorité principale est de recruter des pharmaciens et de retenir ceux qui sont présents afin de mener à bien les activités quotidiennes et les nombreux projets⁽²⁰⁾.

Plusieurs projets étaient en cours en 2006 ⁽²⁰⁾ :

- la publication d'un livre sur la pharmacothérapie de la femme enceinte ou qui allaite. Ce projet est un objectif de l'équipe mère-enfant depuis 2001 et fait l'objet de ce mémoire.
- la construction d'un site web du centre IMAGE dont le lancement officiel est prévu en 2007
- le renforcement des liens avec les membres d'OTIS notamment par le biais de la participation aux projets de recherche et du « *Educational Comittee* »
- le développement de la recherche évaluative et clinique grâce aux activités d'information et de «soins pharmaceutiques»
- le développement d'un programme de résidence spécialisée mère-enfant avec dotation d'une bourse de résidence de 30 000 dollars canadiens
- la poursuite du développement des collaborations entre les trois structures, particulièrement au niveau des activités de recherche
- le déménagement de l'équipe mère-enfant au sein du service de gynécologie-obstétrique

2. Place de « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll. dans la documentation scientifique

2.1. Introduction

En 2001, Madame Ema Ferreira et son équipe émettent l'idée de publier un livre de pharmacothérapie chez la femme enceinte ou qui allaite en français. Leur expérience clinique de «soins pharmaceutiques» en gynécologie-obstétrique et néonatalogie et le type de questions posées au centre IMAGE leur font prendre conscience du manque d'un ouvrage en français sur ce sujet dans la littérature médicale.

Les objectifs à atteindre pour ce futur livre sont clairs et découlent des activités et de l'expérience de l'équipe mère-enfant :

- livre en français. Il ne faut pas oublier qu'au Québec la défense de la langue française est permanente. Plus de 9 millions de personnes parlent français au Canada, dont plus de 6,5 millions au Québec, alors que plus de 300 millions parlent anglais en Amérique du Nord⁽³⁴⁾. D'après les données du recensement de 2001, 53,8% de la population québécoise parle seulement français et 40,8% à la fois français et anglais⁽³⁵⁾. De plus, publier dans la francophonie est également un des objectifs de l'équipe mère-enfant.
- livre de pharmacothérapie sous forme d'un guide pratique. Ceci implique une approche par pathologie et non par médicaments, une prise de position par rapport à différents traitements et la mention des suivis à effectuer. Ce guide doit pouvoir être utilisé dans les activités quotidiennes, donc son format ne doit pas être trop encombrant et l'information facilement accessible sous forme de tableaux notamment.
- destiné à tous les professionnels de la santé dont un échantillon est représenté par les personnes sollicitant le centre IMAGE. Chaque pathologie doit donc être traitée de façon globale. En outre, doivent figurer les explications nécessaires à la compréhension des données d'innocuité et une synthèse de ces données pour chaque médicament.
- garantir une qualité scientifique ce qui implique la révision de chaque chapitre par différents professionnels de la santé ainsi que la participation de personnes possédant des champs d'expertise complémentaires

Afin de déterminer la place de ce futur livre parmi les ouvrages déjà publiés, une comparaison de ces objectifs avec les caractéristiques des livres traitant du même sujet était nécessaire.

2.2. Matériel et méthodes

Une revue de la littérature médicale des dix dernières années a été menée selon les critères présentés ci-dessous.

2.2.1. Critères d'inclusion

- livre, défini par l'attribution d'un numéro international normalisé du livre (ISBN)⁽³⁶⁾
- axé sur la sécurité d'utilisation des médicaments au cours de la grossesse
- écrit en français ou en anglais
- dernière édition publiée entre 1996 et 2006
- destiné aux professionnels de la santé

2.2.2. Critères d'exclusion

- autre support qu'un livre : ouvrage portant un numéro international normalisé des publications en série (ISSN) sans ISBN, thèse, etc.
- langue autre que le français ou l'anglais
- destiné aux patientes uniquement
- pharmacothérapie axée sur le fœtus et non sur la mère, traitant de médicaments administrés à la mère pour traiter des pathologies fœtales
- livre axé sur l'utilisation des médicaments durant l'allaitement uniquement
- ouvrage traitant seulement de la consommation de substances récréatives. La recherche en anglais ne permet pas la discrimination entre ces substances et les médicaments en raison de l'ambiguïté du terme « *drug* » qui signifie à la fois médicament et drogue
- livre de gynécologie-obstétrique sans information sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse
- livre traitant uniquement de problèmes obstétricaux : travail pré-terme, anomalies placentaires, etc.
- livre d'embryologie sans information sur l'innocuité des médicaments
- données d'innocuité sur les médicaments limitées aux médicaments tératogènes

2.2.3. Recherche

La recherche a été effectuée à partir de différents catalogues électroniques en juin 2006, avec une mise à jour en février 2007 :

- Système universitaire de documentation français : SUDOC⁽³⁷⁾
- Base de données regroupant différents catalogues du Royaume-Uni, d'Irlande, d'Écosse, des Pays de Galles : COPAC⁽³⁸⁾
- Site internet de la bibliothèque de l'Université de Montréal : catalogue local

ATRIUM⁽³⁹⁾

- Site intranet de la bibliothèque du CHU Ste-Justine

Les mots-clés sélectionnés et utilisés pour la recherche par sujet ont été :

- en anglais : « *drug* and pregnan** », « *pregnan* and prescrib** », « *obstetric* and drug** », « *terato** »
- en français : « médicament* et grossesse », « médicament* et enceinte* », « grossesse et therap* », « térato* »

Les livres ont été consultés au centre IMAGE, à la bibliothèque de la Santé de l'Université de Montréal, à la bibliothèque para-médicale de l'Université de Montréal et à la bibliothèque de la santé de l'université de Nantes. Les ouvrages absents de ces bibliothèques ont été demandés en prêt inter-bibliothèque.

L'édition la plus récente disponible en 2006 a été analysée.

Aucune grille d'évaluation de livres validée n'a été retrouvée dans la documentation scientifique. Les données colligées ont été celles évaluées habituellement dans la littérature scientifique, celles qui semblaient pertinentes par l'utilisation pratique de ces ouvrages et nécessaires pour la comparaison avec l'ouvrage de Madame Ema Ferreira et coll.

2.3. Résultats

Seize livres ont été retenus^(31, 40-54). Tous les livres analysés comportent une table des matières, des index et des références bibliographiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau I. Le tableau II présente l'évaluation de la précision des données d'innocuité.

Tableau I : Comparaison de « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll avec les livres publiés entre 1996 et 2006

LIVRE (Auteurs, Titre, Édition, Année)	Langue		Auteur	Par pathologie		Par classe		Allaitement		Substances récréatives		Recommandations	Alternative	Précision des données	Prix (en euros)			
	F	M		OG, MD, ?	PH, OG, ?	OG, MD, PH	OG, PH	MD, ?	MD, ?	OG	PE, MD, PH, IN, ?						PH, IN, MG, ?	OG, MG
Berrébi A, Damase-Michel C, Éléfant É. Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement. 1ère éd. Rueil-Malmaison:Doin; 2001.	F	M	OG, MD, ?									xxx	50			Légende		
Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY. Drugs in pregnancy and lactation. 7è éd. Philadelphie : Lippincott & Williams; 2005.	A	G	PH, OG, ?									xxx	80			F français A anglais		
Coustan DR, Mochizuki TK. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 3è éd. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven ;1998.	A	P	OG, MD, PH									xx	50			P petit M moyen G grand		
Delaloye JF, Rouso P, Buclin T, De Grandi P, Vial Y, Hohlfeld P. Médicaments, grossesse et lactation. 3è éd.Genève:Médecine et hygiène; 2006.	F	P	OG, PH									x	30			MD médecin (sans précision)		
Friedman JM. Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant- A handbook for health care professionals .1ère éd. Baltimore:The Johns Hopkins University Press;1996.	A	M	MD, ?									xxx	110			OG obstétricien-gynécologue, MI interniste, PE pédiatre,		
Friedman JM. Polifka JE. Teratogenic effects of drugs-A resource for clinicians (Teris). 2è éd. Baltimore:The Johns Hopkins University Press;2000.	A	G	MD, ?									xxx	60			MG médecin généraliste, PS psychiatre, TX toxicologue		
Gilstrap L, Little LA. Drugs and pregnancy. 2è éd. New York:Chapman & Hall, International Thompson Publishing Thomson science;1998.	A	M	OG									x	100			PH pharmacien, IN infirmière, ? Indéterminé		
Koren G. Maternal-fetal toxicology-A clinician's guide. 3è éd.New York:Marcel Dekker, Inc;2001.	A	G	PE,MD,PH, IN,?	/	/	/						xx	125			Case grisée : présence du critère mentionné		
Lee A, Inch S, Finnigan D. Therapeutics in pregnancy and lactation. 1ère éd. Abingdon:Radcliffe Medical Press;2000.	A	M	PH, IN, MG,?									-	35			Score obtenu dans tableau II :		
Pons JC, Perrouse-Menthonnex K. Soigner la femme enceinte. 1ère éd. Paris:Masson;2005.	F	P	OG, MG									-	35			- : <5		
Rubin P. Prescribing in pregnancy. 3è éd. London: BMJ Books ;2000.	A	M	MD, IN, PH									xx	70			x : entre 7 et 9		
Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation : handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. 1ère éd. Amsterdam ; London ; Paris : Elsevier; 2001.	A	M	MD,?									xx	200			xx : entre 10 et 12		
Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3è éd. New York : Marcel Dekker; 2000.	A	G	TX									xx	200			xxx : 13 ou 14		
Shepard TH, Lemire RJ. Catalog of teratogenic agents. 11è éd. Baltimore and London:The Johns Hopkins University Press; 2004.	A	G	MD									x	200					
Weiner CP, Buhimschi C. Drugs for pregnant and lactating women. 1ère éd. New York : Churchill Livingstone;2004.	A	G	OG, MD									x	160			39		
Yankowitz J, Niebyl JR. Drug therapy in pregnancy. 3è éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins;2001.	A	M	OG, MD, PH,?									x	50					
Ferreira,E et coll. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 1ère éd. Montréal:Éditions CHU Ste-Justine;2007.	F	M	PH, MI, OG, PS									xx	50					

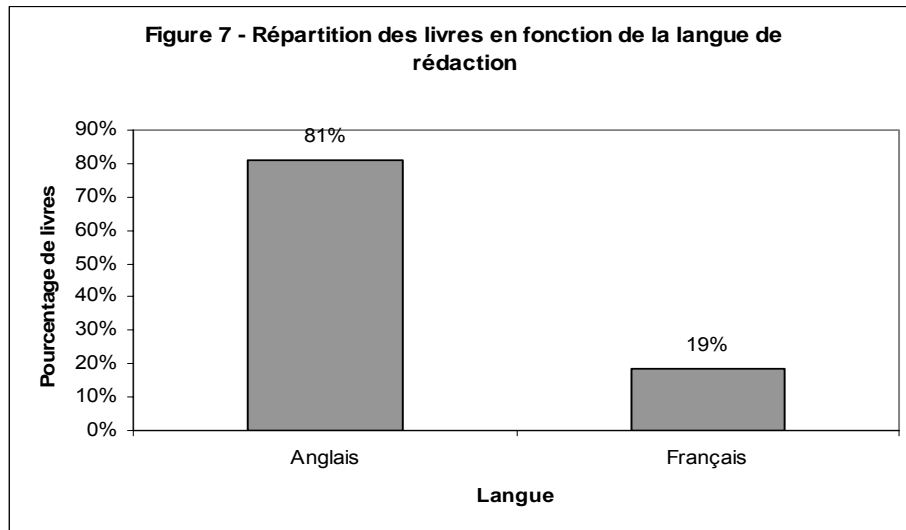
Tableau II – Evaluation de la précision des données d'innocuité

LIVRE (Auteurs, Titre, Édition, Année)															
	Parfois (1)	Toujours (2)	Données animales	Études	Devis (design)	Notifications de cas	Trimestre	Nbre d'expositions	Aspect malformatif	Effets néonataux	Préma, etc	Références primaires	Nombre médicaments	Homogénéité	Total/14
Berrébi A, Damase-Michel C, Eléfant E. Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement. 1ère éd. Rueil-Malmaison:Doin;2001.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	13
Briggs GG, Freeman RK, Sumner JY. Drugs in pregnancy and lactation. 7è éd. Philadelphie : Lippincott & Williams; 2005.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14
Coustan DR, Mochizuki TK. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 3è éd. Philadelphia-New York:Lippincott-Raven ;1998.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	11	
Delaloye JF, De Grandi P, Vial Y, Hohlfeld P. Médicaments, grossesse et lactation. 3è éd. Genève:Médecine et hygiène; 2006.	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	8
Friedman JM, Polifka JE. The effects of drugs on the fetus and nursing infant- A handbook for health care professionals .1ère éd. Baltimore:The Johns Hopkins University Press;1996.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	13
Friedman JM, Polifka JE. Teratogenic effects of drugs-A resource for clinicians (Teris). 2è éd. Baltimore:The Johns Hopkins University Press;2000.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	13
Gilstrap L, Little LA. Drugs and pregnancy. 2è éd. New York:Chapman & Hall, International Thompson Publishing Thomson science;1998.	1	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	7
Koren G. Maternal-fetal toxicology-A clinician's guide. 3è éd.New York:Marcel Dekker, Inc;2001.	0	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	11
Lee A, Inch S, Finnigan D. Therapeutics in pregnancy and lactation. 1ère éd. Abingdon:Radcliffe Medical Press;2000.	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	5
Pons JC, Perrouse-Menthonnex K. Soigner la femme enceinte. 1ère éd. Paris:Masson;2005.	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
Rubin P. Prescribing in pregnancy. 3è éd. London:BMJ Books;2000.	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	11
Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation : handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. 1ère éd. Amsterdam ; London ; Paris : Elsevier; 2001.	0	2	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	11
Schardein JL. Chemically induced birth defects. 3è éd. New York : Marcel Dekker; 2000.	0	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	11
Shepard TH, Lemire RJ. Catalog of teratogenic agents. 11è éd. Baltimore and London:The Johns Hopkins University Press; 2004.	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	9
Weiner CP, Buhimschi C. Drugs for pregnant and lactating women. 1ère éd. New York : Churchill Livingstone;2004.	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	7
Yankowitz J, Niebyl JR. Drug therapy in pregnancy. 3è éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins;2001.	1	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	6
Ferreira, E et coll. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 1ère éd. Montréal:Editions CHU Ste-Justine;2007.	0	2	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	11

2.3.1. Langue

Seuls trois livres ont été publiés en français durant ces dix dernières années (figure 7) :

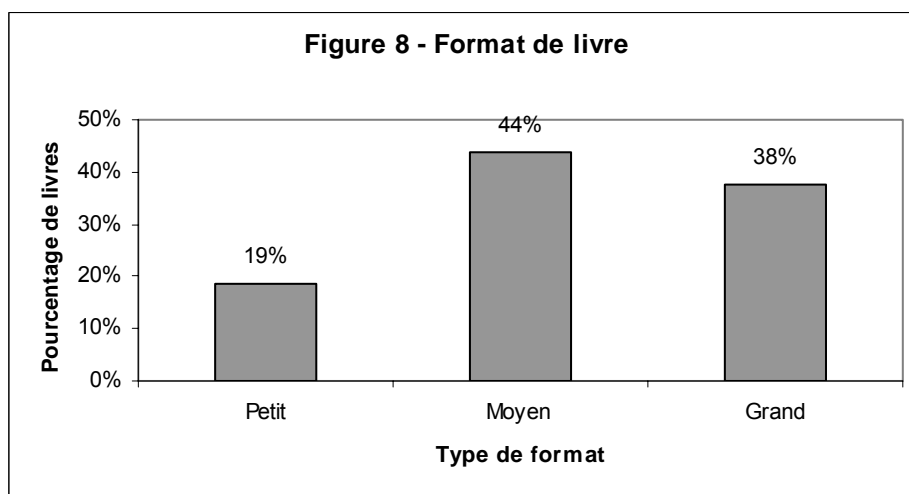
- deux par des auteurs français^(40, 48)
- un par une équipe suisse⁽⁴²⁾



2.3.2. Format

Ont été considérés comme «petits » les livres pouvant être mis dans la poche d'une blouse, « moyens » ceux mesurant 26 cm x 18 cm au maximum et présentant 600 pages ou moins, et « grands » les autres.

Les formats sont variés ; près des deux-tiers des livres analysés peuvent être facilement transportés dans la pratique quotidienne et correspondent aux formats petits ou moyens (figure 8).



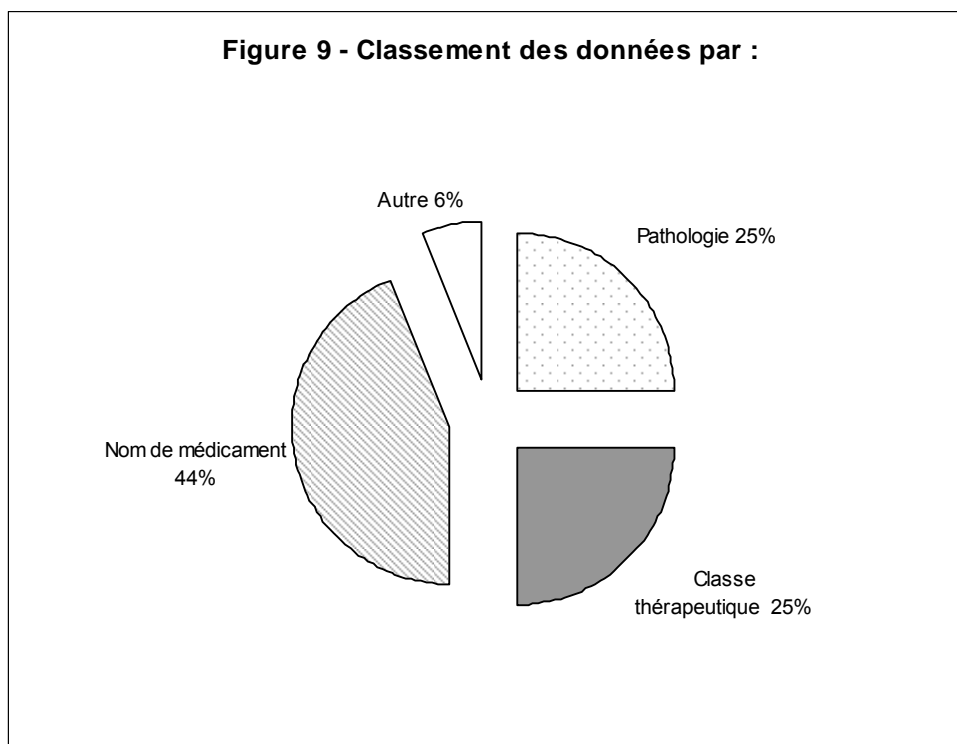
2.3.3. Profession des auteurs

La profession des auteurs n'a pas pu être retrouvée dans tous les cas malgré des recherches complémentaires sur Internet. Tous les auteurs, c'est-à-dire toutes les personnes ayant participé à la rédaction, ont été pris en compte. Dans certains cas, seuls le nom et le lieu d'exercice sont précisés, sans aucune information sur la profession. Dans d'autres cas, seul le nom du diplôme figure, mais sans précision sur la spécialité. Par exemple M.D pour médecin mais sans savoir s'il s'agit d'un pédiatre, d'un obstétricien-gynécologue ou autre.

Malgré le manque de précision de ces données, on constate que la plupart des ouvrages ont été rédigés par des équipes pluridisciplinaires (médecins, pharmaciens, toxicologues). Des pharmaciens ont participé à la rédaction d'au moins sept ouvrages.

2.3.4. Classement par pathologie, classe thérapeutique ou ordre alphabétique de nom de médicament

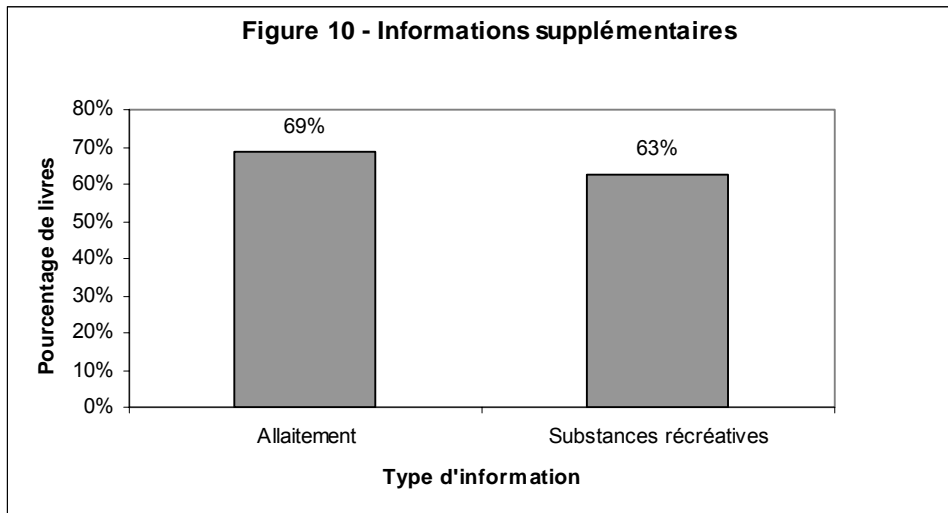
La plupart des ouvrages sont classés par ordre alphabétique de dénomination commune internationale (nom générique du médicament). Un livre a été classé dans « Autre » car les données n'ont pas été soumises à un classement particulier : il s'agit d'une compilation des différentes études réalisées par les auteurs (figure 9)⁽⁴⁶⁾.



2.3.5. Informations supplémentaires

Près de 70% des ouvrages sélectionnés traitent de l'utilisation des médicaments durant l'allaitement en plus des informations données durant la grossesse (figure 10).

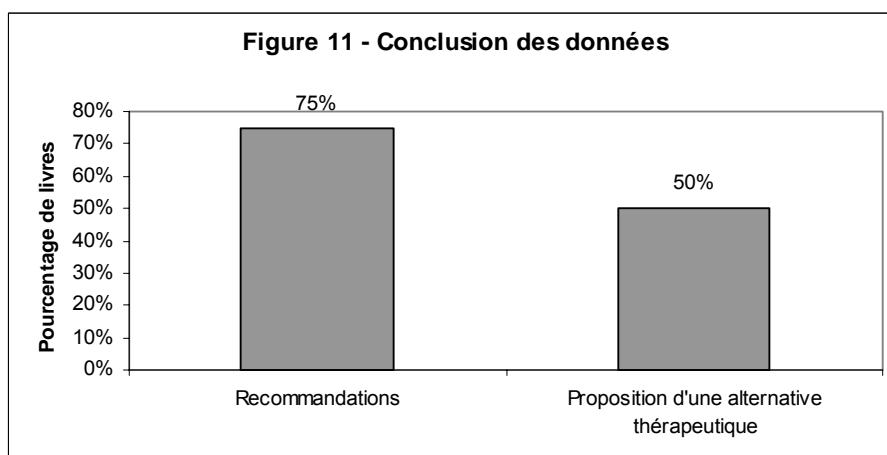
Quant aux risques concernant l'utilisation des substances récréatives durant la grossesse, ils sont abordés dans 63% des livres (figure 10).



2.3.6. Recommandations et options thérapeutiques

La présentation des données sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse aboutit à des recommandations dans 71% des cas. Il s'agit par exemple des mentions « à éviter durant le premier trimestre », « peut être utilisé à tous les trimestres de la grossesse », etc (figure 11).

D'autre part, une alternative thérapeutique est proposée dans 53% des ouvrages. Les livres présentant une information classée par pathologie ont été comptés parmi les ouvrages proposant une alternative étant donné la structure des chapitres qui permet de déterminer rapidement quelles sont les options de traitement selon les stades de la grossesse (figure 11).



2.3.7. Détails des données présentées

Le détail des données d'innocuité est présenté dans le tableau II. Un score a été attribué de façon arbitraire afin de comparer cette caractéristique.

2.3.8. Prix de vente

Le prix est donné à titre indicatif seulement et correspond au prix de vente moyen d'un ouvrage neuf sur le site internet *Amazon* en février 2007 (tableau I).

2.4. Discussion – Conclusion

2.4.1. Langue

Peu d'ouvrages sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse ont été publiés en français durant ces dix dernières années. S'il est vrai que les professionnels de la santé doivent maîtriser l'anglais scientifique pour mettre à jour leurs connaissances, en pratique tous ne lisent pas l'anglais. D'autre part, il est aussi plus facile d'écrire dans sa langue maternelle.

2.4.2. Format

Les formats sont variés ; près des deux-tiers des livres analysés peuvent être facilement transportés dans la pratique quotidienne. Ce point est important pour les cliniciens qui ne restent pas dans le même bureau toute la journée.

2.4.3. Profession des auteurs

La plupart des ouvrages sont le fruit d'un travail collectif, ce qui souligne l'importance d'une équipe pluridisciplinaire pour traiter ce sujet.

2.4.4. Classement par pathologie, classe thérapeutique ou dénomination commune internationale

Un classement par pathologie facilite la prise en charge globale de la patiente, ainsi que la place et l'innocuité de la pharmacothérapie chez une femme enceinte ou qui allaite. On remarque que les livres qui offrent une approche par pathologie sont ceux qui détaillent le moins les données d'innocuité.

2.4.5. Données supplémentaires

Une grande majorité des ouvrages traitent d'allaitement et de l'utilisation de substances récréatives, ce qui montre que ces sujets suscitent également beaucoup d'interrogations chez les professionnels de la santé et les patientes.

2.4.6. Recommandations et options thérapeutiques

Tous les ouvrages ne donnent pas de conclusion aux données qui sont présentées. Toutefois, d'après les remarques des utilisateurs du centre IMAGE et l'expérience des

pharmaciennes de l'équipe mère-enfant, les cliniciens souhaitent avoir tous les éléments pour juger quelle est la pharmacothérapie la plus adaptée à chaque cas et recherchent donc des informations pratiques : quels sont les risques associés à un médicament, quelle est sa place dans l'arsenal thérapeutique en matière d'innocuité, si un suivi particulier est nécessaire, etc. La classification de la *Food and Drug Administration*, présente dans certains ouvrages et dans des logiciels d'analyse pharmaceutique, a été établie pour servir de guide au clinicien. Une lettre est attribuée à chaque médicament suivant les résultats des études animales et humaines⁽³¹⁾. Cependant ce système ne permet pas une évaluation précise du risque, d'une part car celui-ci peut être différent selon les stades de la grossesse et d'autre part car la classification n'est pas mise à jour régulièrement en fonction de la publication des données. En outre, une absence de données ne signifie pas une absence de risques.

Ainsi, l'attribution d'une lettre ou la présentation des données brutes n'est pas suffisante pour répondre aux besoins des professionnels de la santé, d'où l'importance de la présence de recommandations et d'alternative thérapeutique. Monsieur Briggs a d'ailleurs ajouté ces éléments dans la 7^e édition de son ouvrage⁽³¹⁾.

2.4.7. Détails des données présentées

La validité de la grille utilisée est discutable car elle a été établie de façon arbitraire et est le résultat de ce qui est retrouvé pour la plupart des médicaments. Toutefois, elle permet de donner une idée de la précision des données d'innocuité en fonction des livres et de l'importance qu'elle revêt selon les auteurs. Les livres qui présentent une approche par nom de médicament sont ceux qui fournissent les données d'innocuité les plus complètes.

2.4.8. Révision

Les livres ne sont pas soumis de façon obligatoire au processus de révision par les pairs tel que c'est le cas pour les articles de périodiques. Cependant ceci ne signifie pas que les données figurant dans les livres n'ont pas été révisées scientifiquement. Étant donné que la plupart des auteurs ne mentionnent pas leurs méthodes de travail, ce critère n'a pu être évalué.

2.4.9. Limites de l'évaluation

La principale limite de cette recherche est l'absence de grille d'évaluation validée pour les livres. Ceci s'explique en partie par la diversité des sujets traités et l'absence de règles établies pour la publication de ce genre d'ouvrage.

Les critères retenus ont été ceux qui semblaient importants dans la pratique quotidienne et ceux définis dans les objectifs du livre d'Ema Ferreira et coll.

L'évaluation des données d'innocuité est contestable car tous les médicaments ne sont pas traités de façon homogène dans un même ouvrage. De plus la date de publication

de certaines données par rapport à celle du livre n'a pas été prise en compte. Cependant le résultat figurant dans le tableau II correspond à celui retrouvé le plus fréquemment dans un même ouvrage. Le tableau II ne vise pas à fournir le détail des données présentées mais à dresser un portrait global.

2.4.10. Place de « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll.

Le livre qui s'approche le plus de celui d'Emilia Ferreira et coll. est celui de Rubin (2000), écrit en anglais⁽⁴⁹⁾.

Dans les dix dernières années, un seul ouvrage en français avec une approche par pathologie a été publié⁽⁴⁸⁾. Il s'agit d'un guide pratique réalisé par un obstétricien-gynécologue et un médecin généraliste. Il est destiné aux médecins généralistes afin de leur fournir un outil pour le suivi des grossesses non compliquées. Les données d'innocuité sur les médicaments sont présentes, mais peu détaillées. L'information sur l'allaitement n'est pas traitée.

Dans « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll., les données d'innocuité sont plus détaillées que dans la plupart des ouvrages qui abordent le sujet par pathologie. Leur synthèse et leur présentation permettent également au clinicien de pouvoir analyser rapidement la situation, qu'il s'agisse d'un choix pharmacothérapeutique pour une femme enceinte ou du cas d'un fœtus ayant été exposé à un médicament par inadvertance. Ce guide répond également à des préoccupations telles que la consommation de substances récréatives, et de médicaments pendant l'allaitement.

En conclusion, « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » de Ferreira E et coll. occupe en 2007 une place originale et complémentaire de celle des ouvrages qui traitent de l'utilisation des médicaments durant la grossesse.

3. Coordination du projet

3.1. D'où vient l'idée d'écrire un livre ?

En 2001, Madame Ema Ferreira a suggéré à ses collègues d'écrire un livre sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Le type de questions posées au centre IMAGE a fait prendre conscience à l'équipe mère-enfant de la pharmacie du CHU Sainte-Justine de la nécessité d'un guide thérapeutique en français ayant pour but de rendre accessible à tous les professionnels de la santé les données d'innocuité publiées sur les médicaments durant la grossesse et l'allaitement. La présentation par médicament ou par pathologie a été discutée, mais la pratique de «soins pharmaceutiques» a orienté le choix vers une approche par pathologie.

L'activité du centre IMAGE et la demande des professionnels de la santé a permis d'identifier ce besoin sans avoir à effectuer une étude de marché.

3.2. Pourquoi une interne en pharmacie française pour coordonner le projet ?

En raison de la pénurie de pharmaciens hospitaliers au Québec depuis plusieurs années et de la difficulté à assumer les tâches quotidiennes, une personne consacrée à la coordination du projet était nécessaire.

Au Québec, le cursus des résidents en pharmacie se compose de quatre mois de cours, suivis de douze mois de stages d'une durée moyenne d'un mois, ce qui ne permet pas de travailler sur ce type de projet.

D'autre part, une personne francophone était recherchée. L'équipe du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine avait déjà eu plusieurs expériences avec des étudiants étrangers car elle en accueille depuis 1998.

En mai 2005, écrire un livre sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement était une priorité de l'équipe mère-enfant. C'est pourquoi la coordination du projet a été proposée à une interne en pharmacie francophone, en stage pour une durée initiale de six mois, qui s'est ensuite prolongé à deux reprises pour un total de dix-huit mois. Le relais a été pris en novembre 2006 par une autre interne en pharmacie française, Madame Laurence Spiesser-Robelet.

3.3. État des lieux en mai 2005

En décembre 2004, une ébauche de la table des matières ainsi que la répartition de certains chapitres avaient été effectuées par les pharmaciennes de l'équipe mère-enfant. En outre, Madame Ema Ferreira avait déjà commencé à rédiger un chapitre sur les infections urinaires et avait une idée précise du gabarit de chapitre.

3.4. Mai-Juin 2005

Les premières semaines ont été consacrées à une formation au centre IMAGE puis à une participation ponctuelle par la suite suivant les besoins, afin d'acquérir les notions de base sur la sécurité d'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que sur la pharmacothérapie mère-enfant. De plus ces semaines de formation ont permis de se familiariser avec le fonctionnement du centre IMAGE et la pratique pharmaceutique québécoise.

3.5. Été 2005

Les articles déjà publiés par l'équipe mère-enfant et les cours donnés à l'Université ont été rassemblés.

La table des matières a été organisée et complétée (annexe 11). Le livre avait déjà été divisé en deux parties : une première partie présentant des notions générales et une deuxième les principes de traitement avec les données d'innocuité des médicaments.

Un gabarit de chapitre pour les chapitres de la deuxième partie a été élaboré à partir du chapitre commencé par Madame Ema Ferreira afin que les chapitres soient homogènes (annexe 12). Un gabarit de chapitre a également été proposé pour le chapitre sur les substances récréatives, cependant il n'a été suivi que partiellement (annexe 13).

Un chapitre sur les dysthyroïdies a été rédigé (annexe 14) et a servi de chapitre-test. Il a également permis de réajuster le gabarit proposé.

3.6. Septembre 2005

3.6.1. Réunion

Le 9 septembre 2005, une réunion a été organisée avec l'équipe du département de pharmacie. Douze personnes étaient présentes : les pharmaciennes de l'équipe mère-enfant, le chef du département de pharmacie, une pharmacienne de pédiatrie ayant travaillé au centre IMAGE et des étudiants.

Madame Ema Ferreira a présenté le projet, le gabarit proposé, et procédé à la répartition de la rédaction des chapitres en fonction des travaux réalisés (articles dans *Québec Pharmacie*, cours à l'université, conférences) et des souhaits de chacun. Seuls cinq chapitres sur trente-sept n'ont pas été répartis. La répartition de certains chapitres a cependant été modifiée au cours du projet en raison d'aléas divers (grossesse, etc). Lors de cette réunion d'autres points ont été discutés tels que le budget, le choix de la maison d'édition, le format du livre, l'échéancier, la révision des chapitres (annexe 15).

3.6.2. Guide de rédaction

Un guide de rédaction définissant les règles à suivre a été créé pour garantir une certaine homogénéité entre les chapitres et aider les auteurs dans leur travail (annexe 16).

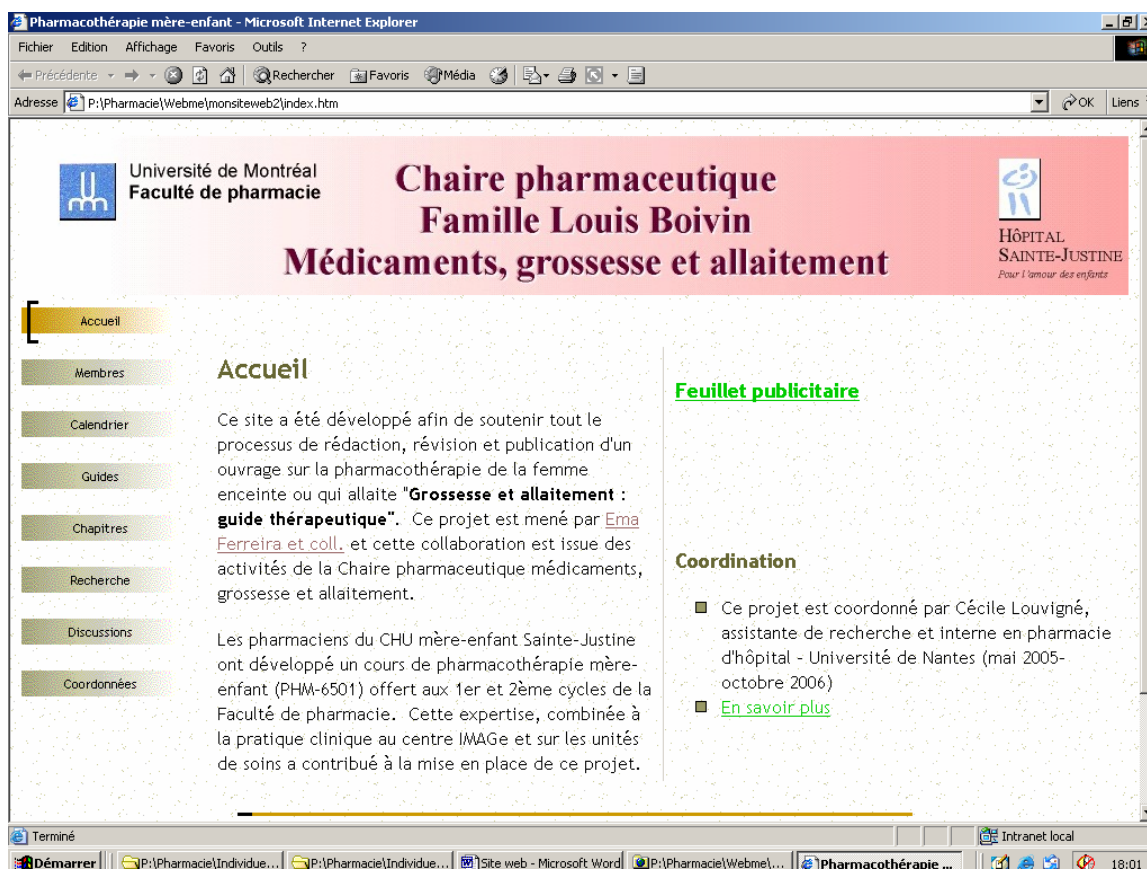
3.6.3. Création d'un site web interne

Le 22 septembre, Monsieur Jean-François Bussières, chef du département de pharmacie du CHU Sainte-Justine, a créé en deux heures un site web interne au département de pharmacie. Les documents pertinents ont été ensuite ajoutés à la structure créée. Le site a été présenté aux pharmaciennes et étudiants du CHU Sainte-Justine participant au projet.

Ce site, entièrement consacré au livre, a permis de rassembler et de mettre à jour au fur et à mesure toute l'information concernant le projet et de la rendre facilement accessible aux personnes de la pharmacie (figure 12).

À long terme, ce système devrait permettre d'assurer la pérennité du projet.

Figure 12 – Site web interne consacré au projet




Membres - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monstweb2\members.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



Membres

Ce projet est mené avec la collaboration des personnes suivantes. De plus, on peut rejoindre les membres du projet en utilisant dans le carnet d'adresse Lotus Notes (pharmacie) le groupe *Projet livre Ema*.

Liste des noms d'auteur par ordre alphabétique :


- Marie-France Beauchesne, pharmacienne à l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal
- Guila Benyayer, étudiante en pharmacie à l'Université de Montréal
- Ariane Blanc, pharmacienne au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, clinicienne associée à l'Université de Montréal
- Véronique Bouche, assistante de recherche au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, interne en pharmacie (France)
- Marie-Sophie Brochet, pharmacienne au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, clinicienne associée à l'Université de Montréal
- Jean-François Bussièrès, chef du département de pharmacie au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal
- Joséphine Djulus, médecin, conseillère à Motherisk à Toronto
- Sophie Dayon, résidente en pharmacie au CHU Ste-Justine à Montréal
- Jordine Felb, étudiante en pharmacie à l'Université de Montréal
- Erna Ferreira, pharmacienne au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal

Calendrier - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monstweb2\schedule.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



Calendrier

Cette page contient le calendrier des activités à venir et réalisées ; il est mis à jour tous les premiers lundis du mois.

Activités à venir

- 1er décembre 2005 - Remise de la 1ère version des chapitres suivants : 2, 4, 7, 8, 13, 34. Encore quelques jours de délai pour les chapitres 2 et 8...
- 25 janvier 2006 - Remise de la 1ère version des chapitres suivants : 11, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 36
- 22 février 2006 - Remise de la 1ère version des chapitres suivants : 6, 19, 30, 32, 33, 35
- 29 mars 2006 - Remise de la 1ère version des chapitres suivants : 3, 5, 9, 10, 12, 14, 17, 18, 20, 22, 26, 28
- 3 juillet - En attente des chapitres manquants...

Activités réalisées


- 9 septembre 2005 - Première réunion d'équipe
- 22 septembre 2005 - Ébauche du site web
- 26 septembre 2005 - Mise à jour du site web et présentation du site aux pharmaciennes de l'équipe mère-enfant
- 28 septembre 2005 - Rencontre avec Luc Bégin et Marise Labrecque des Éditions Ste Justine

Chapitres - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monstweb2\le_lvre.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



HÔPITAL SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

Accueil

Membres

Calendrier

Guides

Chapitres

Recherche

Discussions

Coordonnées

Chapitres

Cette section donne accès à une page de travail pour chacun des chapitres. Chacune des pages comprend les éléments suivants : titre du chapitre, auteur principal, co-auteur (s) si applicables, réviseur potentiel/confirmé, la stratégie de recherche, l'affichage des documents électroniques pertinents, les questions en suspens, etc ...

- [Illustrations](#)
- [Version du plan pour impression](#)
- [Préface](#)
- [Introduction](#)

Première partie - Notions générales

- [Chapitre 1 - La recherche chez la femme enceinte](#)
- [Chapitre 2 - Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse](#)
- [Chapitre 3 - Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique](#)
- [Chapitre 4 - Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement](#)
- [Chapitre 5 - Communication du risque et conseils sur les médicaments](#)
- [Chapitre 6 - Nutrition et suppléments vitaminiques](#)
- [Chapitre 7 - Tabagisme](#)
- [Chapitre 8 - Consommation d'alcool](#)
- [Chapitre 9 - Substances illicites](#)


Intranet local 18:03

Chapitre 13 - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monstweb2\chapitre_13.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



HÔPITAL SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

Accueil

Membres

Calendrier

Guides

Chapitres

Recherche

Discussions

Coordonnées

Titre du chapitre

Dysthyroïdies

Auteurs

Cécile Louvigné et Ema Ferreira

Réviseur

Nicole Michon

Bilan de travail

- Chapitre-test
- Novembre-décembre 2005 1ère version en cours de relecture par 4 personnes suivant le cours mère-enfant
- Relu par Dr Michon le 12 décembre
- Relecture le 12 mai
- Chapitre envoyé aux Éditions Ste-Justine le 15 mai

Version

Terminé


Intranet local 18:03

Discussions - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monsiteweb2\discuss.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



Accueil

Membres

Calendrier

Guides

Chapitres

Recherche

Discussions

Coordonnées

Discussion

Groupe sur Lotus Notes Pharmacie "Projet livre Ema"

Droits de reproduction

- [Modèle de lettre](#)
- Chapitre 8 - [Tableau alcool et allaitement : Dr Koren](#)
- [Accords obtenus](#)
- [Demandes en attente](#)

Éditions Ste Justine

- [Chapitres terminés : fichiers à envoyer](#)

[Accueil](#) | [Membres](#) | [Calendrier](#) | [Guides](#) | [Chapitres](#) | [Recherche](#) | [Discussions](#) | [Coordonnées](#)

Ce projet est réalisé par les membres du département de pharmacie - CHU mère-enfant Sainte-Justine - toute reproduction est interdite, en partie ou en totalité sans l'autorisation des auteurs - pour toute question ou problème concernant ce site Web, envoyez un courriel électronique à cecile.louvigne.hsj@ssss.gouv.qc.ca


Intranet local

Contactez-nous - Microsoft Internet Explorer

Fichier Edition Affichage Favoris Outils ?


Précédente → → Recherche Favoris Média

Adresse P:\Pharmacie\Webme\monsiteweb2\contact.htm



Chaire pharmaceutique Famille Louis Boivin

Médicaments, grossesse et allaitement



Accueil

Membres

Calendrier

Guides

Chapitres

Recherche

Discussions

Coordonnées

Coordonnées

Contactez-nous par courrier électronique pour plus d'informations sur ce projet.

Adresse de messagerie cecile.louvigne.hsj@ssss.gouv.qc.ca

[Accueil](#) | [Membres](#) | [Calendrier](#) | [Guides](#) | [Chapitres](#) | [Recherche](#) | [Discussions](#) | [Coordonnées](#)

Ce projet est réalisé par les membres du département de pharmacie - CHU mère-enfant Sainte-Justine - toute reproduction est interdite, en partie ou en totalité sans l'autorisation des auteurs - pour toute question ou problème concernant ce site Web, envoyez un courriel électronique à cecile.louvigne.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Intranet local

3.6.4. Soumission du projet aux Éditions CHU Sainte-Justine

Le 28 septembre 2005, une rencontre a eu lieu avec le responsable des Éditions CHU Ste-Justine, Monsieur Luc Bégin, et sa collègue Madame Marise Labrecque, afin de leur présenter le projet.

Le choix de la maison d'édition s'est porté vers les Éditions CHU Sainte-Justine en raison de leur présence au CHU Ste-Justine, du coût plus faible que les autres maisons d'édition et des services offerts tels que la révision linguistique. Le projet a été soumis au comité des Éditions Sainte-Justine et accepté le 6 décembre 2005.

3.7. Octobre 2005 – octobre 2006

Le tableau III présente la répartition des auteurs et des réviseurs scientifiques selon leur profession.

3.7.1. Auteurs

Seize auteurs, soit plus de la moitié, ont eu une expérience au sein du centre IMAGE. D'autres sont des collègues de Madame Ema Ferreira, à l'Université ou dans le service d'obstétrique-gynécologie, ou encore des personnes recommandées par des collègues. La conseillère à *Motherisk* a été rencontrée par Mesdames Ema Ferreira et Brigitte Martin lors d'un congrès de tératologie en 2005 (OTIS).

Tous les étudiants ont écrit en collaboration avec un pharmacien ou un médecin.

3.7.2. Réviseurs scientifiques

Chaque chapitre a été révisé scientifiquement par au moins un professionnel de la santé.

La plupart des réviseurs ont été recrutés facilement par téléphone ou courriel à partir du mois de décembre 2005 et au fil de la rédaction des chapitres, grâce aux nombreuses personnes avec lesquelles collaborent les pharmaciennes de la Chaire, notamment les obstétriciens-gynécologues et médecins internistes du CHU Sainte-Justine et des pharmaciens de l'Université de Montréal.

Tableau III : Répartition des auteurs et réviseurs scientifiques en fonction de leur profession

Profession	Auteur	Réviseur scientifique
PHARMACIEN :	15	9
- Hospitalier	12	5
CHU Ste-Justine	9	3
Professeur Université de Montréal	4	1
- Communautaire (équivalent des pharmaciens d'officine en France)	1	3
- Diplôme français (assistant de recherche dans le département de pharmacie du CHU Ste-Justine)	2	1
MÉDECIN :	4	21
- Interniste	3	7
- Obstétricien-gynécologue (dont 2 généticiens)	0	6
- Psychiatre	1	0
- Généraliste	0	2
- Pédiatre toxicologue	0	1
- Dermatologue	0	1
- Hématologue	0	1
- Neurologue	0	1
- Anesthésiste	0	1
- Rhumatologue	0	1
ÉTUDIANT :	9	0
- 1ère année de pharmacie	1	0
- 3è année de pharmacie	2	0
- 4è année de pharmacie	1	0
- résident en pharmacie	3	0
- interne en pharmacie (France)	3	0
DIETETICIENNE	0	1
CONSEILLÈRE à <i>Motherisk</i> (médecin étranger)	1	0
AVOCAT	0	1
TOTAL	29	32
Total différent de la somme car cinq auteurs ont aussi révisé des chapitres	56	

3.7.3. Maison d'édition

Les Éditions CHU Sainte-Justine se sont chargées de la révision linguistique. La maison d'édition est basée au CHU Sainte-Justine, ce qui facilite la communication.

3.7.4. Communication avec les différents participants

La communication avec les auteurs et réviseurs s'est faite par rencontres, en particulier pour les personnes du CHU Sainte-Justine, par téléphone et principalement par courriel.

En outre, l'intégration au sein de l'équipe mère-enfant a permis un travail rapproché avec l'ensemble de l'équipe.

3.7.5. Circuit des chapitres

3.7.5.1. Rédaction

L'auteur avait plusieurs documents à sa disposition pour l'aider à rédiger le chapitre : le guide de rédaction et le gabarit de chapitre (annexes 12, 13, 16) pour les chapitres de la deuxième partie ou de la section « Substances récréatives ». Pour la première partie, hormis la section « Substances récréatives », chaque auteur était libre de choisir le plan de son chapitre, étant donné qu'il s'agissait d'informations générales sur des sujets très différents (connaissances de bases, nutrition, etc). Il a également pu poser des questions au fur et à mesure de la rédaction en passant à la pharmacie, par téléphone ou par courriel suivant son lieu d'exercice. Les étudiants ont été rencontrés au fur et à mesure de la rédaction.

Une fois que l'auteur terminait un chapitre ou lorsqu'il le souhaitait, une première lecture était réalisée par le coordinateur du projet puis par Madame Ema Ferreira afin de vérifier l'adéquation avec le guide de rédaction notamment. Suivant les modifications à faire, le chapitre était envoyé au réviseur ou retourné à l'auteur. La durée entre le premier envoi et la soumission au réviseur a été très variable, de quelques jours à plusieurs mois, suivant les modifications ou précisions demandées à l'auteur.

La lecture de différents chapitres a également permis d'apporter des précisions au guide de rédaction et une deuxième version du gabarit a été envoyée en janvier 2006.

3.7.5.2. Références bibliographiques

L'utilisation du logiciel de gestion des références bibliographiques *EndNote 9.0.1* (1988-2005 Thomson®) a été fortement conseillée, et des courtes séances de formation ont été données. Le logiciel a été installé sur tous les postes de l'équipe mère-enfant et il était

également possible de le télécharger sur le site de la bibliothèque de l'Université de Montréal.

Les références disponibles au centre IMAGE ont été transmises à certains auteurs n'y ayant pas accès.

Chaque auteur a transmis l'intégralité des articles nécessaires à la rédaction de son chapitre, puis ceux-ci ont été mis à disposition de chaque réviseur. De plus, les références du centre IMAGE ont aussi été complétées.

3.7.5.3. Révision scientifique

La révision scientifique a été effectuée au fur et à mesure de l'envoi des chapitres. Les articles sous forme intégrale ayant servi à la rédaction du chapitre ont été mis à la disposition ou envoyés au réviseur. Les envois se sont faits par courriel pour les documents électroniques et par courrier pour les autres.

En théorie, un délai de deux semaines était prévu pour la révision de chaque chapitre, et les dates convenues en fonction des disponibilités du réviseur. En pratique des délais supplémentaires ont été octroyés, allant jusqu'à plusieurs mois...

Il était fortement conseillé au réviseur d'utiliser les fonctions « Suivi des modifications » et « Commentaires » du logiciel *Word* et de retourner ainsi le chapitre révisé par courriel avec ses commentaires.

Après révision, les commentaires étaient lus puis transmis à l'auteur. Un seul chapitre a entraîné un conflit entre l'auteur et le réviseur. Après plusieurs mois de discussion et de travail, les deux personnes ont finalement été co-auteurs. Le chapitre a été révisé par une tierce personne puis par Madame Ema Ferreira et la coordinatrice du projet.

3.7.5.4. Mise à l'épreuve

Les chapitres étaient disponibles à toutes les étapes du circuit pour les pharmaciens de la pharmacie CHU Sainte-Justine par le biais du site web interne.

Ainsi, les pharmaciennes du centre IMAGE ont pu consulter certains chapitres pour répondre à des appels, ce qui a permis d'apporter des précisions, des corrections et des données supplémentaires aux chapitres avant leur publication.

3.7.5.5. Maison d'édition

Quatre rencontres ont eu lieu entre octobre 2005 et octobre 2006.

Le chapitre sur les dysthyroïdies a été envoyé aux Éditions Sainte-Justine au mois de mai afin de détecter des problèmes éventuels dans la mise en page, en raison de la présence de nombreux tableaux notamment. Aucun problème n'a été décelé par l'infographiste.

3.7.5.6. Droits de reproduction

Une autorisation de reproduction a été demandée pour la reproduction de figures, de photos et de tableaux. Les autorisations ont été demandées et obtenues par courrier ou courriel.

La revue *Québec pharmacie* a été informée de la rédaction de cet ouvrage, étant donné une similitude possible avec les articles les plus récents de la chronique « De la mère au nourrisson », écrits parfois par les mêmes personnes.

3.7.5.7. Échéancier

La rédaction des chapitres a débuté au mois d'octobre 2005.

L'échéancier initial pour la rédaction s'échelonnait de janvier à mars et devait prendre fin le 29 mars 2006. Chaque auteur a choisi parmi trois dates entre janvier et mars pour la remise d'une première version des chapitres. Cependant le délai a été plus long que prévu, notamment en raison de la pénurie de pharmaciens, d'aléas et de retards inhérents à ce genre de projet. En outre les pharmaciennes de l'équipe mère-enfant ont écrit quatre chapitres chacune en moyenne.

Une première version de plusieurs chapitres a été remise début décembre 2005.

3.7.5.8. Titre

Au mois de novembre 2005, un jeu-concours a été lancé parmi les différents collaborateurs du livre et le personnel de la pharmacie afin de donner un titre au livre. Le prix a été attribué le 3 décembre 2005 à un pharmacien du département, Monsieur Denis Lebel, pour le titre « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique ».

3.7.5.9. Illustrations

Madame Marie-Paule Prot, professeur de dessin et mère d'une pharmacienne française assistante de recherche au CHU Ste-Justine, a illustré le livre en avril 2005. Elle a ainsi agrémenté chaque chapitre d'un petit dessin humoristique et réalisé la couverture du livre.

3.7.5.10. Budget

Il n'y a pas eu d'apport financier autre que celui du département de pharmacie. Aucun auteur n'a reçu de rémunération pour la rédaction de son chapitre, qui s'est en outre déroulée en dehors de ses heures de travail.

Une rémunération de 100 dollars a été versée à chaque réviseur à partir du budget de fonctionnement de la pharmacie.

3.7.5.11. Feuille publicitaire

Les informations à diffuser ont été sélectionnées puis un feuillet publicitaire (annexe 17) a été réalisé par les Éditions CHU Ste-Justine. Madame Ema Ferreira a distribué les premiers feuillets en juin 2006 à Paris lors des Journées du Réseau mère-enfant de la Francophonie.

3.8. Bilan au 26 octobre 2006

3.8.1. État des lieux

- Nombre de chapitres terminés : 17
- Nombre de chapitres révisés mais pas encore terminés : 2
- Nombre de chapitres en cours de révision : 7
- Nombre de chapitres en cours de rédaction : 7
- Nombre de chapitres non débutés : 3

3.8.2. Points forts et faibles

Le tableau IV présente les avantages et les inconvénients de l'ouvrage.

Tableau IV - Avantages et inconvénients du livre « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique » d'Ema Ferreira et coll.

Points forts	Points faibles
<ul style="list-style-type: none"> - Écrit en français (pour la francophonie) - Approche par pathologie - Données d'innocuité facilement compréhensibles par tous les professionnels de la santé - Explications des notions de base - Information facile à trouver (nombreux tableaux) - Peut répondre à différentes situations : désir de grossesse, grossesse exposée ou non, allaitement - Rédigé par une équipe multidisciplinaire - Révision scientifique de tous les chapitres (complémentarité médecins-pharmaciens) - Guide pratique 	<ul style="list-style-type: none"> - Écrit en français (pour le reste du monde) - Première édition - Livre : délai entre rédaction et publication des chapitres ; difficulté de publier des données à jour - Surtout adapté au Québec car les médicaments commercialisés dans les autres pays francophones ne sont pas tous identiques et certaines pratiques sont différentes

- Facile à transporter - Complémentaire des ouvrages existants	
---	--

3.9. Perspectives

L'avenir réside probablement dans le livre électronique qui pourrait permettre la présentation des informations mises à jour. Le site web du centre IMAGE semble être le support idéal pour accéder à ces informations avec un accès sécurisé par exemple. Maintenant que la structure du livre a été créée, la mise à jour des données est essentielle afin de continuer à répondre à la mission d'information de la Chaire pharmaceutique « Médicaments, grossesse et allaitement » Famille Louis-Boivin dans un domaine si controversé et mouvant.

3.10. Epilogue

Monsieur Briggs a écrit la préface de l'ouvrage en janvier 2007.

Au mois de mai 2007, quatre chapitres n'étaient pas encore terminés.

Après avoir réalisé des essais de mise en page avec les illustrations, les services des Éditions CHU Sainte-Justine s'occupent de la mise en page et de la révision linguistique de cinq chapitres par semaine depuis le 15 avril 2007 et devraient avoir terminé au mois de juin. Après les ultimes corrections, la réalisation de l'index, et l'impression, le lancement de l'ouvrage est prévu au mois d'octobre 2007.

III. PERSPECTIVES AU CHU DE NANTES

Mon expérience québécoise au sein de l'équipe mère-enfant de la pharmacie du CHU Sainte-Justine a été très enrichissante, tant au niveau professionnel qu'humain. A travers la participation à la coordination d'un nouvel ouvrage thérapeutique, j'ai pu approfondir mes connaissances sur la sécurité d'emploi des médicaments durant la grossesse et l'allaitement et découvrir les structures mises en place pour répondre au besoin d'information des professionnels de la santé au Québec.

Le service de pharmacologie clinique du CHU de Nantes, dirigé par Mme le Professeur Jolliet, est composé d'un CRPV, d'un CEIP, d'un laboratoire de pharmacologie-toxicologie et d'une unité de recherche clinique. Il est situé sur le plateau technique qui communique avec l'Hôtel-Dieu et l'Hôpital Mère-Enfant.

L'Hôpital Mère-Enfant est l'un des sept établissements du CHU de Nantes et compte 371 lits destinés aux soins de l'enfant et de la femme⁽⁶⁵⁾. Les obstétriciens-gynécologues font appel au CRPV de Nantes en cas de question sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Toutefois, la majorité des questions posées au CRPV ou au CEIP proviennent des professionnels de santé exerçant en ville. Les questions concernant l'allaitement sont moins fréquentes qu'au Québec, en raison notamment du congé de maternité qui est plus court en France.

Que ce soit au Québec ou en France, les professionnels de la santé sont confrontés quotidiennement à des femmes qui ont pris des médicaments sans savoir qu'elles sont enceintes ou qui souffrent de pathologies chroniques devant être traitées. Bien souvent, peu de données sont disponibles dans la documentation scientifique, notamment en raison des difficultés éthiques de réaliser des études avec une méthodologie correcte chez ces patientes. Au fur et à mesure, les données évoluent et les stratégies thérapeutiques changent. Face à ces situations il est essentiel que les professionnels de la santé aient accès à une information fiable et mise à jour, afin de ne pas inquiéter et faire culpabiliser inutilement des patientes, ni d'omettre une surveillance et une décision thérapeutique adaptées à la situation.

Le réseau français a la chance de disposer d'un centre de référence national couplé à des centres régionaux localisés dans des CHU, structures privilégiées pour établir des liens de proximité. Ainsi, à Nantes, la proximité du laboratoire de pharmacologie clinique et de l'Hôpital Mère-Enfant devrait permettre de resserrer les liens avec les professionnels des services de gynécologie-obstétrique et de néonatalogie afin de répondre au mieux à leurs besoins d'information en terme d'utilisation des médicaments pendant la grossesse ou l'allaitement, et de favoriser le recueil de données nécessaires à l'évolution des

connaissances. La mise en place d'études observationnelles en collaboration avec ces professionnels permettra d'avancer dans les pratiques et de développer la recherche clinique dans ce domaine.

Nous souhaitons créer une structure régionale de référence ayant pour objectif de mieux encadrer les pratiques et d'améliorer le bon usage du médicament chez la femme enceinte ou qui allaite. La prise de médicament chez une femme enceinte ou qui allaite est souvent empreinte d'inquiétude, due en partie à des tragédies comme celles du thalidomide et à un manque d'information. Mon objectif à l'issue de ma thèse est de participer à la création d'une structure qui permettra de mettre à disposition des professionnels de santé correspondants les référentiels *ad hoc* et mis à jour au sein d'une plate-forme collaborative pharmaco-clinique entre l'Institut de Biologie de Nantes et l'Hôpital Mère-Enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine. [Réf. du 12 avril 2007]; Disponible sur Web : www.chu-sainte-justine.org/
2. COMBES C. Le pharmacien hospitalier dans la recherche clinique : comparaison France-Québec. Th D : Pharmacie [Mémoire de DES de pharmacie hospitalière et des collectivités] : Nantes : 2004.
3. PROT S. Expérience de la pharmacie hospitalière au Québec - Applications à l'exercice français. Th D : Pharmacie [Mémoire de DES de pharmacie hospitalière et des collectivités] : Paris XI : 2004.
4. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : <http://www.lecrat.org/>
5. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Groupe de travail Reproduction, Grossesse et Allaitement. 28 septembre 2006 [Réf. du 14 avril 2007]; Disponible sur Web : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/grossess/indgrmed.htm>
6. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance (arrêté du 28 avril 2005). 2005 [Réf. du 14 avril 2007]; Disponible sur Web : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/5010.pdf>
7. Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Unité de renseignements "Médicaments, grossesse et allaitement". [Réf. du 14 avril 2007]; Disponible sur Web : <http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique447>
8. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Le réseau des CEIP. Octobre 2004 [Réf. du 14 avril 2007]; Disponible sur Web : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/pharma/ceip.pdf>
9. PARÉ A. Les chaires universitaires, l'expression d'un partenariat gagnant. Québec pharmacie. 1996;43(5):425-7.
10. ROY G. Lise et la réalisation d'un rêve. Québec Pharmacie. 2002 Mars;49(3):172-4.
11. MARIE M-N. Une nouvelle chaire à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. L'Actualité Pharmaceutique. 1995;Novembre:2.
12. MAILHOT C. Communication personnelle. Montreal; 2006.
13. Duchesnay. [Réf. du 12 juin 2006]; Disponible sur Web : <http://www.duchesnay.com/francais/index.html>
14. LEGAULT M. Réticent à prescrire? Lisez ce qui suit. L'omnipraticien. 1997;5(9):8.
15. Prodoc . [Réf. du 12 juin 2006]; Disponible sur Web : <http://www.prodoc.gc.ca/>
16. GAUTHIER L. Communication personnelle. Montréal; 2006.
17. KOREN G. Maternal-fetal toxicology-A clinician's guide. 3è éd. New York:Marcel Dekker, Inc; 2001. p. 758; 63.


18. Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin "Médicaments, grossesse et allaitement". Rapport annuel 1999-2000; 2000.
19. DUCLOS P. Le centre IMAGE atteindra bientôt sa vitesse de croisière. L'Actualité Pharmaceutique. 1997 Novembre:14.
20. Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin "Médicaments, grossesse et allaitement". Rapport annuel 2004-2005; 2006.
21. Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin "Médicaments, grossesse et allaitement". Rapport annuel 2003-2004; 2004.
22. MARTIN B. Statistiques du centre IMAGE pour l'exercice financier 2005-2006 en vue du rapport annuel. Septembre 2006.
23. FORTIN G. Évaluation de la qualité des réponses au centre IMAGE. Manuscrit présenté à la Faculté de Pharmacie, Université de Montréal en vue de l'obtention du grade Maîtrise ès Science Pratique Pharmaceutique. 1998 Novembre; Centre Hospitalier Sainte-Justine.
24. Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin "Médicaments, grossesse et allaitement". Rapport annuel 2002-2003; 2003.
25. Chaire Pharmaceutique Famille Louis-Boivin "Médicaments, grossesse et allaitement". Rapport annuel 2001-2002; 2002.
26. Société Française de Pharmacie Clinique. Motion sur les «soins pharmaceutiques». 3 février 2007 [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : <http://www.adiph.org/sfpc/presentation.html>
27. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide des soins et services pharmaceutiques en centre hospitalier. 1994. p. 9.
28. COLLIN J, BÉLIVEAU D. La pharmacie clinique : de la théorie à la pratique. Histoire de la pharmacie au Québec; 1995. p. 293-318.
29. Assemblée nationale. Loi sur la pharmacie. Loi 90. [Réf. du 27 février 2007]; Disponible sur Web : http://www.opq.org/fr/loi_reglements/default.htm
30. BRIGGS G, et al. Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. 1ère éd. Baltimore: Williams&Wilkins; 1983.
31. BRIGGS G, FREEMAN R, SUMNER J. Drugs in pregnancy and lactation. 7è éd. Philadelphia: Lippincott&Williams; 2005.
32. MORIN C, FERREIRA E, BROCHET M-S. Descriptif de stage - Obstétrique-gynécologie. Intranet pharmacie CHU Sainte-Justine. 2002.
33. LEBEL D. Niveau de pratique - Obstétrique-gynécologie. Intranet pharmacie CHU Sainte-Justine. 2002.
34. Commissariat aux langues officielles. Le français, une langue résolument officielle. [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : http://www.ocolclo.gc.ca/archives/op_ap/facts_faits/fr_canada_f.htm

35. Commissariat aux langues officielles. Le bilinguisme au Canada. Faits saillants sur les langues officielles. 2005 [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : http://www.ocolclo.gc.ca/archives/facts_faits/facts_faits_09_2005_f.htm
36. Office québécois de la langue française. Le grand dictionnaire. 2007 [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : http://w3.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp
37. Agence bibliographique de l'enseignement supérieur. Système universitaire de documentation (SUDOC). [Réf. du 25 février 2007]; Disponible sur Web : <http://www.sudoc.abes.fr/>
38. Manchester Computing University of Manchester. COPAC. 10 septembre 2006 [Réf. du 12 septembre 2006]; Disponible sur Web : <http://copac.ac.uk/>
39. Bibliothèque de l'université de Montréal. Catalogue ATRIUM. [Réf. du 12 septembre 2006]; Disponible sur Web : <http://www.bib.umontreal.ca/db/catalogues.htm>
40. BERRÉBI A, DAMASE-MICHEL C, ÉLÉFANT É. Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement. 1^{ère} éd. Rueil-Malmaison: Doin éditeurs; 2003.
41. COUSTAN D, MOCHIZUKI T. Handbook for prescribing medications during pregnancy. 3^e éd. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1998.
42. DELALOYE J, ROUSSO P, BUCLIN T, et al. Médicaments, grossesse et lactation. 3^e éd. Genève: Médecine et hygiène; 2006.
43. FRIEDMAN J, POLIFKA J. The effects of drugs on the fetus and nursing infant - A handbook for health care professionals. 1^{ère} éd. Baltimore:The Johns Hopkins University Press; 1996.
44. FRIEDMAN J, POLIFKA J. Teratogenic effects of drugs - A resource for clinicians (Teris). 2^e éd. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2000.
45. GILSTRAP L, LITTLE L. Drugs and pregnancy. 2^e éd. New-York:Chapman & Hall, International Thompson Publishing Thomson science; 1998.
46. KOREN G. Maternal-fetal toxicology-A clinician's guide. 3^e éd. New-York:Marcel Dekker; 2001.
47. LEE A, INCH S, FINNIGAN D. Therapeutics in pregnancy and lactation. 1^{ère} éd. Abingdon: Radcliffe Medical Press; 2000.
48. PONS J, PERROUSE-MENTHONNEX K. Soigner la femme enceinte. 1^{ère} éd. Paris: Masson; 2005.
49. RUBIN P. Prescribing in pregnancy. 3^e éd. London: BMJ Books; 2000.
50. SCHAEFER C. Drugs during pregnancy and lactation : handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. 1^{ère} éd. Amsterdam ; London ; Paris: Elsevier; 2001.
51. SCHARDEIN J. Chemically induced birth defects. 3^e éd. New York: Marcel Dekker; 2000.

52. SHEPARD T. Catalog of teratogenic agents. 11^è éd: The Johns Hopkins University Press; 2004.
53. WEINER C, BUHIMSCHI C. Drugs for pregnant and lactating women. 1^{ère} éd. New York: Churchill Livingstone; 2004.
54. YANKOWITZ J, NIEBYL J. Drug therapy in pregnancy. 3^è éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
55. Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. 2006 [Réf. du 14 avril 2007]; Disponible sur Web : <http://www.chu-nantes.fr/02-SiteWeb/02A-PlanSite/02A-PlanCadres.htm>

ANNEXES

Annexe 1 : Feuille de recueil d'information (femme enceinte)



Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse
Réservé aux professionnels de la santé
(514) 345-2333
Chaire pharmaceutique famille Louis-Roivin

Pharmacien(ne) : _____
 Pharmacie : _____
 Téléphone : _____
 Fax : _____
 Date : _____

**Renseignements nécessaires
pour votre démarche
auprès d'une femme enceinte**

Données démographiques
 Initiales de la patiente ou son nom : _____
 Date de naissance (AA/MM/JJ) : _____ Âge Ans

Histoire obstétricale
 Date des dernières menstruations (AA/MM/JJ) : _____ Durée du cycle menstruel habituel jours
 Stade de la grossesse : _____ semaines _____ mois _____ trimestre
 Date prévue d'accouchement (AA/MM/JJ) : _____
 Nombre de grossesses Nombre d'enfants
 Nombre d'avortements (spontanés ou thérapeutiques)
 Vos enfants sont-ils en santé ? Oui Non Sinon, raison : _____
 Avez-vous eu une échographie ? Oui Non
 Autres tests de dépistage : _____
 Résultats : _____

Histoire médicale
 Problèmes de santé actuels ou antérieurs ? _____


Histoire médicamenteuse

Médicaments	Posologie et voie d'administration	Indication	Traitement en cours

Prenez-vous des multivitamines ? Oui Non Avec acide folique ? Oui Non

Autres facteurs de risque (tabac, alcool, drogues)
 En moyenne, je consomme un total de : _____
 _____ cigarettes par jour
 _____ café, thé ou cola par jour
 _____ verres de vin, bières ou autres alcools par semaine
 _____ cocaïne/crack, _____ cannabis
 autres : _____

Annexe 2 : Feuille de recueil d'information (femme qui allaite)



Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse
 Réservé aux professionnels de la santé
 (514) 345-2333
 Chaire pharmaceutique famille-Louis-Boivin

Pharmacien(ne) : _____
 Pharmacie : _____
 Téléphone : _____
 Fax : _____
 Date : _____

**Renseignements nécessaires
pour votre démarche
auprès d'une femme qui allaite**

Données démographiques

Date de naissance de l'enfant (AA/MM/JJ) _____ Âge _____ jour _____ mois
 Naissance à terme (≥ 37 semaines) ou prématurée ? Nombre de semaines
 Poids à la naissance kg lbs

Profil d'allaitement

Allaitement exclusif ? Allaitement mixte ?
 Nombre de tétées par jour ?
 Prise d'aliments solides : Oui Non Nombre de fois par jour

Histoire médicale de l'enfant

En santé ? Oui Non Sinon, raison : _____
 Reçoit-il des médicaments ? Oui Non Si oui, lesquels ? _____

Histoire médicamenteuse de la mère

Médicaments	Posologie et voie d'administration	Indication	Traitement en cours

Autres facteurs de risque de la mère (tabac, alcool, drogues)

En moyenne, je consomme un total de : _____ cigarettes par jour
 _____ café, thé ou cola par jour
 _____ verres de vin, bières ou autres alcools par semaine
 _____ cocaïne/crack, _____ cannabis
 autres : _____

Annexe 3 : Plan du cours de «soins pharmaceutiques» mère-enfant

BACCALAURÉAT EN PHARMACIE

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

(1) HORAIRE DES COURS

DATE(S)	SUJETS	PROFESSEUR
06/09/29	Introduction du cours Période prénatale - Contraception - Interruption volontaire de grossesse (IVG) - Infertilité - Diagnostic prénatal Connaissances de base (principes de tératologie) Atelier	E. Ferreira C. Morin J. Kahwati
06/10/20	Connaissances de base (principes d'épidémiologie et critique de la documentation scientifique) Médicaments de vente libre - Malaises courants - Produits naturels Médecine obstétrique - Nausées et vomissements Atelier	B. Martin A. Précourt E. Ferreira
06/11/03	Désordres psychiatriques - Anxiété - Dépression - Trouble bipolaire Épilepsie (discussion du cas) Médecine obstétrique - Diabète - Hypertension artérielle - Thromboembolie	B. Martin M. St-André E. Ferreira M.-S. Brochet C. Morin
06/11/17	Maladies infectieuses - Infections urinaires - ITS - Infections vaginales - Infections virales	M.-S. Brochet E. Ferreira C. Morin

	<ul style="list-style-type: none"> - VIH - Streptocoque du groupe B - Endométrite <p>L'accouchement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Travail pré-terme - Déclenchement du travail - Analgésie - Hémorragie post-partum <p>Poser une colle au prof</p>	E. Ferreira/C. Morin
06/12/01	<p>Médicaments et allaitement</p> <p>Démonstration de tire-laits et conseils pratiques</p> <p>Bébés prématurés</p>	<p>I. Roblin</p> <p>K. Athanasoulis</p> <p>J. Malo</p>

(2) DESCRIPTION

«soins pharmaceutiques» durant la grossesse, le post-partum, l'allaitement et chez le nouveau-né. Discussion des problèmes reliés à la pharmacothérapie (PRP). Ateliers de cas de pratique communautaire. Élaboration de plan de soins. Élaboration d'un journal de bord et participation aux discussions et activités proposées sur WebCT.

(3) OBJECTIFS GENERAUX

1. Fournir au pharmacien les connaissances de base lui permettant d'analyser et de justifier les plans de soins de ses patientes et leur nouveau-né.
2. Analyser de façon critique la pharmacothérapie des clientèles visées en tenant compte de la philosophie des «soins pharmaceutiques», des sources de référence et des données disponibles en pratique communautaire.
3. Utiliser les connaissances acquises de façon appropriée afin d'intervenir efficacement auprès des patientes et du prescripteur.
4. Justifier le plan de soins élaboré pour une patiente donnée ou son nourrisson en tenant compte des contextes clinique, social et économique pour l'atteinte d'une pharmacothérapie optimale.

(4) OBJECTIFS SPECIFIQUES

1. Rendre le pharmacien apte à recueillir l'information pertinente lui permettant de fournir des «soins pharmaceutiques» chez les clientèles visées
2. Décrire et discuter des différentes options pharmacothérapeutiques pour une patiente traitée en milieu communautaire lors du planning familial, de la grossesse, de la période post-partum, de l'allaitement et pour un nouveau-né prématuré.
3. Déterminer les PRP chez une patiente donnée ou son nourrisson selon la connaissance de la maladie ou du problème et les renseignements pertinents obtenus lors de l'entrevue avec cette personne.

4. Élaborer un plan de soins spécifique selon les contextes clinique, social et économique en vue d'une pharmacothérapie optimale.
5. Communiquer efficacement verbalement et/ou par écrit le plan de soins élaboré au patient et s'il y a lieu, au prescripteur ou tout autre professionnel de la santé impliqué dans les soins de la patiente lors du transfert du milieu communautaire à un autre milieu communautaire ou au milieu hospitalier, ou vice-versa.
6. Évaluer les résultats du plan de soins via un monitoring approprié en vue d'optimiser la pharmacothérapie pour chaque patiente ou son nourrisson

(5) Évaluation :

L'évaluation se fera principalement par la remise de 5 plans de soins détaillés ou travaux que l'étudiant aura rédigé pour des patientes rencontrées dans sa pratique. De plus, un quiz sur les lectures pré-révisées et les cours aura lieu à la fin de chaque journée de cours. La présence au cours, la participation aux discussions en classe et sur WebCT, ainsi qu'un résumé d'une activité de rayonnement seront également notés.

Les points seront répartis comme suit :

Description du travail	Pondération	Date de remise
1. remise de 5 plans de soins détaillés/travaux <ul style="list-style-type: none"> • Plan de soins – contraception • Demande d'info • Plan de soins - médecine obstétrique • Opinion pharmaceutique • Travail final 	10 10 10 10 20	20 octobre 2006 3 novembre 2006 17 novembre 2006 1 ^{er} décembre 2006 1 ^{er} décembre 2006
2. quiz	25 (5 points par quiz)	À la fin de chaque cours
3. présence et participation en classe et sur WebCT + résumé d'une activité de rayonnement	15	Remise d'une activité de journal de bord le 17 novembre 2006

(6) METHODES PEDAGOGIQUES

Chacun des **cinq** cours comprendra 6 heures de cours théoriques, 4 heures de lectures préalables aux cours théoriques et préparation de cas, des travaux pratiques en atelier et en milieu pratique, ainsi que la participation aux activités suggérées sur WebCT.

Dans le cours PHM-6501, plusieurs méthodes pédagogiques sont utilisées*. Les cas de malades seront présentés en classe et d'autres seront tirés de la pratique de chaque étudiant. Chaque étudiant devra identifier, prévenir et résoudre les problèmes pharmacothérapeutiques du patient présenté à l'aide des références suggérées.

* méthodes pédagogiques utilisées :

Cours magistral:

Un exposé consacré à la transmission verbale d'information. Le cours magistral peut inclure divers types de démonstrations, de même que l'usage de moyens audiovisuels. Les étudiants ont habituellement la possibilité de poser des questions.

Étude de cas de Harvard:

Elle consiste à faire étudier par un groupe des situations-problèmes concrètes, présentées avec leurs détails réels et à provoquer, à partir de chaque analyse de cas, une prise de conscience exacte et ajustée de la situation, puis une recherche de solutions efficaces.

Jeu de rôle :

Il s'agit d'une forme de simulation dans laquelle les étudiants sont les acteurs. Ils improvisent à partir de directives générales puis évaluent leur performance et font le bilan des acquis. L'exploration active d'une situation inconnue leur permet de développer des habiletés de communication ou d'interaction sociale. Ils développent également l'habitude et l'aptitude à l'auto-évaluation.

Discussion sans animateur :

Une discussion en groupe sur un sujet imposé. Il peut s'agir d'une question problématique ou controversée. Le professeur peut fournir des directives pour orienter la discussion, mais son déroulement demeure la responsabilité des étudiants. Une méthode surtout utile pour permettre aux étudiants de fixer, d'approfondir et de mieux intégrer leurs apprentissages.

Buzz session:

Une façon de fractionner momentanément les grands groupes d'étudiants. Il s'agit d'une discussion-éclair entre quelques étudiants sur une question ou un problème précis, visant à recueillir les opinions, tout en permettant la détente par une variation de l'activité. Le professeur peut, par la même occasion, vérifier l'état de compréhension du sujet discuté.

Cas dramatisé :

Cette méthode est en tout point identique à la méthode des cas de Harvard à cette différence près, que le cas est présenté de façon dramatique : jeux d'acteurs, films, vidéos, etc.

Pigors:

Ici encore, nous avons affaire à une variante de la méthode des cas de Harvard. La différence principale réside dans le fait de ne pas fournir aux étudiants toutes les informations utiles à l'analyse du cas dès le départ. Ce n'est que sur demande que le professeur donnera aux étudiants des informations complémentaires. En plus d'apprendre à analyser et à résoudre des cas, les étudiants apprennent ainsi à faire la cueillette des données et faits pertinents.

7) RÈGLEMENT DISCIPLINAIRE SUR LE PLAGIAT OU LA FRAUDE CONCERNANT LES ETUDIANTS

(Extrait de l'Annuaire général, Tome 1, Études de premier cycle. Université de Montréal, p. XXVI)

« *Tout plagiat, copiage ou fraude, ou toute tentative de commettre ces actes, ou toute participation à ces actes, à l'occasion d'un examen ou d'un travail faisant l'objet d'une évaluation, d'un mémoire ou d'une thèse, constitue une infraction au sens du présent règlement et est passible de sanctions disciplinaires* ».

L'étudiant doit prendre connaissance de l'ensemble du règlement disciplinaire sur le plagiat ou la fraude.

(8) CONTENU DES LEÇONS

- Cours 1 :** «soins pharmaceutiques» lors du planning familial (contraception, interruption de grossesse, acide folique, infertilité). Diagnostic prénatal. Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et principes de tératologie.
- Cours 2 :** Connaissances de base sur les principes d'épidémiologie, les sources d'information, la critique de la documentation scientifique et le counselling. «soins pharmaceutiques» «en vente libre». «soins pharmaceutiques» en médecine obstétrique (nausées/vomissements).
- Cours 3 :** «soins pharmaceutiques» en médecine obstétrique (hypertension, diabète, thromboembolie, désordres psychiatriques, épilepsie)
- Cours 4 :** «soins pharmaceutiques» en médecine obstétrique (maladies infectieuses, VIH, l'accouchement)
- Cours 5 :** Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments durant l'allaitement. «soins pharmaceutiques» chez les prématurés.

(9) CAS CLINIQUES - PLANS DE SOINS

Les plans de soins seront rédigés à l'aide du plan de soins détaillé fourni à l'annexe 1.

(10) BIBLIOGRAPHIE

- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe JY. Drugs in pregnancy and lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. 7th ed. Philadelphie : Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal-fetal medicine : principles and practice. 5th. Montreal : WB Saunders Company, 2004.
- Koren G, ed. Maternal-fetal toxicology : a clinician's guide. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- Anderson PO, Knoben JE, Troutman WG, eds. Handbook of clinical drug data. 10th ed. New York : McGraw-Hill, 2002.
- Walbrandt Pigarelli DL, Kraus CK. Pregnancy and lactation : therapeutic considerations. Dans : DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. 5th ed. New York:McGraw-Hill. 2002:1413-29.
- Hatzopoulos FK. Obstetric drug therapy. In : Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, eds. Applied Therapeutics : the clinical use of drugs. 8th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : 46.1-46.37.
- Hardman JL. Contraception. In : Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ, eds. Applied Therapeutics : the clinical use of drugs. 8th ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2005 : 45.1-45.26.
- Recueil de lecture fourni au premier cours.

(11) PROFESSEURS RESPONSABLES DU COURS

Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

Professeure agrégée de clinique

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne

Département de pharmacie, CHU Ste-Justine

Téléphone (UdeM): (514) 343-6111 (poste 3214)

Téléphone (HSJ) : (514) 345-4931 (poste 6738)

Courriel : ema.ferreira@umontreal.ca

Heures de consultation pour le cours PHM-6501: **sur demande**

Coordonnatrice du cours

Caroline Morin, B. Pharm. , M.Sc.

Clinicienne associée

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacienne

Département de pharmacie, CHU Ste-Justine

Téléphone : (514) 345-4931 (poste 6290)

Courriel : caroline.morin.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Heures de consultation pour le cours PHM-6501: **sur demande**

Annexe 4 : Le petit guide de la grossesse



Annexe 5 : L'allaitement et les produits en vente libre



Annexe 6 : Feuillelet d'information destiné aux patients sur l'isotrétinoïne

OTIS Organization of Teratology Information Services

Traduction française pour le centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), avec la permission d'OTIS (www.OTISpregnancy.org)

L'Accutane (isotrétinoïne) et la grossesse

Les renseignements fournis ici vous aideront à déterminer si l'utilisation de l'Accutane durant la grossesse comporte des risques pour le fœtus. Toute femme enceinte court un risque de 3 à 5 pour cent de donner naissance à un bébé présentant une anomalie congénitale. **Les informations contenues dans ce bulletin ne doivent pas remplacer les avis et conseils donnés par les professionnels de la santé.**

Qu'est-ce que l'Accutane ?

L'Accutane est un médicament vendu sous ordonnance administré par voie orale qui sert à traiter l'acné nodulaire défigurante grave qui ne répond pas aux traitements classiques. L'Accutane est une forme de vitamine A synthétique. Sa dénomination commune est « isotrétinoïne ». Le brevet protégeant ce produit a expiré en 2002 ; les autres sociétés pharmaceutiques peuvent donc maintenant fabriquer et vendre l'isotrétinoïne sous différentes dénominations commerciales.

Est-ce que la prise de l'Accutane durant la grossesse peut causer des anomalies congénitales ?

OUI. Environ 25 à 35 % des bébés nés de femmes exposées à l'Accutane durant le premier trimestre de la grossesse présentent des anomalies congénitales. On compte parmi celles-ci des anomalies crâniofaciales (développement des oreilles, des yeux et du visage), des malformations cardiaques et des anomalies du système nerveux central (anomalies du cerveau). On observe parfois des anomalies du thymus et des membres.

Est-ce que la prise de l'Accutane peut avoir un effet sur le comportement et le développement de mon bébé ?

Certains enfants exposés à l'Accutane souffrent d'un retard mental, alors que d'autres présentent des difficultés d'apprentissage, entre autres des problèmes de durée d'attention, de coordination oculo-manuelle ainsi que des problèmes visuo-perceptifs et organisationnels. Bon nombre de ces anomalies échappent à l'observation au moment de la naissance, mais se manifestent plus tard durant l'enfance. Les effets à long terme de l'Accutane sur l'enfant sont encore inconnus.

Est-ce que l'exposition à l'Accutane entraîne un risque accru de fausse couche ou de mort infantile ?

OUI. À la suite de l'exposition à l'Accutane, le risque de fausse couche se trouve considérablement accru, atteignant éventuellement 50 %. De plus, l'enfant né avec des anomalies congénitales dont on sait qu'elles surviennent plus souvent à la suite de l'utilisation de l'Accutane durant la grossesse risque d'être exposé à des risques accrus de mort infantile.

Que doit faire la femme qui devient enceinte alors qu'elle prend de l'Accutane ?

Elle doit cesser de prendre ce médicament immédiatement et communiquer avec ses médecins (entre autres avec le médecin qui a prescrit le médicament ainsi qu'avec son gynécologue ou obstétricien)

afin de discuter des options qui s'offrent à elle. Le dépistage prénatal permet d'établir la présence d'éventuelles anomalies congénitales. Une échographie poussée pratiquée durant le deuxième trimestre de la grossesse aide à identifier les malformations majeures causées par l'exposition à l'Accutane. L'échographie permet de détecter de nombreuses anomalies congénitales, mais pas toutes celles qui seraient consécutives à l'exposition à l'Accutane.

Est-ce que l'Accutane peut rendre plus difficile le fait de devenir enceinte ?

On a signalé à quelques reprises chez les femmes traitées à l'isotrétinoïne des cas d'irrégularités menstruelles, irrégularités qui rendent souvent plus difficile le fait de devenir enceinte. On n'a cependant pas signalé de problèmes de fécondité attribuables à l'utilisation de l'Accutane. La femme qui tente de devenir enceinte ne devrait pas prendre de l'Accutane.

Combien de temps la femme qui désire devenir enceinte devrait-elle attendre après avoir arrêté le traitement par l'Accutane ? Combien de temps l'Accutane séjourne-t-il dans l'organisme ?

Le temps que met l'Accutane à disparaître du sang varie, parce que certaines femmes utilisent des doses plus élevées que d'autres et que certaines ne prennent pas le médicament tel qu'il est prescrit. La demi-vie moyenne (le temps que met l'organisme à éliminer la moitié du médicament) de l'Accutane est de 16 à 20 heures, mais certains produits de dégradation du médicament ont une demi-vie de 50 heures. L'isotrétinoïne n'est pas détectable dans le sang de la femme après 4 ou 5 jours suivant la dernière dose, et la majeure partie de ses sous-produits devraient avoir disparu de l'organisme dans les 10 jours suivant la dernière dose. Le fabricant du médicament recommande aux femmes de recourir **simultanément à deux** formes de contraception, en commençant un mois avant la prise prévue de l'Accutane et en maintenant les mesures contraceptives un mois après l'arrêt du traitement.

Une femme peut-elle envisager de prendre de l'Accutane en toute sécurité ?

OUI, si elle aborde la question à fond avec son médecin et si elle suit les lignes directrices suivantes :

1. La femme en âge de procréer doit s'en remettre **simultanément à deux** méthodes de contraception fiables. Ces mesures contraceptives doivent débuter un mois avant l'exécution de l'ordonnance de l'Accutane et se poursuivre un mois suivant l'arrêt du traitement.

2. La femme doit être informée des éventuelles défaillances des méthodes de contraception choisies.

3. Avant d'entreprendre le traitement par l'Accutane, la femme doit avoir subi deux tests de grossesse sanguins ou urinaires **négatifs**. Le second test doit être pratiqué durant les cinq premiers jours d'un cycle menstruel.

4. Le traitement par l'Accutane doit être instauré après le second test de grossesse négatif.

5. Seule une quantité d'Accutane suffisante pour un mois peut être prescrite à la fois. À chaque renouvellement de l'ordonnance, la femme et son médecin doivent se soumettre de nouveau aux lignes directrices.

Existe-t-il d'autres médicaments à base de vitamine A que les femmes devraient éviter de prendre avant ou durant la grossesse ?

OUI. Le Tegison (étrétinate) est un médicament administré par voie orale utilisé dans le traitement du psoriasis grave. Il ne doit **jamais** être pris par une femme en âge de procréer, car il est susceptible de provoquer des anomalies congénitales semblables à celles causées par l'Accutane, et ce, même

après des années après avoir arrêté le traitement. Le Retin-A (trétinoïne) et les gels à base d'isotrétinoïne sont des produits administrés par voie topique (appliqués sur la peau) qu'il convient d'utiliser avec prudence ou d'éviter durant la grossesse. Ils ne présentent cependant pas le même niveau de risque prénatal que l'Accutane.

Est-ce que je peux prendre de l'Accutane alors que j'allaité ?

Les effets de l'Accutane chez la mère allaitante n'ont pas encore été étudiés. On ne sait pas si l'Accutane peut passer dans le lait maternel mais, comme avec les autres médicaments, cela n'est pas exclu. D'ici à ce que davantage de données soient disponibles, les femmes allaitantes devraient s'abstenir de prendre de l'Accutane.

Juillet 2002. © OTIS. Reproduit avec la permission de l'auteur.

RÉFÉRENCES :

Adams, J. et Lammer, E. J. (1991) Relationship between dysmorphology and neuropsychological function in children

exposed to isotrétinoïne "in utero". Dans : T. Fujii et G. J. Boer (rédacteurs), *Functional Neuroteratology of Short Term Exposure to Drugs*, Teikyo University Press, Tokyo.

Anonyme : Isotretinoin — A newly recognized human teratogen. *MMWR*, vol. 33, p. 171-173, 1984.

Anonyme : Update on isotretinoin (Accutane) for acne. *Med Lett Drugs Ther*, vol. 25, p. 105-106, 1983
Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics: Retinoid therapy for severe dermatological disorders. *Pediatrics*, vol. 90, p. 119-120, 1992.

Dai WS, Hsu M-A, Itri LM: Safety of pregnancy after discontinuation of isotretinoin. *Arch Dermatol*, vol. 125, p. 362- 365, 1989.

Dai WS, LaBraico JM, Stern RS: Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy. *J Am Acad Dermatol*, vol. 26, p. 599-606, 1992.

DiGiovanna JJ, Zech LA, Ruddel ME, et coll.: Etretnate: Persistent serum levels of a potent teratogen. *Clin Res*, vol. 32, p. 579A, 1984.

Lammer, E. J., Hayes, E. M., Schunior, A. et Holmes, L. B. (1987). Risk for major malformation among human fetuses exposed to isotretinoin (13-cis-retinoic acid). *Teratology*, vol. 35, p. 68A.

Lammer, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. M., Agnish, S. O., Benke, P. J., Brown, J. T., Curry, C. J., Fernhoff, P. M., Grix, A. W., Loft, I. T., Richard, J. M. et Sun, S. C. (1985). Retinoic acid embryopathy. *New Engl. J. Medicine*, vol. 313, p. 837-841.

Lithgow DM, Politzzer WM: Vitamin A in treatment of menorrhagia. *S Afr Med J*, vol. 51, p. 191-193, 1977.

Mitchell AA: Oral retinoids. What should the prescriber know about their teratogenic hazards among women of child-bearing potential? *Drug Saf*, vol. 7(2), p. 79-85, 1992.

Recommendations for isotretinoin use in women of childbearing potential. *Teratology*, vol. 44, p. 1-6, 1991.

Roche, gélules Accutane® (isotrétinoïne). Informations complètes sur le produit, 2000.

Roche, Accutane® Pregnancy Prevention and Risk Management Program for Women, 2001.

Rosa FW: Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* 2:513, 1983.

Annexe 7 : Profil pharmacologique

Hôpital Sainte-Justine		Profil pharmacologique-médecins 2006-10-23 - 09:25	
4108	Âge: 29 ans	Poids (kg):	d#: 2227457 - 2006010151
All: aucune allergie connue			
Int:			
Taille (cm):	SC (m ²): 0.00	Cl. créat (mL/min):	
<hr/>			
aluminium + magnésium (hydroxyde) so	J39		Ord: #012 PO
30 ml par la bouche au besoin \prn 20 minutes à 1 heure après les repas. Espacer de 2 heures de la prise d'autre(s) médicament(s) p.o Agiter bien. Almigel équivaut à maalox. Aspect: blanc, foncé, opaque. Dose péd.: Dose adulte:			
calcium (carbonate de) 500 mg co cro	J13		Ord: #030 PO
500 mg = 1 comprimé(s) par la bouche 2 fois par jour \0800-1700 Prendre avec repas. Comprimé à croquer. N.B. 1 comprimé contient 500mg de calcium élément et 1250 mg de calcium carbonate. Dose péd.: Dose adulte:			
cholecalciferol (vitamine D3) 400 ui caps	J14		Ord: #028 PO
400 ui = 1 capsule(s) par la bouche 1 fois par jour \0800 Dose péd.: Dose adulte:			
docsate de sodium 100 mg caps	J8	mg/j	Ord: #031 PO
300 mg = 3 capsula(s) par la bouche 2 fois par jour \0800-2000 Boire beaucoup si pas de restriction. Dose péd.: 5-10 mg/kg/j Dose adulte: 50-400 mg/j			
doxylamine 10 mg + pyridoxine 10 mg co la	J34		Ord: #021 PO
10 mg = 1 comprimé(s) par la bouche une fois par jour au coucher \2200 prendre à jeun ou avec nourriture. ne pas croquer, ni écraser. Dose péd.: Dose adulte:			
glycerine 2.6 g supp (adulte)	J26		Ord: #025 IR
1 supp. intra-rectal 1 fois par jour si besoin \prn Dose péd.: Dose adulte:			
insuline humaine isophan 100ui/ml 10ml fio inj(hu)	J32	ui/j	Ord: #024 SC
donner en injection sous-cutané selon ordonnance \#### agiter doucement. REFRIGERER jusqu'à l'ouverture Aspect: blanc, trouble Dose péd.: 0.5-1 ui/kg/j Dose adulte: 25-132 ui/j			
insuline lispro 100 ui/ml 10 ml fio inj	J23	ui/j	Ord: #026 SC
donner en injection sous-cutané selon ordonnance \#### REFRIGERER jusqu'à l'ouverture. stable 28 jours à température ambiante. administrer à l'arrivée du repas dans la chambre. Aspect: transparent, clair Dose péd.: 0.5-1 ui/kg/j Dose adulte: 25-132 ui/j			
metoclopramide 10 mg co	J33	mg/d	Ord: #022 PO
10 mg = 1 comprimé(s) par la bouche 2 fois par jour si besoin \prn 30 minutes avant dîner et souper Dose péd.: 0.1-2 mg/kg/d Dose adulte: 10-15 mg/d			
multivitamines + minéraux co (materna)	J39		Ord: #013 PO
1 comp. par la bouche 1 fois par jour \1700 Prendre à jeun ou avec nourriture. Equivaut à Prénatal. Dose péd.: Dose adulte:			
oxazepam 15 mg co	J36	mg/j	Ord: #015 PO
15 mg = 1 comprimé à 30 mg = 2 comprimés par la bouche au coucher si besoin \prn Dose péd.: 0-0 mg/kg/j Dose adulte: 15-120 mg/j			
sennosides a+b 8.6 mg co	J39	mg/j	Ord: #010 PO
8.6 mg = 1 comprimé(s) par la bouche 2 fois par jour \0800-2000 Dose péd.: 0-0 Dose adulte: 8.6-68.8 mg/j			
Valide à partir du 2006-10-23 à 09:25:14			Numéro de rapport : 250
Ce rapport comporte des limitations qui doivent être comprises par son utilisateur. Le format abrégé de ce rapport ne permet pas d'afficher les posologies complexes de certaines ordonnances. Seule la FADM contient toutes les informations relatives aux ordonnances actives du patient. Ne pas utiliser ce rapport pour le transfert de patient à l'intérieur ou l'extérieur de l'Hôpital Sainte-Justine. Copyright © 1984-2006 Christian Gagnon Services Informatiques Inc. (CGSI) Tous droits réservés. (250)			

Annexe 8 : Feuille d'administration des médicaments (FADM)

Hôpital Ste-Justine Feuille d'administration de médicaments Hyperemesis gravidarum – Soins infirmiers

Dossier : _____

Age : _____ Poids (kg) : _____ Taille (cm) : _____

Allergies : _____

Intolérances : _____

Médicaments	Nuit (23:30-7:29)		Jour (7:30-15:29)		Soir (15:30-23:29)		Validité # jrs tx
	Heure	Initiales	Heure	Initiales	Heure	Initiales	
diphenhydramine 50 mg/ml 1 ml fio inj (hyperemesis) IV bénadryl 50 mg = 1 ml en intraveineux aux 6 heures régulièrement diluer dans 50 ml de soluté et donner en 15 minutes. donner la première dose 15 à 30 minutes avant de commencer le métoclopramide. sédation–bouche sèche–vision brouillée–rétention urin./constipation	###	###	###	###	###	###	
métoclopramide 5 mg/ml 2 ml fio inj (hyperemesis) IV maxeran - reglan 45 mg = 9 ml dans 250 ml de dextrose 5 % en perfusion intraveineuse à 10 ml/h (soit 1,8 mg/h) concentration finale de la solution 0.18 mg/ml débiter après le premier litre d'hydratation i.v. compatible en y avec kcl, nacl, d5% agitation, somnolence, symptômes extra-pyramidaux	perf	perf	perf	perf	perf	perf	
multivitamines adulte 2 fiole inj (hyperemesis) IV multi-12 adulte 10 ml dans 1000 ml de soluté en perfusion intraveineuse une fois par jour préparation de la dose (10 ml) : utiliser le contenu de la fiole no. 1 (5 ml) et de la fiole no. 2 (5 ml) REFRIGERER. conserver à l'abri de la lumière.	perf	perf	perf	perf	perf	perf	
thiamine 100 mg/ml 1.5 ml fio inj fab (hyperemesis) IV Eq. Betaxin 100 mg = 1 ml dans 1000 ml de D5%-NaCl 0.9% en perfusion i.v. (pour une seule dose) débit : 250 ml/heure pendant 4 heures. Nausées	###	###	###	###	###	###	
Médicament: _____ Dose: _____ aux _____ heures _____ Voie: _____ Concentration: _____ vial dilué avec: _____ mL de: _____ Quantité donnée: _____ Diluer dans: _____ Donner en: _____							
Profil vérifié et conforme	Initiales: Heure:		Initiales: Heure:		Initiales: Heure:		

Signature complète de l'infirmière et initiales

Les ordonnances sont valides jusqu'à 15:59 à moins d'avis contraire à la date de fin de validité

Profil valide du _____ à 23h30 au _____ à 23h29

F--3804 - commande à l'imprimé - révisé en Janvier 2004 - recto

page _____ de _____
Feuille d'administration de médicaments

Annexe 9 : Feuille d'ordonnance pré-rédigée (FOPR)

HÔPITAL SAINTE-JUSTINE
Centre hospitalier universitaire – Université de Montréal

DIAGNOSTIC : _____
PATHOLOGIES CHRONIQUES : _____
ALLERGIES : _____
AUCUNE ALLERGIE CONNUE : <input type="checkbox"/>
Poids (Kg) _____ Taille (cm) _____ S.C. (m ²) _____

DATE & HEURE DE PRESCRIPTION	INFIRMIÈRE		ORDONNANCES MÉDICALES <small>*Ces 3 ne peuvent être exécutées qu'au Département de Pharmacie de l'Hôpital Ste-Justine **Les ordonnances doivent comprendre la signature du médecin et son no. de permis</small>
	RELEVÉ FAIT	FAXÉ À LA PHARMACIE date-heure-init	
			HYPEREMESIS GRAVIDARUM – MÉTOCLOPRAMIDE & DIPHENHYDRAMINE (partie 1 de 2)
			SOLUTÉ
			Soluté D5% NaCl 0,9% en perfusion I.V. à 250 mL/heure pendant 4 heures
			Ajouter Thiamine 100 mg dans 1000 mL de soluté I.V. pour une dose
			Continuer perfusion I.V. D5% NaCl 0,9% à 150 mL/h
			▪ Si K ⁺ sérique < 4,0 mmol/L → KCl 20 mEq/1000 mL
			NURSING
			NPO la 1 ^{ère} journée suivi de diète liquide la 2 ^e journée et de diète hypolipidique selon tolérance au jour 3
			LABORATOIRES
			Électrolytes à l'admission et DIE par la suite
			FSC, urée/créatinine, calcium ionisé, TSH et β-HCG quantitatif à l'admission
			T ₃ , T ₄ à l'admission
			Cétones urinaires QID
			MÉDICAMENTS I.V. (à débiter après le 1^{er} litre d'hydratation I.V.)
			Diphenhydramine 50 mg I.V. q6h régulièrement
			▪ Diluer dans 50 mL de soluté et donner en 15 minutes
			▪ Donner 1 ^{ère} dose 15-30 minutes avant de commencer métopropramide
			Métoclopramide 45 mg dans 250 mL de D5% (concentration finale à 0,18mg/mL)
			▪ Débiter une perfusion I.V. à 10 mL/heure (soit 1,8 mg/heure)
			Multivitamines pour adulte 10 mL (soit le contenu des 2 fioles de 5 mL)
			dans 1000 mL de soluté I.V. DIE
			Si apparition de réactions extrapyramidales, aviser le médecin et donner Diphenhydramine 50 mg I.V. STAT
			Signature médecin :

ORDONNANCES DU MÉDECIN

Programme mère-enfant
Créée : novembre 2002
Révisée : janvier 2004
F-4200-11

MD responsable : Dr Louise Duperron

Signature : _____

Annexe 10 : Feuillelet d'information sur l'hyperémèse gravidique

Qu'est-ce que c'est ?

L'hyperémèse gravidique (ou hyperemesis gravidarum) est le terme scientifique désignant les nausées et vomissements importants et persistants chez la femme enceinte.

Cette atteinte touche jusqu'à 2% des femmes enceintes.

Les nausées et vomissements atteignent un maximum entre la 10^e et la 16^e semaine de gestation et se dissipent habituellement vers la 20^e semaine.

Comment la reconnaître ?

- Nausées et vomissements persistants
- Déshydratation (bouche sèche, soif intense, urine foncée,...)
- Hypersalivation (sécrétion de salive augmentée)
- Difficulté à s'alimenter et perte de poids

Quelles sont les causes possibles ?

Plusieurs facteurs peuvent causer des nausées et vomissements. Les principaux sont :

- Variations du taux d'hormones (oestrogènes, progestérone, hormone de grossesse et hormone de la glande thyroïde) dans le sang
- Certains médicaments, par exemple le fer
- Certaines conditions maternelles particulières
- L'anxiété, la peur, le stress, ...

Quelle est l'importance de traiter efficacement ?

Il est important de prévenir les complications chez la mère telles que la déshydratation, la perte de poids, les douleurs digestives, le découragement moral ... Le but principal du traitement est de vous soulager et d'assurer votre bien-être ainsi que celui de l'enfant à naître. Il est donc très important de consulter votre médecin le plus tôt possible afin de débiter un traitement efficace et adapté à votre situation.

Voici, à titre informatif, quelques exemples de thérapies possibles pour le traitement des nausées et vomissements en grossesse.

Traitements

Les médicaments nommés sont ceux qui sont donnés le plus fréquemment aux femmes enceintes. Ils sont étudiés et ils sont sécuritaires durant la grossesse. Les posologies indiquées sont des exemples de posologies types. Comme chaque cas est particulier, il est possible que votre médecin ou votre pharmacien vous conseille une façon différente de prendre vos médicaments, adaptée à votre situation. De plus, d'autres médicaments peuvent être utilisés de façon sécuritaire pour soulager les nausées et vomissements pendant la grossesse. Il est aussi possible d'utiliser une combinaison de ceux-ci afin d'arriver à un meilleur contrôle des symptômes. N'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien pour trouver réponse à vos questions.

1) Mesures non-médicamenteuses

- Petits repas plus fréquents (éviter mets épicés, repas très gras, odeurs fortes,...)
- Maintenir une bonne hydratation (boire de petites quantités de liquides fréquemment)
- Alimentation variée et correspondant à vos goûts
- Les vitamines prénatales ont un contenu en fer qui peut irriter l'estomac. Il peut être possible de les débiter qu'à partir du 2^e trimestre. La prise d'acide folique pendant le 1^{er} trimestre est toutefois recommandée.

2) Médicaments sans ordonnance

(Consultez votre médecin ou votre pharmacien)

Vitamine :

- **Vitamine B₆** (pyridoxine)

→ 1 comprimé de 25 mg 3 fois par jour

Comme la plupart des vitamines, la vitamine B₆ est très bien tolérée et ne cause pas d'effets indésirables particuliers lorsqu'utilisée aux doses recommandées.

Produits naturels :

Les produits naturels ne sont pas recommandés durant la grossesse, car il n'est présentement pas possible d'être assuré que ce qui est écrit sur l'étiquette correspond bel et bien à ce qui se retrouve dans le contenant.

- **Gingembre**

NON RECOMMANDÉ en automédication. Pourrait être utilisé dans certaines conditions sous avis médical.

Antihistaminiques :

- **Diphenhydramine** 25 mg, par exemple Benadryl^{MD}

→ 1 à 2 capsules aux 4 à 6 heures

- **Dimenhhydrinate** 50 mg, par exemple Graval^{MD}

→ 1 comprimé aux 4 à 6 heures

- **Méclizine** 25 mg, par exemple Bonamine^{MD}

→ 1 à 2 comprimés aux 4 à 6 heures

Cette classe de médicaments peut causer de la somnolence, assécher la bouche et diminuer la quantité d'urine évacuée.

1) Médicaments nécessitant une prescription

Antihistaminiques :

- **Diclectin^{MD}**: Contient de la vitamine B₆ et de la doxylamine (antihistaminique)
→ 1 comprimé le matin, 1 comprimé l'après-midi, 2 comprimés au coucher
- **Hydroxyzine** 25 mg, par exemple Atarax^{MD}
→ 1 capsule 4 fois par jour

Comme les autres médicaments de leur classe, ces produits peuvent causer de la somnolence, assécher la bouche et diminuer la quantité d'urine évacuée.

Agents procinétiques :

- **Métoclopramide** 10 mg, par exemple Maxeran^{MD}
→ 1 comprimé 4 fois par jour

Le métoclopramide peut causer de la somnolence, des étourdissements, de la diarrhée et une rigidité de la mâchoire. Cet effet particulier est plutôt rare et peut être prévenu par la prise d'un antihistaminique (Atarax^{MD} ou Benadryl^{MD}, par exemple)

4) Protocole de l'Hôpital Ste-Justine (exemple)

1^{ère} journée :

- Aucune nourriture par la bouche
- Soluté intraveineux contenant des vitamines
- Diphenhydramine (Benadryl^{MD}) 50 mg par voie intraveineuse 4 fois par jour
- Metoclopramide (Maxeran^{MD}) 1,8 mg/heure par voie intraveineuse de façon continue

2^e journée :

- Diète liquide (jus, JELL-O)
- Soluté intraveineux contenant des vitamines
- Diphenhydramine (Benadryl^{MD}) 50 mg par voie intraveineuse 4 fois par jour
- Metoclopramide (Maxeran^{MD}) 1,8 mg/heure par voie intraveineuse de façon continue

3^e journée :

- Début des aliments solides (sans épices et faibles en gras)
- Hydroxyzine (Atarax^{MD}) 1 capsule par la bouche 4 fois par jour (30 minutes avant les repas et au coucher)
- Metoclopramide (Maxeran^{MD}) 1 comprimé par la bouche 4 fois par jour (30 minutes avant les repas et au coucher)

Retour à domicile :

- Hydroxyzine (Atarax^{MD}) 1 capsule de 25 mg
- Metoclopramide (Maxeran^{MD}) 1 comprimé de 10 mg

→ **4 fois par jour** (1/2 h avant les repas et au coucher)
puis diminution graduelle de la dose (↓ du nombre de prises par jour) espacées sur plusieurs jours.
Commencez à réduire les doses quand vous sentez que vos nausées sont contrôlées (pas de nausées ou de vomissements pour 24-48 heures).

Références intéressantes (à consulter au besoin)

- http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/onpp-bppn/national_guidelines_06f_f.html#nausea
- www.motherisk.org
- www.sogc.org → public → éducation → nausées et vomissements

Coordonnées des pharmaciennes en gynécologie-obstétrique

Marie-Sophie Brochet
Ema Ferreira
Caroline Morin
(514) 345-4603

Rédigé par Véronique Chayer,
stagiaire en pharmacie.
Octobre 2004



Hyperémèse gravidique



Feuillet informatif

Hôpital Ste-Justine

Annexe 11 : Table des matières (octobre 2006)

Pharmacothérapie mère-enfant

Plan du livre

Version 2006-10-10

GROSSESSE ET ALLAITEMENT : GUIDE THERAPEUTIQUE

Préface

Introduction

Première partie – Notions générales

Chapitre 1 - La recherche chez la femme enceinte

Chapitre 2 - Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse

Chapitre 3 - Impacts des changements physiologiques sur la pharmacocinétique

Chapitre 4 - Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement

Chapitre 5 - Communication du risque et conseils sur les médicaments

Chapitre 6 - Nutrition et suppléments vitaminiques

Chapitre 7 – Tabagisme

Chapitre 8 – Consommation d'alcool

Chapitre 9 – Substances illicites

Deuxième partie – Principes de traitement et données d'innocuité des médicaments

SECTION A : CARDIOLOGIE

Chapitre 10 - Anticoagulation

Chapitre 11 - Hypertension

SECTION B : ENDOCRINOLOGIE

Chapitre 12 - Diabète

Chapitre 13 - Troubles thyroïdiens

SECTION C : INFECTIOLOGIE

Chapitre 14 - Infections des voies respiratoires

Chapitre 15 - Rhume et grippe

Chapitre 16 - Infections urinaires

Chapitre 17 - Infections vaginales

Chapitre 18 - Infections transmises sexuellement

Chapitre 19 - Paludisme

Chapitre 20 - Anti-infectieux

Chapitre 21 - Immunisation

SECTION D : IMMUNO-ALLERGOLOGIE

Chapitre 22 - Rhinite allergique et allergies saisonnières

Chapitre 23 - Asthme

SECTION E : GASTRO-ENTEROLOGIE

Chapitre 24 - Nausées et vomissements

Chapitre 25 - Reflux gastro-oesophagien et ulcère gastro-duodéal

Chapitre 26 - Constipation et hémorroïdes

Chapitre 27 - Diarrhée

Chapitre 28 - Maladies inflammatoires de l'intestin

SECTION F : RHUMATOLOGIE

Chapitre 29 - Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé

SECTION G : PSYCHIATRIE

Chapitre 30 - Dépression et troubles anxieux

Chapitre 31 - Maladie bipolaire et troubles psychotiques

SECTION H : NEUROLOGIE

Chapitre 32 - Épilepsie

Chapitre 33 - Migraine et douleur

SECTION I : DERMATOLOGIE

Chapitre 34 - Acné

Chapitre 35 - Autres troubles de la peau

Chapitre 36 - Pédiculose et scabiose

Annexe 12 : Gabarit de chapitre de la 2^e partie

Livre « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique »

Gabarit pour les chapitres de la 2^{ème} partie uniquement

TITRE DU CHAPITRE

1. Généralités

1.1. Définition

1.2. Épidémiologie

1.3. Étiologies

1.4. Facteurs de risque

2. Effets de la grossesse sur (maladie ou organe) de la mère

3. Effets de (la maladie) sur la grossesse

4. Effets néonataux (SI APPLICABLE)

5. Effets à long terme

6. Outils d'évaluation

6.1. Symptômes

Seulement si spécifiques de la femme enceinte.

6.2. Dosages biologiques

7. Traitements recommandés pendant la grossesse

- Mentionner seulement les médicaments recommandés.
- Possibilité d'écrire un paragraphe avant le tableau si nécessaire (pour les mesures non pharmacologiques par exemple).
- Séparer par pathologie (si applicable)

Exemple de tableau :

LIGNE THÉRAPEUTIQUE	MÉDICAMENT	POSOLOGIE	SUIVI RECOMMANDÉ-COMMENTAIRES
CYSTITE			
1 ^{ÈRE} INTENTION			
2 ^{ÈME} INTENTION			
PYÉLONÉPHRITE AIGÜE			
1 ^{ÈRE} INTENTION			
2 ^{ÈME} INTENTION			

8. Données sur l'innocuité des médicaments au cours de la grossesse

- Mentionner tous les médicaments.
- Classer les médicaments par classe thérapeutique puis par ordre alphabétique.
- Pour les médicaments non spécifiques de la pathologie, référer au chapitre correspondant.

- Données de tératogénèse structurelle, complications néonatales, effets à long terme.

MEDICAMENTS	DONNEES DURANT LA GROSSESSE	RECOMMANDATIONS-COMMENTAIRES

9. Traitements recommandés pendant l'allaitement

- Mentionner seulement les médicaments recommandés.
- Possibilité d'écrire un paragraphe avant le tableau si nécessaire (pour les mesures non pharmacologiques par exemple).
- Séparer par pathologie (si applicable)

Exemple de tableau :

LIGNE THÉRAPEUTIQUE	MÉDICAMENT	POSOLOGIE	SUIVI RECOMMANDÉ-COMMENTAIRES
CYSTITE			
1 ^{ÈRE} INTENTION			
2 ^{ÈME} INTENTION			
PYÉLONÉPHRITE AIGUË			
1 ^{ÈRE} INTENTION			
2 ^{ÈME} INTENTION			

10. Données sur l'innocuité des médicaments au cours de l'allaitement

- Mentionner tous les médicaments.
- Classer les médicaments par classe thérapeutique puis par ordre alphabétique.
- Pour les médicaments non spécifiques de la pathologie, référer au chapitre correspondant.
- Rapporter à la dose néonatale et pédiatrique quand elles existent.

MÉDICAMENTS	DONNEES DURANT L'ALLAITEMENT	RECOMMANDATIONS-COMMENTAIRES

11. Références

Annexe 13 : Gabarit de chapitre pour les substances récréatives

1. Introduction
 - Définition
 - Épidémiologie
 - Caractéristiques de la substance

2. Effets de la substance sur la grossesse et l'enfant (risque foetal et périnatal)
 - Malformations congénitales, avortements spontanés
 - Effets néonataux
 - Effets à long terme

3. Prise en charge de la patiente qui consomme

4. Données sur l'innocuité de la substance durant l'allaitement

5. Prise en charge de la femme qui consomme du cannabis et qui allaite

Annexe 14 : Exemple de chapitre : les dysthyroïdies

DYSTHYROÏDIES

Cécile Louvigné, interne en pharmacie

Ema Ferreira, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

Les dysthyroïdies sont les deuxièmes troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes en âge de procréer après le diabète et peuvent affecter tant la fertilité que le déroulement de la grossesse (1, 2).

Ce chapitre présente seulement les cas d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie d'origine primaire rencontrés chez les femmes enceintes ou qui allaitent. La crise thyrotoxique représente une urgence vitale et n'est pas abordée dans ce chapitre(3).

1. EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LA FONCTION THYROÏDIENNE

La quantité d'hormones thyroïdiennes synthétisées, la tétraiodothyronine ou thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3), dépend de l'apport iodé et est régulée par l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. L'hormone thyroïdostimulante Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ou thyrotropine est sécrétée par l'hypophyse antérieure. La Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) d'origine hypothalamique stimule la sécrétion et la synthèse de la TSH. Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH (2).

Les iodures et la TRH passent très bien le placenta contrairement à la TSH et à T3 qui ne franchissent pas la barrière placentaire. Le passage de T4 est faible mais non négligeable (4). La mère est la seule source d'hormones thyroïdiennes pour le fœtus pendant le premier trimestre (4).

Le placenta comporte également des enzymes responsables de la déiodination de T4 en T3 (2).

Le pool iodé diminue au cours de la grossesse par l'augmentation de la filtration glomérulaire dès les premières semaines de grossesse, compensée en partie par une augmentation de captage de l'iode par la glande. D'autre part le passage transplacentaire des iodures nécessaires à la synthèse d'hormones par la thyroïde fœtale à partir de la deuxième moitié de grossesse tend également à diminuer le pool iodé. Dans les zones où les apports iodés sont suffisants la diminution du pool iodé est sans conséquence. Cependant les besoins en iode chez la femme deviennent supérieurs pendant la grossesse (2). L'Organisation Mondiale de la Santé recommande un apport iodé de 200 µg par jour par l'ingestion de sel iodé, de produits laitiers, de pain, de fruits de mer et de poisson (5). La plupart des multivitamines de grossesse contiennent 150 µg d'iode de potassium(6).

La concentration sérique de Thyroxin Binding Globulin (TBG) qui transporte T3 et T4 de façon spécifique augmente entre six et vingt semaines post-conception pour se maintenir jusqu'au terme à un taux deux fois et demi supérieur aux valeurs initiales (2). L'oestradiol joue un rôle dans cette augmentation (2, 7). Ainsi le pool d'hormones thyroïdiennes libres se trouve diminué, ce qui entraîne une augmentation de la production de T3 et T4 dans la première moitié de la grossesse jusqu'à stabilisation, et une diminution de la saturation de la TBG. Cependant les taux de TSH et de T4 libre restent généralement dans l'intervalle des valeurs normales (1, 2, 7).

L'homologie de structure entre les sous-unités β de la TSH et de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG), ainsi qu'entre leurs récepteurs, confère à l'hCG une faible action thyroïdostimulante (5, 8).

2. HYPOTHYROÏDIE

2.1. GENERALITES

2.1.1. Définition

L'hypothyroïdie primaire correspond à une lésion de la glande thyroïdienne. Elle est définie par une diminution du taux d'hormones thyroïdiennes associée à une augmentation de TSH par rétrocontrôle négatif (9). L'hypothyroïdie subclinique, dite asymptomatique ou infraclinique, se caractérise par une augmentation faible de TSH et une T4 libre dans l'intervalle des valeurs normales (9).

2.1.2. Épidémiologie

La prévalence de l'hypothyroïdie clinique chez les femmes en âge de procréer est de l'ordre de 2% (8, 10).

La prévalence de l'hypothyroïdie subclinique est estimée à 5% (11).

2.1.3. Étiologies

La cause principale d'hypothyroïdie dans le monde est la carence en iode, mais dans les pays industrialisés la thyroïdite chronique auto-immune d'Hashimoto représente l'étiologie la plus fréquente (1).

2.1.4. Facteurs de risque

Une maladie auto-immune pré-existante est un facteur de risque important. Chez les patientes avec un diabète de type 1, la prévalence de l'hypothyroïdie atteint 5 à 8% (1).

2.2. EFFETS DE L'HYPOTHYROÏDIE SUR LA GROSSESSE

L'hypothyroïdie est reconnue comme une cause d'hypofertilité due principalement à des troubles de l'ovulation (8). Un taux élevé d'auto-anticorps dirigés contre la thyroïde augmente le risque d'avortements spontanés. Une hypothyroïdie non substituée augmente les risques d'hypertension gestationnelle, de pré-éclampsie, de décollement placentaire et de prématurité (1, 8, 10).

2.3. EFFETS NEONATALS

Bien que les autoanticorps dirigés contre la thyroïde traversent le placenta pendant le troisième trimestre, les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) ont peu d'effets sur la thyroïde fœtale. Ainsi une maladie d'Hashimoto chez la mère est rarement associée à des troubles thyroïdiens chez le fœtus (4).

Dans les pays industrialisés, un dosage de TSH est réalisé chez tous les nouveau-nés dans la semaine qui suit leur naissance quel que soit le statut thyroïdien de la mère (9). Une libération accrue de TSH se produit chez le bébé pendant les 24 premières heures de vie puis le taux diminue graduellement (9)

2.4. EFFETS A LONG TERME

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement du système nerveux central. Un lien a été établi entre une hypothyroïdie présente à la fois chez la mère et le fœtus dans des régions carencées en iode et un retard de croissance associé à un retard intellectuel, le crétinisme, chez les enfants (1, 2, 10).

Deux études ont montré que le développement neuropsychologique des enfants dont la mère présente une hypothyroïdie subclinique non traitée est moins bon que celui d'une population témoin (12, 13). Ces études soulèvent la question du dépistage systématique et du traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte (8, 10, 11)

2.5. OUTILS D'ÉVALUATION

2.5.1. Symptômes

Les symptômes des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte ne sont pas spécifiques, ils correspondent à ceux retrouvés dans la population générale. (1, 8)

2.5.2. Dosages biologiques

Le dosage plasmatique de TSH doit être effectué en premier car il s'agit du paramètre perturbé le plus précocement au cours des dysthyroïdies (1, 10). Les dernières recommandations des associations américaines sont de réaliser un dosage de TSH chez toutes les femmes enceintes lors de la première visite pré-natale afin de prévenir les conséquences d'une hypothyroïdie infraclinique non traitée (11).

Lorsque l'hypothyroïdie est connue, le taux de TSH doit être contrôlé dès que le diagnostic de grossesse est posé afin d'adapter la posologie de lévothyroxine (7, 10).

Le dosage plasmatique de T4 libre est indiqué en cas de résultat anormal de TSH. Contrairement à la concentration de T3 dont une partie provient du métabolisme périphérique de T4, le dosage de T4 libre reflète le niveau de la synthèse thyroïdienne (9).

Les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) ou microsomaux et les anticorps anti-thyroglobuline sont positifs dans la maladie d'Hashimoto (9). La recherche des anticorps anti-thyroglobuline n'est pas nécessaire en pratique (9).

2.6. TRAITEMENT DE L'HYPOTHYRÔIDIE RECOMMANDE PENDANT LA GROSSESSE

Le traitement est le même que chez la femme non enceinte : la lévothyroxine demeure le traitement de choix pendant la grossesse et l'allaitement (1). La liothyronine (T3) est peu utilisée en raison de sa courte durée d'action. Le tableau I présente le traitement pendant la grossesse et l'allaitement des hypothyroïdies substituées avant ou pendant la grossesse. Les données d'innocuité des hormones thyroïdiennes chez la femme enceinte figurent dans le tableau II.

Plusieurs études ont montré que les doses requises en lévothyroxine chez des patientes traitées pour une hypothyroïdie avant la conception sont supérieures au cours de la grossesse (7, 14). Les besoins en lévothyroxine augmentent dès la cinquième semaine post-conceptionnelle jusqu'à seize ou vingt semaines post-conceptionnelles environ (soit 22 semaines gestationnelles), avant d'atteindre un plateau (7). Après l'accouchement la dose nécessaire est la même que celle requise avant la grossesse (7).

Il est recommandé de toujours utiliser la même forme commerciale car les formulations ne sont pas bioéquivalentes(6).

Tableau I : Traitement de l'hypothyroïdie recommandé pendant la grossesse et l'allaitement

Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Hypothyroïdie substituée avant la grossesse		
Lévothyroxine (T4)	Il est nécessaire d'augmenter les doses de 30 à 50% en	Quatre semaines de traitement sont généralement

	<p>moyenne par rapport à la dose prise avant la grossesse (7). Selon les auteurs les schémas proposés sont différents. Certains auteurs recommandent de prendre deux doses supplémentaires par semaine dès que la grossesse est confirmée jusqu'à ce que le taux de TSH soit déterminé pour ajuster la dose(7). D'autres auteurs conseillent d'augmenter de 25 à 50 µg par jour dès que la grossesse est confirmée puis de doser la TSH 4 à 6 semaines plus tard (15). Après l'accouchement la dose nécessaire est la même que celle requise avant la grossesse (7)</p>	<p>nécessaires pour modifier le taux de TSH (1). Le dosage de TSH doit être réalisé tous les mois jusqu'à stabilisation. Après normalisation du taux de TSH, il est recommandé de doser la TSH tous les trimestres (1). Les suppléments vitaminiques ou les produits contenant du fer, du calcium ou du soja doivent être pris 4 h avant ou après la thyroxine (7).</p>
Hypothyroïdie découverte au cours de la grossesse		
Lévothyroxine (T4)	<p>La posologie doit être adaptée toutes les quatre semaines jusqu'à normalisation du taux de TSH (1). La dose usuelle de substitution est 1,5 à 2 µg/kg 1 fois par jour.</p>	<p>Quatre semaines de traitement sont généralement nécessaires pour modifier le taux de TSH (1). Le dosage de TSH doit être réalisé tous les mois jusqu'à stabilisation. Après normalisation du taux de TSH, il est recommandé de doser la TSH tous les trimestres (1). Chez les patientes asymptomatiques la TSH est mesurée 6 semaines après l'accouchement afin d'ajuster la dose de lévothyroxine(3). Les suppléments vitaminiques ou les produits contenant du fer, du calcium ou du soja doivent être pris 4 h avant ou</p>

		après la thyroxine (7).
--	--	-------------------------

2.7. DONNEES SUR L'INNOCUITE DES HORMONES THYROÏDIENNES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Tableau II : Données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes chez la femme enceinte

Médicaments	Données au cours de la grossesse	Recommandations- Commentaires
Lévothyroxine (L-Thyroxine ou T4)	Pas d'augmentation du taux de malformations majeures par rapport au taux de base dans la population générale ni de patron d'anomalie chez plus de 1000 femmes exposées au premier trimestre (16).	L'utilisation de lévothyroxine est possible à tous les trimestres de la grossesse.
Liothyronine (T3)	Pas d'augmentation du taux de malformations majeures par rapport au taux de base dans la population générale ni de patron d'anomalie chez 34 femmes exposées au cours du premier trimestre (16).	La liothyronine est peu utilisée en raison de sa courte durée d'action. Les données sont insuffisantes pour exclure tous les risques. Cependant les données sont rassurantes en cas d'une exposition au cours de la grossesse puisqu'elle est obtenue par déiodination à partir de la lévothyroxine (16).

2.8. TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE DURANT L'ALLAITEMENT

Une hypothyroïdie non traitée peut entraîner une diminution de la production de lait(17). La lévothyroxine demeure le traitement utilisé en premier recours.

Le tableau I présente les recommandations de traitement des hypothyroïdies substituées avant ou pendant la grossesse. La quatrième partie de ce chapitre est consacrée à la thyroïdite du post-partum (se référer à la section « 4. Thyroïdite du post-partum »).

Les données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes au cours de l'allaitement figurent dans le tableau III.

2.9. DONNEES SUR L'INNOCUITE DES HORMONES THYROÏDIENNES AU COURS DE L'ALLAITEMENT

Tableau III : Données d'innocuité des hormones thyroïdiennes au cours de l'allaitement

Médicaments	Données au cours de l'allaitement	Recommandations- Commentaires
-------------	-----------------------------------	-------------------------------

Lévothyroxine (T4)	Si l'on considère un allaitement maternel exclusif, la dose théorique à laquelle est exposé le bébé est inférieure à 0,01% de la dose utilisée en pédiatrie (16). Pas d'effets indésirables rapportés chez les bébés allaités dont les mères prenaient de la lévothyroxine (16).	T4 est une hormone thyroïdienne sécrétée par la mère et le bébé de façon endogène. Le but du traitement est de restaurer un état euthyroïdien chez la mère. Un traitement par lévothyroxine est compatible avec l'allaitement (16).
Liothyronine(T3)	Si l'on considère un allaitement maternel exclusif, la dose théorique à laquelle est exposé le bébé est inférieure à 10% de la dose utilisée en pédiatrie (16). Pas d'effets indésirables rapportés chez les bébés allaités dont les mères prenaient de la liothyronine (16).	T3 est une hormone thyroïdienne sécrétée par la mère et le bébé de façon endogène. Le but du traitement est de restaurer un état euthyroïdien chez la mère. Un traitement par liothyronine est compatible avec l'allaitement (16).

3. HYPERTHYROÏDIE

3.1. GENERALITES

3.1.1. Définitions

L'hyperthyroïdie primaire correspond à une lésion de la glande thyroïdienne. Elle est définie par une augmentation du taux de T4 et T3 associée à une diminution de TSH par rétrocontrôle négatif (9).

Quant à la thyrotoxicose gestationnelle transitoire, elle correspond à une hyperthyroïdie biologique et dure seulement la première moitié de la grossesse (5, 8).

3.1.2. Épidémiologie

Un taux de TSH abaissé est retrouvé dans 1 à 3 % des grossesses. Toutefois la prévalence de l'hyperthyroïdie clinique au cours de la grossesse n'est estimée qu'à 0,2% (1, 8, 10). La thyrotoxicose gestationnelle est plus fréquente que la maladie de Graves mais n'est pas responsable d'hyperthyroïdie clinique (8, 18).

3.1.3. Étiologies

La maladie de Graves est d'origine auto-immune. L'hyperthyroïdie due à la maladie de Graves tend à s'améliorer aux deuxième et troisième trimestres en raison de l'immunodépression relative liée à la grossesse et de l'augmentation du taux de TBG qui entraîne une diminution des fractions libres de T3 et T4 (8).

La thyrotoxicose gestationnelle est principalement liée à l'action thyroestimulante de l'hormone chorionique gonadotrophique (hCG) ce qui explique la régression spontanée en milieu de grossesse (5, 8, 18).

3.1.4. Facteurs de risque

Une maladie auto-immune pré-existante est un facteur de risque important(1).

3.2. EFFETS DE L'HYPERTHYROÏDIE SUR LA GROSSESSE

L'hyperthyroïdie non contrôlée est associée à une augmentation du risque d'avortements spontanés, de défaillance cardiaque, de mort fœtale *in utero*, de pré-eclampsie sévère, de faible poids à la naissance, de travail pré-terme (1, 8). Une étude a montré une augmentation du taux de malformations majeures en cas d'hyperthyroïdie non contrôlée (19). Cependant les études ultérieures n'ont pas confirmé ce risque(20).

3.3. EFFETS NEONATALS

Le fœtus est exposé à un risque d'hypothyroïdie iatrogène par excès d'antithyroïdiens et à un risque d'hyperthyroïdie par le passage des anticorps thyroestimulants maternels (TSI) à travers le placenta.

La glande thyroïdienne du fœtus acquiert la capacité de concentrer l'iodure dès la dixième semaine de gestation et sécrète des hormones thyroïdiennes à partir de la douzième semaine pour atteindre les concentrations moyennes de l'adulte entre 35 et 37 semaines de gestation (1, 21). Cependant la production d'hormones est limitée jusqu'à la vingtième semaine de gestation (21). Les récepteurs de TSH deviennent sensibles à partir de la vingtième semaine de gestation (21).

L'hyperthyroïdie néonatale affecte 2 à 10% des enfants nés de mère présentant ou ayant présenté une maladie de Graves (8). Elle peut survenir même chez des femmes devenues hypothyroïdiennes à la suite d'un traitement par iode ou par chirurgie car les anticorps peuvent persister (22). L'hyperthyroïdie fœtale peut être suspectée devant un goitre fœtal, un retard de croissance intra-utérine, un oligoamnios, une accélération de la maturation osseuse détectés à l'échographie et une tachycardie fœtale supérieure à 170 battements par minute. Cependant la tachycardie n'est pas toujours présente (21). La présence d'un goitre fœtal, que l'échographie permet de visualiser dès vingt semaines de grossesse, peut accompagner l'hyperthyroïdie mais il peut également être la conséquence d'une hypothyroïdie fœtale induite par le traitement antithyroïdien administré à la mère (21).

Les anticorps anti-récepteur de TSH ou la prise d'antithyroïdiens de synthèse au cours du troisième trimestre sont prédictifs de perturbations de la fonction thyroïdienne fœtale (21). Une étude a montré qu'une surveillance échographique mensuelle à partir de 22 semaines de gestation permet le dépistage et parfois le diagnostic différentiel entre une hypo- et une hyperthyroïdie. Cependant cet outil doit être validé par les associations d'experts pour établir des lignes directrices (21).

En cas d'hyperthyroïdie fœtale une augmentation de la dose d'antithyroïdien pris par la mère peut suffire à normaliser la fonction thyroïdienne du fœtus (21).

Dans les cas d'hypothyroïdie fœtale, des injections intra-amniotiques de lévothyroxine après cordocentèse ont été réalisées de façon expérimentale lorsque la réduction de la dose d'antithyroïdien de la mère n'a pas été suffisante (21).

La dysthyroïdie néonatale régresse avec l'élimination des antithyroïdiens en quelques jours ou des anticorps dont l'élimination est complète après trois ou quatre mois (demi-vie d'élimination de 20 jours) (5). La fonction thyroïdienne du bébé devrait être testée à nouveau 3 à 5 jours après la naissance après élimination des antithyroïdiens de synthèse (23).

3.4. OUTILS D'ÉVALUATION

3.4.1. Symptômes

Les symptômes des troubles thyroïdiens chez la femme enceinte ne sont pas spécifiques, ils correspondent à ceux retrouvés dans la population générale (1, 8). Deux signes sont cependant évocateurs d'hyperthyroïdie pendant la grossesse : l'absence de prise de poids voire un amaigrissement avec un appétit conservé, et une tachycardie permanente supérieure à 90 battements par minute (5).

Les signes cliniques d'hyperthyroïdie sont généralement absents dans la thyrotoxicose gestationnelle, cependant une hyperémèse gravidique est souvent associée (18).

3.4.2. Dosages biologiques

Le dosage plasmatique de TSH doit être effectué en premier car il s'agit du paramètre perturbé le plus précocement au cours des dysthyroïdies (1, 10).

Le dosage plasmatique de T4 libre est indiqué en cas de résultat anormal de TSH. Contrairement à la concentration de T3 dont une partie provient du métabolisme périphérique de T4, le dosage de T4 libre reflète le niveau de la synthèse thyroïdienne (9). Le dosage de T3 ne présente pas d'intérêt majeur mais peut être nécessaire dans la mise en évidence de certaines formes d'hyperthyroïdie frustre (9).

Dans la maladie de Graves, les anticorps stimulants dirigés contre les récepteurs de la TSH (Thyroid-Stimulating Immunoglobulin ou TSI) sont présents ainsi que les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) ou microsomaux, les anticorps anti-thyroglobuline (9). Les anticorps bloquants dirigés contre les récepteurs de la TSH peuvent être présents mais ils entraînent rarement une hypothyroïdie fœtale ou néonatale (5).

Des recommandations concernant la recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH (TSI) pendant la grossesse ont été publiées en 1998 (22) :

- antécédent de maladie de Graves guérie par antithyroïdiens : pas de recherche de TSI
- antécédent de maladie de Graves traitée par chirurgie ou iode radioactif : recherche de TSI en début de grossesse ainsi qu'au cours du troisième trimestre pour estimer le risque d'hyperthyroïdie fœtale si la recherche est positive au premier trimestre.
- maladie de Graves au cours de la grossesse traitée par antithyroïdiens : dosage des TSI en début du troisième trimestre. En cas de niveau élevé, tester les paramètres thyroïdiens sur le sang du cordon et 4 à 7 jours après (22).

Les données actuelles sont en faveur d'un dosage en début de grossesse (21). De plus, le délai peut être long avant d'obtenir les résultats de TSI.

3.5. TRAITEMENTS RECOMMANDÉS DE L'HYPERTHYROÏDIE PENDANT LA GROSSESSE

La thyrotoxicose gestationnelle transitoire ne nécessite pas de traitement antithyroïdien (8, 24).

Le tableau IV présente le traitement recommandé de la maladie de Graves pendant la grossesse. Les données sur l'innocuité des anti-thyroïdiens de synthèse chez la femme enceinte figurent dans le tableau V.

Un traitement symptomatique peut être instauré à base de sédatifs (se référer au chapitre « Dépression et troubles anxieux »), bêta-bloquants (se référer au chapitre « Hypertension artérielle ») ou antiémétiques (se référer au chapitre « Nausées et vomissements »).

Dans la plupart des cas seule la maladie de Graves justifie un traitement par antithyroïdiens de synthèse (8). L'utilisation de l'iode radioactif est contre-indiquée chez la femme enceinte en raison des dommages que pourrait subir la thyroïde fœtale à partir de dix semaines de grossesse(4). La chirurgie est classiquement réservée aux rares cas d'allergie aux antithyroïdiens, d'effets indésirables graves ou d'échec en cas de dose supérieure à 300 mg de propylthiouracile par jour (8). Il est alors préférable d'intervenir au cours du deuxième trimestre (8).

Le propylthiouracile est le médicament de première intention pendant la grossesse (1, 25). Cependant il n'est pas disponible dans tous les pays (8, 25). En Amérique du Nord, le propylthiouracile et le méthimazole sont les deux antithyroïdiens disponibles (8, 25).

Tableau IV : Traitement recommandé de l'hyperthyroïdie pendant la grossesse

Médicament	Posologie	Suivi recommandé
Hyperthyroïdie traitée avant la conception ou découverte au cours de la grossesse		
Propylthiouracile (PTU)	L'objectif est d'utiliser la posologie minimale efficace pour maintenir un état euthyroïdien (8, 25). Dans la plupart des cas le traitement d'attaque est débuté par voie orale à 100 mg 3 fois par jour pendant 4 à 12 semaines, jusqu'à obtenir un état euthyroïdien (25). Le traitement d'entretien doit être poursuivi à la posologie minimale requise pour maintenir les valeurs de T4 libre autour de la valeur normale supérieure afin de prévenir l'hypothyroïdie fœtale (8, 25).	Le dosage de T4 libre doit être réalisé toutes les 2 à 4 semaines afin d'adapter la dose d'antithyroïdien(3). Le traitement peut être arrêté si 50 mg par jour de PTU suffisent à assurer l'euthyroïdie, en particulier au cours du troisième trimestre (8). Cependant cet arrêt est controversé en raison du rebond possible en post-partum(3). En pratique un dosage de T4 libre est réalisé toutes les 2 semaines tout au long de la grossesse. Chez les patientes asymptomatiques la TSH est mesurée 6 semaines après l'accouchement (3).

3.6. DONNEES SUR L'INNOCUITE DES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Tableau V : Données sur l'innocuité des antithyroïdiens de synthèse chez la femme enceinte

Médicaments	Données au cours de la grossesse	Recommandations-Commentaires

<p>Méthimazole (métabolite du carbimazole)</p>	<p>Pas d'augmentation du taux de malformations majeures chez environ 500 femmes exposées au méthimazole au premier trimestre dans des séries de cas et des petites études (19, 20, 26). Notification spontanée d'au moins 19 cas d'<i>aplasia cutis</i> après une exposition <i>in utero</i> au méthimazole (27). Il s'agit d'une agénésie partielle de la peau qui touche surtout le cuir chevelu et dont l'incidence dans la population générale est estimée à 0,03% (27). Pas de cas d'<i>aplasia cutis</i> rapporté suite à une exposition au méthimazole ou au carbimazole dans les études épidémiologiques (19, 20, 26, 28). Émergence d'un syndrome malformatif rare lié au méthimazole : au moins 18 cas notifiés de façon spontanée dans la littérature médicale suite à une exposition au méthimazole ou au carbimazole au premier trimestre (29). Le syndrome malformatif correspond à des associations de malformations telles qu'une atrésie des choanes ou de l'œsophage, une absence de glande mammaire, un retard de développement, une perte de l'audition et des anomalies faciales (29). L'incidence de l'atrésie des choanes dans la population générale est estimée à moins de 0,01% et à moins de 0,04% pour l'atrésie de l'œsophage (29). Cependant 11 cas d'atrésie des choanes ont déjà été rapportés suite à une exposition au premier trimestre au méthimazole ou au carbimazole (26, 29). Un rôle de l'hyperthyroïdie dans la survenue de ces malformations a été évoqué, cependant le lien est incertain et plusieurs cas ont été rapportés chez des femmes euthyroïdiennes tout au long de la</p>	<p>L'analyse statistique des cas rapportés n'est pas possible car il s'agit pour la plupart de notifications spontanées concernant des malformations rares. Les données sont insuffisantes pour exclure un risque de malformations du cuir chevelu et de survenue d'un syndrome malformatif sévère. Cependant l'incidence du syndrome malformatif semble rare. Il est conseillé d'éviter l'utilisation du méthimazole et du carbimazole au cours de la grossesse. Une surveillance échographique doit être réalisée afin de détecter l'apparition d'un goitre(21). La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez le bébé. (se référer au paragraphe « 3.3 Effets néonataux »)</p>
--	--	--

	<p>grossesse (29).</p> <p>Une hypothyroïdie fœtale et néonatale peut survenir. (cf paragraphe « Effets néonataux »)</p> <p>Quelques études avec de faibles effectifs n'ont pas montré d'effet néfaste majeur sur le développement psychomoteur d'enfants exposés <i>in utero</i> au méthimazole ou au carbimazole (30-32).</p>	
Propylthiouracile (PTU)	<p>Il n'a pas été rapporté une augmentation du taux de malformations majeures par rapport au taux de base dans la population ni de patron d'anomalie chez 150 femmes exposées au premier trimestre de la grossesse (16, 20, 27).</p> <p>Une hypothyroïdie fœtale et néonatale peut survenir. (cf paragraphe « Effets néonataux »)</p> <p>Plusieurs études de suivi avec de petits effectifs n'ont pas montré de retard de croissance, de la fonction intellectuelle ni motrice chez des enfants exposés <i>in utero</i> au PTU (16, 27, 33).</p>	<p>Le propylthiouracile est le médicament de première intention pendant la grossesse (8, 16, 25, 27).</p> <p>Aucun cas d'<i>aplasia cutis</i> ni d'embryopathie après exposition <i>in utero</i> au propylthiouracile n'a été retrouvé lors de cette recherche.</p> <p>Une surveillance échographique fœtale doit être réalisée afin de détecter l'apparition d'un goitre(21).</p> <p>La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez le bébé. (se référer au paragraphe « 3.3 Effets néonataux »)</p>

3.7. TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE RECOMMANDÉ PENDANT L'ALLAITEMENT

L'exposition *in utero* aux antithyroïdiens de synthèse et le passage transplacentaire des TSI peuvent perturber la fonction thyroïdienne des nouveau-nés de façon temporaire (se référer au paragraphe « 3.3 Effets néonataux »). Ainsi une hypothyroïdie transitoire dans les premiers jours de vie est plus probablement liée au temps de clairance des antithyroïdiens de synthèse qu'à une exposition à travers le lait maternel (34).

Dans les pays industrialisés, un dosage de TSH est réalisé chez tous les nouveau-nés dans la semaine qui suit leur naissance quel que soit le statut thyroïdien de la mère (9).

Lorsqu'une scintigraphie thyroïdienne est réalisée au cours de l'allaitement il faut communiquer avec les personnes la réalisant afin d'identifier le produit utilisé et la conduite à tenir.

Le tableau VI présente les données d'innocuité du propylthiouracile et du méthimazole pendant l'allaitement.

3.8. DONNEES SUR L'INNOCUITE DES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE CHEZ LA FEMME QUI ALLAITE

Seules les études présentant des mères traitées pour un trouble thyroïdien ont été considérées.

Tableau VI : Données sur l'innocuité des antithyroïdiens de synthèse pendant l'allaitement

Médicament	Données au cours de l' allaitement	Recommandations
Méthimazole	Si l'on considère un allaitement maternel exclusif, la dose théorique à laquelle est exposé le bébé est au maximum 3,5% de la dose initiale utilisée en néonatalogie. Une étude a montré des concentrations plasmatiques chez des jumeaux proches des concentrations thérapeutiques, cependant leur fonction thyroïdienne n'a pas été perturbée (35). Des études ultérieures ont montré des concentrations plasmatiques chez les enfants allaités très inférieures aux concentrations thérapeutiques (36). Aucun effet indésirable ni modification des paramètres thyroïdiens n'ont été rapportés chez les bébés dont la mère prenait du méthimazole ou du carbimazole au cours de l'allaitement y compris lorsque le traitement est instauré à 20 ou 30 mg par jour pendant 1 mois (35, 37, 38). Aucun effet néfaste sur le développement intellectuel n'a été montré (32, 34). Une hypothyroïdie transitoire chez la mère due à un excès de méthimazole n'entraîne pas de modification dans les paramètres thyroïdiens des enfants allaités (36).	Le méthimazole est compatible avec l'allaitement. Certains auteurs recommandent de surveiller les taux de T4 et TSH chez le bébé durant le traitement(16). Cependant une surveillance clinique semble suffisante en raison de la faible dose à laquelle est exposé le bébé, à moins que la patiente reçoive des doses supérieures à 40 mg par jour (34, 38) .
Propylthiouracile	Une étude a montré qu'après une seule dose maternelle de 400 mg, la dose théorique à laquelle est exposé le bébé est au maximum 2,1% de la dose néonatale la plus faible en considérant un allaitement exclusif (39). Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les	Le propylthiouracile est un médicament de première intention pendant l'allaitement. Certains auteurs recommandent de surveiller les taux de T4 et TSH chez le bébé au cours du traitement (16). Cependant une

	bébés allaités dont la mère prenait du propylthiouracile (34, 39, 40). Une perturbation de la fonction thyroïdienne des bébés n'a pas été mise en évidence (34, 39), y compris à des doses maternelles de 300 à 750 mg par jour (40).	surveillance clinique semble suffisante en raison de la faible dose à laquelle est exposé le bébé(34, 40).
--	---	--

4. THYROÏDITE DU POST-PARTUM

4.1. GENERALITES

4.1.1. Définition

La thyroïdite du post-partum regroupe les dysthyroïdies survenant dans l'année qui suit l'accouchement (24). Elle comprend généralement deux phases avec une hyperthyroïdie transitoire suivie d'une hypothyroïdie qui peut devenir définitive dans 12 à 61% des cas (24).

La phase d'hyperthyroïdie n'est pas présente dans tous les cas (24). Elle survient entre le premier et le sixième mois après l'accouchement et dure un ou deux mois (24). Elle est assez souvent méconnue en raison de la discrétion des symptômes (24). L'hypothyroïdie apparaît entre le sixième et le huitième mois post-partum et dure quatre à six mois (24).

Une thyroïdite du post-partum peut également survenir après un avortement spontané (24). Il peut y avoir un délai entre les symptômes cliniques et la perturbation des paramètres de la fonction thyroïdienne (24).

4.1.2. Épidémiologie

La prévalence de la thyroïdite du post-partum est estimée entre 5 et 7% dans les régions sans carence en iode (24).

4.1.3. Étiologie

Les thyroïdites du post-partum sont d'origine auto-immune (24).

La survenue des thyroïdites du post-partum est favorisée par le rebond de l'activité immunitaire qui suit la fin de la grossesse (24).

4.1.4. Facteurs de risque

Le post-partum est une période favorable à l'aggravation ou à la rechute (24). Chez les patientes avec un diabète de type 1 la prévalence de la thyroïdite du post-partum est estimée à 25%(1).

4.2. OUTILS D'ÉVALUATION

4.2.1. Symptômes

Outre les symptômes habituels des dysthyroïdies, des symptômes dépressifs peuvent être associés à l'hypothyroïdie du post-partum (24). L'absence d'ophtalmopathie peut orienter vers un diagnostic différentiel avec la maladie de Graves(24).

4.2.2. Dosages biologiques

Les anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-microsomaux (TPO) sont positifs. Les patientes qui ont des anticorps anti-TPO positifs en début de grossesse ont 30 à 50% de risque de développer une

thyroïdite du post-partum (24). Les anticorps antirécepteur de TSH (TSI) sont négatifs ce qui permet le diagnostic différentiel avec la maladie de Graves (9).

4.3. TRAITEMENTS RECOMMANDÉS DE LA THYROÏDITE DU POST-PARTUM

L'hyperthyroïdie de la thyroïdite du post-partum ne nécessite pas de traitement anti-thyroïdien, un traitement symptomatique est généralement suffisant (se référer aux chapitres « Dépression et troubles anxieux » et « Hypertension artérielle ») (24).

Un traitement spécifique est instauré si des signes cliniques d'hypothyroïdie sont présents (24). Le tableau VII présente les recommandations de traitement de la phase d'hypothyroïdie symptomatique. La durée de traitement et le suivi recommandé sont controversés dans la littérature médicale.

Tableau VII : Traitement recommandé de l'hypothyroïdie du post-partum

Médicament	Posologie	Durée de traitement	Suivi recommandé
Lévothyroxine (T4)	La dose de lévothyroxine doit être adaptée toutes les 4 semaines jusqu'à stabilisation du taux de TSH (1).	La durée de traitement est controversée. Certains auteurs conseillent de traiter pendant 6 à 12 mois (5). D'autres auteurs recommandent de traiter pendant 2 à 6 mois puis de doser la TSH 1 fois par an en cas de rémission (24).	Quatre semaines de traitement sont généralement nécessaires pour modifier le taux de TSH (1). Le dosage de TSH doit être réalisé tous les mois jusqu'à stabilisation (1). Cependant des auteurs recommandent de contrôler seulement les taux de TSH et T4 libre six semaines après l'interruption du traitement (5). En pratique le dosage de T4 libre permet de détecter l'insuffisance hypophysaire qui peut suivre l'accouchement (syndrome de Sheehan).

4.4. DONNÉES SUR L'INNOCUITÉ DES HORMONES THYROÏDIENNES AU COURS DE L'ALLAITEMENT

Les données sur l'innocuité des hormones thyroïdiennes pendant l'allaitement sont présentées dans le tableau III.

5. RÉFÉRENCES

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):387-96.
2. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18(3):404-33.
3. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):267-88.
4. Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40(1):16-31.
5. Bournaud C, Orgiazzi J. Thyroïde et grossesse. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64(4):324-31.
6. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques: Association des pharmaciens du Canada; 2005.
7. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351(3):241-9.
8. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003;13 Suppl A:S45-54.
9. Mallet L, Adam A. Fonction thyroïdienne. In: *La biologie clinique et la pharmacothérapie*. Adam A et al. 1st ed. Canada: Edisem Maloine; 2003. p. 425-446.
10. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005;58(5):449-52.
11. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):581-5; discussion 586-7.
12. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341(8):549-55.
13. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(3):282-8.
14. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990;323(2):91-6.
15. Toft A. Increased levothyroxine requirements in pregnancy--why, when, and how much? *N Engl J Med* 2004;351(3):292-4.
16. Briggs G, Freeman R, Yaffe S. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. In. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 914-916.
17. Lawrence R, Lawrence R. Breastfeeding. A guide for the medical profession. In. 5th ed. St Louis, Missouri: Mosby, Inc; 1999. p. 521.

18. Tan JY, Loh KC, Yeo GS, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *Bjog* 2002;109(6):683-8.
19. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20(6):695-700.
20. Wing DA, Millar LK, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(1 Pt 1):90-5.
21. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6093-8.
22. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998;139(6):584-6.
23. Polak M, Le Gac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Leger J, Toubert ME, et al. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):289-302.
24. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22(5):605-30.
25. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352(9):905-17.
26. Di Gianantonio E, Schaefer C, Mastroiacovo PP, Cournot MP, Benedicenti F, Reuvers M, et al. Adverse effects of prenatal methimazole exposure. *Teratology* 2001;64(5):262-6.
27. Diav-Citrin O, Ornoy A. Teratogen update: antithyroid drugs-methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. *Teratology* 2002;65(1):38-44.
28. Van Dijke CP, Heydendael RJ, De Kleine MJ. Methimazole, carbimazole, and congenital skin defects. *Ann Intern Med* 1987;106(1):60-1.
29. Foulds N, Walpole I, Elmslie F, Mansour S. Carbimazole embryopathy: an emerging phenotype. *Am J Med Genet A* 2005;132(2):130-5.
30. Eisenstein Z, Weiss M, Katz Y, Bank H. Intellectual capacity of subjects exposed to methimazole or propylthiouracil in utero. *Eur J Pediatr* 1992;151(8):558-9.
31. McCarroll AM, Hutchinson M, McAuley R, Montgomery DA. Long-term assessment of children exposed in utero to carbimazole. *Arch Dis Child* 1976;51(7):532-6.
32. Azizi F, Khamseh ME, Bahreynian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of children of mothers taking methimazole during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2002;25(7):586-9.
33. Burrow GN, Bartsocas C, Klatskin EH, Grunt JA. Children exposed in utero to propylthiouracil. Subsequent intellectual and physical development. *Am J Dis Child* 1968;116(2):161-5.
34. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2354-9.
35. Rylance GW, Woods CG, Donnelly MC, Oliver JS, Alexander WD. Carbimazole and breastfeeding. *Lancet* 1987;1(8538):928.

36. Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study. *J Endocrinol Invest* 2003;26(4):301-4.
37. Azizi F, Khoshniat M, Bahrainian M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3233-8.
38. Azizi F, Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole. *J Endocrinol Invest* 2002;25(6):493-6.
39. Kampmann JP, Johansen K, Hansen JM, Helweg J. Propylthiouracil in human milk. Revision of a dogma. *Lancet* 1980;1(8171):736-7.
40. Momotani N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53(2):177-81.

Annexe 15 : Compte-rendu de la réunion du 9 septembre 2005

Projet de livre de pharmacothérapie chez la femme enceinte et qui allaite

Présents : Ema Ferreira, Marie-Sophie Brochet, Yvonne Khamla, Josianne Gautier, Brigitte Martin, Sonia Labarthe, Caroline Morin, Jean-François Bussièrès, Josianne Malo, Véronique Bouche, Geneviève Fortin, Cécile Louvigné.

➤ Objectifs

Ema a présenté les objectifs de ce projet qui date de 2000. Il s'agit d'écrire un ouvrage de pharmacothérapie chez la femme enceinte ou qui allaite afin d'obtenir un outil pratique pour les professionnels de la santé. Les données devront être accessibles rapidement, par exemple pour un médecin qui veut prescrire un médicament chez une femme enceinte ou qui allaite, ou un pharmacien communautaire n'ayant pas forcément le temps de lire l'intégralité des pages du Briggs, qui reste l'ouvrage de référence.

➤ Prix et acheteurs potentiels

Le prix pourrait se situer entre 50 et 75 dollars.

L'achat serait obligatoire pour les personnes assistant au cours mère-enfant. Les médecins, pharmaciens, infirmières de milieu hospitalier et communautaire sont visés, ce qui correspond au profil des personnes qui contactent le centre IMAGE.

Ema a eu des contacts avec la compagnie Duchesnay qui serait prête à en acheter pour les distribuer.

Le livre pourrait être vendu dans d'autres pays francophones.

➤ Participants

- Ema Ferreira, Brigitte Martin, Marie-Sophie Brochet, Caroline Morin, Josianne Malo : pharmaciennes de l'équipe mère-enfant. Ema est également professeur de clinique à l'université de Montréal.
- Jean-François Bussièrès : chef du département de pharmacie et professeur de clinique à l'université de Montréal.
- Geneviève Fortin : pharmacienne à Ste Justine
- Josianne Gautier : résidente en pharmacie à Ste Justine
- Sonia Labarthe : pharmacienne française, assistante de recherche à Ste Justine
- Guila Benyayer, Yvonne Khamla, Simon Tremblay : étudiants en pharmacie l'université de Montréal.
- Véronique Bouche et Cécile Louvigné : internes en pharmacie françaises, en stage à Ste Justine jusqu'au mois d'avril 2006
- Dr Martin St André : psychiatre à Ste-Justine
- Marie-France Beauchesne : professeur de clinique à l'université de Montréal.
- Joséphine Djulus : médecin, conseillère à Motherisk, spécialisée dans les questions sur l'alcool et les drogues, francophone.

Il faudra demander à Isabelle Roblin, pharmacienne française qui revient travailler au centre IMAGE au mois de novembre, et à Ariane Blanc pharmacienne à Ste Justine, si elles sont

d'accord pour participer. D'autres médecins pourront aussi participer à la rédaction et à la révision, comme les obstétriciens de Ste-Justine. D'autres résidents seront peut-être intéressés.

La révision sera faite par des médecins et des pharmaciens. Une conseillère en génétique pourrait réviser le chapitre sur la communication du risque. Chaque chapitre devra être révisé.

Cécile est là jusqu'au mois d'avril et est payée pour la coordination du projet, elle peut aider les personnes qui le souhaitent. Les personnes pourraient créer des listes de choses à faire afin que Cécile les mette à jour (réactualisation des bibliographies, etc). Le chemin reste à définir. L'enregistrement des méthodes de recherche de chaque personne pourrait être réalisé afin de permettre une réactualisation automatique. Le service informatique a été relancé ce jour au sujet des dysfonctionnements d'EndNotes.

Il existe du temps de secrétariat disponible, il faudra voir qui d'Estelle ou de Carole est intéressée.

➤ **Edition**

Il faudra choisir rapidement entre les éditions de l'hôpital Ste-Justine ou une maison d'édition extérieure. Les éditions de Ste-Justine sont moins onéreuses (il faudrait compter entre 30 et 40 dollars par exemplaire), et peuvent fournir différents services comme la vérification linguistique et orthographique.

➤ **Financement**

Jean-François a précisé qu'il sera possible de rémunérer les auteurs et les réviseurs (entre 100 et 250 dollars pour les réviseurs). Pour les auteurs il faudra fixer un nombre d'heures.

Les fonds semblent suffisants sans faire appel à une aide extérieure, cependant des fonds du gouvernement seraient disponibles par le biais de l'association des pharmaciens en établissements de santé du Québec (APES). Dans le cas où une demande serait effectuée, il faudrait préparer un dossier.

Le budget du livre est à réaliser.

➤ **Format**

Le format du livre serait 23 cm x 15 cm, avec 400 pages environ. Une couverture rigide est souhaitée, plus solide que les spirales.

Il pourrait s'inspirer du livre de gériatrie de Louise Mallet, dont le département de pharmacie va faire l'achat.

➤ **Gestion de l'information**

Jean-François va expliquer à Cécile comment rassembler l'information à l'intérieur d'un site web interne et établir une recherche systématique permettant de réactualiser les sources et permettre la pérennité du livre.

➤ **Gabarit de chapitre**

Un modèle pour les pathologies a été distribué, Caroline et Joséphine ont eu celui pour les substances psychoactives. Pour la première partie, il n'existe pas de gabarit.

Tous les noms de médicaments doivent être les noms génériques, cependant il serait possible de faire un tableau à la fin de chaque chapitre avec le nom générique et le nom commercial de chaque pays francophone.

La mise en forme des données dans le tableau d'innocuité des médicaments au cours de la grossesse reste à discuter. Il a été proposé de créer un petit tableau avec le nombre de patientes et le trimestre d'exposition, cependant ce point reste à préciser.

Chaque auteur est libre de choisir les études qui lui semblent pertinentes, toutefois un chapitre en début de livre sera nécessaire pour justifier ces choix de façon globale pour l'ensemble des auteurs.

Un guide de rédaction sera rédigé par Cécile.

➤ **Glossaire**

Un glossaire sera rédigé en début de livre pour préciser certains termes de vocabulaire tels que l'âge gestationnel.

➤ **Plan du livre**

Jean-François s'est proposé pour écrire un chapitre concernant la législation, Josianne Gauthier le chapitre « Pharmacocinétique de la grossesse » et Josianne Malo « Rhinite allergique ».

Le chapitre sur la constipation, les hémorroïdes et la diarrhée pourrait être rédigé par un résident qui fera son stage en obstétrique.

Il reste 3 chapitres à répartir : les produits naturels, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé, l'eczéma et autres affections topiques.

La partie sur le traitement des problèmes liés à l'allaitement sera traitée lors de la prochaine édition.

➤ **Echéancier**

Les premières versions devront être remises avant le 2 décembre 2005. Les personnes concernées par cette 1^{ère} échéance sont au moins Joséphine Djulus, les étudiants, les résidents et les internes. Un échéancier vous sera envoyé dans les prochains jours après que Cécile ait discuté avec chacun de ses disponibilités.

➤ **Communication**

Il a été créé un groupe Lotus Notes « Projet livre Ema ». Pour les personnes extérieures à Lotus Notes, vous pouvez envoyer un courriel à Cécile, elle le transférera à l'ensemble du groupe. Ainsi les idées et les remarques de chacun pourront être transmises.

Une prochaine réunion n'a pas été programmée.

Annexe 16 : Guide de rédaction

Livre « Grossesse et allaitement : guide thérapeutique »

1. Auteurs

Les étudiants ne peuvent pas être les seuls auteurs d'un article, ils doivent être coauteurs de l'article avec un pharmacien, un médecin ou un autre professionnel de la santé.

2. Réviseurs

Chaque chapitre aura une révision scientifique par un médecin ou pharmacien, et une révision linguistique par l'intermédiaire des éditions Ste Justine.

3. Échéancier

Les versions doivent impérativement être remises pour les dates prévues.

4. Format du texte

- Utiliser Word ou des logiciels compatibles avec Word. Ne pas perdre de temps sur la forme car le texte sera mis en page par l'éditeur.
- De 15 à un maximum de 30 pages, police Arial 12 en double interligne, soit 4500 mots maximum (tableaux et bibliographie inclus).
- Chaque page doit être numérotée.
- Tout doit être rédigé en français. Le grand dictionnaire de l'Office de la Langue Française est un outil de référence pour les traductions de l'anglais au français et est disponible sur le site <http://www.granddictionnaire.com>
- Un titre doit accompagner les figures et les tableaux ainsi qu'un numéro en chiffres arabes pour les figures et en chiffres romains pour les tableaux. Les abréviations et explications pertinentes seront présentées dans la légende. Les figures et tableaux doivent se rapporter au texte et peuvent être insérés dans le texte.
- Il est important de s'assurer que les droits de reproduction pour chaque tableau, figure, illustration ou dessin tirés d'un ouvrage ont été obtenus. Il faut à cet égard communiquer avec la maison d'édition ou la personne détentrice du copyright pour obtenir l'autorisation écrite.

5. Gabarit

- Chapitres de la première partie « Notions générales »

Il n'y a pas de modèle proposé hormis pour le chapitre « substance récréative » (le gabarit a déjà été remis aux auteurs).

- Chapitres de la deuxième partie « Principes de traitement »

Se référer au **gabarit de chapitre « pathologie » en fichier joint.**

6. Traitements recommandés (si applicable)

- Un algorithme pourra être réalisé.

7. Données d'innocuité (si applicable)

- Choix des études

L'auteur est libre de mentionner seulement les études qui lui semblent pertinentes. En début de livre les choix des auteurs seront justifiés de façon globale.

– Seules les données d’innocuité des médicaments spécifiques de la pathologie sont à traiter. Par exemple les benzodiazépines peuvent être utilisées dans l’hyperthyroïdie mais seront exposées dans le chapitre sur l’anxiété. Dans ce cas préciser dans votre chapitre qu’il faut se référer à un autre chapitre en précisant « cf chapitre x ». Le numéro sera attribué ultérieurement lors de l’édition.

De même toutes les données d’innocuité sur les antibiotiques seront rassemblées dans un seul chapitre. Ainsi les chapitres d’infectiologie ne présenteront pas de tableau sur les données d’innocuité.

– Données animales

Il a été suggéré de les préciser s’il n’y a pas plus de deux études différentes ou moins de 50 patientes. Cependant c’est à l’auteur de décider si ces données sont pertinentes.

– Le nom générique utilisé doit être celui qui figure dans le Compendium des Produits et Spécialités Pharmaceutiques.

– Classer les médicaments par classe thérapeutique en ordre alphabétique si nécessaire, puis par nom générique en ordre alphabétique.

8. Des chiffres ou des lettres?

Les règles à suivre sont celles choisies par les Éditions Ste-Justine.

➤ Écrire en chiffres :

- les âges
- les pourcentages
- les dates
- les nombres supérieurs à vingt (donc à partir de 21)
- la dose, la fréquence et la durée du traitement

ex : 100 mg par voie intraveineuse toutes les 4 heures pendant 7 à 10 jours

5 mg par voie orale 2 fois par jour si besoin

➤ Écrire en lettres :

- les nombres de un à vingt
- premier, deuxième, trentième, etc.

Remarque : si dans une même phrase il y a un chiffre inférieur à vingt et un chiffre supérieur à vingt, il faut tout écrire en chiffres.

9. Abréviations

– Unités de mesure : utiliser celles du système international. Par exemple : grammes **g**, milligrammes **mg**, microgrammes **µg**, kilogrammes **kg**, litre **L**, millilitre **mL**, etc.

– Ne pas utiliser d’abréviations pour les voies d’administration ni les fréquences (1 fois par jour, immédiatement, après les repas, au coucher, etc).

10. Règles d’écriture

– L’unité et les décimales doivent être séparées par une virgule (par exemple 0,1 et non 0.1)

– Les expressions latines doivent être mentionnées en italique (ex : *in utero*)

11. Références

➤ 30 références au maximum.

➤ Ne pas référencer des études non lues.

➤ En théorie les bases Micromedex, Reprotox et Teris ne peuvent pas être référencées sauf s’il s’agit de la seule source d’information.

- Créer une bibliothèque EndNotes. Le modèle pour la mise en page de la bibliothèque sera créé sur le modèle Vancouver. Pour les références électroniques choisir « Electronic source».
 - Pour ceux qui ne peuvent pas utiliser EndNotes, se baser sur le modèle présenté ci-dessous. Les références sont identifiées dans le texte par des chiffres arabes à la fin de la phrase, avant le point, en exposant et numérotées par ordre d'apparition dans le texte.
- Articles dans des revues :

Vega KJ, Pina IM, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124(1):980-3.
 - Plus de six auteurs :

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedi HP, Ivanov E et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73(3):1006-12.
 - Organisme en tant qu'auteur :

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164(2):282-4.
 - Numéro avec supplément

Killooy WJ. The clinical significance of local chemotherapies. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl 2):6-13.
 - Chapitre de livre

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In. Laragh JH, Brenner BM, rédacteurs. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.
 - Documents électroniques

Health Canada. Canadian Tobacco Use Monitoring Survey (CTUMS) 2004. 2005 October 7, 2005 [cited 2005]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/pubs/tobac-tabac/ctums-esutc-2004/summarya-sommaire_a_e.html
- Enregistrer les versions électroniques (format PDF si possible) de vos références quand elles sont disponibles et envoyer les fichiers avec votre chapitre ou préciser leur localisation pour les personnes de la pharmacie. Enregistrer le fichier en précisant le nom de l'auteur et l'année (ex : Polak 2004). Les articles complets seront transmis au réviseur et stockés sur le site web interne du livre. Pour les références « papier » voir avec Cécile selon votre localisation (personne extérieure ou non à la pharmacie).
 - Pour les personnes de la pharmacie enregistrer vos recherches sur le compte NCBI d'IMAGE

Annexe 17 : Feuille publicitaire

Éditions du CHU Sainte-Justine
Centre hospitalier universitaire mère-enfant



Grossesse et allaitement Guide thérapeutique

Sous la direction de
Ema Ferreira
pharmacienne au CHU Sainte-Justine
et professeur agrégé de clinique
à l'Université de Montréal

Un guide unique, axé sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement, rédigé en français, présentant une approche par pathologie et destiné à tous les professionnels de la santé.

Un outil pratique pour la prise en charge des patientes qui planifient une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent.

Un ouvrage qui permet d'évaluer les risques, de choisir le traitement le plus approprié et de conseiller les patientes.

Un livre rédigé et révisé par des membres de la Chaire pharmaceutique Famille Louis-Boivin « Médicaments, grossesse et allaitement » (Montréal), notamment les pharmaciennes du centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (centre IMAGE) ainsi que différents cliniciens ayant une expérience dans le domaine.

Première partie • Notions générales

- Législation et grossesse
- Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse
- Impacts des changements physiologiques sur la pharmacodétoxique
- Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de l'allaitement
- Communication du risque sur l'utilisation des médicaments et counseling
- Nutrition et suppléments vitaminiques
- Consommation de substances récréatives
- Produits naturels

Deuxième partie • Principes de traitement et données d'innocuité des médicaments

- Cardiologie
- Endocrinologie
- Infectiologie
- Immuno-allergologie
- Gastro-entérologie
- Rhumatologie
- Psychiatrie
- Neurologie
- Dermatologie



Disponible : 1^{er} trimestre 2007

Éditions du CHU Sainte-Justine • Tél. : 514 345-4671 • www.chu-sainte-justine.org/editions

Nom – Prénoms : LOUVIGNÉ Cécile

Titre de la Thèse : AMELIORATION DU BON USAGE DU MÉDICAMENT CHEZ LA FEMME ENCEINTE OU QUI ALLAITE - Participation à la coordination d'un ouvrage didactique lors d'un stage au Québec

Résumé de la Thèse :

Lors d'un stage de dix-huit mois au sein de l'équipe mère-enfant de la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine à Montréal, j'ai pu participer à la coordination d'un nouvel ouvrage thérapeutique sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

Ce livre, écrit sous la direction de Madame le Professeur Ema Ferreira, est destiné aux professionnels de la santé francophones et sera publié aux Éditions CHU Sainte-Justine à l'automne 2007.

Après avoir présenté le contexte de cette expérience québécoise, la place attendue dans la documentation scientifique de ce guide thérapeutique et la coordination du projet, la discussion s'ouvre sur les éléments qui pourraient être appliqués en France, en particulier au CHU de Nantes. En effet, que ce soit au Québec ou en France, le bon usage du médicament chez la femme enceinte ou qui allaite est un objectif majeur des politiques de santé. En France les structures telles que les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) sont chargées de cette mission. Les liens de proximité entre le CRPV de Nantes et le service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital Mère-Enfant devraient permettre d'optimiser cette activité, afin de répondre au mieux aux besoins des professionnels de la santé et de développer la recherche clinique dans ce domaine.

MOTS CLES : MÉDICAMENT – GROSSESSE – ALLAITEMENT – LIVRE – BON USAGE - QUEBEC

JURY

PRESIDENT :

M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Faculté de Pharmacie, Nantes

ASSESEURS :

Mme Pascale JOLLIET, Professeur de pharmacologie – Faculté de Médecine, Nantes

Mme Ema FERREIRA, Professeur agrégé de clinique – Faculté de Pharmacie, Montréal

M. Antoine DUPUIS, Maître de conférences – Faculté de Pharmacie, Poitiers

Mme Yolande CAROIT, Obstétricien-Gynécologue – Hôpital Mère-Enfant, Nantes

Mme Muriel COURANT-MENANTEAU, Pharmacien assistant spécialiste – CHU Hôtel-Dieu, Nantes

Adresse de l'auteur : 6 rue Voltaire
44 000 Nantes