

Université de Montréal

«Utilisation médicamenteuse pendant la grossesse chez des patientes ayant une maladie chronique pré-existante: étude pilote pour la mise en place des outils de recueil de données»

par
Marie-Claude Martel, B. Pharm., D.E.S.S.

Secteur de socio-économie du médicament
Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de M. Sc.
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Avril 2005

© Marie-Claude Martel, 2005



QV

705

U58

2005

v.010

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

«Utilisation médicamenteuse pendant la grossesse chez des patientes ayant une
maladie chronique pré-existante: étude pilote pour la mise en place des outils de
recueil de données»

présenté par:
Marie-Claude Martel, B. Pharm., D.E.S.S.

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

... [redacted]
président-rapporteur

... [redacted]
directeur de recherche

... [redacted]
membre du jury

LE RÉSUMÉ EN FRANÇAIS ET LES MOTS CLÉS FRANÇAIS

Mots-clés: Pharmacoépidémiologie, Utilisation médicamenteuse, Grossesse, Banques de données administratives, Dossiers médicaux, Questionnaires.

Problématique: La prise en charge des maladies chroniques dont le traitement est essentiel demeure peu connue en période de grossesse.

Objectif principal: Développer les outils d'évaluation de l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse chez les femmes atteintes de pathologies chroniques pré-existantes en vue d'évaluer la faisabilité d'une étude populationnelle.

Méthodes: L'étude pilote fut réalisée à l'Hôpital Ste-Justine. La population-source était celle des femmes ayant une maladie chronique pré-existante qui ont accouché à l'Hôpital Ste-Justine en 1999. L'étude populationnelle, éventuellement réalisée, serait une cohorte rétrospective dans laquelle il est prévu d'identifier les femmes potentiellement admissibles à partir des codes diagnostics répertoriés à l'hôpital (base Med-Echo), suivi d'un examen du dossier hospitalier pour vérifier l'antériorité de la maladie chronique ainsi que pour obtenir la date de début de grossesse. Chacune des femmes admissibles serait ensuite contactée par courrier pour confirmer l'antériorité de leur maladie, obtenir des données sur l'utilisation de médicaments en vente libre et autres données de co-morbidités et habitudes de vie, ainsi que d'obtenir le consentement pour l'extraction de leur dossier-patient dans les pharmacies communautaires. Les variables dépendantes d'intérêt sont l'utilisation

médicamenteuse dans les six mois avant et pendant la grossesse ainsi que le pôle de prise en charge thérapeutique. La faisabilité de cette étude populationnelle repose cependant sur les paramètres suivants qui seront évalués au cours de l'étude pilote: i) possibilité d'identifier les femmes avec maladies chroniques pré-existantes à partir des diagnostics répertoriés dans la banque Med-Echo, ii) taux de réponse des patientes, iii) taux de réponse des pharmaciens, iv) faisabilité d'une approche rétrospective.

Résultats: Des 3954 accouchements à l'Hôpital Ste-Justine en 1999, 1473 patientes potentielles ont été identifiées selon les codes diagnostics (Med-Echo), dont 244 se sont avérées avoir une pathologie chronique pré-existante confirmée par les dossiers médicaux hospitaliers. Le nombre de femmes qui ont répondu au questionnaire et pour qui le croisement avec les données pharmacie a été possible était de 45 (18.4%).

Conclusions: L'examen des dossiers médicaux hospitaliers est essentiel pour exclure les erreurs de classification par rapport aux pathologies qui se sont déclarées pendant la grossesse et déterminer la date de début de grossesse. Alors que les taux de participation patiente-pharmacien sont cohérents avec ceux d'études épidémiologiques de cette nature, cette étude pilote souligne la difficulté de mener des études de terrain rétrospectives dans cette population en raison des délais encourus par la logistique complexe.

LE RÉSUMÉ EN ANGLAIS ET LES MOTS CLÉS ANGLAIS

Keywords: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, Pregnancy, Claims databases, Medical charts, Questionnaires.

Background: The management, during pregnancy, of chronic diseases for which treatment is essential remains largely unexplored.

Main objective: This pilot study aimed at developing the tools to assess patterns of drug use during pregnancy among women with pre-existing chronic conditions, in order to assess the feasibility of conducting a population-based study.

Methods: The pilot study was conducted at Ste-Justine Hospital. The source population consisted of all women who gave birth or had a miscarriage at 20 weeks+ at Ste-Justine's Hospital in 1999 and who had a pre-existing chronic disease. The population-based study would be a retrospective cohort study in which women would initially be identified using diagnostic codes kept at the hospital (Med-Echo database), followed by a hospital-chart review to confirm the pre-existence of the chronic condition as well as to determine the date of onset of pregnancy. A mail questionnaire would then be sent to the women in order to confirm the pre-existence of their condition, obtain data on OTC drug use, information on comorbidity and lifestyle habits, as well as to obtain informed consent for access to community pharmacy records. The dependent variables of interest are patterns of drug use in the six months prior and during pregnancy as well as characteristics of the medical

follow-up. The feasibility of this population-based study is dependent on the following parameters, which will be assessed during the pilot study: i) possibility to identify women with pre-existing chronic conditions using the diagnoses in Med-Echo database; ii) patient's response rate; iii) pharmacist's response rate, iv) feasibility of retrospective study.

Results: Of the 3954 deliveries or miscarriages at Ste-Justine's Hospital in 1999, 1473 potential patients were identified through Med-Echo diagnostic codes, among which 244 had a pre-existing chronic condition as confirmed by hospital chart review. Of these, 45 (18.4%) returned the questionnaire and pharmacy data were obtained.

Conclusion: Hospital chart review is necessary to exclude misclassification errors due to miscoding of pregnancy complications, and to determine onset of pregnancy. Although response rates of patient-pharmacist are consistent with those found in other studies of this nature, this pilot study has underlined the difficulty of conducting retrospective field studies in this population given the logistical complexity of the proposed approach.

TABLE DES MATIÈRES

LE RÉSUMÉ EN FRANÇAIS ET LES MOTS CLÉS FRANÇAIS	iii
LE RÉSUMÉ EN ANGLAIS ET LES MOTS CLÉS ANGLAIS	v
LISTE DES TABLEAUX	xi
LISTE DES FIGURES	xii
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS.....	xiii
DÉDICACE	xv
REMERCIEMENTS.....	xvi
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS.....	3
3. MODÈLE THÉORIQUE.....	4
4. RECENSION DES ÉCRITS.....	7
4.1 Introduction à la recension des écrits.....	7
4.2 Prévalence des pathologies chroniques pendant la grossesse	8
4.3 Utilisation médicamenteuse pendant la grossesse.....	9
4.3.1 Généralités.....	9
4.3.2 Études épidémiologiques sur l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse	10
4.3.3 Caractéristiques socio-démographiques associées à l'utilisation.....	12
4.4 Profils d'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse.....	13
4.4.1 Ordonnance versus vente libre.....	13
4.4.2 Classe de produits	14
4.4.3 Utilisation médicamenteuse selon le trimestre.....	14
4.4.4 Arrêts de traitement	16
4.5 Pôle de prise en charge médicale pendant la grossesse.....	17
4.6 Outils de mesure d'utilisation médicamenteuse.....	19
4.7 Paramètres de mesure de l'utilisation: persistance et adhésion.....	20
4.7.1 Persistance	21
4.7.2 Adhésion.....	21
4.7.2.1 Facteurs influençant l'adhésion	22
4.7.2.2 Prévalence de l'adhésion.....	23
4.7.2.3 Conséquences de la non-adhésion.....	24
4.7.2.4 Méthodes de mesure de l'adhésion	25
4.8 Mesure de l'indication.....	26
4.9 Validité des dossiers médicaux hospitaliers comme source de données.....	26
4.10 Banques de données administratives pour identifier les pathologies chroniques.....	27

4.11	Sommaire.....	28
4.12	Conclusions de la recension des écrits.....	28
5.	MÉTHODOLOGIE.....	30
5.1	Étude populationnelle éventuelle.....	30
5.1.1	Aperçu du plan de recherche.....	30
5.1.2	Objectifs spécifiques de l'étude en préparation.....	31
5.1.3	Plan de recherche.....	31
5.1.4	Constitution de la cohorte.....	32
5.1.5	Sources de données.....	33
5.1.5.1	Banques de données d'hospitalisation Med-Echo.....	33
5.1.5.2	Dossiers médicaux hospitaliers.....	34
5.1.5.3	Dossiers-patients des pharmacies.....	34
5.1.5.4	Questionnaire postal.....	35
5.1.5.5	Banques de données des services médicaux de la RAMQ et d'hospitalisation.....	36
5.1.5.6	Banques de données des services pharmaceutique RAMQ.....	36
5.1.6	Variables et mesure.....	36
5.1.6.1	Variables dépendantes.....	36
5.1.6.1.1	Fenêtre de temps.....	37
5.1.6.1.2	Pôle de prise en charge thérapeutique.....	37
5.1.6.1.3	Persistance et adhésion pendant la grossesse.....	38
5.1.6.1.4	Utilisation de services médicaux pendant la grossesse.....	38
5.1.6.2	Covariables.....	38
5.1.6.3	Analyses et puissance statistique.....	39
5.1.6.4	Avantages et limites de l'étude.....	39
5.2	Plan de recherche de l'étude pilote.....	41
5.2.1	Généralités.....	41
5.2.2	Objectifs spécifiques de l'étude pilote.....	42
5.2.3	Aperçu du plan de recherche.....	43
5.2.4	Situation temporelle: résumé des grandes étapes.....	43
5.2.5	Population-cible.....	43
5.2.6	Notion de pathologie chronique.....	44
5.2.7	Constitution de la cohorte.....	44
5.2.7.1	Accord de participation de la patiente.....	45
5.2.8	Source de données.....	46
5.2.8.1	Banques de données d'hospitalisation Med-Echo.....	46
5.2.8.2	Validation du diagnostic de pathologie chronique.....	47
5.2.8.2	Dossiers médicaux hospitaliers.....	48
5.2.8.3	Questionnaire postal.....	48

5.2.8.4 Banques de données des pharmacies communautaires	50
5.2.9 Variables dépendantes	51
5.2.9.1 Fiabilité de la banque Med-Echo	51
5.2.9.2 Sensibilité des dossiers médicaux hospitaliers.....	52
5.2.9.3 Taux de participation des femmes.....	52
5.2.9.4 Taux de participation des pharmaciens	52
5.2.9.5 Profils d'utilisation médicamenteuse	53
5.2.9.6 Pôle de prise en charge thérapeutique.....	54
5.2.9.7 Fenêtres de temps.....	55
5.2.10 Variables indépendantes	56
5.2.11 Analyses statistiques	57
5.2.11.1 Fiabilité des codes diagnostiques	57
5.2.11.2 Taux de participation des patientes	58
5.2.11.3 Taux de participation des pharmaciens	58
5.2.11.4 Prévalence de pathologies chroniques pré-existantes	58
5.2.11.5 Caractéristiques de la population à l'étude	59
5.2.11.6 Profils d'utilisation médicamenteuse	59
5.2.11.7 Pôle de prise en charge médicale	59
5.2.12 Considérations éthiques	60
6. RÉSULTATS.....	62
6.1 Effectifs	62
6.2 Distribution des pathologies chroniques parmi les femmes de l'étude.....	68
6.3 Profils d'utilisation: répartition en regard de l'action portée au traitement	69
6.4 Profils d'utilisation: facteurs associés aux changements de traitement	71
6.5 Profils d'utilisation: moment de l'action portée au traitement.....	72
6.6 Pôle de prise en charge médicale.....	72
7. DISCUSSION.....	75
7.1 Recueil de données	75
7.2 Population à l'étude	79
7.3 Distribution des pathologies chroniques chez les femmes de l'étude.....	80
7.4 Profils d'utilisation	81
7.5 Pôle de prise en charge médicale.....	83
7.6 Généralités	85
8. CONCLUSION.....	87
LES SOURCES DOCUMENTAIRES	89
ANNEXE A - MODÈLE THÉORIQUE	xvii
ANNEXE B - CLASSIFICATION DE LA FDA	xviii
ANNEXE C - QUESTIONNAIRE.....	xx

ANNEXE D - LETTRE AUX FEMMES	xxi
ANNEXE E - FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	xxii
ANNEXE F - FEUILLE DE SUIVI TÉLÉPHONIQUE AUX FEMMES	xxiii
ANNEXE G - LETTRE AUX PHARMACIENS	xxiv
ANNEXE H - FEUILLE DE SUIVI TÉLÉPHONIQUE AUX PHARMACIENS.....	xxv
ANNEXE I - DOSSIERS PHARMACEUTIQUES: CODAGE.....	xxvi
ANNEXE J - VARIABLES ET SOURCES DE DONNÉES	xxvii
ANNEXE K - ARBRE LOGISTIQUE.....	xxviii
ANNEXE L - TABLEAU II	xxix
ANNEXE M - TABLEAU III	xxx
ANNEXE N - TABLEAU VII.....	xxxii
ANNEXE O- TABLEAU VIII	xxxv
ANNEXE P - MANUEL DE CODAGE	xxxvii

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I:	Arbre logistique.....	xxviii
Tableau II:	Analyse descriptive de la population.....	xxix
Tableau III:	Prévalence annuelle de chaque type de maladie chronique pré-existante chez les femmes ayant accouchée à l'Hôpital Ste-Justine en 1999 qui ont participé par l'envoi du questionnaire (Population B).....	xxxii
Tableau IV:	Profils d'utilisation - Répartition des patientes en regard de l'action portée à leur traitement médicamenteux suite à la survenue de leur grossesse.....	69
Tableau V:	Profils d'utilisation - Type de changement de produits par pathologie suite à la survenue de la grossesse (n=16).....	70
Tableau VI:	Profils d'utilisation - Répartition des patientes n'ayant pas changé de traitement suite à la survenue de la grossesse selon leur pathologie (n=14).....	71
Tableau VII:	Profils d'utilisation - Analyse descriptive des groupes A (traitement inchangé) et B (traitement changé).....	xxxii
Tableau VIII:	Profils d'utilisation - Détermination du moment de l'action portée aux traitements médicamenteux suite à la survenue d'une grossesse chez les patientes avec un changement de traitement (n=31).....	xxxv
Tableau IX :	Prise en charge médicale- Distribution des femmes dont au moins une ordonnance a été effectuée par un médecin spécialiste selon la période observée.....	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1A:	Fenêtre de temps des variables dépendantes (étude populationnelle).....	37
Figure 1B:	Fenêtre de temps des variables dépendantes (étude pilote).....	56
Figure 2:	Répartition des patientes exclues pour cause de non-réponse aux critères d'admissibilité.....	63
Figure 3:	Répartition des patientes exclues pour cause de non-participation ou de données incomplètes sur la prise médicamenteuse.....	63
Figure 4:	Répartition des patientes exclues pour cause de non-participation.....	64
Figure 5:	Répartition des patientes exclues pour cause de données incomplètes sur la prise médicamenteuse.....	65

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

A	ajout
ATCD	antécédents
Cf.	abréviation de l'impératif latin CONFER
D/C	arrêter, cesser
DDM	date des dernières menstruations
DM	dossier médical hospitalier
DP	dossier patient des pharmacies
ex.	exemple
Dx	diagnostic
FDA	"Food and Drug Administration"
HTA	hypertension artérielle
IC(p)	intervalle de confiance sur une proportion
ID	code d'identification de la patiente
IMAGe	Info-Médicament en allaitement et grossesse
jrs	jours
MD	marque déposée
n.d.	non disponible
NAM	numéro d'assurance maladie
n_{attendu}	<i>nombre</i> de patientes attendues
$n_{\text{départ}}$	<i>nombre</i> de patientes au départ
nb ou Nb	nombre
n.d.	non disponible

OTC	"over the counter" (signifie médicament de vente libre)
patho	pathologie
PER	population éligible réelle
phcie	pharmacie
Pop	population
Pte(s)	patiente(s)
Q	questionnaire
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
Rx	prescription
SIDA	<i>Syndrome d'Immuno-Déficienc</i> e <i>Acquise</i>
Ste	Sainte
t	temps
tél.:	téléphone
tx	traitement
T1	1 ^{er} trimestre de grossesse
T2	2 ^{ième} trimestre de grossesse
T3	3 ^{ième} trimestre de grossesse
VIH	<i>Virus de l'Immunodéficienc</i> e <i>Humaine</i>
↑	augmentation
↓	diminution
↕	augmentation et diminution
Δ	changement
α	seuil de signification (erreur alpha)

DÉDICACE

Le support constant de notre entourage fait sans aucun doute parti intégrante de l'atteinte de nos objectifs.

L'esprit libéré, Marie-Renée bien entourée, j'y suis arrivée!

À Lucie et Lucien.....ainsi qu'à Andrée et Hubert.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, j'aimerais adresser des remerciements particuliers à ma directrice de maîtrise, Mme Yola Moride, pour sa grande disponibilité, sa patience ainsi que pour son implication et dévouement. Cette dernière a su être pour moi une source d'inspiration et de motivation tout au long de ce projet.

J'aimerais également remercier Mmes Lise Gauthier et Christine Cadrin du Centre IMAGE de l'Hôpital Ste-Justine pour leurs précieux conseils ainsi que M. Djamal Berbiche pour son support statistique.

De plus, j'aimerais souligner la contribution des patientes et des pharmaciens qui ont bien voulu participer à ce projet. Sans eux, la réalisation de cette étude n'aurait pu être possible.

Enfin, notons que ce projet a été rendu possible grâce à l'appui financier du Réseau FRSQ sur l'utilisation des médicaments.

1. INTRODUCTION

Durant de nombreuses années, le placenta a été perçu comme une barrière qui protégeait le fœtus contre les effets adverses des médicaments. Toutefois, cette perception a changé radicalement depuis le désastre de la thalidomide qui a fait plus de 10 000 victimes à travers le monde dont environ 40% sont décédées avant leur premier anniversaire.⁽¹⁾ Une seule exposition au médicament en début de grossesse était suffisante pour causer des malformations sévères à plusieurs niveaux: bras, jambes, yeux, oreilles, vésicule biliaire, utérus, intestins, reins, cœur, système nerveux.⁽¹⁾ Depuis, de nombreuses études sur la pharmacocinétique et le métabolisme du développement fœtal ainsi que quelques études pharmacoépidémiologiques sur les risques de malformation ⁽²⁾ ont contribué à l'adoption d'une attitude circonspecte quant à l'utilisation de médicaments durant la grossesse. Par conséquent, le corps médical et la population sont de plus en plus sensibilisés aux risques potentiels des médicaments pris pendant la grossesse. Or, les connaissances sur le risque médicamenteux demeurent restreintes d'une part par le fait que les femmes enceintes sont exclues des essais cliniques et d'autre part, parce que l'extrapolation des résultats d'études de tératogénicité à la pratique réelle est limitée.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Ainsi, on recommande d'éviter autant que possible l'usage de médicaments durant la grossesse.⁽⁷⁾ Cette recommandation peut difficilement être suivie dans le cas de pathologies dont le traitement est essentiel car des effets potentiellement graves tant pour la mère que pour le fœtus peuvent résulter s'il y a arrêt ou même parfois diminution de la prise médicamenteuse. Le problème des pathologies chroniques est une réalité qui gagne de l'importance compte tenu de l'âge croissant auquel les

femmes ont leurs enfants d'où une prévalence attendue de pathologies chroniques en croissance dans cette population.

Alors que dans certaines études a été décrite l'utilisation de médicaments pendant la grossesse, ⁽³⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ à notre connaissance, aucune a distingué la prise liée à une pathologie chronique pré-existante de la prise liée à une indication survenue pendant la grossesse. Par conséquent, l'étude de l'utilisation médicamenteuse chez ces femmes apparaît comme une priorité. Cependant, avant de mener une telle étude à l'échelle populationnelle, il importe de développer les outils de recueil de données et de déterminer la faisabilité des approches proposées.

2. OBJECTIFS

L'étude pilote qui fait l'objet de ce mémoire de maîtrise avait pour objectif principal de développer les méthodes et outils pour l'évaluation de l'utilisation pendant la grossesse de médicaments pour pathologies chroniques pré-existantes.

Les objectifs spécifiques de la présente étude pilote sont énumérés à la section 5.2.2 de la page 42. Ils font suite à la description de l'éventuelle étude populationnelle prévue.

3. MODÈLE THÉORIQUE

Le schéma du modèle théorique qui sous-tend les objectifs de la présente étude est présenté à l'annexe A de la page xvii. Ce modèle qui a guidé la réalisation de l'étude et qui a permis de déterminer les variables indépendantes et fenêtres de temps est inspiré d'une adaptation du cadre conceptuel qu'a élaboré Donabedian pour rendre compte des déterminants de l'utilisation des services médicaux. Dans cette adaptation, les processus d'utilisation des médicaments et des services pharmaceutiques étaient concernés. ⁽¹³⁾ Le modèle du mémoire cible spécifiquement le processus d'utilisation des médicaments chez les femmes enceintes ayant une pathologie chronique pré-existante.

La cascade des événements que décrit ce processus débute par l'identification d'un besoin de santé perçu par la patiente. Divers signes et symptômes ressentis par la patiente l'amène à faire appel à un professionnel de la santé (médecin, pharmacien). En raison de son état (cf. signes et symptômes d'une pathologie nécessitant une consultation médicale), la patiente est d'abord dirigée vers un médecin généraliste puis vers un spécialiste si nécessaire. Dans le cas des femmes enceintes, le point de départ peut être un spécialiste car il y a traitement de maladie chronique. Dès lors, le médecin consulté est impliqué dans le diagnostic, le traitement et le suivi de la patiente. Généralement, le traitement (en partie ou en totalité) des pathologies chroniques fait appel aux médicaments et comporte par le fait même une ordonnance ou l'acquisition de médicaments en vente libre. Notons que la rédaction d'une

ordonnance n'est point suffisante pour parler d'utilisation médicamenteuse. Pour ce faire, l'ordonnance doit aussi être acceptée par la patiente et délivrée à la pharmacie. À cette étape (acceptation et délivrance de l'ordonnance), plusieurs facteurs peuvent influencer: l'âge, le statut socio-économique, l'éducation, l'origine ethnique, la perception de la nécessité du traitement, la relation avec le médecin et l'habileté à communiquer de ce dernier, l'attitude de la patiente et du médecin face à la médication en cours de grossesse. Dans le modèle de Donabedian on retrouve également les facteurs liés à l'accès aux soins de santé. Dans le contexte du régime d'assurance-médicament du Québec, nous avons jugé que ceci serait probablement moins pertinent.

L'utilisation *chronique* d'un médicament est également sujette à plusieurs facteurs d'influence: la nature de la pathologie et sa symptomatologie, les conséquences d'un arrêt, les effets secondaires du médicament et son coût.

Notons l'implication du pharmacien comme conseiller, comme personne-ressource dans le processus d'utilisation médicamenteuse tant pour la patiente que pour le médecin prescripteur.

Il arrive parfois une modification des besoins de santé chez la patiente. Dans le cas présent, une grossesse est identifiée. Cet événement nous ramène alors à la case d'origine soit à l'identification d'un nouveau besoin de santé par la patiente. L'arrivée de cet autre besoin entraîne à nouveau la patiente dans la chaîne d'événements précédemment traversée. Bien que cette deuxième traversée comporte les mêmes

étapes que la précédente, la résultante à chacune des étapes peut différer. C'est ainsi que l'on observerait dans cette seconde itération des médicaments ou des doses différentes pour traiter la pathologie chronique qui sont liés ou non à des changements de prescripteurs (par exemple médecins généralistes vers spécialistes, en l'occurrence des obstétriciens). Dans certains cas, il pourrait même y avoir des arrêts de prise de médicaments. Ces derniers peuvent être indiqués lorsque la prise du médicament pendant la grossesse est reconnue comme étant formellement contre-indiquée. Des arrêts peuvent également survenir en raison de l'absence de connaissances sur l'innocuité d'un médicament pendant la grossesse. En revanche, l'arrêt de médicaments essentiels dans le traitement d'une pathologie et pour lesquels il n'existe pas de substitution reconnue comme étant plus sécuritaire pendant la grossesse pourrait avoir des conséquences adverses.

De toutes les dimensions du modèle qui pourraient influencer l'utilisation médicamenteuse en cours de grossesse, nous en avons retenu trois qui font l'objet de la présente étude: i) les profils d'acquisition des médicaments; ii) les comportements de prescription chez les femmes enceintes utilisatrices de médicaments (choix du produit et doses); iii) les pôles de prise en charge thérapeutique.

4. RECENSION DES ÉCRITS

4.1 Introduction à la recension des écrits

Le mémoire aborde deux problématiques distinctes: d'une part, la problématique de contenu (i.e. les pathologies chroniques, l'utilisation médicamenteuse, et le pôle de prise en charge pendant la grossesse) et d'autre part, la problématique méthodologique puisque l'étude pilote met l'emphasis sur les outils de recherche. Les écrits ont par conséquent été recensés selon ces deux perspectives.

En ce qui concerne l'utilisation médicamenteuse en cours de grossesse, les sections ci-dessous abordent les points suivants: i) l'importance des maladies chroniques chez la femme enceinte selon une perspective de santé publique, en rapportant des données de prévalence; ii) les études antérieures d'utilisation en vue d'obtenir des données qui serviront à déterminer les estimations attendues pour la planification de l'étude qui sera éventuellement réalisée; iii) l'identification de lacunes dans les connaissances qui pourront nourrir une réflexion plus approfondie sur des sous-groupes qui mériteraient d'être étudiés plus avant.

Les outils de recueil de données et de mesures pour les études pharmacoépidémiologiques, notamment celles qui portent sur l'utilisation médicamenteuse, ont été revus dans le but d'identifier et de justifier les variables et sources de données utilisées dans ce mémoire. Par conséquent, les sources relatives

aux trois classes de variables principales des études d'utilisation ont été revues: i) exposition (en l'occurrence utilisation médicamenteuse incluant ses diverses composantes dont persistance et adhésion); ii) indication (qui correspondrait ici à la pathologie chronique pré-existante); iii) covariables ou déterminants des profils d'utilisation observés. Les avantages et limites de chacune des sources ont été discutés selon une perspective méthodologique et pratique (i.e. validité et faisabilité). Le pôle de prise en charge thérapeutique a quant à lui été abordé en fonction de son effet potentiel sur les profils d'utilisation médicamenteuse observés.

4.2 Prévalence des pathologies chroniques pendant la grossesse

La prévalence de pathologies chroniques pré-existantes est un sujet peu étudié. À ce jour, seulement quelques pathologies ont été étudiées. À cet effet, on peut citer l'asthme (prévalence chez la femme enceinte: 0.4 à 1.3%),⁽¹⁴⁾ l'épilepsie (prévalence: 0.4 à 0.5%)⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾, l'hypertension artérielle (prévalence: 1 à 5%)⁽¹⁶⁾ et la dépression (prévalence: 10 à 16%).⁽¹⁷⁾ Or, ces pourcentages ne peuvent pas forcément être extrapolables à la population du Québec puisque les populations de ces études proviennent d'autres pays (États-Unis principalement).

4.3 Utilisation médicamenteuse pendant la grossesse

4.3.1 Généralités

L'utilisation de médicaments pendant la grossesse a changé durant les dernières années, notamment en raison des facteurs suivants: apparition de nouveaux produits sur le marché, changement dans les indications, sensibilisation à l'innocuité et à l'efficacité médicamenteuse, croissance du niveau d'éducation de la population et, changement de statut de certains médicaments (ordonnance → "*over the counter*" (OTC), soit un médicament de vente libre).⁽²⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ Afin d'aider les médecins à interpréter les risques de tératogénicité associés aux médicaments, la Food and Drug Administration (FDA) a mis sur pied en 1979 un système de classification basé sur des données animales et humaines. Ce système catégorise les médicaments selon leur risque d'utilisation pendant la grossesse. Le système comporte cinq catégories représentées par les lettres A, B, C, D et X. À titre d'exemple, les médicaments classés dans la catégorie A peuvent être utilisés durant la grossesse puisqu'ils n'ont pas présenté de problèmes de sécurité tandis que ceux de la catégorie X sont formellement contre-indiqués et ne doivent jamais être utilisés durant cette période. Ce système n'est cependant pas parfait car l'interprétation de certaines données est parfois difficile ⁽⁵⁾ ce qui pourrait entraîner des divergences d'utilisation. (Voir les détails du système de classification de la FDA joint à l'annexe B à la page xviii).

4.3.2. Études épidémiologiques sur l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse

Une revue de 13 études épidémiologiques (années: 1960 – 1988) a été réalisée par Bonati et al., ⁽¹⁹⁾ dans laquelle a été conclu qu'en moyenne les femmes utilisaient 4.7 médicaments pendant leur grossesse (intervalle de confiance à 95%: 2.9-5.5). Les études examinées ici ont été réalisées principalement aux États-Unis (69%) et en Europe de l'Ouest (Grande-Bretagne, Suède) (31%). Ces études étaient essentiellement basées sur des données obtenues à partir de questionnaires aux patientes (69%). Une seule étude était multicentrique. Les données recueillies dans ces études étaient: histoire médicamenteuse (100% des études), antécédents obstétricaux (39%), caractéristiques socio-démographiques (62%), habitudes de vie (54%). Seulement deux de ces 13 études ont tenu compte de toutes ces variables simultanément. Notons également que la taille d'échantillon oscillait entre 97 et 50 282 patientes, imputable aux différentes méthodes utilisées. Depuis, plusieurs autres études sur l'utilisation médicamenteuse ont été réalisées. ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾ Ici, nous en avons détaillé six dont quatre ont fait appel à des banques de données d'ordonnances. La première est une étude menée en France sur 709 femmes à partir d'une banque de données d'assurance privée. ⁽¹²⁾ Cette étude ne s'est cependant pas centrée sur les femmes atteintes de maladies chroniques; les ordonnances les plus fréquentes pendant la grossesse étant le fer, les vitamines, la progestérone, les analgésiques et les anti-émétiques. Par ailleurs, une étude populationnelle de De Jong-Van den Berg et al. ⁽³⁾⁽⁷⁾ a été réalisée aux Pays-Bas sur des femmes recrutées à partir de banques de données administratives de pharmacies de quatre villes du nord du pays. Les données sur l'utilisation des médicaments six mois avant, pendant et

trois mois après la grossesse proviennent également de cette banque de données. Les études de Piper et al.,⁽⁹⁾ de Brocklebank et al.⁽⁸⁾ et de Rubin et al.⁽¹⁰⁾ ont quant à elles été réalisées aux États-Unis. Pour les deux premières, la banque de données d'ordonnances du Medicaid a servi au recrutement ainsi qu'à l'obtention des données d'utilisation six mois avant et pendant la grossesse. Il importe de spécifier que dans cette banque sont incluses uniquement les femmes à faible revenu, ce qui ne pourrait pas être représentatif de la population générale. De plus, à partir des banques de données administratives, il est difficile de déterminer avec certitude la date de début de grossesse qui permet ensuite de définir les fenêtres de temps d'intérêt. Les 2 752 femmes incluses dans l'étude de Rubin et al.⁽¹⁰⁾ avaient été tirées au sort parmi des naissances indemnes de malformations congénitales. Il importe ici de préciser que, de restreindre la population-source aux naissances indemnes de malformations congénitales peut entraîner un biais de sélection. Les profils d'utilisation médicamenteuse peuvent effectivement différer dans la population de femmes ayant eu un enfant avec des malformations. Dans cette étude, les données d'utilisation pendant la grossesse ont été obtenues au moyen d'un interrogatoire rétrospectif auprès des mères. L'étude de Rubin et al.⁽¹¹⁾ pour sa part a été réalisée au Royaume-Uni sur des patientes recrutées à la clinique de l'Hôpital Général de Glasgow. Des interrogatoires réalisés en prospectif durant la grossesse (un interrogatoire à chaque visite à la clinique) ont permis de recueillir les informations sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse. Alors que le recueil prospectif minimise le biais d'information différentiel lié à l'issue de grossesse (ex.: malformation congénitale ou enfant normal), le fait de se sentir suivie peut influencer la prise de médicament en

soi (un phénomène épidémiologique appelé l'effet de Hawthorne).⁽²⁵⁾ Les principaux résultats de ces études sont résumés ci-dessous:

	% femmes qui ont utilisé au moins un médicament pendant la grossesse		Nombre de médicaments utilisés (moyenne)	
	<i>Fer inclu</i>	<i>Fer exclu</i>	<i>Fer inclu</i>	<i>Fer exclu</i>
Haramburu et al. (12)	72.3%	n.d.	7.0	n.d.
De Jong-Van den Berg (3)(7)	86%	68%	4.2	2.4
Piper et al. (9)	n.d.	n.d.	5.5	3.1
Brocklebank et al. (8)	78%	62%	n.d.	n.d.
Rubin JD et al. (10)	n.d.	68%	n.d.	1.2
Rubin PC et al. (11)	34.8%*		n.d.	

* L'inclusion ou l'exclusion de vitamines n'était pas clairement précisée dans la publication.

On constate que, pour la majorité des études, l'utilisation de médicaments pendant la grossesse est très fréquente même si l'on exclut les vitamines et le fer. Dans l'étude de Rubin et al.⁽¹¹⁾ on rapporte une utilisation beaucoup plus faible, probablement attribuable au fait que les femmes suivies à la clinique d'hypertension ont été exclues de l'étude. De plus, quelques points importants concernant ces études doivent être soulevés ici. D'abord, ces études ne sont pas spécifiques aux maladies chroniques pré-existantes. Aussi, elles ne font pas état des données longitudinales c'est à dire que seul un pourcentage de femmes exposées est rapporté. Enfin, les changements de traitement n'ont pas été évalués.

4.3.3 Caractéristiques socio-démographiques associées à l'utilisation

Rubin et al.⁽¹⁰⁾ rapportent que l'utilisation de médicaments OTC pendant la grossesse est plus fréquente chez la femme blanche, mariée et avec un niveau d'éducation élevé. Toutefois, aucune différence significative n'a été retrouvée pour les médicaments d'ordonnance. Piper et al.⁽⁹⁾ ont trouvé que les femmes noires sont

davantage exposées aux médicaments pendant la grossesse si le fer et les vitamines sont exclus de l'analyse mais que cette différence s'estompe si ces médicaments y sont inclus. Quant à eux, Berthier et al. ⁽²³⁾ stipulent que la consommation médicamenteuse n'est pas influencée par l'âge, l'origine géographique et la parité tandis qu'une faible différence de consommation a été observée parmi les diverses catégories socio-professionnelles. Enfin, Damase-Michel et al. ⁽²²⁾ rapportent que certains facteurs sont significativement associés à une augmentation de consommation médicamenteuse: origine européenne, niveau élevé d'études, antécédents médicaux, consommation d'alcool. Somme toute, en raison de la divergence entre les études quant aux sources de données et aux populations étudiées, il est difficile de caractériser le profil-type des patientes qui utilisent le plus de médicaments.

4.4 Profils d'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse

4.4.1 Ordonnance versus vente libre

L'utilisation de médicaments OTC durant la grossesse est un aspect non négligeable lorsque l'on parle de consommation médicamenteuse chez la femme enceinte. En effet, dans l'étude de Splinter et al. ⁽¹⁸⁾, on rapporte que les OTC constituaient 54% des médicaments consommés durant la grossesse tandis que Damase-Michel et al. ⁽²²⁾ et Berthier et al. ⁽²³⁾ ont observé que 19.6% et 17.9% respectivement des femmes ont eu recours à l'automédication durant leur grossesse. De plus, selon Rubin et al. ⁽¹⁰⁾, l'utilisation des médicaments OTC est 1.5 fois supérieure à celle des médicaments d'ordonnance. Enfin, mentionnons que le pourcentage de consommation de

médicaments OTC semble augmenter avec la grossesse. À titre d'exemple, citons les femmes de l'étude de Splinter et al. ⁽¹⁸⁾ qui ont vu leur consommation de médicaments OTC augmenter de 11% au troisième trimestre comparativement à la période pré-grossesse.

4.4.2 Classe de produits

Bien que la littérature ne soit pas univoque, la revue de Bonati et al. ⁽¹⁹⁾ exprime bien les tendances observées. Les médicaments les plus utilisés sont les vitamines et dérivés. Presque la totalité, soit environ 88% des femmes enceintes, ont eu recours à ce type de médicament à un moment ou l'autre pendant leur grossesse. Les analgésiques/anti-pyrétiques/anti-inflammatoires quant à eux ont aussi été largement utilisés; près de 75% des femmes en ont fait usage. Puis après, viennent les anti-émétiques/anti-acides avec un taux d'utilisation de 35%. Ensuite, mentionnons les anti-infectieux qui ont été utilisés chez environ 25% des femmes (notons que les pénicillines et dérivés arrivent en tête de liste ici). Finalement, arrivent un groupe de médicaments (chacun ayant été consommé par 10 à 20% des femmes) contenant des agents tels les psychotropes/anti-histaminiques/diurétiques. Les médicaments servant à traiter des pathologies chroniques ne sont cependant pas au premier plan. ⁽¹⁸⁾

4.4.3 Utilisation médicamenteuse selon le trimestre

Le profil d'utilisation selon le trimestre de grossesse est difficile à déterminer et ce, tant pour les médicaments d'ordonnance que pour les médicaments OTC car une importante variabilité existe dans la littérature. Cette variabilité peut s'expliquer par divers facteurs tels que la prise en compte ou non de vitamines, l'année de réalisation

de l'étude et le pays où s'est déroulée celle-ci. ⁽²⁾⁽¹⁹⁾ Malm et al. ⁽²⁶⁾ ont remarqué que l'utilisation de médicaments en général diminuait au cours des trimestres mais que les profils d'utilisation pour les pathologies chroniques demeuraient inchangés. Notons ici que cette étude avait comme objectif d'examiner l'utilisation médicamenteuse pour les médicaments prescrits trois mois avant et pendant la grossesse, de même que pendant l'allaitement chez toutes les femmes enceintes ayant demandé des allocations de maternité en Finlande. L'hypothèse des maladies chroniques n'était pas spécifiée de façon *ad hoc*. La distinction entre pathologies chroniques pré-existantes et celles déclarées pendant la grossesse l'était encore moins. Pour leur part, Piper et al. ⁽⁹⁾ ont observé que l'utilisation des médicaments gastro-intestinaux diminuait au fur et à mesure que la grossesse avançait. En effet, environ 9.8% des femmes utilisaient des médicaments de cette famille durant le premier trimestre de grossesse contre 4.8% et 2.2% au deuxième et troisième trimestre, respectivement. En revanche, De Jong-Van den Berg et al. ⁽⁷⁾ ont quant à eux constaté une augmentation de l'usage de ces médicaments avec les trimestres. Dans l'étude réalisée par Haramburu et al., ⁽¹²⁾ l'utilisation des médicaments gastro-intestinaux était équivalente pour les 1^{er} et 2^{ème} trimestres tandis qu'ils ne faisaient pas partie des trois classes de médicaments les plus utilisés durant le 3^{ème} trimestre. Une constante ressort néanmoins de ces études: l'utilisation importante de médicaments cardio-vasculaires au 3^{ème} trimestre. ⁽⁹⁾⁽¹²⁾ Ceci est probablement expliqué par des conditions liées à la grossesse telle que l'hypertension de grossesse.

4.4.4 Arrêts de traitement

Peu d'études abordent cet aspect. Il ne semble pas y avoir un pourcentage important d'arrêts induits par la grossesse sauf pour certains médicaments reconnus toxiques tels que les tétracyclines. ⁽²⁷⁾ Néanmoins, il importe de spécifier que malgré le fait qu'un médicament soit classé comme étant contre-indiqué en grossesse (classe X) ou à fort risque de toxicité pour le fœtus, certaines études rapportent leur utilisation ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²⁸⁾. L'étude de Beyens et al. ⁽²⁸⁾ a observé une utilisation de misoprostol, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (à six mois et plus de grossesse), d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de clomifène, d'estradiol et de tétracyclines chez 4.6% des 911 femmes enceintes de leur étude.

Pour certaines conditions qui souvent deviennent moins sévères lors d'une grossesse (e.g. arthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, migraines), on peut noter une diminution d'utilisation et même l'arrêt de certains médicaments. En contrepartie, certaines pathologies requièrent davantage de médicaments en raison d'une exacerbation de la condition (e.g. diabète). ⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾ Pour d'autres conditions comme la dépression, la décision d'arrêter ou non un médicament peut s'avérer ardue pour le prescripteur. Les conséquences découlant d'une telle décision peuvent être très graves (cf. suicide). Dans ces cas, une évaluation du rapport risque/bénéfice qui tient compte de la santé et du bien-être de la mère et du fœtus doit être faite et ce tout au long de la grossesse. ⁽³⁰⁾ Ainsi, aucune tendance ne peut être dégagée pour ce type de traitement.

Même si non exhaustives, ces études indiquent qu'il semble y avoir une variation temporelle d'utilisation au cours de la grossesse. Cette variation pourrait se

caractériser en terme d'arrêt mais aussi en terme de diminution d'utilisation ou de changements de produits. Ces dimensions n'ont pas à notre connaissance été abordées de façon spécifique au cadre de la grossesse.

4.5 Pôle de prise en charge médicale pendant la grossesse

Le concept de prise en charge médicale pendant la grossesse chez les femmes ayant une maladie chronique pré-existante n'a pas, à notre connaissance, été étudié dans la littérature. En fait, dans certaines études, seule une ventilation des différents types de prescripteurs est présentée à l'aide de pourcentage. Citons quelques études à titre d'exemples: 1) *Damase-Michel et al.* ⁽²²⁾ : *spécialistes (78%), généralistes (15%), sages-femmes (6%), autres (1%)*. Cette étude a été réalisée au Service de Consultation Périnatal du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. La consommation de médicaments au cours de la grossesse a été analysée auprès de 250 femmes enceintes consultant ce service à l'aide d'un interrogatoire qui comprenait trois volets: i) données socio-démographiques; ii) antécédents médicaux et obstétricaux; iii) consommation de médicaments, d'alcool, de café et de tabac une semaine avant l'interrogatoire. Aussi, des données sur le nouveau-né ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les chercheurs ont noté que 84% des femmes de l'étude ont consommé au moins un médicament pendant la semaine précédant l'interrogatoire tandis que près de 20% d'entre elles étaient concernées par l'auto-médication. 2) *Lacroix et al.* ⁽²¹⁾ : *spécialistes (41%), généraliste (49%)*. La présente étude comptait 1000 femmes enceintes pour lesquelles l'utilisation médicamenteuse a été étudiée rétrospectivement à partir des registres d'ordonnances

de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne. Cette banque de donnée regroupe 86% de la population de cette région. Dans cette étude, les auteurs rapportent entre autres que 99% des femmes ont eu recours à au moins un médicament durant leur grossesse. 3) *C.G.D.U.P.* ⁽²⁴⁾ : *spécialistes (73%), généralistes (12%), sages-femmes (5%), pharmacien (1%)*. Cette dernière étude s'est déroulée dans 148 hôpitaux de 22 pays différents de quatre continents. Les données sur l'utilisation médicamenteuse des 14 778 femmes participant à l'étude ont été recueillies à l'aide d'un interrogatoire qui avait lieu la première semaine suivant l'accouchement. Le groupe de recherche rapporte que 86% des femmes recrutées avaient utilisé au moins un médicament durant leur grossesse. Somme toute, ni les études citées ci-dessus ni aucune autre étude a encore déterminé si lors d'une grossesse, les femmes ayant une maladie chronique pré-existante étaient prises en charge davantage par des médecins généralistes que par des spécialistes. Ces changements de spécialités pourraient expliquer en partie les changements d'utilisation médicamenteuse observés. Néanmoins, une étude fait mention de la préférence des patients atteints d'arthrite rhumatoïde dans la population générale (hors grossesse) pour une prise en charge par un spécialiste, en l'occurrence un rhumatologue. Il est cependant important de préciser que cette étude ne s'applique pas de façon spécifique aux femmes enceintes. ⁽³¹⁾

4.6 Outils de mesure d'utilisation médicamenteuse

Le choix de la source de données la plus appropriée pour obtenir l'utilisation médicamenteuse est un débat qui persiste dans la littérature pharmacoépidémiologique. ⁽³²⁾⁽³³⁾ Globalement, on constate que les questionnaires auprès des patients sont plus adéquats pour obtenir l'utilisation de médicaments OTC ou la consommation réelle mais sont sujets à des biais d'information puisque ces derniers permettent difficilement un recul dans le temps et le recueil d'information sur les dosages. En revanche, les banques de données d'ordonnances sont préférables pour mener des études populationnelles sur de grands effectifs et pour obtenir des données objectives sur un long terme. Ces dernières ne permettent cependant pas d'étudier l'utilisation de médicaments OTC. Dans le cas de la grossesse, il importe également de connaître la date de début de la grossesse afin de pouvoir définir avec précision les fenêtres de temps pour le recueil des données. Ceci est une limite des études basées uniquement sur des banques de données administratives telles que celles de Medicaid ⁽⁸⁾⁽⁹⁾ car les dates de début de grossesse doivent être estimées à partir des dates d'accouchement. Il est possible d'identifier la présence d'une grossesse à partir des données de remboursement de services médicaux suite par exemple à des tests de grossesse effectués en clinique, mais la date de début de grossesse est difficile à déterminer car les femmes ne vont pas nécessairement consulter dès que la grossesse est identifiée. Dans l'étude de Haramburu et al. ⁽¹²⁾ la date de conception était disponible (déterminée à partir de la date des dernières menstruations) car la banque de données appartenait à une mutualité de travailleurs et était répertoriée pour des fins d'indemnité.

Par ailleurs, la faisabilité d'utiliser une banque de données repose évidemment sur les critères d'admissibilité à des programmes d'assurance-médicament car tous ne sont pas universels. Par exemple, pour les femmes en âge de procréer, la banque de données de l'Ontario (ODB) est restreinte aux bénéficiaires de la sécurité du revenu tandis qu'au Québec, la banque de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) est plus élargie car elle inclut l'ensemble des femmes qui n'ont pas accès à des régimes d'assurance privée.

En revanche, l'autre option, qui est celle de l'interrogatoire, est sujette au biais d'information différentiel. Lorsque l'interrogatoire est effectué de façon contemporaine dans une étude de cohorte par exemple, les patients se sentent surveillés et, par conséquent modifient leur comportement d'utilisation (effet de Hawthorne).⁽²⁵⁾ S'il est effectué de façon rétrospective, les réponses fournies par le patient peuvent être influencées par l'issue que l'on tente de mesurer. Le problème du biais de mémorisation (en anglais "recall bias") pour mesurer l'utilisation médicamenteuse en cours de grossesse chez les femmes ayant accouché est un exemple très reconnu dans la littérature épidémiologique et est souvent cité en exemple.⁽²⁵⁾

4.7 Paramètres de mesure de l'utilisation: persistance et adhésion

Bien que la persistance et l'adhésion au traitement médicamenteux n'aient pas été évaluées dans l'étude pilote ici présentée, les diverses notions qui suivent permettront de mieux saisir l'ensemble de l'étude et d'appuyer certains choix de la méthodologie

employée décrite ici-bas. Aussi, cette section apporte des informations utiles pour l'étude populationnelle éventuelle.

4.7.1 *Persistence*

La persistence est un des paramètres de mesure de l'utilisation médicamenteuse qui se définit tout simplement comme étant la durée du traitement. ⁽³⁴⁾ Concrètement, la persistence correspond à la période qui débute à la date de la première prescription et qui se termine à la date d'arrêt du traitement. ⁽³⁵⁾ Ce terme réfère donc à la notion d'arrêt de traitements. À cet effet, mentionnons que dans la littérature, on considère qu'un traitement a été arrêté s'il y a absence de renouvellement au-delà de 50% de la durée prescrite après une date de renouvellement prévue. ⁽³⁶⁾ Par exemple, si un traitement prévu pour 30 jours n'a pas été renouvelé après 45 jours depuis la dernière délivrance, on considère qu'il a été arrêté. Aussi, il importe de préciser que le changement de doses ou le changement de produits entre différents médicaments d'une même catégorie ("switch") n'est pas considéré comme un arrêt de la thérapie. Ainsi, un patient qui aurait simplement changé d'antihypertenseur n'est pas considéré comme ayant arrêté sa thérapie anti-hypertensive. ⁽³⁷⁾

4.7.2 *Adhésion*

L'efficacité d'un médicament dépend non seulement d'un régime thérapeutique prescrit adéquat mais également de l'adhésion du patient à ce régime. ⁽³⁸⁾ L'adhésion correspond à l'ensemble des conditions qui permettent l'observance qui peut elle-même se définir comme étant le degré de concordance entre le comportement d'un individu (en termes de prises médicamenteuses, de suivi de régime ou de changement

de vie) et les prescriptions ou recommandations médicales. ⁽³⁹⁾ Aussi, l'adhésion est définie comme étant l'absence de déviation d'utilisation par rapport au traitement prescrit. En raison de l'absence de données spécifiques à la grossesse, les écrits recensés ci-dessous portent sur l'adhésion et la non-adhésion en général.

La non-adhésion peut prendre plusieurs formes: i) absence de prise médicamenteuse (sous-utilisation); ii) prise injustifiée (sur-utilisation); iii) erreur de dose; iv) erreur dans l'horaire de prise; v) prise de médicaments non prescrits par le médecin. ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ L'adhésion peut également se définir de façon quantitative. En effet, dans la littérature, plusieurs auteurs ont fixé à 20% le seuil de non-adhésion: un patient est considéré non-adhérent si le nombre de jours de traitement dévie de plus de 20% de ce qui est prescrit. ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ D'une autre façon, une prise égale ou supérieure à 80% de la période étudiée représente une bonne adhésion. ⁽⁴¹⁾ Une étude de Haynes (1976) a démontré qu'un contrôle adéquat de l'hypertension était associé à la prise d'au moins 80% du régime prescrit. ⁽⁴⁵⁾ Cette définition quantitative de l'adhésion mérite cependant d'être nuancée puisque selon le médicament et/ou la pathologie en cause, ce pourcentage de déviation peut différer. Autrement dit, il est difficile de déterminer un seuil d'adhésion qui peut s'appliquer universellement étant donné que tous les médicaments ne requièrent pas le même seuil d'adhésion afin de produire une réponse clinique adéquate. ⁽⁴⁶⁾

4.7.2.1 Facteurs influençant l'adhésion: L'adhésion d'un patient à son traitement médicamenteux est un concept dynamique ⁽⁴⁶⁾ qui est influencé par plusieurs facteurs:

la pathologie (nature, condition chronique, rapidité d'apparition de symptômes après l'arrêt du traitement, symptomatologie, etc.), ⁽⁴¹⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ la patiente (âge, statut socio-économique, ethnie, éducation, idée par rapport à la prise de médicaments, sévérité ressentie, perception de la nécessité de la prise, incapacités physiques, nombre de co-médications, etc.), ⁽⁴¹⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾ le médicament (régime posologique, durée d'utilisation, profil d'effets secondaires, coûts, nombre de prescripteurs, etc.), ⁽⁴¹⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾ le médecin (relation avec son patient, enthousiasme par rapport à la médication, habiletés à communiquer, etc.) ⁽⁴¹⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾ et le milieu de traitement (institution versus à la maison). ⁽⁴⁷⁾ Les facteurs cités ci-dessus ne font cependant pas l'unanimité dans la littérature. Les facteurs socio-démographiques liés à la patiente sont les plus discutés. Alors que Blackwell (1973) et Dahan et al. (1985) rapportent l'influence de certains facteurs socio-démographiques sur l'adhésion, ⁽⁴¹⁾⁽⁴⁷⁾ ces caractéristiques n'ont pas eu d'effets dans certaines autres études dont celles de Evans (1983) et Conrad (1985). ⁽⁴⁰⁾⁽⁵¹⁾ Spécifiquement, il semble que l'âge, le genre, le niveau d'éducation, le statut socio-économique, l'état civil, l'ethnie et l'intelligence ne soient généralement pas associés à l'adhésion. ⁽⁵²⁾

4.7.2.2 Prévalence de l'adhésion: Selon les diverses méthodes utilisées, le pourcentage d'adhésion rapporté dans la littérature varie grandement selon les pathologies: de 20 à 80% ⁽⁴¹⁾⁽⁵³⁾ et même de 10 à 90%. ⁽⁴⁹⁾ Toutefois, la plupart des études s'entendent pour dire que l'adhésion sur une longue période oscille autour de 50%. ⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾ De plus, mentionnons que l'adhésion peut varier dans le temps pour un même patient ⁽⁴⁷⁾ et qu'environ 90% de la non-adhésion est sous forme de

sous-médication. ⁽⁴⁸⁾ Enfin, spécifions que la variabilité dans le temps pour un patient donné ne nous permet pas d'extrapoler les résultats de la littérature pour évaluer l'adhésion pendant la grossesse.

Pour des pathologies chroniques asymptomatiques telle l'hypercholestérolémie, des taux de non-adhésion relativement élevés sont observés. ⁽⁵⁷⁾ Le taux de non-adhésion est également élevé pour plusieurs pathologies chroniques pourtant symptomatiques en l'absence d'adhésion (ex.: épilepsie, asthme, maladies mentales, arthrite). En effet, quelques études rapportent jusqu'à 71% de non-adhésion au traitement de l'arthrite qui est une pathologie pourtant douloureuse ⁽⁵⁸⁾ et jusqu'à 76% chez des patients épileptiques. ⁽⁵²⁾

4.7.2.3 Conséquences de la non-adhésion: La non-adhésion entraîne plusieurs conséquences importantes à différents niveaux: le patient, la société et le système de santé en sont affectés. ⁽⁵⁹⁾ En plus de diminuer l'efficacité réelle du médicament ("effectiveness"), la non-adhésion a un impact économique significatif puisqu'elle augmente l'utilisation de services médicaux et est responsable d'une diminution de productivité. Pour l'ensemble de la population aux États-Unis, sur un an, la mauvaise adhésion à des médicaments cardio-vasculaires à eux seuls est responsable de 125 000 décès, de centaines et de milliers d'hospitalisations, et d'une perte de 20 millions de dollars en journée de travail. ⁽⁵⁸⁾

4.7.2.4 Méthodes de mesure de l'adhésion: Plusieurs méthodes existent pour mesurer l'adhésion et toutes appartiennent à l'une ou l'autre des deux grandes catégories suivantes: 1) méthodes directes; 2) méthodes indirectes. Les méthodes directes comprennent les mesures de l'effet biologique, le dosage du médicament dans des liquides/produites biologiques (sang, urine, selles, sueur, cheveux, haleine) et le dosage via des marqueurs intégrés. Les méthodes indirectes regroupent l'usage de dispositifs particuliers (cf. piluliers électroniques), les interrogatoires/questionnaires, le compte des unités de prises restantes, la prise en compte des effets induits par le traitement et les registres de pharmacie via les dates de renouvellement de délivrance. ⁽⁴¹⁾ Des études comparatives sur les mesures de l'adhésion ont été menées ⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾ et en ressort la conclusion suivante: aucun "gold standard" n'existe à ce jour. ⁽⁴¹⁾⁽⁵³⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶²⁾ Par exemple, l'utilisation des registres de pharmacie ne dit rien à propos de la cause de la non-adhésion mais est une excellente méthode lorsque la population à l'étude est grande et que l'on étudie la consommation à long terme. ⁽⁶⁰⁾⁽⁶³⁾ Le choix d'une méthode de mesure de l'adhésion doit être basé sur l'utilité et la fiabilité de la méthode en regard des objectifs des études. ⁽⁶⁴⁾

Notons que toute une littérature existe sur la mesure de l'adhésion et de la persistance. Ici, un survol des principales notions de base a été présenté.

4.8 Mesure de l'indication

Dans les études d'utilisation, l'indication relative à la prescription médicamenteuse peut être obtenue à partir des sources suivantes: dossiers médicaux, dossiers hospitaliers, banques de données d'ordonnances (comme marqueur de pathologie), banques de données de services médicaux (codes diagnostics).

4.9 Validité des dossiers médicaux hospitaliers comme source de données

Pour que des données soient considérées valides, elles doivent bien décrire ce qu'elles sont censées décrire c'est-à-dire, en l'occurrence, l'état du patient et ce que fait le médecin. Or, des obstacles importants limitent l'utilisation de ces dossiers pour la recherche clinique et épidémiologique. Les médecins doivent entre autres tenir leurs dossiers de manière très précise et complète. Il faut également que leurs dossiers soient représentatifs de l'ensemble des médecins en ce sens que les médecins doivent accorder la même importance aux mêmes faits. ⁽⁵⁵⁾ De plus, d'autres facteurs peuvent altérer la qualité des informations: 1) le médecin peut mal interroger les patients et/ou mal interpréter les données de l'examen clinique; 2) présence d'erreurs de retranscription des informations; 3) examens de laboratoire mal faits et/ou mal retranscrits; 4) le patient peut cacher certaines données par peur d'un manque de confidentialité (cf. informatisation). ⁽⁵⁵⁾ Aussi, notons qu'une information manquante à un dossier ne signifie pas qu'elle n'existe pas. En effet, on rapporte que 21% des dossiers médicaux omettent l'inscription d'au moins un médicament prescrit, que

62% des dossiers contiennent des imprécisions sur la dose mais que le diagnostic est bien noté dans 60% des cas. ⁽⁶⁵⁾ De ceci, on peut avancer que l'utilisation des dossiers médicaux hospitaliers demeure utile pour la recherche de certaines informations mais que le croisement avec d'autres sources de données s'avère nécessaire pour l'obtention d'une bonne qualité de données.

4.10 Banques de données administratives pour identifier les pathologies chroniques

La littérature fait état de la fiabilité des banques de données administratives d'hospitalisation pour identifier les pathologies pré-existantes tandis qu'elle expose la faible validité de celles-ci pour l'identification des complications et des comorbidités. ⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾ Ici-bas, sont présentées brièvement deux études qui appuient ces affirmations. Tout d'abord, l'étude de Quan et al. ⁽⁶⁶⁾ est une étude qui a été réalisée à l'aide de données de 1200 patients adultes hospitalisés (représentant 12 conditions étudiées) sélectionnés aléatoirement dans une banque de données administrative d'hospitalisation de Calgary (Alberta). Les dossiers médicaux correspondant servaient de point de comparaison. La concordance entre les deux sources de données en ce qui a trait aux complications était plus ou moins bonne avec une sensibilité variant de 0 à 57.1%. En contre-partie, une grande spécificité a été rapportée (99 à 100%). Ceci suggère donc que les pathologies pré-existantes étaient codées de manière appropriée dans la banque de données administrative. Enfin, la deuxième étude est celle de Levy et al. ⁽⁶⁷⁾ qui a évalué la précision du codage des diagnostics principal et secondaires dans une banque de données d'hospitalisation du Québec. Les sujets de l'étude étaient des personnes âgées de 65 ans et plus et avaient comme

code diagnostic principal un infarctus du myocarde (IM) (*patients survivants*). Les diagnostics provenant des dossiers médicaux de ces patients ont été comparés aux données de la banque de données. Pour les 234 patients de l'étude, la valeur prédictive positive pour le codage d'un IM était de 0.96 tandis que les co-morbidités et les complications d'un IM étaient sous-rapportées dans la base de données d'hospitalisation par rapport aux dossiers médicaux.

4.11 Sommaire

Les diverses études consultées ne décrivent pas l'adhésion et l'utilisation des médicaments pour cette population bien particulière que sont les femmes enceintes. Paradoxalement, la littérature fait état des grands défis que représente le traitement de ces patientes. D'une part, parce que l'on doit réussir à trouver un traitement qui offre une sécurité maximale pour le fœtus et un bénéfice maximal pour la patiente, et d'autre part, parce que l'information objective et concise est difficile à trouver. ⁽⁶⁸⁾ Pour certaines pathologie dont l'asthme, l'épilepsie, l'hypertension et les désordres psychiatriques/émotifs ⁽¹⁴⁾ des recommandations ont été publiées dans la littérature. ⁽⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽⁶⁹⁾ Or, l'utilisation médicamenteuse réelle et les pôles de prise en charge médicale de ces patientes n'ont été que peu étudiés.

4.12 Conclusion de la recension des écrits

De la littérature ont été identifiées les lacunes suivantes: i) Alors que l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse a été étudiée, aucune étude a considéré de

manière spécifique les pathologies chroniques pré-existantes; ii) Il existe peu de données sur les profils d'utilisation médicamenteuse et les facteurs associés chez la femme enceinte; iii) L'importance de santé publique de cette problématique au Québec ne peut-être évaluée à l'heure actuelle car il existe peu de données sur la prévalence de pathologies chroniques pré-existantes chez les femmes enceintes.

Par ailleurs, en résumé, dans le cas de la grossesse, on peut conclure que ni les banques de données administratives ni les interrogatoires ne permettent d'obtenir des données d'utilisation qui soient fiables et exhaustives, en particulier chez la femme enceinte. Le recueil de données rétrospectives auprès des patientes est sujet au biais d'information différentiel lié à l'issue de grossesse, tandis que le recueil prospectif à partir d'interrogatoires est limité par le fait que les patients se sentent suivies. Il semblerait donc que les banques de données administratives soient une alternative avantageuse car, en plus de fournir des données rétrospectives qui soient objectives, elles permettent d'effectuer des études à l'échelle populationnelle. En revanche, elles ne répertorient pas de données sur la date de début de grossesse, qui est indispensable pour déterminer les changements d'utilisation médicamenteuse liés à la survenue d'une grossesse, ni de données sur les médicaments OTC. Par conséquent, l'utilisation de ces deux sources de données complémentaires nous apparaît comme étant une alternative optimale.

5. MÉTHODOLOGIE

5.1 Étude populationnelle sur l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse chez les femmes atteintes de pathologies chroniques pré-existantes

5.1.1 Aperçu du plan de recherche

L'étude que nous souhaitons réaliser vise à étudier l'utilisation pendant la grossesse de traitements pour pathologies chroniques pré-existantes, et à déterminer l'influence des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patientes sur les profils d'utilisation observés. Une cohorte rétrospective sera réalisée à partir de cinq sources de données : (i) dossiers hospitaliers; (ii) dossiers-patients de la pharmacie; (iii) questionnaires auto-administrés; (iv) banque de données de services médicaux (Régie de l'assurance-maladie du Québec, RAMQ); (v) banque de données d'hospitalisations (Med-Echo). Dans une perspective de financement par un organisme de subvention, il nous apparaît nécessaire de vérifier la faisabilité de la démarche proposée. D'autre part, l'absence dans la littérature de données quantitatives sur la persistance et l'adhésion aux traitements pour certaines pathologies chroniques, même hors grossesse, ne nous permet pas d'effectuer des calculs de taille d'échantillon qui sont fiables. C'est pour pallier à ce manque de connaissances que nous avons conçu un projet-pilote qui fait l'objet du présent mémoire. Dans les sections ci-dessous sont d'abord présentées les grandes lignes du protocole de l'étude en préparation, suivies d'une description du projet-pilote.

5.1.2 Objectifs spécifiques de l'étude en préparation

- 1) Estimer la prévalence annuelle par pathologie chronique pré-existante dans la population de femmes qui accouchent au Québec, et par là de déterminer l'impact de santé publique des profils d'utilisation médicamenteuse observés, notamment ceux qui sont sous-optimaux;

Pour chaque pathologie chronique:

- 2) Caractériser le pôle de prise en charge médicale à partir des spécialités médicales qui suivent la patiente avant et pendant la grossesse;
- 3) Caractériser les profils d'utilisation médicamenteuse avant et pendant la grossesse;
- 4) Comparer les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des femmes persistantes et non-persistantes ou adhérentes et non-adhérentes au traitement, et ce, pour chacun des trimestres de grossesse;
- 5) Comparer les femmes adhérentes et non-adhérentes par rapport à l'utilisation de services médicaux pendant la grossesse.

5.1.3 Plan de recherche

Une étude de cohorte rétrospective sera menée dans la population du Québec. La cohorte fixe sera constituée de femmes atteintes de pathologies chroniques pré-existantes dont l'issue de grossesse (accouchement ou fausse couche à 20 semaines ou plus) a eu lieu dans un hôpital du Québec. Ces femmes seront d'abord identifiées à partir du diagnostic principal d'accouchement puis des diagnostics secondaires (qui

font mention de maladies chroniques) qui figurent dans la banque de données d'hospitalisations Med-Echo. Les dossiers seront ensuite examinés pour confirmer que le diagnostic de pathologie chronique est antérieur à la grossesse. L'utilisation médicamenteuse chez ces femmes sera obtenue à partir des dossiers-patients informatisés des pharmacies. Les caractéristiques de la maladie chronique, la date de début de grossesse et les caractéristiques socio-démographiques seront déterminés à partir d'un questionnaire postal auto-administré. Pour évaluer le pôle de prise en charge thérapeutique de ces patientes ainsi que l'association entre les profils d'utilisation observés et l'utilisation de services de santé, un croisement de fichiers sera effectué entre les données citées ci-dessus et celles des banques de données des services médicaux RAMQ et d'hospitalisations Med-Echo.

5.1.4 Constitution de la cohorte

Toutes les femmes ayant accouché ou ayant fait une fausse couche (à 20 semaines ou plus de grossesse) pendant un an et qui ont une maladie chronique pré-existante seront admissibles. En revanche, les femmes ayant subi un avortement thérapeutique et celles ayant fait une fausse couche à moins de 20 semaines de grossesse seront exclues afin d'obtenir une période de suivi assez longue pour modéliser les profils d'utilisation en période de grossesse. En accord avec la nature rétrospective de l'étude, la date d'inclusion dans la cohorte est la date de début de grossesse estimée à partir de la date des dernières menstruations. Le suivi se terminera à la date de l'issue de grossesse. Les femmes potentiellement admissibles seront d'abord identifiées à partir des codes diagnostiques CIM-9 de la banque de données d'hospitalisations Med-Echo. Seules celles qui rencontrent les critères d'inclusion suivants seront retenues:

1) avoir comme code principal d'hospitalisation un accouchement ou une fausse-couche; 2) avoir une pathologie chronique antérieure à la grossesse (par opposition à la même pathologie qui est une complication de grossesse qui a un code CIM-9 particulier). Pour des raisons méthodologiques, les critères suivants ont également été conçus: 3) la pathologie chronique doit avoir été diagnostiquée et traitée au moins six mois avant la grossesse (déterminé à partir des dossiers médicaux et confirmé par le questionnaire) afin d'obtenir une exposition médicamenteuse de référence et d'éviter d'être en période d'ajustement de traitement immédiatement après le diagnostic; 4) la femme ne doit pas avoir eu un avortement induit ou spontané pendant les six mois précédant la grossesse ciblée pour obtenir une exposition pré-grossesse de six mois (déterminé à partir des dossiers médicaux et interrogatoires); 5) la femme doit résider au Québec (déterminé à l'aide des dossiers médicaux).

5.1.5 Sources de données

5.1.5.1 Banque de données d'hospitalisations Med-Echo

Dans ces registres disponibles aux archives de l'Hôpital, figurent le diagnostic principal et jusqu'à quinze diagnostics secondaires. Les femmes potentiellement admissibles seront identifiées à partir des codes de diagnostics qui suivent la Classification Internationale des Maladies (9^{ième} édition). Cette source de données a été choisie plutôt que la banque des services médicaux RAMQ pour l'identification des femmes enceintes avec pathologies chroniques, qui auraient été un choix méthodologique plus judicieux, pour des raisons de confidentialité. En effet, il n'est pas possible d'obtenir les coordonnées des femmes à partir de la RAMQ. Ceci est une composante majeure du projet car il est prévu de les contacter pour déterminer la date

de début de grossesse et obtenir des données complémentaires qui n'existent pas dans les banques de données. Il est cependant possible d'obtenir les coordonnées de la patiente à partir de l'hôpital. On précise ici que nous consulterons les banques Med-Echo détenues dans les archives de chaque hôpital où sont pratiqués des accouchements, et non la banque centrale Med-Echo détenue par le ministère de la Santé et des Services Sociaux. En pratique, même s'il s'agit de la même banque de données, encore une fois pour des raisons de confidentialité et d'identification de la patiente il est nécessaire de procéder ainsi.

5.1.5.2 Dossiers médicaux hospitaliers

Le dossier d'hôpital de la patiente sera consulté afin de confirmer le statut de résidence au Québec, de vérifier la nature et la présence de la maladie chronique et des co-morbidités, de déterminer la date des dernières menstruations et de déterminer les covariables suivantes: âge, état civil, origine ethnique, nombre d'années depuis le diagnostic de la pathologie, tabagisme durant la grossesse et antécédents obstétricaux. Il est clair que ces dossiers comportent des limites méthodologiques quant à leur fiabilité pour identifier l'ensemble des femmes avec pathologies chroniques pré-existantes. En revanche, une autre option plus fiable serait d'identifier ces femmes dans des cabinets privés mais le recours à la participation des médecins est une alternative peu adaptée à la réalisation d'études populationnelles.

5.1.5.3 Dossiers-patients des pharmacies

Ces banques incluent tous les médicaments d'ordonnance ainsi que certains médicaments de vente libre que l'on désigne "les médicaments de l'annexe II".⁽⁷⁰⁾

Parmi toutes les données disponibles dans cette banque, nous retiendrons les suivantes: type d'assurance-médicament (régime publique ou privé), spécialité du prescripteur, nom du médicament, teneur, forme pharmaceutique, quantité prescrite/servie, durée prescrite de traitement, nombre/dates des renouvellements et posologie. Toutes ces informations sont dans la banque de données pour une période minimale de deux ans après laquelle certaines données peuvent être détruites. Pour la présente étude, les données seront extraites pour la période de grossesse ainsi que pendant les six mois précédant la date des dernières menstruations. Une autre option aurait été de faire un croisement avec les banques de services pharmaceutiques de la RAMQ mais ces dernières ne concernent que les membres du régime général d'assurance-médicament.

5.1.5.4 Questionnaire postal

Chacune des patientes incluses dans la cohorte devra remplir un court questionnaire incluant les items suivants: maladie(s) chronique(s) (nature, nombre d'années depuis le diagnostic), caractéristiques socio-démographiques (scolarité, emploi, revenu, état civil, origine ethnique), antécédents obstétricaux (nombre de semaines au moment de la confirmation de la grossesse, grossesses antérieures), médicament(s) utilisé(s) sans ordonnance, coordonnées du pharmacien pour l'obtention des dossiers-pharmacie. Le questionnaire a été élaboré au cours de l'étude pilote et la validité de la traduction en anglais vérifiée à l'aide d'une re-traduction vers le français.

5.1.5.5 Banques de données des services médicaux de la RAMQ et d'hospitalisations Med-Echo

Pour caractériser le pôle de prise en charge clinique et déterminer le lien entre l'utilisation médicamenteuse et les services médicaux, les données de l'étude seront croisées avec les banques de données de la RAMQ (services médicaux ambulatoires) et de Med-Echo (hospitalisations) à partir du numéro d'assurance maladie de la patiente (NAM). Les données seront obtenues pour les six mois avant et pendant la grossesse. Les méthodes de croisement ont été développées dans le cadre de nos recherches antérieures. ⁽⁷¹⁾ On retiendra comme données la date du service, la nature du service (examen, procédure, autre) et la spécialité du médecin. La banque Med-Echo inclut la date d'admission et du congé, la durée d'hospitalisation, les diagnostics principal et secondaires, et les procédures effectuées.

5.1.5.6 Banques de données des services pharmaceutiques RAMQ

Pour le sous-groupe de femmes qui adhèrent au régime public d'assurance-médicament, cette banque centralise toutes les données sur les ordonnances délivrées peu importe la pharmacie. Cette banque sera utilisée dans les analyses de validation (voir section 5.1.6.4 *Avantages et limites de l'étude* à la page 39).

5.1.6 Variables et mesure

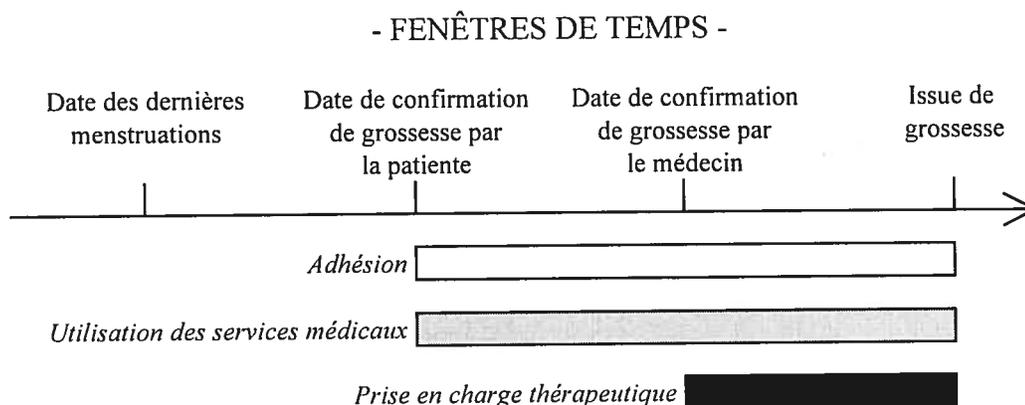
5.1.6.1 Variables dépendantes

Trois variables dépendantes principales seront considérées: 1) prise en charge thérapeutique; 2) profils d'utilisation, incluant persistance, adhésion et changements de produits ou de doses; 3) utilisation des services médicaux pendant la grossesse.

5.1.6.1.1 Fenêtres de temps

Les variables dépendantes seront mesurées à différentes périodes pendant le suivi. Pour la prise en charge thérapeutique, la période d'intérêt est celle qui suit la date de confirmation de grossesse par le médecin jusqu'à l'issue de grossesse (i.e. période pendant laquelle les médecins sont informés de la grossesse). Pour les profils d'utilisation médicamenteuse, la fenêtre de temps est celle qui suit la date de confirmation de la grossesse par la patiente (cette date peut précéder ou non la date de confirmation médicale). C'est également pendant cette fenêtre que sera évaluée l'utilisation de services médicaux.

Figure 1A: Fenêtre de temps des variables dépendantes (étude populationnelle)



5.1.6.1.2 Pôle de prise en charge thérapeutique

La spécialité de chacun des médecins ayant prescrit des médicaments sera déterminée pour chacune des ordonnances délivrées. Le nombre de spécialités différentes caractérisera la prise en charge et le nombre de spécialités pendant les six mois avant la grossesse servira de référence.

5.1.6.1.3. *Persistence et adhésion pendant la grossesse*

Persistence: On considèrera que le traitement a été arrêté s'il y a absence de renouvellement au-delà d'une période après une date de renouvellement prévue (cette période correspond à 50% de la durée prescrite). Par exemple, si un traitement de 30 jours n'a pas été renouvelé après 45 jours depuis la dernière délivrance, on considère qu'il a été arrêté.

Adhésion: L'adhésion globale, et pendant chaque trimestre, sera caractérisée par un pourcentage de jours sous traitement, déterminé à partir de la fréquence des renouvellements d'ordonnances. Ensuite, cette adhésion sera convertie en une variable dichotomique (adhésion/non-adhésion) à partir du seuil d'adhésion de 80% fréquemment retrouvé dans la littérature. ⁽⁷²⁾

5.1.6.1.4 *Utilisation de services médicaux pendant la grossesse*

Le nombre de services médicaux prodigués par chacune des spécialités médicales sera déterminé à partir de la banque de données de la RAMQ à l'aide de la date et de la nature du service. La présence et le nombre d'hospitalisations pendant la grossesse seront déterminés avec Med-Echo. La cause de l'hospitalisation sera le diagnostic de principal.

5.1.6.2 *Covariables*

Un certain nombre de covariables seront considérées: pathologie chronique (catégorielle), traitement contre-indiqué pendant la grossesse (oui/non), âge, état civil, origine ethnique, scolarité, activité professionnelle, revenu, nombre de co-morbidités

et de co-médications, type d'assurance-médicament, spécialité du prescripteur, nombre d'années depuis le diagnostic de la pathologie chronique, tabagisme durant la grossesse (fumeuse, arrêt pendant la grossesse, non-fumeuse), antécédents obstétricaux, sévérité de la pathologie chronique à l'inclusion.

5.1.6.3 Analyses et puissance statistique

En raison du manque de données sur les profils d'utilisation médicamenteuse pendant et hors grossesse, et sur la prévalence des femmes enceintes atteintes de pathologies chroniques, nous ne sommes pas en mesure à ce jour de calculer de façon fiable la puissance statistique qu'aurait l'étude proposée.

5.1.6.4 Avantages et limites de l'étude

Le devis proposé comporte certaines limites et le protocole détaillé de l'étude prévoit un recueil de données complémentaires à cet effet. Le biais de participation est une éventualité (les profils d'utilisation médicamenteuse peuvent influencer la décision de participer à l'étude). Ainsi, il est prévu de comparer les participantes à l'ensemble des femmes admissibles sur un certain nombre de variables (dont l'issue de grossesse).

Par ailleurs, une patiente peut faire remplir son ordonnance dans plusieurs pharmacies et avoir omis de le mentionner dans le questionnaire. Ainsi, pour le sous-groupe de femmes adhérant au régime public d'assurance-médicaments, les données de la pharmacie seront comparées aux données de la RAMQ car cette dernière centralise toutes les ordonnances délivrées peu importe la pharmacie. D'autre part, les banques de données des pharmacies nous indiquent qu'un médicament a été délivré mais non que la patiente le consomme. Selon la littérature, l'utilisation de traitements

chroniques mesurée à partir de renouvellements d'ordonnances s'avère être préférable au questionnaire car les données sont objectives et ne sont pas influencées par la mémorisation des patientes. Aussi, contrairement à d'autres processus tels que le pilulier électronique, cette méthode n'influence pas le comportement usuel de la patiente, ce qui est essentiel dans une étude observationnelle. Une des limites du devis que nous avons retenu est l'absence d'un groupe contrôle. En effet, il est possible que les changements de profils d'utilisation soient attribuables au délai depuis le diagnostic plutôt qu'à la grossesse. Par exemple, l'adhésion deux ans après le diagnostic peut différer de l'adhésion deux mois après. Pour éviter ce problème, nos effectifs seront hétérogènes par rapport au délai depuis le diagnostic. Ce délai sera également inclus dans les modèles multivariés prévus dans les analyses statistiques.

La province de Québec offre une ressource unique, soit la possibilité de croiser des banques de données administratives, cliniques et sociodémographiques. Ceci représente un avantage considérable car les banques de données administratives à elles seules ne fournissent pas, entre autre, la date de début de grossesse. Aussi, les dossiers-pharmacies contiennent la posologie prescrite exacte, ce qui confère un avantage important par rapport aux banques de données centralisées de la RAMQ. Enfin, cette étude permet de contacter les patientes et donc de mieux cerner les fenêtres de temps (cf. date de confirmation de grossesse par la patiente et par le médecin) et d'obtenir des données sur des variables potentiellement confondantes.

5.2 Plan de recherche de l'étude pilote

5.2.1 Généralités

Le projet-pilote est centré sur la première partie de l'étude populationnelle décrite ci-haut, soit: l'identification des femmes admissibles à l'étude et la validation du processus d'identification, le recueil de données par questionnaire auto-administré, et le recueil des données de pharmacie. Nous ne jugeons pas nécessaire d'évaluer la faisabilité du croisement avec les données RAMQ et Med-Echo car nous avons effectué cette procédure à plusieurs reprises dans le cadre d'études antérieures.⁽⁷¹⁾ Pour cette étude pilote, les femmes ayant une pathologie chronique pré-existante ont été identifiées à partir de la liste du registre de sorties Med-Echo d'un seul hôpital soit L'Hôpital Ste-Justine sur une période d'un an (année 1999).

Du projet-pilote découleront les résultats suivants:

Définition des pathologies chroniques: L'étude nous a permis de définir plus précisément ce que l'on entend par "pathologie chronique".

Considérations statistiques: Les estimations obtenues nous permettront de déterminer le nombre attendu de participantes parmi les patientes identifiées sur une période de un an (prévue pour le projet que nous souhaitons soumettre pour financement): $n_{\text{attendu}} = n_{\text{potentielles}} \times \% \text{ admissibilité} \times \% \text{ réponse}$. Ces estimations permettront de déterminer s'il est licite de planifier des analyses par pathologie chronique et par trimestre de grossesse.

Faisabilité: Nous serons en mesure de déterminer s'il est possible d'obtenir des données sur les médicaments délivrés pendant la grossesse et six mois avant, dans un délai qui précède leur destruction du dossier-patient de la pharmacie (deux ans). De plus, l'étude nous permettra de déterminer si des déplacements dans les pharmacies sont requis dans la majorité des cas, ce qui rendrait peut-être la logistique de l'étude populationnelle trop complexe.

Évaluation budgétaire: Enfin, le projet-pilote nous permettra de préciser le budget, notamment pour ce qui est du temps requis pour l'extraction des dossiers hospitaliers et des honoraires versés aux pharmaciens (à partir du nombre de pharmaciens par patientes).

5.2.2 Objectifs spécifiques de l'étude pilote:

1. Déterminer la fiabilité des codes Med-Echo pour identifier la population à l'étude en vue de réaliser une étude populationnelle;
2. Développer les méthodes et outils pour le recueil de données rétrospectives sur l'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse;
3. Déterminer le taux de participation des femmes à l'étude;
4. Déterminer le taux de participation des pharmaciens à l'étude;
5. Déterminer la distribution de chaque type de pathologie chronique pré-existante chez les femmes ayant accouchés à l'Hôpital Ste-Justine en 1999 qui ont participé à l'étude;
6. Comparer la prise médicamenteuse dans les six mois précédant et pendant la grossesse à l'aide d'une analyse descriptive exploratoire;

7. Faire un lien entre les changements d'utilisation médicamenteuse pendant la grossesse et les spécialités médicales responsables du suivi de ces patientes.

5.2.3 Aperçu du plan de recherche

L'Hôpital Sainte-Justine était le site pour mener l'étude pilote. La cohorte fixe était constituée de femmes atteintes de pathologies chroniques pré-existantes dont l'issue de grossesse (accouchement ou fausse couche à 20 semaines ou plus) a eu lieu à l'Hôpital Sainte-Justine (*ci-dessous référé par "l'Hôpital"*) durant l'année 1999. L'étude a fait appel au croisement entre quatre sources de données: i) la banque de données d'hospitalisations Med-Echo; ii) le dossier médical hospitalier; iii) un questionnaire postal auprès des patientes; iv) les dossiers informatisés des pharmacies communautaires.

5.2.4 Situation temporelle: résumé des grandes étapes

Printemps 2000 : Approbation finale du protocole par le comité d'éthique de l'Hôpital Sainte-Justine.

Été 2000 : Cohorte finalisée (sélection des femmes admissibles finalisée).

Été 2001 : Collecte de données auprès des femmes finalisée.

Printemps 2002 : Collecte de données auprès des pharmacies finalisée.

5.2.5 Population-cible

Femmes enceintes atteintes de pathologies chroniques pré-existantes, lesquelles nécessitent un traitement médicamenteux régulier.

5.2.6 Notion de pathologie chronique

La notion de pathologie chronique dans l'étude pilote ici présentée fait référence aux maladies qui sont persistantes au cours du temps. Précisément, c'est la nouvelle définition élargie du terme maladie chronique tel que décrite dans le rapport de l'OMS en 2003 "Des soins novateurs pour les affections chroniques: éléments constitutifs" qui a servi de guide. Cette définition stipule que les maladies chroniques recouvrent en fait une catégorie extrêmement vaste de problèmes de santé tels les maladies transmissibles (ex.: VIH/SIDA) et non transmissibles (ex.: cardiopathies, cancers, diabète, asthme) persistantes, certains troubles mentaux (ex.: dépression, schizophrénie), les handicaps physiques permanents (ex.: amputation, cécité) et les problèmes de douleurs persistantes dues à toutes sortes de causes ⁽⁷³⁾. Notons toutefois que les handicaps physiques permanents ont été exclus de la présente étude puisqu'ils ne nécessitent pas de traitement médicamenteux régulier.

5.2.7 Constitution de la cohorte

Toutes les femmes ayant accouché ou ayant fait une fausse couche (à 20 semaines et plus de grossesse) à l'Hôpital Ste-Justine pendant l'année 1999 et qui avaient une maladie chronique pré-existante étaient admissibles. Les avortements thérapeutiques et les fausses couches à moins de 20 semaines de grossesse ont été exclus ici pour que la période de suivie soit assez longue afin de modéliser les profils d'utilisation en période de grossesse. En accord avec la nature rétrospective de l'étude, la date d'inclusion dans la cohorte était la date de début de grossesse estimée à partir de la date des dernières menstruations (= date index). Le suivi s'est terminé à la date de l'issue de grossesse. Les femmes potentiellement admissibles ont d'abord été

identifiées à partir de la banque de données d'hospitalisations Med-Echo. Seules celles qui rencontraient les critères d'inclusion suivants ont été retenues: 1) la pathologie chronique devait avoir été diagnostiquée au moins six mois avant la grossesse afin d'obtenir une exposition médicamenteuse de référence (déterminée à partir du dossier médical hospitalier et confirmé par le questionnaire); 2) la femme devait avoir un traitement médicamenteux chronique sous ordonnance afin de traiter sa pathologie chronique et depuis au moins six mois afin d'éviter d'être en période d'ajustement de traitement immédiatement après le diagnostic; 3) la femme ne devait pas avoir eu un avortement induit ou spontané pendant les six mois précédant la grossesse index afin d'obtenir une réelle exposition pré-grossesse de six mois (déterminé à partir des dossiers médicaux); 4) la femme devait résider au Québec (déterminé à l'aide des dossiers médicaux; le statut de non-résidence y figurant); 5) la femme devait comprendre le français ou l'anglais.

5.2.7.1 Accord de participation de la patiente

Selon les procédures d'éthique, les patientes doivent consentir à l'examen de leur dossier hospitalier, de leur dossier-pharmacie et à l'utilisation de leur numéro d'assurance-maladie pour le croisement entre les données RAMQ et Med-Echo. De plus, c'est par elles que nous obtiendrons les coordonnées de leur(s) pharmacie(s). Par conséquent, la faisabilité de l'étude repose sur la participation des patientes. Les patientes ont été contactées par courrier pour obtenir leur accord de participation. En cas de non-réponse, elles ont été re-contactées par téléphone. L'étude-pilote a permis de déterminer la proportion de femmes qui devront être re-contactées par téléphone et d'évaluer le pourcentage de participation pour chacun des consentements.

5.2.8 Sources de données

5.2.8.1 Banque de données d'hospitalisations Med-Echo

Med-Echo est une base de données administrative, exclusive à la province de Québec, et qui renferme des résumés des données cliniques et démographiques des malades hospitalisés. Elle représente en fait un système d'information englobant la saisie, la validation et le traitement des données sur les soins dispensés. Dans cette banque figurent le diagnostic principal, jusqu'à quinze codes diagnostics secondaires, jusqu'à neuf principaux actes médicaux exécutés de même que les transferts d'établissements. Cette base de données mise à jour annuellement est enregistrée depuis 1960. Parce qu'il a été nécessaire de contacter chacune des patientes admissibles, le fichier central de Med-Echo n'a pu être utilisé. Les données de Med-Echo ont été obtenues aux archives de l'Hôpital afin d'avoir accès au dossier et aux coordonnées de la patiente. La liste des patientes avec un code de service 62 (accouchements délivrés avec ou sans complications) et 65 (fausses couches/avortements à 20 semaines et plus) pour l'année 1999 de Med-Écho a ainsi été examinée. Les femmes potentiellement admissibles pour l'étude pilote ont été identifiées à partir des codes de diagnostics qui suivent la Classification Internationale des Maladies (9^{ième} édition). Toutes les patientes avec au moins un code parmi les codes diagnostics secondaires correspondant à une pathologie chronique telle que définie ci-haut ont été retenues. Puisque ce sont les dates d'entrées à l'hôpital qui figurent sur ces listes et non la journée de l'accouchement à proprement dit, cette même liste a également été regardée pour le mois de décembre 1998 afin d'éviter la perte de patientes. Notons

que l'obtention de la liste de Med-Echo nécessite un certain délai dû entre autres à son archivage. La liste pour le mois de décembre 1999 a été obtenue en février 2000.

5.2.8.1.1 Validation du diagnostic de pathologie chronique: Afin d'estimer le nombre de patientes potentiellement admissibles, nous avons réalisé une étude pilote à partir des hospitalisations en obstétrique du 3 janvier au 24 avril 1999 inclusivement (ce qui représente 30.7% de l'année). Dans un premier temps, les femmes ayant un code diagnostic correspondant à une pathologie chronique qui n'était pas une complication de grossesse ont été retenues. Cependant, le nombre élevé de codes correspondant à une hypertension artérielle (code 642) ou un diabète (code 648.0) associé à une complication de grossesse et, l'absence de codes représentant les mêmes pathologies hors grossesse nous a poussé à investiguer ce phénomène. En tirant au sort 15 de ces dossiers, nous avons constaté que pour six (40%), le diagnostic avait été posé avant la grossesse. Cette étude de validation a indiqué que, pour ces pathologies, les codes Med-Echo correspondant à des pathologies chroniques hors grossesse ont une faible sensibilité. Par conséquent, tous les dossiers hospitaliers suivants ont été revus: i) codes diagnostiques correspondants à des pathologies chroniques hors grossesse; ii) tous les codes d'hypertension artérielle ou de diabète de grossesse. Ainsi, 1473 dossiers ont donc été revus pour s'assurer qu'il n'y ait pas eu erreur de classification.

5.2.8.2 Dossiers médicaux hospitaliers

Le dossier d'hôpital de la patiente a été consulté afin de confirmer le statut de résidence au Québec, de vérifier la nature et la présence de la maladie chronique, des co-morbidités et complications de grossesse, de déterminer la date de début de grossesse (déterminée à partir de la date des dernières menstruations) et de déterminer les variables de confusion. Notons que certains de ces dossiers étaient entreposés à l'extérieur de l'Hôpital, ce qui a entraîné un délai pour terminer la sélection des patientes.

5.2.8.3 Questionnaire postal

Chacune des patientes incluses dans la cohorte a dû remplir un court questionnaire qui a été créé principalement pour le recueil de données sur le nombre de semaines de grossesse complétées au moment où la confirmation de grossesse a eu lieu, sur les antécédents obstétricaux, sur la pathologie chronique, sur la prise de médicaments sans ordonnance et sur des données socio-démographiques. Une version en anglais du questionnaire a également été produite et la validité de la traduction vérifiée à l'aide d'une re-traduction vers le français (Voir le questionnaire joint à l'annexe C à la page xx).

La réalisation du pré-test du questionnaire s'est effectuée auprès de six patientes enceintes et ayant une pathologie chronique pré-existante provenant de deux pharmacies communautaires de la Rive-Sud de Montréal (lieu d'exercice du

chercheur). Ainsi, la compréhension des questions et des choix de réponses a été vérifiée. Les patientes étaient approchées directement à la pharmacie et le projet leur était rapidement expliqué lors du renouvellement de leurs ordonnances. Aussi, une rencontre à leur domicile était fixée pour la complétion du questionnaire. À l'arrivée au domicile des patientes, le projet leur était expliqué de nouveau et le questionnaire remis afin qu'elles puissent le remplir seules. À la fin de la rencontre, un bref entretien avait lieu afin de permettre aux femmes d'exprimer les difficultés rencontrées lors de l'exercice. Seules quelques questions ont été retouchées suite au pré-test.

Puisque l'envoi postal du questionnaire était le premier contact auprès des patientes de l'étude, cet envoi servait également à obtenir le consentement à participer. Ce premier envoi contenait: i) lettre de présentation (annexe D page xxi) ii) formulaire de consentement (annexe E page xxii) iii) questionnaire. iv) deux enveloppes pré affranchies. Le questionnaire et le formulaire de consentement devaient être retournés sous pli séparé suite aux recommandations du comité d'éthique de l'Hôpital (cf. confidentialité). Environ trois semaines suivant le premier envoi, un deuxième envoi postal complet tel que décrit précédemment a été fait aux patientes non rejointes. Par la suite, soit environ deux semaines après ce deuxième envoi, une relance téléphonique a été mise en place pour tenter de contacter les patientes qui n'avaient pas encore répondues ou pour lesquelles nous n'avions que soit le questionnaire soit le formulaire de consentement. Au total, six tentatives d'appels ont été faites auprès de chaque patiente à des heures et à des journées différentes. Notons que pour quelques patientes pour lesquelles nous avons reçu le formulaire de consentement, le

questionnaire a été complété par téléphone. (Voir la feuille de suivi pour la relance téléphonique à l'annexe F page xxiii).

5.2.8.4 Banques de données des pharmacies communautaires

Ces banques incluent tous les médicaments d'ordonnance ainsi que certains médicaments en vente libre que l'on désigne comme "les médicaments de l'annexe II". ⁽⁷⁰⁾ Notons que les dossiers pharmaceutiques ne sont gardés que pour une période de deux ans en général, imposant ainsi une contrainte sur les effectifs possibles.

Des études antérieures ont déterminé que les pharmaciens acceptaient généralement de participer aux études mais le délai pour l'obtention de données pouvait être long (JP Grégoire, C Laurier, communication personnelle). Ainsi, nous avons investigué la méthode optimale pour recevoir les données dans un délai raisonnable, ce qui a impliqué le déplacement de la coordonnatrice dans certaines pharmacies pour assister à l'extraction des données.

Les pharmacies des patientes admissibles à ce stade ont été contactées dans un premier temps par courrier pour l'extraction du dossier pharmaceutique. L'enveloppe adressée au pharmacien en chef contenait: i) lettre de présentation de l'étude (annexe G page xxiv) ii) photocopie du formulaire de consentement de la patiente iii) formulaire pour le paiement des honoraires (soit 15 dollars par patientes) vi) enveloppe de retour pré-affranchie. Un deuxième envoi postal complet a été fait auprès des pharmaciens non-répondants environ trois semaines après le premier.

Ensuite, une relance téléphonique (trois tentatives) a été effectuée. Un exemple de feuille de suivi pour la relance auprès des pharmaciens est présenté à l'annexe H de la page xxv. Finalement, pour les pharmaciens n'ayant toujours pas répondu, un quatrième appel a été fait dans le but de fixer un rendez-vous pour aller chercher les dossiers des patientes.

5.2.9 Variables dépendantes

Six variables dépendantes principales ont été considérées:

1. Fiabilité des codes Med-Echo pour identifier les maladies chronique pré-existantes
2. Fiabilité des dossiers médicaux hospitaliers pour identifier les maladies chroniques pré-existantes
3. Taux de participation des femmes de l'étude
4. Taux de participation des pharmaciens de l'étude
5. Profils d'utilisation médicamenteuse (données préliminaires)
6. Prise en charge médicale (données préliminaires)

5.2.9.1 Fiabilité de la banque Med-Echo

Les diagnostics qui sont soumis à Med-Echo sont codés par des archivistes médicales à partir des feuilles résumés d'hospitalisation. Il aurait été souhaitable de mesurer la fiabilité de ces codes pour identifier les maladies chroniques pré-existantes à l'aide de l'ensemble des paramètres d'évaluation suivants: sensibilité, spécificité, pour éventuellement obtenir la valeur prédictive positive et négative. Or, seuls les paramètres suivants ont pu être mesurés: faux positifs (proportion de femmes qui

n'avaient pas de pathologies chroniques parmi celles qui ont reçu un code CIM-9 qui ne fait pas référence à une complication de grossesse). Il est important de mentionner que la valeur obtenue est certainement sous-estimée en raison du critère d'inclusion pour l'étude qui requiert la présence de la maladie au moins six mois avant la date index.

Alors que l'ensemble des dossiers ayant reçu des codes correspondant à des maladies chroniques pré-existantes ont été revus, la proportion de faux-négatifs a été évaluée à partir d'un échantillon aléatoire de 15 dossiers. Les dossiers ont été sélectionnés au hasard parmi les conditions qui avaient été codées comme étant des complications de grossesse.

5.2.9.2 Sensibilité des dossiers médicaux hospitaliers

En considérant la réponse au questionnaire par la patiente comme valeur étalon ("gold standard"), la proportion de faux-positifs retrouvés dans le dossier peut être évaluée.

5.2.9.3 Taux de participation des femmes

Nombre de femmes ayant renvoyé le questionnaire et le formulaire de consentement/Nombre de femmes contactées

5.2.9.4 Taux de participation des pharmaciens

Nombre de pharmaciens ayant fourni un dossier-pharmacie (soit spontanément par la poste ou suite à des relances ou une visite de la coordonnatrice)/Nombre de pharmacies contactées.

5.2.9.5 Profils d'utilisation médicamenteuse

À l'aide des dossiers-pharmacies, l'action portée au traitement médicamenteux des femmes suite à la survenue de leur grossesse a été déterminée. Le profil médicamenteux pré-grossesse des femmes a été comparé à celui durant la grossesse et ce, peu importe le trimestre. Pour ce faire, le(s) produit(s) utilisé(s) et la (les) dose(s) moyenne(s) journalière(s) ont été comparés pour la période pré- et pendant la grossesse. Ainsi, chaque femme a ensuite pu être classée dans une des quatre catégories suivantes: 1) traitement identique (même(s) dose(s)/produit(s)); 2) arrêt de traitement (aucun renouvellement de ce(s) produit(s) ou aucune substitution avec un autre produit pendant toute la durée de la grossesse); 3) changement de produit(s); 4) changement de dose(s) (même(s) produit(s)). De plus, pour les patientes ayant subi une modification à leur traitement, le moment de l'action, soit le trimestre de grossesse où le changement a eu lieu, a été déterminé. Notons que l'ensemble du profil médicamenteux a été considéré lorsque les catégories ont été attribuées aux patientes. À titre d'exemple, une patiente recevant trois médicaments pour traiter sa pathologie chronique a été classée dans "changement de produit(s)" si l'un de ces médicaments a été cessé à un moment ou l'autre durant la grossesse mais que les deux autres ont été continués. Aussi, mentionnons que la dose de comparaison pour chaque période correspond à la dose moyenne journalière la plus élevée pendant la période.

5.2.9.6 Pôle de prise en charge thérapeutique

Le pôle de prise en charge a été caractérisé à partir de la spécialité de chacun des médecins ayant prescrit les médicaments. Le nombre de spécialités différentes a servi à caractériser la prise en charge; le nombre de spécialités pendant les six mois avant la grossesse servant de référence. Par ailleurs, le type de prise en charge a été caractérisé de manière suivante: si le suivi était assuré uniquement par des médecins généralistes, alors le pôle était celui de la médecine générale. Dès que le prescripteur impliquait un spécialiste, le pôle était répertorié en spécialité peu importe la présence ou non d'un médecin généraliste. Ce mode de caractérisation a permis de répondre à la question suivante: est-ce que les spécialistes interviennent plus fréquemment en période de grossesse chez les patientes ayant une pathologie chronique pré-existante qui étaient auparavant suivies par un médecin généraliste? Autrement dit, la survenue d'une grossesse chez ces patientes implique t-elle davantage de spécialistes qu'en situation de hors-grossesse?

Les caractéristiques de la prise en charge ont été déterminées à partir du code de spécialité du prescripteur du traitement de la maladie chronique. Ce code était fourni par la pharmacie pour chacune des ordonnances via le numéro de licence du médecin. Aussi, notons que les médecins généralistes qui pratiquent l'obstétrique ont été classés dans la catégorie des médecins généralistes. Seuls les gynécologues-obstétriciens étaient considérés comme des spécialistes.

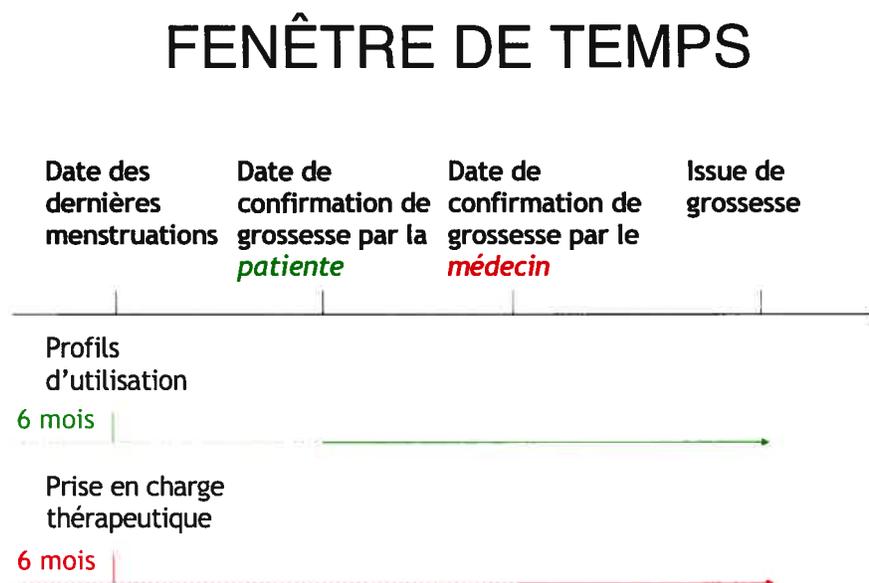
5.2.9.7 Fenêtres de temps

Les variables dépendantes ont été mesurées à différentes périodes pendant le suivi. Pour la prise en charge médicale, la période d'intérêt est celle qui suit la date de confirmation de grossesse par le médecin jusqu'à l'issue de grossesse (i.e. période pendant laquelle les médecins sont informés de la grossesse et pendant laquelle ils sont susceptibles de modifier le suivi). Pour les profils d'utilisation médicamenteuse, la fenêtre de temps est celle qui suit la date de confirmation de la grossesse par la patiente (obtenue par questionnaire) jusqu'à l'issue de grossesse. En effet, c'est durant cette période que les patientes sont sujettes à changer leur comportement puisque qu'elles sont conscientes de leur grossesse (cette date peut donc précéder ou non la date de confirmation médicale).

Les dates de confirmation de grossesse par le médecin et par la patiente étaient recueillies dans les questionnaires postaux. Toutefois, suite au retour de ces derniers, ces données étaient souvent manquantes. Par conséquent, en pratique, les fenêtres de temps ont été basées uniquement sur la date des dernières menstruations qui était obtenue à partir des dossiers médicaux hospitaliers.

La Figure 1B à la page suivante montre bien les diverses fenêtres de temps considérées. Les traits pleins pour chaque fenêtre de temps représentent les fenêtres désirées à priori tandis que les traits pointillés correspondent aux fenêtres de temps utilisées l'étude.

Figure 1B: Fenêtre de temps des variables dépendantes (étude pilote)



5.2.10 Variables indépendantes

Un certain nombre de co-variables ont été prises en compte. Le choix de ces dernières a été fait en regard des objectifs de l'étude. Aussi, ce choix repose sur la littérature consultée de même que sur la disponibilité des informations contenues dans le dossier médical hospitalier et le questionnaire. Les variables indépendantes sont listées ici selon leur source. DOSSIERS MÉDICAUX HOSPITALIERS: âge, état civil, origine ethnique, nombre d'années depuis le diagnostic de la pathologie chronique, co-morbidités, tabagisme et usage de drogues/alcool durant la grossesse et antécédents obstétricaux. QUESTIONNAIRE POSTAL: maladie(s) chronique(s) (nature, nombre d'années depuis le diagnostic), caractéristiques socio-démographiques (scolarité, emploi, revenu, état civil, origine ethnique, langue parlée), antécédents obstétricaux (nombre de semaines au moment de la confirmation de la grossesse par le médecin et

par la patiente, grossesses antérieures), médicament(s) utilisé(s) sans ordonnance. BANQUE DE DONNÉES DES PHARMACIES COMMUNAUTAIRES : spécialité du prescripteur (généraliste versus spécialiste), nom du médicament, teneur, forme pharmaceutique, quantité prescrite/servie, durée prescrite de traitement, nombre/dates des renouvellements et la posologie. (Un exemple de feuille de codage des dossiers pharmaceutiques est présenté à l'annexe I à la page xxvi. Les variables et sources de données sont résumées dans l'annexe J à la page xxvii).

La saisie informatique des données extraites du dossier médical hospitalier, des questionnaires postaux et des banques de données des pharmacies communautaires a été réalisée manuellement par la compagnie Elite (Montréal). Les données ont été saisies deux fois ("double entrée") afin de minimiser les risques d'erreur de saisie.

5.2.11 Analyses statistiques des données

5.2.11.1 Fiabilité des codes diagnostiques

Il n'est pas souhaitable d'avoir de "faux-négatif" (des pathologies ayant été codées comme étant des complications de grossesse alors qu'elles étaient pré-existantes). Une telle erreur de classification a été évaluée dans un échantillon de 15 patientes ayant été codée comme ayant une complication de grossesse, à partir de la proportion de patientes ayant une pathologie pré-existante parmi toutes les patientes ayant un code de pathologie de complication. L'inverse pourrait également survenir (une complication de grossesse ayant été codée comme pathologie pré-existante). Cependant, cette éventualité n'a pas de conséquence sur la validité de l'étude car tous les dossiers ont de toute manière été revus et ces patientes exclues.

5.2.11.2 Taux de participation des patientes

Le taux de réponse a été évalué par la proportion de femmes, parmi celles qui rencontrent les critères d'admissibilité à l'étude, qui a retourné le questionnaire auto-administré soit spontanément ou suite à la relance téléphonique. De la même manière, les taux de consentement pour chacune des démarches demandées (examen du dossier hospitalier, examen du dossier- pharmacie, utilisation du NAM pour accès aux données RAMQ et Med-Echo) ont été évalués.

5.2.11.3 Taux de participation des pharmaciens

Même si selon les études antérieures, il semblerait que les pharmaciens soient disposés à participer, la complexité des démarches requises pour obtenir les données pourraient freiner la faisabilité de l'étude. Ainsi, nous avons évalué le taux de réponse comme étant le complément de la proportion de pharmaciens qui n'a pas retourné les données requises dans un délai raisonnable ou qui était située trop loin pour que la coordonnatrice se déplace. Le taux de réponse que nous retiendrons pour les calculs de puissance statistiques de l'étude populationnelle est celui qui combine l'accord pour l'examen du dossier, de l'extraction du dossier-pharmacie et la participation du pharmacien.

5.2.11.4 Prévalence de pathologies chroniques pré-existantes

La prévalence annuelle des pathologies chroniques pré-existantes dans la population desservie par l'Hôpital Sainte Justine a été évaluée par le nombre de patientes avec une pathologie chronique et ayant accouché ou fait une fausse-couche au-delà de 20 semaines divisé par le nombre total de femmes ayant accouché ou fait une fausse-

couche pendant la même période. Le dénominateur pour estimer la prévalence de pathologies chroniques a été obtenu à partir des statistiques annuelles de l'hôpital.

5.2.11.5 Caractéristiques de la population à l'étude

La population à l'étude a été comparée à celle des femmes admissibles mais non participantes par rapport aux caractéristiques obtenues dans les dossiers médicaux puisqu'elles étaient disponibles pour l'ensemble de la population à l'étude: âge, état civil, origine ethnique, nombre d'années depuis le diagnostic de la pathologie, usage de tabac, d'alcool et de drogues durant la grossesse, antécédents obstétricaux, complications de grossesse et co-morbidités. Ceci était pour déterminer s'il existait un biais de sélection potentiel. Des tests de t ont été utilisés pour les variables continues et des chi carrés pour les variables catégorielles.

5.2.11.6 Profils d'utilisation médicamenteuse

Les femmes qui ont subi une modification à leur traitement médicamenteux ont été comparées à celles n'ayant pas subi de modification, par rapport aux variables indépendantes. Étant donné la taille restreinte des échantillons, des tests de Mann Whitney ont été utilisés pour les variables continues et des tests exacts de Fisher pour les variables catégorielles. Aussi, une analyse descriptive du trimestre de grossesse pendant lequel l'action portée au traitement est survenue a été réalisée.

5.2.11.7 Pôle de prise en charge médicale

Une analyse descriptive a été réalisée afin de caractériser le pôle de prise en charge médicale pendant la grossesse (spécialité(s) médicale(s) et nombre de spécialités

différentes), ainsi que pendant la période de six mois pré-grossesse. En raison des faibles effectifs, la prise en charge a été caractérisée de façon descriptive et non stratifiée par pathologie.

Pour toutes les analyses le seuil de significativité statistique a été fixé à 0.05. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS.

5.2.12 Considérations éthiques

- Ce projet de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'Hôpital Sainte-Justine.

- Les femmes admissibles ont d'abord été contactées par courrier afin d'obtenir leur accord de participation. Ceci leur procurait un temps de réflexion pour décider de participer ou non à l'étude. Celles qui acceptaient de participer devaient signer un formulaire de consentement. Le formulaire comportait un consentement global de participation de même qu'un consentement individuel pour chacune des démarches suivantes: i) Accès au dossier pharmaceutique et l'obtention des coordonnées du (des) pharmacien(s); ii) Autorisation d'utiliser le numéro d'assurance-maladie pour croiser les données RAMQ et Med-Echo pour une étude ultérieure. Pour dénomaliser le questionnaire, le questionnaire (qui ne contenait comme identifiant que le code d'étude) et le formulaire de consentement (avec signature de la patiente) étaient renvoyés sous pli séparé.

- Le premier contact avec les pharmaciens des patientes ayant accepté de participer a été fait par courrier. Les pharmaciens recevaient la documentation qui contenait une copie du formulaire de consentement signée par la patiente et les explications des tâches qu'ils devaient accomplir, soit l'impression du dossier pharmacie des patientes à l'intérieur des dates spécifiées au préalable. Chaque pharmacien qui renvoyait les données recevait une compensation de 15 dollars.

- Toutes les données (informatiques ou papiers) n'ont été accessibles que par Marie-Claude Martel et sont sauvegardées dans un ordinateur non lié à un réseau informatique.

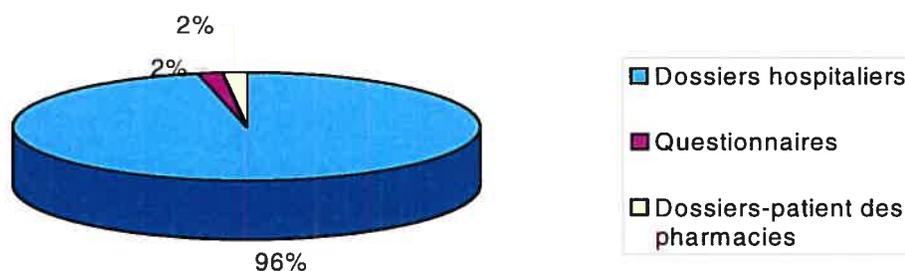
6. RÉSULTATS

6.1 Effectifs

Le Tableau I présenté à l'annexe K de la page xxviii, illustre la distribution de la population à l'étude à diverses étapes du projet. Parmi les 3954 accouchements ou fausses couches à 20 semaines ou plus ayant eu lieu à l'Hôpital Ste-Justine en 1999, 1473 patientes étaient potentiellement admissibles en raison de codes diagnostics Med-Echo correspondant à des maladies chroniques qui n'étaient pas des complications de grossesse. Après revue du dossier hospitalier, parmi ces 1473 patientes, seules 244 (16.6%) avaient une pathologie chronique confirmée comme étant antérieure à la grossesse et répondaient aux critères d'admissibilité décrits précédemment à la section 5.2.7 de la page 44. Une majorité de femmes ont en effet été exclues à ce stade car leur pathologie chronique ne nécessitait pas de traitement régulier (ex.: patientes asthmatiques) ou parce que la date du diagnostic de leur pathologie chronique était trop récente soit inférieure à six mois pré-grossesse. Aussi, d'autres femmes ont été exclues car un code de pathologie chronique avait été faussement attribué; la patiente souffrait en fait d'une complication de grossesse. La non disponibilité de l'information quant à la présence pré-grossesse de la pathologie chronique dans les dossiers hospitaliers n'était pas en cause ici. Cette démarche a démontré la faible spécificité des codes Med-Echo pour identifier des pathologies pré-existantes. Comme on peut le constater à la Figure 2 de la page suivante, la plupart des patientes exclues l'ont été suite à l'examen des dossiers médicaux hospitaliers. Ceci confirme la nécessité de valider le diagnostic à l'aide d'une revue de dossiers. Il est évident que cette faible spécificité aurait pu être compensée par

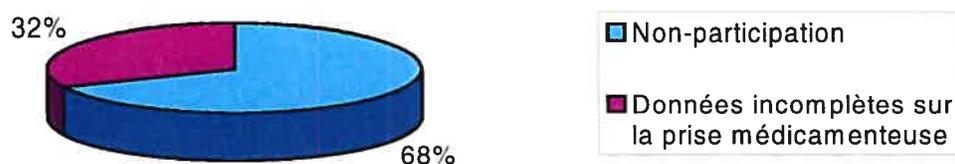
l'utilisation d'autres bases de données plus fiables pour identifier des pathologies pré-existantes (e.g. banques de données RAMQ services médicaux ou ordonnances), mais tel que mentionné dans la section sur la description de l'étude principale en préparation, la nécessité de revoir les dossiers et de contacter la patiente ne permet pas de procéder avec cette autre démarche.

Figure 2 : Répartition des patientes exclues pour cause de non-réponse aux critères d'admissibilité (1229 ptes exclues/1473 ptes potentiellement admissibles)



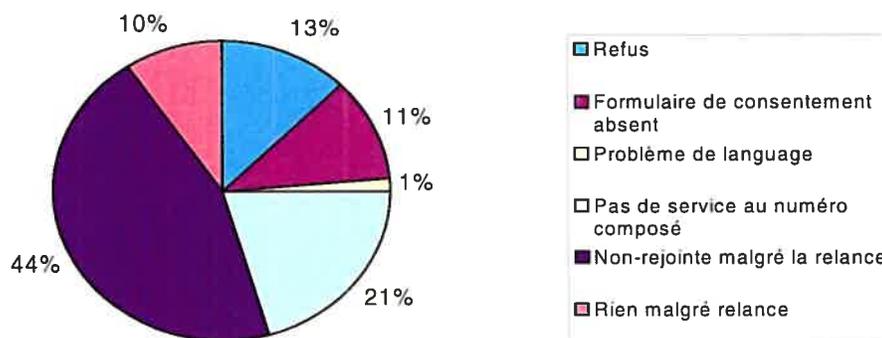
Au sein des 244 patientes réellement admissibles, 199 ont été exclues en raison d'une non-participation à l'étude malgré la relance téléphonique (136 patientes) ou de données incomplètes sur la prise médicamenteuse obtenues à partir des dossiers pharmacies (63 patientes) (voir Figure 3 ci-dessous).

Figure 3 : Répartition des patientes exclues pour cause de non-participation ou de données incomplètes sur la prise médicamenteuse (199 ptes exclues/ 244 ptes admissibles)



Comme on peut le constater à la Figure 4, pour les patientes n'ayant pas participé, c'est la difficulté à les rejoindre qui explique en grande partie la perte de patientes. En effet, les patientes pour lesquelles le numéro de téléphone n'était plus valide ou qui n'ont pas été rejointes malgré la relance représente plus de 60% des 136 patientes perdues ici.

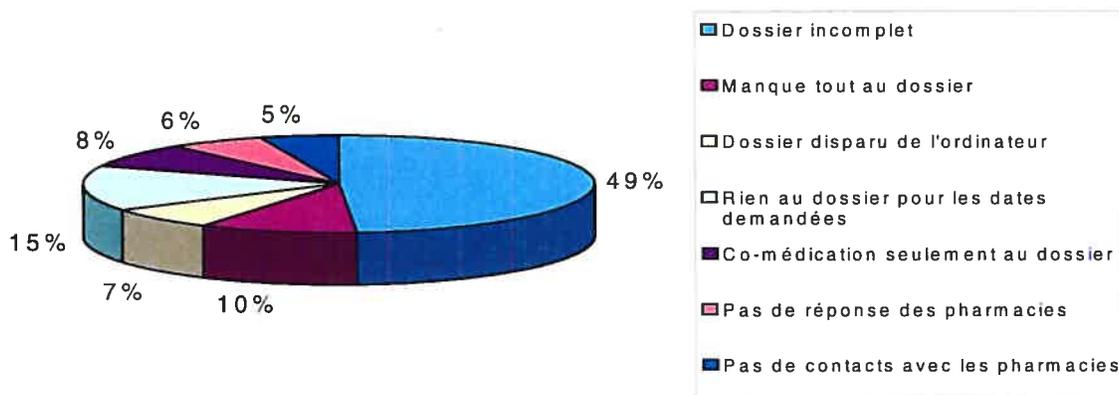
Figure 4 : Répartition des patientes exclues pour cause de non-participation (136 patientes)



En ce qui concerne la perte des patientes due à des données incomplètes sur la prise médicamenteuse, on peut observer à la Figure 5 à la page suivante que ce sont les dossiers pharmacie incomplets qui expliquent en grande partie cette perte; les pharmacies n'étant plus tenues de conserver les données au-delà de deux ans. En contrepartie, on note que le refus des pharmacies à participer ne compte que pour très peu dans la perte des patientes. En effet, le taux de participation des pharmaciens se situe à 94.5%. Notons cependant qu'une deuxième visite dans quelques pharmacies a été nécessaire dans certains cas afin de réussir à obtenir les dossiers demandés (ex.: le pharmacien contacté n'avait pas préparé les documents et le pharmacien de service

n'était pas au courant et préférait que ce soit le pharmacien contacté qui fasse le suivi).

Figure 5 : Répartition des patientes exclues pour cause de données incomplètes sur la prise médicamenteuse (63 pts)



Enfin, le Tableau I (annexe K page xxviii) montre que seulement deux patientes de plus auraient été incluses si le critère de délai depuis le diagnostic avait été plus souple (i.e. diagnostic fait au moins trois mois pré-grossesse au lieu de six).

Au final, le nombre de patientes admissibles qui ont répondu au questionnaire et pour qui les données de la pharmacie communautaire ont été obtenues était de 45. Par rapport aux 244 femmes admissibles à l'étude, ceci correspond à un taux de réponse de 18.4%.

Cette étude met en évidence les limites suivantes:

La faible spécificité des codes Med-Echo pour l'identification des pathologies chroniques pré-existantes à la grossesse d'où l'importance de valider le diagnostic à partir du dossier hospitalier; par ailleurs, le délai de codage et d'obtention de la base Med-Echo est important. En effet, les données sont colligées entre le 1^{er} avril et 31 mars de l'année suivante. Les informations sont codées par les archivistes, puis envoyées à Med-Echo à des fréquences qui varient entre les hôpitaux. Les données sont centralisées à Med-Echo puis renvoyées à chaque hôpital pour des fins de statistiques annuelles. Par conséquent, la banque n'est pas disponible avant le mois de novembre suivant. Malheureusement, il n'est pas possible d'éviter l'utilisation de la banque centrale Med-Echo même si les femmes sont identifiées au niveau de l'hôpital car il n'existe pas de banque de diagnostics centralisée dans chaque hôpital.

Une des principales raisons de non-inclusion est le caractère transitoire de la population car bon nombre de femmes n'ont pu être rejointes dans l'année qui a suivi l'accouchement ou n'ont simplement pas retourné le questionnaire et/ou formulaire malgré les relances. On peut supposer qu'un déménagement survient fréquemment après la venue d'un nouveau-né et que les femmes ayant récemment accouché sont moins disponibles pour participer à une étude.

La possibilité d'obtenir des données rétrospectives à partir des dossiers des pharmacies est limitée par le fait que les données sont souvent détruites après deux ans (un délai assez court compte tenu de la nécessité d'examiner le dossier médical

pour confirmer le diagnostic, contacter la patiente et recevoir le questionnaire et formulaire de consentement).

Hormis celles qui ne pouvaient être rejointes, les patientes non-participantes incluent celles qui ont refusé de participer, celles qui présentaient un problème de langue, celles qui ont accepté lors de la relance téléphonique mais qui n'ont jamais renvoyé les documents relatifs à l'étude, de même que celles qui ont renvoyé le questionnaire dûment rempli mais non le formulaire de consentement. Par conséquent, ce que nous considérons non-participation n'équivaut pas nécessairement au refus.

Dans le Tableau II (annexe L page xxix), est comparée sur la base de diverses co-variables obtenues à partir des dossiers médicaux hospitaliers, la population à l'étude à la population des femmes non-participantes. Cette comparaison est nécessaire afin de déterminer la représentativité de notre population à l'étude. Pour cette analyse, la population des femmes participantes comprend celles qui ont retourné le formulaire de consentement de même que le questionnaire et celles pour qui nous avons les données pharmaceutiques complètes (n=45).

Pour chacune des covariables faisant l'objet d'une comparaison, aucune différence statistiquement significative n'a été notée au seuil de signification de 0.05. Toutefois, certaines co-variables s'approchent de ce seuil: lieu de naissance ($p = 0.081$), nationalité ($p = 0.067$), occupation ($p = 0.061$) et complications de grossesse ($p = 0.084$). Selon les tendances, on peut constater que la population à l'étude serait davantage née au Québec et de nationalité Canadienne, occuperait plus fréquemment

des postes de professionnels, de cadres ou de dirigeants d'entreprise et aurait une proportion plus élevée de complications de grossesse.

6.2 Distribution des pathologies chroniques parmi les femmes de l'étude

Tel que constaté à partir des données présentées au Tableau III de l'annexe M page xxxi, l'hypothyroïdie semble être la pathologie chronique pré-existante qui soit la plus fréquente dans cette population. Viennent ensuite l'asthme, le diabète et l'hypertension artérielle.

Le Tableau III met également en évidence le manque de fiabilité de la codification CIM-9 pour identifier les pathologies chroniques pré-existantes à partir de la banque de données Med-Echo. Effectivement, une proportion non-négligeable de patientes ayant un diabète pré-existant à la grossesse (code 250) a été codée comme si leur diabète était une complication de grossesse (code 648). Aussi, toutes les patientes avec une HTA pré-existante ont été classées comme si leur HTA était une complication de grossesse. Sans la vérification des dossiers médicaux hospitaliers, la prévalence annuelle de l'HTA aurait donc été nulle.

Notons que la prévalence des femmes qui ont une maladie chronique pré-existante chez celles ayant accouché à l'Hôpital Sainte-Justine en 1999 et qui répondaient aux critères d'inclusion de l'étude est de 6.2% soit 244 femmes sur 3954 accouchements ou fausses-couche à plus de 20 semaines.

6.3 Profils d'utilisation: répartition en regard de l'action portée au traitement

Pour une grande proportion des femmes de l'étude (31 patientes, soit 68.9%), un changement de traitement médicamenteux suite à la survenue de leur grossesse a été observé. Tel que présenté dans le Tableau IV ci-dessous, on constate que plusieurs d'entre elles ont changé de dose ou de produit tandis que très peu (4.4%) ont arrêté le traitement complètement. Le descriptif des changements et des pathologies auxquelles ils se rapportent se retrouve dans les paragraphes suivants.

Tableau IV : Profils d'utilisation – Répartition des patientes en regard de l'action portée à leur traitement médicamenteux suite à la survenue de leur grossesse

	TX <i>INCHANGÉ</i> (Groupe A) (%)	TX <i>CHANGÉ</i> (Groupe B)			
		ARRÊT (aucune Rx) (%)	CHANGEMENT DE <i>PRODUIT(s)</i> (%)	CHANGEMENT DE <i>DOSE(s)</i> (même produit) (%)	
N=45 (Pop C)	31.1 (14 ptes)	4.4 (2 ptes)	35.6 (16 ptes)	28.9 (13 ptes)	↑: 20.0 (9 ptes) ↓: 2.2 (1 pte) Mixte : 6.7 (3 ptes)

Concernant les changements de dose, on note qu'il s'agit majoritairement (69.2%) d'augmentations particulièrement chez les patientes souffrant d'hypothyroïdie. Un certain nombre de patientes ont quant à elles subi un changement mixte de leur dosage (23.1% : asthme; troubles affectifs) tandis que très peu ont eu une baisse de dosage (7.7% : hypothyroïdie). Une analyse qualitative de chacun des profils observés a révélé qu'aucune des augmentations de dose n'est considérée comme inhabituelle ou hors norme.

Le Tableau V ci-dessous illustre le type de changement de produits en fonction de la pathologie suite à la survenue de la grossesse. En général, on note des ajouts de produits avec la grossesse pour à peu près toutes les pathologies (sauf arthrite rhumatoïde et asthme: deux patientes) tandis que pour certaines pathologies (hypertension artérielle, psoriasis) un ajout et un arrêt de certains produits ont été observés. Concrètement, on peut citer à titre d'exemples que trois des cinq patientes asthmatiques ont vu des corticostéroïdes s'ajouter à leur traitement tandis qu'une patiente a dû les cesser. De plus, une patiente a cessé ses bronchodilatateurs à courte durée d'action (Ventodisk^{MD}, Bricanyl^{MD}). Pour les trois femmes diabétiques, deux d'entre elles ont dû ajouter des insulines à action ultra rapide de type Lispro (Humalog^{MD}) tandis que l'autre a dû ajouter une insuline à action intermédiaire telle Humulin N^{MD}. Notons qu'un arrêt complet de traitement a été observé chez deux patientes seulement. L'une d'entre elle était atteinte d'asthme tandis que l'autre souffrait de recto-colite idiopathique. Évidemment, en raison des très faibles effectifs, ces changements ne sont que des constatations non-judiciables d'inférence.

Tableau V : Profils d'utilisation - Type de changement de produits par pathologie suite à la survenue de la grossesse (n=16)

PATHOLOGIE	NOMBRE DE PATIENTES (%)	TYPE DE CHANGEMENT DE PRODUITS (A: ajout ; D/C: arrêt (certains produits))
Hypertension artérielle	2 (12.5)	A + D/C
Asthme	5 (31.3)	A (3 ptes); D/C (2 ptes)
Diabète sucré	3 (18.8)	A
Psychose affective	1 (6.3)	A
Psoriasis	1 (6.3)	A + D/C
Entérite régionale	1 (6.3)	A
Arthrite rhumatoïde	1 (6.3)	D/C
Hypothyroïdie	1 (6.3)	A
Affection neuro-musculaire	1 (6.3)	A

Pour les patientes n'ayant pas changé de traitement, on constate qu'un bon nombre (53.3%) d'entre elles souffre d'hypothyroïdie (voir Tableau VI ici-bas). On note donc que le traitement des patientes avec cette pathologie est soit resté le même, soit modifié à partir d'augmentations de doses (sauf une patiente). Ceci corrobore les attentes pour ce type de traitement. En effet, les modifications de l'équilibre thyroïdien lors d'une grossesse font en sorte, qu'en général, les dosages des médicaments utilisés dans le traitement de cette pathologie chronique sont plus élevés.

Tableau VI : Profils d'utilisation - Répartition des patientes n'ayant pas changé de traitement suite à la survenue de la grossesse selon leur pathologie (n=14)

TRAITEMENT INCHANGÉ (groupe A)	
PATHOLOGIE	NOMBRE DE PATIENTES (%)
Psychose affective*	1 (6.7)
Arthrite rhumatoïde	1 (6.7)
Hypothyroïdie*	8 (53.3)
Hypertension artérielle	1 (6.7)
Recto-colite idiopathique	1 (6.7)
Épilepsie	1 (6.7)
Tumeurs bénignes	1 (6.7)
Résultats histologiques et immunologiques anormaux (ex.: VIH-SIDA)	1 (6.7)

*(N.B. une patiente a deux pathologies : *)*

6.4 Profils d'utilisation: facteurs associés aux changements de traitement

Les diverses co-variables obtenues à partir du dossier médical hospitalier et du questionnaire ont servi à comparer le groupe de femmes n'ayant pas changé de traitement (Groupe A) à celui des femmes pour lesquelles un changement de traitement a été observé (Groupe B). Les analyses bivariées présentées au Tableau VII (annexe N page xxxii), ont révélé que parmi les caractéristiques étudiées aucune

différence statistiquement significative n'a été observée à un seuil de signification de 0.05. En fait, seule la co-variable tabagisme s'approche de ce seuil ($p = 0.078$). La tendance voudrait que les femmes ayant changé de traitement avec la survenue de la grossesse feraient davantage usage de tabac que celles ayant gardé le même traitement. Il importe de noter ici que la faible taille de l'échantillon de l'étude pose un problème de puissance statistique pour détecter des différences. Par conséquent, il nous est apparu non-justifié d'utiliser des modèles multivariés.

6.5 Profils d'utilisation: moment de l'action portée au traitement

Le moment de l'action portée au traitement suite à la survenue de la grossesse chez les patientes ayant subi un changement de traitement diffère selon que la patiente appartienne à la catégorie "changement de produits" ou "changement de doses". Le Tableau VIII (annexe O page xxxv) montre bien que c'est au premier trimestre de grossesse que les changements de produits s'effectuent majoritairement tandis que les variations de doses se font principalement au deuxième trimestre. Concernant les arrêts de traitement, on peut voir qu'ils se font très près de la date des dernières menstruations soit en moyenne environ un mois avant celle-ci.

6.6 Pôle de prise en charge médicale

Les identifiants des prescripteurs ainsi que leur spécialité pendant la période pré- et pendant grossesse ont permis de déterminer le mode de prise en charge médicale.

Les pratiques de base chez la clientèle de femmes ayant une pathologie chronique font régulièrement appel à l'intervention de médecins spécialistes. Près de la moitié (46.7%) des femmes de l'étude, toute catégorie confondue, ont eu au moins une ordonnance rédigée par un médecin spécialiste pendant la période pré-grossesse tandis que pendant la grossesse, ce pourcentage gravite autour de 60%.

Plus précisément, on observe que les femmes ayant changé de traitement au cours des deux périodes observées ont également changé de médecin plus fréquemment que celles ayant conservé le même traitement (45.2%: tx changé versus 14.3%: tx inchangé ($p=0.044$)). Aussi, on note que pour près de 60% des femmes ayant eu un changement porté à leur médication suite à la survenue de la grossesse, il y a également eu un changement de prescripteur et que ce changement concorde avec la date du changement porté à leur traitement médicamenteux.

Tel qu'illustré dans le Tableau IX de la page suivante, un nombre croissant de spécialistes ont pris en charge les femmes ayant changé de traitement après la date des dernières menstruations ; le nombre de spécialistes traitant les femmes n'ayant pas changé de traitement étant stable d'une période à l'autre. On constate également dans ce tableau qu'un pourcentage plus grand de spécialistes suivent les femmes ayant changé de traitement et ce, toute période confondue.

Tableau IX : Prise en charge médicale - Distribution des femmes dont au moins une ordonnance a été effectuée par un médecin spécialiste selon la période observée

PÉRIODE	Nb DE FEMMES (%) Groupe A : TX INCHANGÉ	Nb DE FEMMES (%) Groupe B : TX CHANGÉ
6 mois pré-grossesse (t < DDM)	8 (17.8)	13 (28.9)
Pendant la grossesse (t ≥ DDM)	8 (17.8)	20 (44.4)

Enfin, parmi les femmes qui étaient traitées uniquement par un médecin généraliste avant la grossesse (n=16), plus du tiers (37.5% : 25.0%=*changement de produit*; 12.5%=*changement de dose*) ont eu au moins une ordonnance faite par un médecin spécialiste pendant leur grossesse.

7. DISCUSSION

7.1 Recueil de données

L'Hôpital Sainte-Justine a été choisi pour le recueil des données pour des raisons de commodité. Toutes les ressources nécessaires à cette étude pilote étaient en place et facilement accessibles. Bien que cet hôpital possède une clinique spécialisée en grossesse à risque (cf. clinique GARE), elle dessert également un bassin important de femmes enceintes sans problèmes particuliers. Compte tenu de la nature préliminaire de cette étude, le choix de ce site pour le recueil de données et l'évaluation de la faisabilité d'une étude populationnelle semblait approprié.

Le recueil rétrospectif des données d'utilisation évite d'influencer la prise de médicaments pendant la grossesse si la patiente sait qu'elle participe à une étude. En revanche, la participation à l'étude peut être influencée par l'issue de grossesse. Afin de déterminer la présence d'un tel biais, les dossiers médicaux de l'ensemble des patientes admissibles ont été consultés pour un certain nombre de variables (ex.: issue de grossesse, âge, caractéristiques de la pathologie chronique, etc.) afin de comparer les participantes et les non-participantes. Les résultats obtenus lors de cette comparaison ont permis de déterminer qu'elles étaient semblables sur le plan statistique mais comme tu n'avais pas beaucoup de puissance certaines différences n'étaient pas significatives. Il y avait quand même des tendances qui auraient été certainement significatives si les effectifs avaient été plus grands. Par ailleurs, la participation des femmes pourrait également être influencée par leur adhésion au

traitement pendant la grossesse. Cette hypothèse devrait cependant être vérifiée dans une étude de plus grande envergure où l'adhésion serait évaluée.

Le questionnaire nous a permis d'évaluer certaines variables confondantes potentielles et est complémentaire aux banques de données. Un questionnaire postal comportant des questions principalement sur les données socio-démographiques a été mis en place. D'une part, les questions posées ont été formulées de manière à minimiser les réponses "socialement acceptables" de même qu'à éviter aux répondantes un effort de mémoire. D'autre part, puisque l'issue de grossesse peut influencer le taux et le type de réponse, une attention particulière a été portée à ce niveau lors de l'analyse. En effet, cette variable a été prise en compte dans l'analyse descriptive des populations. Encore une fois, les résultats ont montré que l'influence de l'issue de grossesse n'a pas joué ici. Compte tenu du type d'étude, de l'intérêt des patientes recrutées pour le sujet d'étude, des moyens pris pour augmenter le taux de réponse et de l'attention portée dans la réalisation du questionnaire (cf. pré-test, etc.), l'emploi d'un questionnaire postal demeure justifié. Mentionnons aussi que le questionnaire employé n'a pas posé de problèmes majeurs autant pour les femmes qui devaient le remplir que pour le codage. Seulement deux changements mineurs seraient à apporter: *QUESTION 4* → ajout de lignes pour le nombre de mois de grossesse au cas où la femme aurait eu plus d'un enfant mort-né *QUESTION 6* → pour la pathologie: *Autre(s)*, mettre un exemple tel anémie.

La fiabilité des banques de données des pharmacies est entachée par le fait qu'une patiente peut faire remplir son ordonnance dans d'autres pharmacies. En principe, les

dates de renouvellement des autres pharmacies sont disponibles puisque des transferts d'ordonnance doivent être effectués et inscrits au dossier-patient le cas échéant. Ceci aurait été un problème majeur dans le cas de traitements ponctuels mais dans le cas de pathologies chroniques, le transfert doit être effectué. En pratique toutefois, très peu de pharmacies ont fait part des ordonnances transférées. Ceci découle probablement du fait qu'en général, la note à l'effet que l'ordonnance est transférée n'apparaît pas d'emblée sur le dossier-patient imprimé par le pharmacien. Afin de palier à ceci, une mention à cet effet dans la lettre envoyée au pharmacien pourrait être ajoutée. Aussi, pour les pharmacies ayant mentionné que des ordonnances avaient été transférées, plusieurs ne pouvaient préciser où le transfert avait été fait. Dans la présente étude, certaines patientes ont dû être exclues à cause de cette situation puisque leur dossier devenait incomplet. Les patientes ainsi exclues l'ont donc été en raison d'un dossier incomplet et non parce qu'elles fréquentaient plus d'une pharmacie.

D'autre part, les banques de données des pharmacies nous indiquent qu'un médicament a été délivré mais non que la patiente le consomme. Néanmoins, selon la littérature épidémiologique, l'usage mesuré à partir de renouvellements d'ordonnance s'avère être préférable au questionnaire car les données sont objectives et ne sont pas influencées par la mémorisation des patientes. ⁽⁸⁾ Aussi, contrairement à d'autres processus tels que le pilulier électronique, cette méthode n'influence pas le comportement usuel de la patiente, ce qui est essentiel dans une étude observationnelle. Aussi, avec cette banque de données, nous faisons l'hypothèse que la sous-utilisation est liée à la patiente. Or, il se peut que ce soit le médecin qui ait demandé verbalement à la patiente de varier son utilisation sans que ceci n'ait été

enregistré à la pharmacie. Néanmoins, dans une certaine mesure, cette éventualité a été évaluée ici. En effet, suite à une telle demande du médecin, ce dernier revoit habituellement dans un bref délai la patiente afin de réévaluer son traitement et une nouvelle ordonnance apparaîtra donc au dossier de la pharmacie. Il est entendu que les modifications de l'ordonnance non-officielles ou les changements que la patiente a elle-même fait devront être examinés de façon plus précises dans une autre étude.

Enfin, cette banque de données ne répertorie pas les médicaments reçus par d'autres tiers tels que les échantillons du médecin. Toutefois, l'importance de cette éventualité a été déterminée au moyen du questionnaire auprès de la patiente.

Afin de diminuer le temps de réalisation de l'étude, d'améliorer son déroulement et donc d'augmenter la taille de l'échantillon, quelques modifications seraient de mise pour certains outils : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT : COORDONNÉES DE LA PHARMACIE → ajouter un espace pour le code postal et une 3^{ième} ligne pour une autre pharmacie; LETTRE AUX PHARMACIENS → préciser la date de naissance de la patiente au cas où plusieurs patientes auraient le même nom; mettre encore plus en évidence les points suivants : période requise du dossier demandé, tant pour les dates de service de l'ordonnance originale que pour les renouvellements qui sont demandés, d'inscrire les médicaments notés au dossier qui font partie de l'annexe II, noter les ordonnances transférées; FACTURE DES PHARMACIENS → inscrire sur chaque facture le code d'étude de la patiente en faisant passer ce numéro comme si c'était le numéro de la facture. Ceci facilite le suivi.

7.2 Population à l'étude

Cette étude démontre qu'il est capital de consulter les dossiers médicaux hospitaliers pour valider les codes diagnostics afin d'identifier les pathologies chroniques pré-existantes à partir de la banque de données Med-Echo. Le manque de fiabilité de la codification CIM-9 pour identifier des comorbidités a été bien mis en évidence. Aussi, la consultation des dossiers médicaux hospitaliers revêt une grande importance pour bien déterminer la date index, soit la date de début de grossesse. Bien que la population à l'étude semble représentative de la population admissible à l'étude, la faible taille de l'échantillon (n=45) limite la possibilité de conclure à divers niveaux. Malgré tous les efforts déployés à l'aide de nombreuses relances téléphoniques, le taux de participation à l'étude des femmes était de 18.4%. Ce pourcentage est cependant compatible avec le taux de réponse obtenu dans une autre étude pharmacoépidémiologique où le taux de réponse du couple patients-prescripteurs était de 14% (Moride, communication personnelle). Par conséquent, avec un tel taux de participation, on pourrait se demander si les femmes qui ont répondu utilisent différemment leurs médicaments. La possibilité d'un biais de participation est une éventualité à prendre en compte. Ce faible taux de participation s'explique principalement par divers délais observés durant l'étude et non par le refus des femmes et des pharmaciens à participer. En effet, l'obtention des données de la banque Med-Echo par l'Hôpital et l'examen des dossiers a pris un certain temps. De tels délais ont fait en sorte que lors du contact auprès des femmes par courrier, plusieurs d'entre-elles avaient déjà changé de domicile et par conséquent n'étaient pas joignables. Aussi, plusieurs femmes ont dû être exclues puisque leur dossier

pharmaceutique n'était pas complet. Rappelons que la loi oblige les pharmacies à conserver leurs données durant deux ans, après quoi elles peuvent les épurer. Mentionnons qu'avec un taux de participation de 94.5%, la réponse des pharmaciens est peu problématique. Cependant, rappelons que plusieurs démarches ont été nécessaires afin d'obtenir les données des dossiers pharmaceutiques.

7.3 Distribution des pathologies chroniques chez les femmes de l'étude

Concernant la distribution trouvée pour les diverses pathologies chroniques de la population à l'étude, aucune surprise n'est notée puisque l'hypothyroïdie, l'asthme, le diabète et l'hypertension artérielle sont des pathologies chroniques dont la prévalence annuelle est importante dans la population générale (*Québec* : asthme ~10%⁽⁷⁴⁾, diabète ~7%⁽⁷⁵⁾; hypertension artérielle ~21%⁽⁷⁶⁾ *Canada* : hypothyroïdie ~2%⁽⁷⁷⁾). Puisque la grossesse n'a pas d'effet sur la prévalence de ces pathologies, il est alors plausible que pour les patientes de l'étude, une distribution élevée ait été obtenue ici pour ces pathologies (cette phrase n'est pas claire). On constate toutefois que les distributions obtenues dans l'étude semblent plus élevées que les prévalences observées dans la population générale. Ceci est probablement attribuable au choix de l'Hôpital pour la réalisation de l'étude et au groupe d'âge concerné. En effet, l'Hôpital Ste-Justine dessert non seulement le bassin de femmes habitant à proximité mais également celui des femmes avec une grossesse à risque. Les femmes ayant une grossesse à risque correspondent, entre autres, à celles qui ont une pathologie chronique pré-existante tels le diabète, l'hypertension, l'asthme, etc. De ce fait, il est vraisemblable que la distribution de ces pathologies soit plus grande à cet Hôpital et

que l'inférence à d'autres populations soit limitée. Enfin, dans l'étude, la population est composée uniquement de femmes âgées entre 18 et 40 ans environ tandis que la population de comparaison (la population générale) regroupe des personnes de tous âges et des deux sexes. L'influence de cet aspect est possiblement non négligeable pour expliquer les différences trouvées. Néanmoins, l'effet de ces pathologies sur la survenue de grossesse mériterait d'être étudié plus avant. Autrement dit, il est possible que des femmes ayant certaines pathologies chroniques ne désirent pas de grossesse. La prévalence de ces pathologies chez la femme enceinte serait donc plus faible que celle dans la population de femmes du même âge. Pour vérifier cette hypothèse, il aurait été nécessaire de standardiser nos résultats avec les statistiques populationnelles de prévalence de pathologies chroniques chez les femmes de 18 à 40 ans du Québec.

7.4 Profils d'utilisation

La survenue d'une grossesse entraîne fréquemment des changements de traitement pour les patientes ayant une pathologie chronique pré-existante. Puisque la grossesse apporte de nombreux changements tant au niveau psychologique que physique, il n'est guère surprenant d'observer ce phénomène dans la présente étude. À titre d'exemple, notons que la grossesse est marquée par des modifications de l'équilibre thyroïdien traduites par une augmentation des taux sériques de thyroxine et de triiodothyronine totales. De ce fait, plusieurs femmes ont besoin d'une dose plus élevée de médicament lorsqu'elles sont enceintes. ⁽⁷⁸⁾ À l'inverse, les symptômes de certaines pathologies, dont l'arthrite, semblent s'améliorer, entraînant ainsi des

diminutions de dose. Dans l'étude ici présentée, la seule patiente atteinte d'arthrite rhumatoïde n'a subi aucun changement de dose tandis que les patientes souffrant d'hypothyroïdie ont majoritairement eu des augmentations de doses, ou ont à tout le moins gardé le même dosage. Ceci est rassurant car si c'est les femmes qui, craintives, choisissent de modifier elles-même leur traitement, on observerait beaucoup plus d'arrêts et de diminutions de doses. Ainsi, les profils observés sont probablement liés à la décision du médecin ou au changement de spécialité médicale. Néanmoins, on ne peut affirmer hors de tout doute que les patientes n'ont pas diminué de leur propre chef leur exposition médicamenteuse. Ce fait ne peut être totalement exclu puisque, nous n'avons évalué que les comportements d'achat de médicaments sous ordonnance.

Les changements de produits et de doses sont assez fréquents comparativement à l'arrêt complet de traitement. En effet, avec la survenue de la grossesse, les patientes doivent changer leur traitement afin d'utiliser des médicaments qui ne sont pas reconnus comme tératogènes (ou qui le sont moins). On peut donc s'attendre à ce que les changements de produits se fassent assez tôt en grossesse. Dans l'étude décrite ici, les patientes ayant changé de produits l'ont fait majoritairement au cours du premier trimestre. De plus, tel que cité précédemment, certaines conditions nécessitent l'ajustement des doses en grossesse. Habituellement, l'ajustement des doses se fait un peu plus tard en grossesse puisque les modifications apportées par cet état ne se font pas sentir dès le début en général. Dans l'étude, c'est au deuxième trimestre que la majorité des patientes ayant changé leurs doses de médicament l'on fait. Lors d'une grossesse, peu de patientes arrêtent de se traiter car pour la majorité des pathologies

chroniques, le traitement est essentiel. Par exemple, on sait qu'une patiente dépressive qui cesse de se traiter peut se causer, ainsi qu'à son bébé, plus de tort que si elle continue de prendre sa médication. Un état de dépression durant la grossesse risque d'apporter davantage de complications de grossesse et d'accouchements prématurés. De plus, on observe 45% plus de fausses couches dans cette sous-population. ⁽⁵⁶⁾ Or, puisque 75 à 80% des femmes qui cessent de se traiter durant leur grossesse font des rechutes durant celle-ci, les experts en santé mentale ne recommandent pas actuellement aux femmes enceintes, ou à celles prévoyant le devenir, de cesser de se traiter. ⁽⁷⁹⁾ Néanmoins, pour les patientes où un arrêt de traitement est indiqué, on peut s'attendre à ce que ce dernier se fasse le plus tôt possible. Dans la présente étude, les patientes qui ont complètement arrêté leur traitement l'ont effectivement fait près de la date des dernières menstruations, soit très tôt en début de grossesse.

7.5 Pôle de prise en charge médicale

La prise en charge médicale lors de la survenue d'une grossesse chez des patientes ayant une maladie chronique pré-existante n'est pas un sujet étudié actuellement dans la littérature. L'étude présentée ici apporte quelques premiers résultats exploratoires décrits ci-dessous. En effet, de par sa nature, cette étude permet de dégager certaines tendances qui devront être vérifiées par des études de plus grande envergure.

La survenue d'une grossesse entraîne fréquemment des changements de médecin prescripteur pour les femmes ayant changé de traitement comparativement à celles

ayant gardé le même traitement. Parmi les femmes qui ont changé de traitement, une concordance a été notée pour un bon nombre d'entre elles entre le changement de médecin et le changement de traitement. Il est impossible ici de dire si les changements de traitement sont dus aux changements de médecin ou sont liés à l'évolution de la maladie. Il est connu que pour un même patient avec une pathologie donnée, deux médecins différents peuvent prescrire deux médicaments différents et ce, pour toutes sortes de raisons. Or, la concordance entre le changement de traitement et le changement de médecin peut être attribuable à ce simple fait. Toutefois, elle peut également être due au fait que la patiente ait changé de médecin car le contrôle de sa pathologie était moins bon et que son traitement nécessitait une réévaluation.

Les femmes qui ont changé de traitement pendant la grossesse étaient davantage suivies par des médecins spécialistes avant leur grossesse. De plus, chez ces mêmes patientes, la survenue d'une grossesse a amené un changement dans la filière de soins notamment en raison du rôle plus important des médecins spécialistes pour assurer leur suivi. Une hypothèse possible pour expliquer ceci est que ces patientes avaient d'emblée un suivi plus difficile ou nécessitait un contrôle plus rigoureux; le médecin spécialiste étant souvent plus apte à suivre ces dernières. En effet, toutes les patientes diabétiques se retrouvaient dans cette catégorie. Le diabète est une pathologie chronique complexe qui requiert de multiples ajustements chez tous les patients en général. Une simple infection peut être problématique pour un diabétique. La grossesse, avec tous ces changements physiologiques, amène donc un élément de plus à gérer pour l'obtention d'un bon contrôle.

Parmi toutes les femmes de l'étude (celles ayant ou non changé de traitement) qui étaient traitées par un médecin généraliste avant leur grossesse, un peu plus du tiers ont eu au moins une ordonnance rédigée par un médecin spécialiste durant leur grossesse. Ceci peut possiblement s'expliquer par le fait que les grossesses de patientes ayant une pathologie chronique pré-existante sont considérées comme des grossesses à risque. La consultation auprès d'un médecin spécialiste en cours de grossesse n'est donc pas surprenante.

7.6 Généralités

Bien que la logistique de cette étude soit assez lourde et qu'elle comporte certaines limites, plusieurs avantages doivent être notés : i) La province de Québec offre une ressource unique soit la possibilité de contacter des femmes à partir de diagnostics répertoriés dans la banque de données Med-Echo. Les banques de données, telles que RAMQ ou Med-Echo, à elles seules poseraient des problèmes de validité puisque nous n'aurions pas la date de début de grossesse; ii) Les banques de données des pharmacies contiennent la posologie prescrite exacte de chacune des ordonnances; ceci permet d'accroître la fiabilité de la mesure d'utilisation médicamenteuse comparativement aux banques de données centralisées de la RAMQ; iii) Cette étude permet de contacter les patientes et donc d'obtenir des données sur des variables potentiellement confondantes. L'étude pilote a démontré l'importance d'avoir accès au dossier médical par rapport à une étude uniquement réalisée à partir des autres sources de données; iv) Cette étude est une source importante de données et a permis de recueillir des informations sur une population non couverte par la RAMQ soit une

population plus générale que celle des travailleurs autonomes et des prestataires de la sécurité du revenu v) Parce que cette étude a été menée uniquement à l'Hôpital Sainte-Justine, il ne sera pas possible de généraliser les résultats à l'ensemble de la province. Cependant, les ressources uniques de l'Hôpital nous ont permis de développer divers outils et méthodes novateurs qui pourraient être utilisés ultérieurement dans d'autres hôpitaux afin de mener une étude à plus grande échelle. Cette démarche demeure cependant compromise par les délais encourus à chacune des étapes. Ce délai pourrait cependant être réduit en bonifiant les processus logistiques.

8. CONCLUSION

Cette étude pilote a permis de déterminer la distribution des pathologies chroniques pré-existantes chez les femmes ayant accouché à l'Hôpital Ste-Justine. Les pathologies les plus fréquentes ici seraient : l'hypothyroïdie, l'asthme, le diabète et l'HTA. Par ailleurs, les taux de participation des femmes et des pharmaciens (18.4%) ont pu être déterminés. Même si le taux de participation des pharmaciens (94%) semble élevé, il serait nécessaire de trouver des moyens de motivation plus efficace qu'un honoraire de 15\$ car très peu ont renvoyé les données spontanément. De plus, pour la population à l'étude, il semble que la survenue d'une grossesse chez les patientes ayant une pathologie chronique pré-existante entraîne fréquemment des changements de traitement, principalement des changements de produits et de doses mais rarement des arrêts de traitement. Par conséquent, les craintes liées à des arrêts de traitement ne sont pas confirmées. Toutefois, la distinction entre les changements de traitement dus à la grossesse et ceux qui coïncident avec des aggravations ou des améliorations de la maladie doit nous questionner. Enfin, dans plusieurs des cas, des changements de médecin prescripteur ont été observés avec l'arrivée d'une grossesse chez les patientes de l'étude pour lesquelles un changement de traitement avait été noté. En raison des faibles effectifs, il est cependant difficile d'identifier les facteurs associés à des changements de traitement et/ou de médecin prescripteur. Dû à la faible puissance de l'étude, des résultats non significatifs sur le plan statistique nous apparaissent attendus.

Cette étude a permis de mettre en évidence la nécessité d'examiner les dossiers médicaux hospitaliers afin de valider les codes diagnostiques et déterminer la date de début de grossesse. A ce jour, la réalisation d'une telle étude à l'échelle populationnelle ne semble pas licite. Une autre option peu envisageable est le recueil *ad hoc* de données comme nous avons procédé dans l'étude pilote mais la mise en place d'une telle logistique à l'échelle de la province semble irréalisable. Évidemment, d'autres études sont nécessaires afin de valider et de compléter ces données. Des études majeures impliquant plusieurs hôpitaux par exemple pourraient désormais être réalisées étant donné les nombreux outils novateurs développés dans l'étude présentée ici.

Le sentiment de crainte qui anime les patientes de même que les médecins lorsqu'il est question de médicaments lors d'une grossesse risque d'entraîner des changements, à divers degrés, tant au niveau de l'utilisation médicamenteuse qu'à celui de la prise en charge thérapeutique. Toutefois, il est capital que ces changements ne soient pas fait à tort et au détriment de la mère et de son foetus. Étant donné que l'âge à la grossesse tend à augmenter, on s'attend à ce que la prévalence de maladies chroniques augmente elle aussi. Par conséquent, cette population cible gagne de l'importance. Malgré les limites de l'étude décrites ci-dessus, celle-ci est incontestablement unique puisque les phénomènes que nous étudions n'ont jamais été abordés dans la littérature.

LES SOURCES DOCUMENTAIRES

-
- ¹ Nippert I, Edler B, Schmidt-Herterich C. 40 Years Later: The Health Related Quality of Life of Women Affected by Thalidomide. *Community Genetics* 2002; **5**: 209-216.
- ² Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy. Drug use in pregnancy: a preliminary report of the International Co-operative Drug Utilization Study. *Pharmaceutish Weekblad Scientific editor* 1990; **12**: 75-8.
- ³ De Jong-van den Berg LTW, Van den Berg PB, Peters PWJ, Haaijer-Ruskamp FM. A study of drug utilization in pregnancy in the light of known risks: is there room for improvement? *International Journal of risk & Safety in Medecine* 1990; **1**: 91-105.
- ⁴ Koren G, Nulman I. Teratogenic Drugs and Chemicals in Humans. *In Maternal-Fetal-Toxicology 2nd edition*. Koren G (ed). New York, NY, 1994; 33-7.
- ⁵ Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. *N Eng J Med* 1998; **338**: 1128-37.

-
- 6 Manson JM, McFarland B, Weiss S. Use of Automated Database to Evaluate Markers for Early Detection of Pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 2001; **154**: 180-187.
- 7 De Jong-van den Berg LTW, Van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H. Investigating drug use in pregnancy. *Pharm Weekbl* 1991; **13**: 32-8.
- 8 Brocklebank JC, Ray WA, Federspiel CF, Schaffner W. Drug prescribing during pregnancy: A controlled study of Tennessee Medicaid recipients. *Am J Obstet Gynecol* 1978; **132**: 235-44.
- 9 Piper JM, Baum C, Kennedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a Medicaid population. *Am J Obstet Gynecol* 1987; **157**: 148-56.
- 10 Rubin JD, Ferench Ch, Loffredo Ch. Baltimore-Washington Infant Study Group. Use of Prescription and Non-prescription drugs in pregnancy. *J Clin Epidemiol* 1993; **46**: 581-9.
- 11 Rubin PC, Craig GF, Gavin K, Sumner D. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *BMJ* 1986; **292**: 81-3.

-
- ¹² Haramburu F, Miremont G, Moride Y, Gomez MP, Doucet P, Douet C. Drug Prescribing During Pregnancy: A Cohort Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1995; **4**: S74.
- ¹³ Laurier C. Le processus d'utilisation des médicaments et des services pharmaceutiques. *Québec pharmacie* 1985; **32** : 412-415.
- ¹⁴ Coleman MT, Rund DA. Nonobstetric conditions causing hypoxia during pregnancy: Asthma and epilepsy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1997; **177**: 1-7.
- ¹⁵ Nulman I, Laslo D, Koren G. Treatment of Epilepsy in Pregnancy. *Drugs* 1999; **57**: 535-44.
- ¹⁶ Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review: Management of hypertension in pregnancy. *BMJ* 1999; **318**: 1332-6.
- ¹⁷ Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; **25**: 59-73.

-
- 18 Splinter MY, Sagraves R, Nightengale B, Rayburn WF. Prenatal use of medications by women giving birth at a university hospital. *Southern Medical Journal* 1997; **90**: 498-502.
- 19 Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; **38**: 325-8.
- 20 Garcia I, Beyens MN, Gauchoux R, Guy C, Ollagnier M. Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte dans le département de la Loire. *Thérapie* 2000; **55**: 605-611.
- 21 Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet* 2000; **356**: 1735-1736.
- 22 Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournier A, Montastruc JL. Consommation de médicaments pendant la grossesse: enquête auprès de 250 femmes en consultation dans un Centre Hospitalier Universitaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000; **29**: 77-85.
- 23 Berthier M, Bonneau D, Perault MC, Oriot D, Chabot F, Maillauchaud MC, Magnin G, Vandel B. Medications exposure during pregnancy. *Thérapie* 1993; **48**: 43-6.

-
- 24 Collaborative group on drug use in pregnancy (C.G.D.U.P). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet* 1992; **39**: 185-196.
- 25 Kelsey et al. *Methods in Observational Epidemiology*. Ed Oxford University Press: New York, 1986; 85.
- 26 Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation: a Finnish Register-Bases Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; **59**: 127-33.
- 27 De Jong-van den Berg LTW, Van den Berg PB, Haaijer-Ruskamp FM, Dukes MNG, Wesseling H. Handling of risk-bearing drugs during pregnancy. Do we choose less risky alternatives? *Pharm Weekbl* 1992; **14**: 38-45.
- 28 Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of Drugs to Pregnant Women in France: the HIMAGE Study. *Thérapie* 2003; **58**: 505-511.
- 29 Biggs JS, Allan JA. Medication and pregnancy. *Drugs* 1981; **21**: 69-75.
- 30 Dell DL, O'Brien BW. Suicide in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003; **102**: 1306-9.

-
- 31 Memel DS, Somerset M. General practitioner and specialist: the perceptions of people with rheumatoid arthritis. *Primary Care Research and Development*, 2003; 4: 29-37.)
- 32 Shapiro S. The role of automated record linkage in the postmarketing surveillance of drug safety: a critique. *Clin Pharmacol and Ther* 1989; 46: 371-386.
- 33 Strom BL, Carson JL. Automated data bases used for pharmacoepidemiology research. *Clin Pharmacol and Ther* 1989; 46: 390-394.
- 34 Esposti LD, Di Martino M, Saragoni S, Sgreccia A, Capone A, Buda S, Esposti ED. Pharmacoeconomics of antihypertensive drug treatment: an analysis of how long patients remain on various antihypertensive therapies. *J Clin Hypertens* 2004; 6: 76-84.
- 35 Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, Gram LF. High persistence of statin use in a Danish population: compliance study 1993-1998. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 375-378.
- 36 Wilson J, Axelsen K, Tang S. Medicaid Prescription Drug Access Restrictions: Exploring the Effect on Patient Persistence With Hypertension Medications. *The American J of Managed Care* 2005; 11: SP27-SP34.

-
- 37 Morgan SG, Yan L. Persistence With Hypertension Treatment Among Community-Dwelling BC Seniors. *Can J Clin Pharmacol* 2004; **11**: e267-e273.
- 38 The role of pharmacist in improving patient adherence with medication regimes. <http://www.powerpak.com/print.asp?page=courses/2957/lesson.htm> Tel que consulté le 2005-04-05.
- 39 Bauer C, Tessier S. Observance thérapeutique chez les personnes âgées : synthèse documentaire. *Colloque du CRESIF* 2001: 6.
- 40 Conrad P. The Meaning of Medications: Another Look at Compliance. *Soc Sci Med* 1985; **20**: 29-37.
- 41 Dahan R, Dahan A, Cadranel J, Caulin C. La compliance: mesure de l'adhérence au traitement et au suivi thérapeutique. *Thérapie* 1985; **40**: 17-23.
- 42 Hays RD, DiMatteo MR. Key Issues and Suggestions for Patient Compliance Assessment: Sources of information, Focus of Measures, and Nature of Response Options. *Journal of Compliance in Health Care* 1987; **2**: 37-53.
- 43 Botelho RJ, Dudrak II R. Home Assessment of Adherence to Long-term Medication in the Elderly. *Journal of Family Practice (The)* 1992; **35**: 61-5.

-
- 44 Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, Sanson-Fisher RW. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *BMJ* 1987; **295**: 814-8.
- 45 Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; **1**: 1265-1268.
- 46 National Asthma Council. Asthma adherence: a guide for health professionals. <http://www.nationalasthma.org.au/publications/adherence/html/introduction.html> Tel que consulté le 2005-04-05.
- 47 Blackwell B. Drug Therapy. Patient Compliance *N Eng J Med* 1973; **289**: 249-52.
- 48 St-Laurent G. L'observance thérapeutique: Éditorial. *Le Bulletin Info-ATAQ* 2003; **8**: 1-8.
- 49 Aronson JK, Hardman M. Patient Compliance. *BMJ* 1992; **305**: 1009-11.
- 50 Bartlett EE, Grayson M, Barker R, Levine DM, Golden A, Libber S. The effects of physician communications skills on patient satisfaction; recall, and adherence. *J Chron Dis* 1984; **37**: 755-64.

-
- 51 Evans L, Spelman M. The Problem of Non-compliance with Drug Therapy. *Drugs* 1983; **25**: 63-76.
- 52 Stergachis A. IMPACT: Improving Patient Compliance with Medication Regimens. *US Pharmacist* 1998; suppl: 1-16.
- 53 Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How Often Is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique. *JAMA* 1989; **19**: 103-16.
- 54 Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ* 2003; **327**: 837.
- 55 Jones G. Prescribing and taking medicines: Editorial. *BMJ* 2003; **327**: 819.
- 56 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Therapeutics* 2001; **23**: 1296-1310.
- 57 Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; **288**: 455-461.

-
- 58 Kelly ML. The impact of Pharmaceutical Underutilization. Implications of Noncompliance for Pharmacy Practice. *American Pharmaceutical Association*. Seattle, Washington, 1994; 1.
- 59 Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, Raia JJ, Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993; **27**: S5-19.
- 60 Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Measurement of patient compliance. *Pharmacy World & Science* 1998; **20**: 73-7.
- 61 Urquhart J. The electronic Medication Event Monitor. Lessons for Pharmacotherapy. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; **32**: 345-56.
- 62 Huguen PW, Burger DM, Aarnoutse RE, Baede PA, Nieuwkerk PT, Koopmans PP, Hekster YA. Therapeutic drug monitoring of HIV-protease inhibitors to assess noncompliance. *Ther Drug Monit* 2002; **24**: 579-87.
- 63 Monster TB, Janssen WM, de Jong PE, de Jong-van den Berg LT. Pharmacy data in epidemiological studies: an easy to obtain reliable tool. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; **11**: 379-84.
- 64 Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; **21**: 1074-90.

-
- 65 La tenue du dossier médical en médecine générale : état des lieux et recommandations. <http://www.anaes.fr/ANAES/Publications.nsf/nID/LILF-3Y4CJG> Tel que consulté le 2005-04-11.
- 66 Quan H, Parson GA, Ghali WA. Assessing accuracy of diagnosis-type for flagging complications in administrative data. *J Clin Epidemiol* 2004; **57**: 366-372.
- 67 Levy AR, Tamblyn RM, Fitchett D, McLeod PJ, Hanley JA. Coding accuracy of hospital discharge data for elderly survivors of myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1999; **15**: 1277-1282.
- 68 Rayburn WF, Lavin JP Jr. Drug prescribing for chronic medical disorders during pregnancy: an overview. *American Journal of Obstetrics & Gynecol* 1987; **157**: 148-56.
- 69 Rayburn WF. Chronic medical disorders during pregnancy. Guidelines for prescribing drugs. *Journal of Reproductive Medicine* 1997; **42**:1-24.
- 70 Gouvernement du Québec. Conditions et modalités de vente des médicaments. *Gazette officielle du Québec* 10 juin 1998; no **24**: 2965-2973.

-
- 71 Moride Y. Exposure characterization in pharmacoepidemiology.
Thèse de PhD, Université McGill, 1993.
- 72 Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of B-blockers. *JAMA* 1990; **263**: 1653-1657.
- 73 OMS. Des soins novateurs pour les affections chroniques: éléments constitutifs. *Rapport mondial OMS* 2003: 11-12.
- 74 Association Pulmonaire du Québec. www.pq.poumon.ca. Tel que consulté le 27/04/2004.
- 75 Diabète Québec. www.diabete.qc.ca. Tel que consulté le 27/04/2004.
- 76 La Société Québécoise d'Hypertension Artérielle. www.hypertension.qc.ca.
Tel que consulté le 27/04/2004.
- 77 Fondation canadienne de la Thyroïde. www.thyroid.ca. Tel que consulté le 27/04/2004.

78

Becks GP, Burrow GN. Les affections thyroïdiennes et la grossesse.

Fondation canadienne de la Thyroïde; www.thyroid.ca/Articles/FrF11A.html.

Tel que consulté le 27/04/2004: 1-6.

79

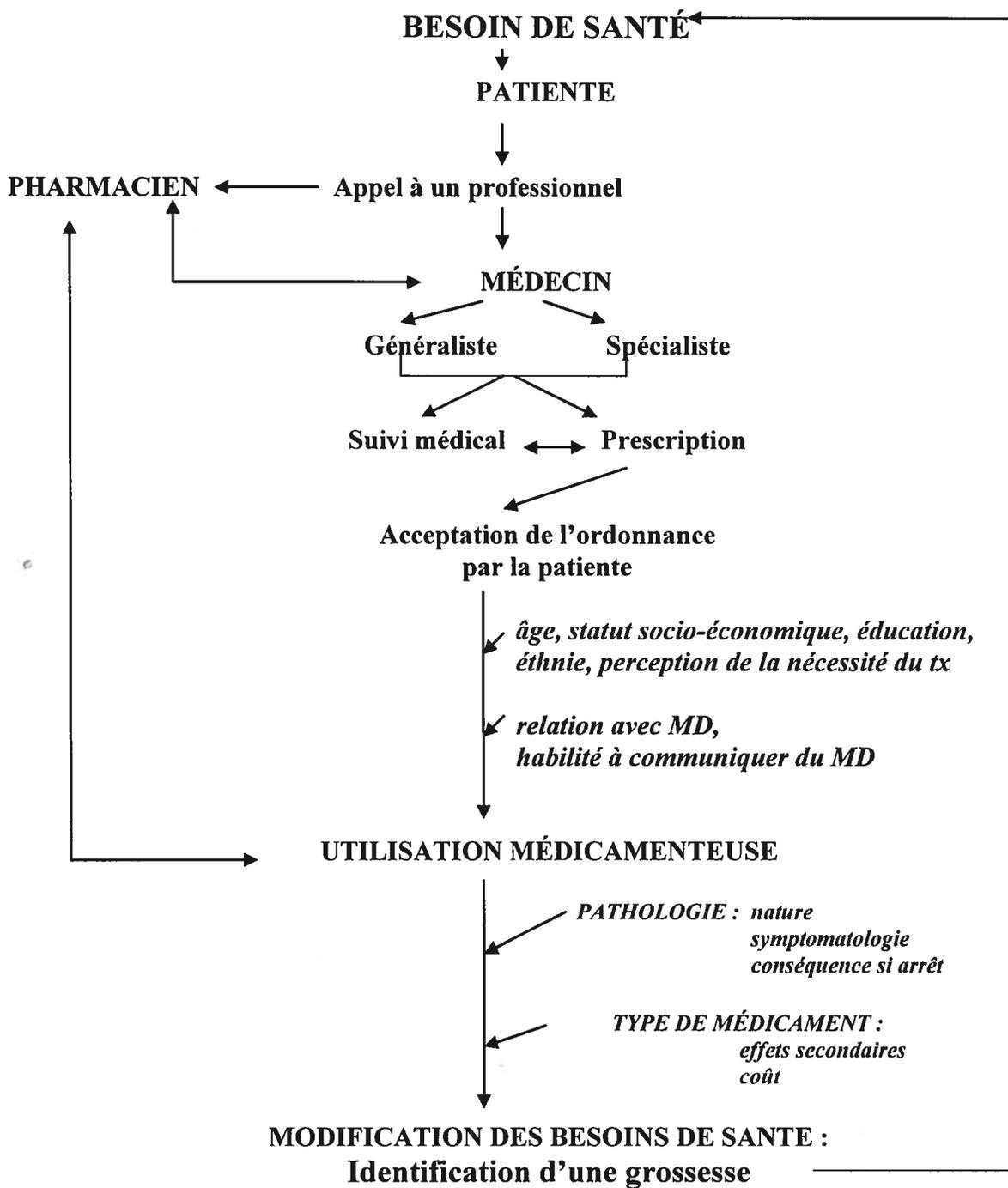
Tarkan L. Dealing With Depression and the Perils of Pregnancy. *The New*

York Times. 13 janvier 2004: 5F.

ANNEXE A

Modèle théorique

PROCESSUS D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS CHEZ LES FEMMES ENCEINTES AYANT UNE PATHOLOGIE CHRONIQUE PRÉ-EXISTANTE



ANNEXE B

Classification de la FDA sur les risques de la prise de médicaments pendant la grossesse

CATÉGORIE A

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

CATÉGORIE B

Soit les études animales ne montrent pas de risque fœtal mais les études en clinique humaine font défaut, soit les études chez l'animal ont montré un effet délétère sur le fœtus mais cet effet n'a pas été confirmé par les études réalisées chez la femme enceinte au premier trimestre (et aucun risque n'a été mis en évidence lors d'exposition au cours des deux derniers trimestres).

CATÉGORIE C

Soit les études en clinique humaine font défaut et les études animales ont montré des effets indésirables du médicament sur le fœtus (tératogènes, embryotoxiques ou autre), soit les données animales et humaines font défaut.

Ces médicaments ne doivent être prescrits que si le bénéfice pour la mère justifie le risque pour le foetus.

CATÉGORIE D

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

CATÉGORIE X

Les études en clinique humaine ont montré des effets indésirables du médicament sur le foetus (téatogènes, embryotoxiques ou autre) et le risque chez la femmes enceinte prédomine toujours sur le bénéfice.

Ces médicaments sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.

*Source: www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr/Quelqrèglesimples.pdf

ANNEXE C

Questionnaire

CODE D'ÉTUDE:

--	--	--	--	--	--

- QUESTIONNAIRE DE LA PATIENTE -

"UTILISATION DE SERVICES PHARMACEUTIQUES ET MÉDICAUX PENDANT LA GROSSESSE CHEZ DES PATIENTES AYANT UNE MALADIE CHRONIQUE"

Ce questionnaire a pour objectif d'évaluer lors d'une grossesse l'utilisation des médicaments d'ordonnance pour le traitement de maladies chroniques présentes avant la grossesse.

Nous comprenons que votre temps est précieux. C'est pourquoi nous ne vous demandons que 5 minutes. Nous vous assurons que **toutes les informations** que vous nous transmettez demeureront **strictement confidentielles**.

Nous vous demandons de remplir le questionnaire ci-joint et de le retourner par la poste le plus rapidement possible en utilisant *l'enveloppe "A" pré-affranchie*.

Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant ce projet ou de l'aide pour remplir ce questionnaire, contactez:

Yola Moride, professeure adjoint, Faculté de pharmacie

[REDACTED]
tél.: (514) 343-6111 poste 3011

Marie-Claude Martel, coordonnatrice du projet

[REDACTED]
tél.: (514) 345-4931 poste 6560

Merci de votre précieuse collaboration.

DIRECTIVES:

- Pour la plupart des questions, vous devez répondre en encerclant le numéro correspondant à la réponse de votre choix.
- Pour les autres questions, vous devrez répondre soit en précisant l'information demandée sur la ligne prévue à cet effet, soit en cochant la case appropriée (☑).
- Pour toutes les questions mentionnant une grossesse, vous devez répondre en fonction de la grossesse pour laquelle vous avez accouché à l'hôpital Sainte-Justine en 1999.

SECTION 1: CETTE SECTION CONCERNE VOTRE GROSSESSE EN 1999.

1. **Quel était le nombre de semaines de grossesse complétées au moment où vous avez eu la confirmation de cette grossesse...**

... par un test de grossesse fait à la maison ou à la pharmacie?

_____ semaines
 (je n'ai pas fait de test de grossesse)

... par votre médecin?

_____ semaines

2. **Avant la présente grossesse, combien de fausse-couche(s) avez-vous déjà fait?**

_____ fausse-couche(s)

3. **Avant la présente grossesse, combien d'avortement(s) provoqué(s) avez-vous déjà eu?**

_____ avortement(s)

4. **Incluant la présente grossesse, à combien d'enfant(s) avez-vous donné naissance?**

_____ enfant(s) vivant(s)
_____ enfant(s) mort-né(s) ↗ _____ mois de grossesse

5. **Quelle est l'âge de votre (vos) enfant(s)?**
(donnez l'âge en années pour chaque enfant, en commençant par le plus vieux)

_____ an(s) _____ an(s) _____ an(s) _____ an(s) _____ an(s) _____ an(s)

SECTION 2: LA QUESTION SUIVANTE PORTE SUR LA (LES) MALADIE(S) CHRONIQUE(S) QUI ÉTAIT(AIENT) PRÉSENTE(S) AVANT VOTRE GROSSESSE.

6. Parmi les maladies chroniques suivantes, indiquez quelle est celle qui correspond (ou quelles sont celles, s'il y en a plus d'une) à votre situation (☑). Lorsque c'est le cas, précisez l'âge que vous aviez lors du diagnostic.

MALADIE CHRONIQUE (☑)		ÂGE an(s)
Maladie respiratoire (asthme, maladie pulmonaire obstructive, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Maladie cardiaque (hypertension, problèmes valvulaires, arythmies, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Maladie du rein (insuffisance rénale, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Hypercholestérolémie	<input type="checkbox"/>	_____
Épilepsie	<input type="checkbox"/>	_____
Troubles affectifs (dépression, maniaque-dépression, schizophrénie, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Problèmes de la thyroïde (hyperthyroïdie, goître, hypothyroïdie, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Diabète	<input type="checkbox"/>	_____
Problèmes de coagulation sanguine (formation de caillot, sang trop clair, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Sclérose en plaque	<input type="checkbox"/>	_____
Maladie osseuse (ostéoporose, maladie de Paget, etc.)	<input type="checkbox"/>	_____
Cancer	<input type="checkbox"/>	_____
VIH (sida)	<input type="checkbox"/>	_____
Autre: précisez _____	<input type="checkbox"/>	_____

SECTION 3: CES QUESTIONS CONCERNENT LE(S) MÉDICAMENT(S) QUE VOUS UTILISEZ POUR TRAITER VOTRE (VOS) MALADIE(S) CHRONIQUE(S).

7. Parmi le (s) médicament(s) que votre médecin vous a prescrit pour traiter votre (vos) maladie(s) chronique(s), vous arrive-t-il jamais, à l'occasion, souvent ou très souvent de vous en procurer ailleurs qu'à la pharmacie (ex.: échantillons du médecin, membres de la famille, etc.)?

Jamais.....1
 À l'occasion.....2
 Souvent.....3
 Très souvent.....4

8. Parmi le(s) médicament(s) que vous utilisez afin de traiter votre (vos) maladie(s) chronique(s), vous arrive-t-il jamais, à l'occasion, souvent ou très souvent d'utiliser des produits naturels et/ou des produits homéopathiques?

- Jamais.....1 ↗ *Passez à question 10*
- À l'occasion.....2
- Souvent.....3
- Très souvent.....4

9. S'il vous arrive à l'occasion, souvent ou très souvent de prendre des produits naturels et/ou homéopathiques pour traiter votre (vos) maladie(s) chronique(s), pouvez-vous donner le nom de ces produits?

SECTION 4: CETTE DERNIÈRE SECTION PORTE SUR VOTRE PROFIL PERSONNEL.

10. Quel est le plus haut niveau de scolarité que vous avez complété?

- Élémentaire.....1
- Secondaire.....2
- Collégial.....3
- Universitaire.....4

11. Avant votre grossesse, quel était votre principale emploi?

- Emploi: _____
- Sans emploi.....

12. Quel est approximativement votre revenu *familial* annuel brut?

- Moins de 19 999\$.....1
- 20 000 - 39 999\$.....2
- 40 000 - 59 999\$.....3
- Plus de 60 000\$.....4

13. Quel est votre état civil?

- Mariée.....1
- Divorcée.....2
- Conjoint de fait.....3
- Séparée.....4
- Veuve.....5
- Célibataire.....6

14. Quelle langue parlez-vous habituellement à la maison?

- Français.....1
- Anglais.....2
- Autre: précisez _____

15. Où êtes-vous née?

- Québec.....1
- Canada (hors du Québec)2
- Autre: précisez _____

16. Quel est le lieu de naissance de votre mère?

- Québec.....1
- Canada (hors du Québec).....2
- Autre: précisez _____

17. Quel est le lieu de naissance de votre père?

- Québec.....1
- Canada (hors du Québec).....2
- Autre: précisez _____

NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PRECIEUSE COLLABORATION!

Important :

Veillez insérer le questionnaire dans *l'enveloppe "A"* pré-affranchie que nous vous avons fournie et nous le poster le plus rapidement possible.

ANNEXE D

Lettre aux femmes

HÔPITAL SAINTE-JUSTINE (Centre IMAGE) et UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

Montréal, février 2000

Objet: Étude sur l'utilisation de services pharmaceutiques et médicaux pendant la grossesse chez des patientes ayant une maladie chronique.

Madame,

Les connaissances sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse sont limitées, surtout pour le traitement des maladies chroniques. Notre groupe de recherche a donc décidé d'orienter ses études dans ce domaine.

Vous avez accouché à l'Hôpital Sainte-Justine en 1999, ce qui vous rend admissible à l'étude. Par la présente, nous sollicitons votre participation qui se limiterait à répondre au court questionnaire ci-joint et à nous fournir les coordonnées de votre (vos) pharmacien(s). Il est entendu que les données que vous nous fournirez demeureront confidentielles et votre nom n'apparaîtra dans aucun fichier et document issus de cette recherche.

Dans le but de vous aider à prendre une décision éclairée, il est important que vous lisiez le document qui suit. Votre collaboration est importante pour nous afin de mener à bien notre projet.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Dr. Christine Cadrin, M.D., FRSCSC.

Mme Lise Gauthier, B. pharm., M. Sc.

Dr. Yola Moride, Ph. D.

Mme Marie-Claude Martel, B. Pharm.
(Coordonnatrice du projet)

ANNEXE E

Formulaire de consentement

- FORMULAIRE DE CONSENTEMENT -

“Utilisation de services pharmaceutiques et médicaux pendant la grossesse chez des patientes ayant une maladie chronique.”



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

CHERCHEURS: Yola Moride, Ph. D. , Professeur adjoint, Université de Montréal
Marie-Claude Martel, B. pharm., D.E.S.S., candidate à la maîtrise
Lise Gauthier, B. pharm., M. Sc., Hôpital Sainte-Justine
Christine Cadrin, M.D., FRSCSC, Hôpital Sainte-Justine

BUT DE L'ÉTUDE

Cette étude vise à déterminer lors d'une grossesse l'utilisation de médicaments pour les maladies chroniques présentes avant la grossesse.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude épidémiologique dans laquelle on décrit l'utilisation des médicaments chez les femmes enceintes ayant une maladie chronique présente avant la grossesse. Vous avez été choisie pour l'étude car les dossiers de l'hôpital indiquent que vous avez une condition chronique qui précédait votre grossesse.

Votre participation impliquerait:

- De remplir le court questionnaire ci-joint, ce qui ne devrait pas prendre plus de 5 minutes de votre temps. Le questionnaire devra être retourné le plus tôt possible en utilisant l'enveloppe réponse pré-affranchie à cet effet (*enveloppe A*).
- De permettre à votre (vos) pharmacien(s) de nous transmettre des informations sur votre dossier pharmaceutique pendant votre grossesse ainsi que pour les six mois précédents. Pour ce, il faudra que vous nous transmettiez les coordonnées de votre (vos) pharmacien(s).
- De nous permettre d'utiliser votre numéro d'assurance-maladie afin que l'on puisse consulter, si applicable, votre dossier des services médicaux de Med-Echo (fichiers recueillant toutes les hospitalisations du Québec), votre dossier médical et s'il y a lieu, pharmaceutique de la Régie de l'assurance-maladie du Québec pendant votre grossesse ainsi que pendant les six mois précédents.
- De nous permettre de consulter votre dossier médical de l'Hôpital Sainte-Justine.



RISQUES POTENTIELS

Il n'y a aucun risque potentiel associé à cette étude puisque celle-ci n'implique aucune modification au traitement que vous recevez. Le seul inconvénient, s'il en est, sera de consacrer quelques minutes de votre temps pour compléter le questionnaire.

BIENFAITS POTENTIELS

Il n'y a pas de bénéfice personnel relatif à cette recherche. En revanche, la réalisation de cette étude permettra de mieux connaître les facteurs qui influencent l'utilisation médicamenteuse chez les femmes enceintes avec une maladie chronique pré-existante. Les résultats de cette étude aideront à améliorer les soins prodigués à ce type de patientes.

CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS

Toutes les informations que vous nous transmettez de même que celles qui nous seront fournies par votre (vos) pharmacien(s), la RAMQ et Med-Echo demeureront confidentielles. En aucun moment votre identité ne sera révélée à quiconque. Votre nom n'apparaîtra dans aucun document issu de cette recherche et les dossiers informatisés comportent un numéro d'identification. Les données ne seront gardées que pour une période de trois ans. Elles seront détruites ensuite.

PARTICIPATION VOLONTAIRE/ DROIT D'ABANDONNER L'ÉTUDE

Votre participation à cette étude est *entièrement volontaire*. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à tout moment en faisant connaître votre décision à l'équipe de recherche. Votre refus de participer à l'étude ou de vous y soustraire n'entraînera pour vous aucune conséquence défavorable.

INFORMATIONS ADDITIONNELLES

Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant ce projet, contactez:

Marie-Claude Martel
(coordonnatrice du projet)

[REDACTED]
[REDACTED]

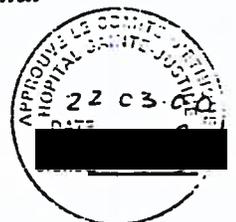
Yola Moride

tél.: (514) 343-6111 poste 3011
[REDACTED]

Lise Gauthier

[REDACTED]
[REDACTED]

N.B. Pour tout problème éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après en avoir discuté avec le responsable du projet, expliquer vos préoccupations à l'ombudsman de l'Hôpital Sainte-Justine qui peut être rejoint au (514) 345-4931.



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT: ÉNONCÉ DE LA PATIENTE

J'ai lu ce formulaire de consentement, j'en ai compris le contenu et ...

CONSULTATION DU DOSSIER DE L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

... j'accepte librement que l'équipe de recherche consulte mon dossier médical de l'hôpital Sainte-Justine.

Nom, prénom (en lettres moulées): _____

Signature: _____ Date: _____

CONSULTATION DU DOSSIER PHARMACEUTIQUE

... j'accepte librement que l'équipe de recherche consulte mon dossier chez mon (mes) pharmacien(s) pour les six mois avant et pendant ma grossesse pour laquelle j'ai accouché à l'Hôpital Sainte-Justine en 1999.

Signature: _____ Date: _____

Coordonnées de votre (vos) pharmacie(s):

Nom: _____

Nom: _____

Rue: _____

Rue: _____

Ville: _____

Ville: _____

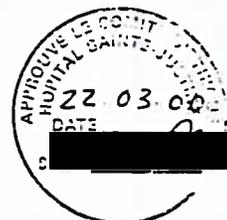
Tél.: () _____

Tél.: () _____

UTILISATION DU NUMÉRO D'ASSURANCE MALADIE DU QUÉBEC (NAM)

... j'accepte librement que l'équipe de recherche utilise mon NAM afin de consulter mon dossier d'hospitalisation, de services médicaux et pharmaceutiques de Med-Echo et de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) pendant ma grossesse pour laquelle j'ai accouché à l'Hôpital Sainte-Justine en 1999 ainsi que pendant les six mois précédents.

Signature: _____ Date: _____



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT: ÉNONCÉ DE LA PATIENTE (suite)

CONSENTEMENT GLOAL DE PARTICIPATION

J'ai pris connaissance du projet de recherche. J'ai reçu toute l'information sur sa nature et sa portée. J'accepte de participer à la recherche.

Signature: _____
(participante)

Date: _____

Signature: _____
(chercheur)

Date: _____



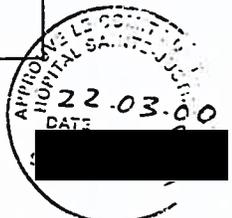
Nous vous prions de bien vouloir inclure ce formulaire de consentement dans l'enveloppe de réponse pré-affranchie à cet effet (*enveloppe B*).

- RAPPEL -

AFIN DE GARANTIR LA CONFIDENTIALITÉ, LE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ET LES RÉPONSES AU QUESTIONNAIRE DOIVENT ÊTRE POSTÉS DANS DES ENVELOPPES DIFFÉRENTES:

Réponses au questionnaire: enveloppe A

Formulaire de consentement: enveloppe B



ANNEXE F

Feuille de suivi téléphonique aux femmes

RETOUR DE COURRIER DES PATIENTES ADMISSIBLES

CODE CONFID.	DATE D'ENVOI jour/mois/année	RETOUR COURRIER oui/non	F. CONSENT. oui/non	RAPPELS TÉLÉPHONIQUES date (jr/mo/an)/hre Rejointe: oui/non Participe: oui/non
_____	_____	_____ Si oui ↗ participe: oui/non _____	_____ _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____
_____	_____	_____ Si oui ↗ participe: oui/non _____	_____ _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____
_____	_____	_____ Si oui ↗ participe: oui/non _____	_____ _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____
_____	_____	_____ Si oui ↗ participe: oui/non _____	_____ _____	1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 5. _____ 6. _____

ANNEXE G

Lettre aux pharmaciens

Montréal, 20 janvier 2001

Objet: Étude sur l'utilisation de services pharmaceutiques et médicaux pendant la grossesse chez des patientes ayant une maladie chronique.

Madame, Monsieur le pharmacien,

Les connaissances sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse sont limitées, surtout pour le traitement des maladies chroniques. Notre groupe de recherche a donc décidé d'orienter ses études dans ce domaine.

Votre collaboration au projet se limiterait à nous retourner le dossier-patient complet (nouvelles ordonnances et renouvellements) de Madame _____ pour la période du _____ au _____ *inclusivement*. Vous trouverez ci-après une photocopie du formulaire de consentement signé par votre patiente. Le dossier-patient doit être retourné le plus tôt possible en utilisant l'enveloppe réponse pré-affranchie ci-jointe. En guise du temps accordé à votre participation à cette étude, un montant forfaitaire de 15.00\$ vous sera envoyé lors de la réception du dossier-patient tel que demandé.

Veillez agréer Madame, Monsieur le pharmacien, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Dr. Christine Cadrin, M.D., FRSCSC

Lise Gauthier, B.Pharm., M.Sc.

Dr. Yola Moride, Ph.D.

Marie-Claude Martel, B.Pharm.

P.S. Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant ce projet, contactez:

Marie-Claude Martel, pharmacienne, coordonnatrice du projet.



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Université de Montréal

Département
de pharmacie

(514) 345-4931 p.5010

ANNEXE H

Feuille de suivi téléphonique aux pharmaciens

RETOUR DE COURRIER DES PHARMACIENS

CODE CONFID.	PHARMACIE personne ressource:	DATE D'ENVOI jour/mois/année	RETOUR COURRIER oui/non	RAPPELS TÉLÉPHONIQUES	
				date (jr/mo/an)/hre	Reçu: oui/non Rendez-vous: (date/hr/)
	_____ _____ personne ressource: _____	_____	_____	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____ _____ _____ _____ _____
	_____ _____ personne ressource: _____	_____	_____	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____ _____ _____ _____ _____
	_____ _____ personne ressource: _____	_____	_____	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____ _____ _____ _____ _____
	_____ _____ personne ressource: _____	_____	_____	1. _____ 2. _____ 3. _____	_____ _____ _____ _____ _____

ANNEXE J

Variables et sources de données

VARIABLES	SOURCES	TYPE
VARIABLES DÉPENDANTES		
PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE* (pendant la grossesse)		
- nb de spécialité traitante	DP	continue
- type de spécialité traitante	DP	catégorielle
PROFILS D'UTILISATION MÉDICAMENTEUSE		
- action portée au traitement suite à la grossesse	DP	catégorielle
- moment de l'action (ptes avec changement au tx)	DP	catégorielle
CO-VARIABLES		
Âge	DM	continue
Origine ethnique	DM+Q	catégorielle
Scolarité (éducation)	Q	catégorielle
Activité professionnelle (principal emploi)	Q	catégorielle
Revenu	Q	catégorielle
État civil	DM+Q	catégorielle
Langue parlée	Q	catégorielle
Nb d'années depuis diagnostic de la pathologie chronique	DM+Q	continue
Co-morbidités	DM	catégorielle
Co-médications	DP	catégorielle
Antécédents obstétricaux		
-nombre de grossesse(s) antérieure(s)	DM+Q	catégorielle
-issue(s) de grossesse antérieure(s)	DM+Q	catégorielle
Complications de grossesse	DM	catégorielle
Tabagisme et usage de drogues ou d'alcool pendant la grossesse	DM	catégorielle

LÉGENDE: DM: dossiers médicaux DP: dossiers pharmaceutiques Q: questionnaires

ANNEXE K

Tableau I : Arbre logistique

Accouchements/Fausses couche ≥ 20 sem. ---	3954	
(Hôpital Sainte-Justine: année 1999)		
		-2481
Patientes <i>potentiellement</i> admissibles-----	1473	
(cf. diagnostics secondaires de la banque Med-Écho)		
		-1229
		Exclusion pour non réponse aux critères d'admissibilité
Patientes <i>réellement</i> admissibles-----	244	
		-199*
		Voir ci-dessous la répartition des patients exclus
Patientes à l'étude-----	45	
(Patientes admissibles ayant répondu après vérification complète des dossiers-phcie: avons le dossier pharmacie complet en plus du questionnaire et formulaire de consentement)	(47)	6 mois pré-grossesse (3 mois pré-grossesse)

* Répartition des patientes exclues (199 patientes)

- 89: Non rejointes malgré relance: 28
Pas de service au numéro: 61
- 47: Formulaire de consentement absent: 15
Refus: 17
Langage: 2
Rien malgré relance: 13
- 7: Pas de réponse la phcie: 4
Pas de contact avec la phcie: 3
- 56: La perte des patientes représente la perte de 75 dossiers:
Dossier incomplet: 41
Manque tout: 8
Disparu de l'ordinateur : 6
Rien au dossier: 13
Co-médication seulement au dossier: 7

Population A (184 patientes): Patientes admissibles qui n'ont pas participé.

Population A' (199 patientes): Patientes admissibles qui n'ont pas participé; auxquelles s'ajoutent celles qui ont participé par l'envoi du questionnaire mais dont le formulaire de consentement est manquant.

Population B (60 patientes): Patientes admissibles qui ont participé par l'envoi du questionnaire incluant celles dont le formulaire de consentement est manquant.

Population C (45 patientes): Patientes admissibles qui ont participé et dont nous avons tous les documents complets.

ANNEXE L

Tableau II: Analyse descriptive de la population

	POP. A (n=199)	POP. C (n=45)	TEST STATISTIQUE ($\alpha = 0.05$)	VALEUR P
AGEM	30,376	31,360	Test de t=1,026	0,306
ECIVIL2 1. Célibataire 2. Autres	15,6 84,4	13,3 86,7	Chi-carré=0,144	0,705
OCCUP2 1. Professionnelle, cadre, dirigeante d'entreprise 2. Autres travailleuses 3. Autres	27,1 31,7 41,2	44,4 20,0 35,6	Chi-carré=5,608	0,061
LNAISS3 1. Québec 2. Autres	71,9 28,1	84,4 15,6	Chi-carré=3,035	0,081
NATION2 1. Canadienne 2. Autres	88,9 11,1	97,8 2,2	Chi-carré=3,354	0,067
P1C3 (\geq à <) 1. 001-520 2. 520-1000	78,4 21,1	75,6 24,4	Chi-carré=0,225	0,636
P2C3 (\geq à <) 1. 001-520 2. 520-1000	5,5 1,5	8,9 8,9	Fisher' exact test	0,343
P3C3 (\geq à <) 1. 001-520 2. 520-1000	0,0 0,0	0,0 2,2	-	-
GA GANb2 0. 0 1. 1 2. 2 3. 3 4. Autres	38,7 21,1 14,6 15,6 10,1	37,8 13,3 26,7 13,3 8,9	Chi-carré=4,502	0,342
GAI GAIAEV2 0. 0 1. 1 2. 2 3. Autres	5,3 29,6 14,1 6,0	46,7 40,0 6,7 6,7	Chi-carré=2,949	0,400
GAIAEM2 0. 0 1. Autres	96,5 3,5	95,6 4,4	Chi-carré=0,089	0,766
GAIFCSV2 0. 0 1. Autres	97,5 2,5	95,6 4,4	Chi-carré=0,492	0,483
GAIFCIV2 0. 0 1. Autres	74,4 25,6	71,1 28,9	Chi-carré=0,202	0,653

GAIA2 0. 0 1. Autres	75,9 24,1	84,4 15,6	Chi-carré=1,542	0,214
GE <i>GEI2</i> 1. Accouchement: enfant vivant 2. Autres	96,0 4,0	100,0 0,0	Chi-carré=1,870	0,171
<i>GENbSG2</i> 1. ≥37-≤42 (accouchement à terme) 2. Autres	74,4 25,6	77,8 22,2	Chi-carré=0,227	0,634
<i>GETABAC2</i> 1. Oui 2. Non 3. Autres	20,1 73,9 6,0	15,6 77,8 6,7	Chi-carré=0,493	0,782
<i>GEOH2</i> 1. Oui 2. Non 3. Autres	9,0 86,4 4,5	8,9 77,8 13,3	Chi-carré=4,959	0,084
<i>GEDROGUE2</i> 1. Oui 2. Non 3. Autres	6,5 86,9 6,5	4,4 86,7 8,9	Chi-carré=0,553	0,758
GECG 1. Oui 2. Non 9. Indéterminé	51,8 46,2 2,0	66,7 29,9 4,4	Chi-carré=4,946	0,084
GECM 1. Oui 2. Non 9. Indéterminé	30,7 65,8 3,5	26,7 71,1 2,2	Chi-carré=0,536	0,765

ANNEXE M

Tableau III : Distribution de chaque type de maladie chronique pré-existante chez les femmes ayant accouchée à l'Hôpital Ste-justine en 1999 qui ont participé à l'étude par l'envoi du questionnaire (Population B) (N=60)

TYPE DE MALADIE* (code de la classification internationale des maladies)	DISTRIBUTION (%)
Tumeur bénigne des glandes endocrines (227)	1,4
Hypothyroïdie (244)	26,8
Diabète sucré (250)	9,9
Anémie (281)	1,4
Psychose affective (296)	2,8
Troubles de l'adaptation (309)	1,4
Troubles dépressifs (311)	1,4
Épilepsie (345)	1,4
Affections neuro-musculaires (358)	1,4
Asthme (493)	18,3
Entérite régionale (555)	4,2
Recto-colite idiopathique (556)	1,4
HTA compliquant la grossesse (642)	11,3
Diabète compliquant la grossesse (648)	4,2
Dermite de contact et autres eczémas (692)	1,4
Psoriasis (696)	1,4
Arthrite rhumatoïde (714)	2,8
Anomalies congénitales (appareil circulatoire) (747)	1,4
Résultats histologiques et immunologiques anormaux (795) (ex.: VIH-SIDA)	5,6

* Certaines patientes avaient plus d'une pathologie (au total: 71 maladies)

ANNEXE N

**Tableau VII : Profils d'utilisation – Analyse descriptive des groupes A
(traitement inchangé) et B (traitement changé)**

VARIABLES	GROUPE A (n=14)	GROUPE B (n=31)	TEST STATISTIQUE ($\alpha=0.05$)	VALEUR p
Âge moyen	30,352	31,815	Mann-Whitney 188,0	0,477
État civil 1. Célibataire 2. Autres	7,1 92,9	16,1 83,9	Fisher's Exact Test	0,648
Nationalité 1. Canadienne 2. Autres	100,0 0,0	96,8 3,2	Fisher's Exact Test	1,000
Lieu de naissance 1. Québec 2. Autres	78,6 21,4	87,1 12,9	Fisher's Exact Tes	0,659
Occupation 1. Professionnelle, cadre, dirigeante d'entreprise 2. Autre travailleuse 3. Autres	42,9 21,4 35,7	45,2 19,4 35,5	Chi-carré 0,032	0,984
Nb de grossesse(s) antérieure(s) 0. 0 1. Autres	28,6 71,4	41,9 58,1	Chi-carré 0,733	0,392
Nb d'acc. (enfant(s) vivant(s)) 0. 0 1. Autres	35,7 64,3	51,6 48,4	Chi-carré 0,979	0,322
Nb d'acc. (enfant(s) mort-né(s)) 0. 0 1. Autres	100,0 0,0	93,5 6,5	Fisher's Exact Test	1,000
Nb f-couche (≥ 20 sem.) 0. 0 1. Autres	100,0 0,0	93,5 6,5	Fisher's Exact Test	1,000
Nb f-couche (< 20 sem.) 0. 0 1. Autres	71,4 28,6	71,0 29,0	Chi-Carré 0,001	0,975
Nb avortement(s) 0. 0 1. Autres	92,9 7,1	80,6 19,4	Fisher's Exact Test	0,407

GE: issue				
1. Accouchement enfant vivant	100,0	100,0	-	-
2. Autres	0,0	0,0		
GE: type				
1. Accouchement à terme	78,6	77,4	Chi-carré	0,931
2. Autres	21,4	22,6	0,007	
Tabagisme?				
1. Oui	0,0	22,6	Chi-carré	0,078
2. Non	85,7	74,2	5,095	
3. Autres	14,3	3,2		
Alcool?				
1. Oui	0,0	12,9	Chi-carré	0,246
2. Non	78,6	77,4	2,807	
3. Autres	21,4	9,7		
Drogues?				
1. Oui	0,0	6,5	Chi-carré	0,456
2. Non	85,7	87,1	1,571	
3. Autres	14,3	6,5		
Co-morbidités?				
1. Oui	21,4	29,0	Chi-carré	0,664
2. Non	78,6	67,7	0,820	
9. Indéterminé	0,0	3,2		
Complications de grossesse?				
1. Oui	64,3	67,7	Chi-carré	0,536
2. Non	35,7	25,8	1,248	
9. Indéterminé	0,0	6,5		
Code de la patho. 1 (\geq à $<$)				
1. 000-520	64,3	80,6	Chi-carré	0,237
2. 520-1000	35,7	19,4	1,398	
Code de la patho. 2 (\geq à $<$)				
1. 000-520	7,1	9,7	Fisher's Exact Test	(1,000)
2. 520-1000	00 (*92,9)	12,9 (*77,4)		
Code de la patho. 3 (\geq à $<$)				
1. 000-520	0,0	3,2	-	-
2. 520-1000	0,0 (*100,0)	0,0 (*96,8)		
Âge lors du Dx				
1. 1-18	25,0	35,9	Chi-carré	0,320
2. 19-50	75,0	56,4	2,277	
3. Autres	0,0	7,7		

Obtention de médicaments ailleurs qu'à la pharmacie?				
1. Jamais	92,9	80,6	Fisher's Exact Test	0,407
2. À l'occasion	7,1	19,4		
3. Autres	0,0	0,0		
Utilisation de produits naturels?				
1. Jamais	92,9	93,5	Fisher's Exact Test	1,000
2. À l'occasion	7,1	6,5		
3. Autres	0,0	0,0		
Scolarité				
1. Secondaire ou moins	28,6	35,5	Chi-carré	0,356
2. Collégial	14,3	29,0		
3. Universitaire	57,1	35,5		
Revenu familial brut				
1. 59 999\$ et moins	50,0	58,1	Chi-carré	0,652
2. 60 000\$ et plus	50,0	38,7		
3. Autres	0,0	3,2		
Langue parlée à la maison				
1. Français	85,7	90,3	Chi-carré	0,834
2. Anglais	7,1	3,2		
3. Autres	7,1	6,5		
Lieu de naissance de la mère				
1. Québec	71,4	87,1	Chi-carré	0,203
2. Autres	28,6	12,9		
Lieu de naissance du père				
1. Québec	78,6	90,3	Fisher's Exact Test	0,356
2. Autres	21,4	9,7		

ANNEXE O

Tableau VIII : Profils d'utilisation – Détermination du moment de l'action portée aux traitements médicamenteux suite à la survenue d'une grossesse chez les patientes avec un changement de traitement (n=31)

PATIENTES (n=45) (ID)	ARRÊT (n=2) (nb de jrs)	CHANGEMENT DE <i>PRODUIT</i> (s) (n=16) (nb de jrs)	CHANGEMENT DE <i>DOSE</i> (s) (n=13) (nb de jrs)	TRAITEMENT IDENTIQUE (n=14) (√)
1 (10006)			59 (T1)	
2 (10018)		6 (T1)		
3 (10056)				√
4 (10083)		182 (T2)		
5 (10102)			208 (T3)	
6 (10122)			24 (T1)	
7 (10159)		-15 (PRÉ)		
8 (10214)		41 (T1)		
9 (10246)		73 (T1)		
10 (10270)			110 (T2)	
11 (10300)		56 (T1)		
12 (10322)			140 (T2)	
13 (10331)		-62 (PRÉ)		
14 (10351)		247 (T3)		
15 (10354)				√
16 (10433)				√
17 (10533)				√
18 (10616)		38 (T1)		
19 (10647)				√
20 (10773)	-15 (PRÉ)			
21 (10787)			160 (T2)	
22 (10814)				√
23 (10833)		-58 (PRÉ)		
24 (10846)	-43 (PRÉ)			
25 (10886)		82 (T1)		
26 (10938)			116 (T2)	
27 (10947)				√
28 (10949)		73 (T1)		
29 (10954)			136 (T2)	
30 (10974)		193 (T3)		
31 (11071)				√

32	(11111)			√
33	(11137)			√
34	(11138)		41 (T1)	
35	(11176)		272 (T3)	
36	(11177)			√
37	(11202)	86 (T2)		
38	(11226)			√
39	(11303)	203 (T3)		
40	(11305)			√
41	(11307)		(?)	
42	(11327)		98 (T2)	
43	(11360)		231 (T3)	
44	(11419)	-36 (PRÉ)		
45	(11436)			√

► **MOMENT DU CHANGEMENT PORTÉ AU TRAITEMENT :**

Δ PRODUIT

T1 : 43,8%
T2 : 12,5%
T3 : 18,8%
PRÉ : 25,0%
Indéterminé : 0,0%

Δ DOSE

T1 : 23,1%
T2 : 46,2%
T3 : 23,1%
PRÉ : 0,0%
Indéterminé : 7,7%

NOTE:

Nb de jrs = Date du dernier renouvellement
ou de la nouvelle ordonnance - Date des dernières
menstruations (t = 0)

T1 : Trimestre 1 ⇒ 0 à 12 sem (0 à 84 jours)

T2 : Trimestre 2 ⇒ 13 à 26 sem (85 à 182 jours)

T3 : Trimestre 3 ⇒ 27 à 40 sem (183 à 240 jours)

PRÉ : Pré-grossesse ⇒ <0 sem (Nombre de jours avant DDM)

ANNEXE P

Manuel de codage

- DOSSIERS HOSPITALIERS -

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
État civil	ECIVIL	1. Nouveau-né 2. Célibataire 3. Mariée (légalement/de fait) 4. Veuve/Séparée/Divorcée 9. Indéterminé
Occupation	OCCUP	1. Professionnelle, cadre, dirigeante d'entreprise 2. Travailleuse de bureau, vente 3. Ouvrière formée 4. Ouvrière non formée 5. Militaire 6. À la maison 7. Étudiante 8. Sans emploi 9. Indéterminé
Lieu de naissance	LNAISS	01. Québec 02. Ontario 03. Nouveau Brunswick 04. Autres provinces/territoires canadiens 05. États-Unis 06. Angleterre 07. Écosse 08. Pologne 09. Russie 10. Hongrie 11. Roumanie 12. Italie 13. Grèce 14. Allemagne 15. Haiti 16. Autre pays 17. Inconnu

NOM DE LA VARIABLE	ABBRÉVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Nationalité	NATION	01. Can (canadien) 02. C-1 (canadien français) 03. C-2 (canadien anglais) 04. C-3 (canadien originaire de tous les autre pays) 05. AM-4 (citoyen américain) 06. E-5 (citoyen européen) 07. A-7 (citoyen d'un autre continent) 08. Haïtienne 09. Chilienne 99. indéterminé
Pathologie chronique 1: code	P1C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Date du diagnostic de patho 1	P1DDx	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Depuis très longtemps (patho 1)	P1DTL	0. Case non-cochée 1. Case cochée
Pathologie chronique 2: code	P2C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Date du diagnostic de patho 2	P2DDx	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Depuis très longtemps (patho 2)	P2DTL	0. Case non-cochée 1. Case cochée
Pathologie chronique 3: code	P3C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Date du diagnostic de patho 3	P3DDx	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Depuis très longtemps (patho 3)	P3DLT	0. Case non-cochée 1. Case cochée

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Grossesse(s) antérieure(s)		
<i>Nombre</i>	GANb	Tous les chiffres 99. indéterminé
<i>Issue:</i>	GAI	Tous les chiffres 99. indéterminé
Accouchement enfant(s) vivant(s)	GAIAEV	
Accouchement enfant(s) mort-né(s)	GAI AEM	
Fausse-couche (Plus de 20 sem.)	GAIFCSV	
Fausse-couche (Moins de 20 sem.)	GAIFCIV	
Avortement(s)	GAIA	
Grossesse ciblée dans l'étude:		
Issue de grossesse	GEI	1. Accouchement: enfant vivant 2. Accouchement: enfant mort-né 3. Fausse-couche (sup. 20 sem.) 9. Indéterminé
Date de l'issue de grossesse	GEDT	Tous les chiffres 9. indéterminé
Nombre de semaines de gestation	GENbSG	Tous les chiffres 1.>37-<42 99. indéterminé 2.<37 3.>42
Date des dernières menstruations	GEDDM	Tous les chiffres 9. indéterminé
Tabagisme durant la grossesse	GETABAC	1. Oui 2. Non 3. Ex-consommatrice 9. Indéterminé
Alcool durant la grossesse	GEOH	1. Oui 2. Non 3. Ex-consommatrice 9. Indéterminé
Drogues durant la grossesse	GEDROGUE	1. Oui 2. Non 3. Ex-consommatrice 9. Indéterminé

NOM DE LA VARIABLE	ABBRÉVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Complications de grossesse	GECG	1. Oui 2. Non 9. Indéterminé
Complications de grossesse 1: <i>code</i>	GECG1C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Complications de grossesse 1: <i>trimestre</i>	GECG1T	1. Trimestre 1 2. Trimestre 2 3. Trimestre 3 9. Indéterminé Blanc: case vide
Complications de grossesse 2: <i>code</i>	GECG2C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Complications de grossesse 2: <i>trimestre</i>	GECG2T	1. Trimestre 1 2. Trimestre 2 3. Trimestre 3 9. Indéterminé Blanc: case vide
Complications de grossesse 3: <i>code</i>	GECG3C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Complications de grossesse 3: <i>trimestre</i>	GECG3T	1. Trimestre 1 2. Trimestre 2 3. Trimestre 3 9. Indéterminé Blanc: case vide

NOM DE LA VARIABLE	ABBRÉVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Co-morbidités	GECM	1. Oui 2. Non 9. Indéterminé
Co-morbidités 1: code	GECM1C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Co-morbidités 1: Date de début	GECM1DT	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Co-morbidités 2: code	GECM2C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Co-morbidités 2: Date de début	GECM2DT	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Co-morbidités 3: code	GECM3C	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé
Co-morbidités 3: Date de début	GECM3DT	Tous les chiffres Blanc: case vide 9. : indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE
- DOSSIERS HOSPITALIERS/QUESTIONNAIRES (Q11) -

OCCUPATIONS

1. Professionnelle, cadre, dirigeante d'entreprise (et/ou à son compte)
2. Travailleuse de bureau, vente
3. Ouvrière formée
4. Ouvrière non formée
5. Militaire
6. À la maison
7. Étudiante
8. Sans emploi
9. Indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS HOSPITALIERS -

NATIONALITÉS

(Patientes avec code 8: autre)

CODE DE LA PATIEN TE (code de l'étude)	NATIONALITÉ	CODE DE CORRESPONDANCE
10046	Haïtienne	08
10087	Chilienne	09

RAPPEL:

- 01: Can (canadien)
- 02: C-1 (canadien français)
- 03: C-2 (canadien anglais)
- 04: C-3 (canadien originaire de tous les autres pays)
- 05: AM-4 (citoyen américain)
- 06: E-5 (citoyen européen: France, Angleterre, Italie, etc.)
- 07: A-7 (citoyen d'un autre continent: Afrique, Asie, etc.)
- 99. indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRES -

MALADIES CHRONIQUE

(Question 6: Patientes avec code autre)

CODE DE LA PATIENTE (code de l'étude)	MALADIE CHRONIQUE	CODE DE CORRESPONDANCE
10016, 11203	Hépatite C	6.14
10056, 10246, 11202	Arthrite	6.15
10068	Parkinson	6.16
10078, 10135, 10233, 10533, 10948	Colite ulcéreuse	6.17
10122, 10236, 10773	Maladie de Crohn	6.18
10216, 11053	Migraines	6.19
10259, 10843, 10928, 11189	Anémie B12	6.20
10388	Thalassémie	6.21
10516	Eczéma, allergies	6.22
10716	Insuffisance surrénalienne	6.23
10949	Fibromyalgie	6.24
10958	Hypoprotéinémie	6.25
11202	Psoriasis	6.26
11209	Herpès génitale chron.	6.27
11226	Hypoprolactinémie	6.28

RAPPEL:

- 6.1: Maladie respiratoire
- 6.3 Maladie du rein
- 6.5 Épilepsie
- 6.7 Problèmes de la thyroïde
- 6.9 Problèmes de coagulation
- 6.11 Maladie osseuse
- 6.13 VIH (sida)

- 6.2 Maladie cardiaque
- 6.4 Hypercholestérolémie
- 6.6 Troubles affectifs
- 6.8 Diabète
- 6.10 Sclérose en plaque
- 6.12 Cancer

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRE -

PRODUITS NATURELS

(Question 9)

CODE DE LA PATIEN TE (code de l'étude)	PRODUITS NATURELS (nom)	CODE DE CORRESPONDANCE
10009	Duobil	01
10021	Marijuana	02
-	Glucosamine	03
10351	Huile de lin	04
10351	Enzymes	05
10533	Comprimés de yogourt	06
10659	Ne sais pas	07
10843	Ferrum metallicum	08
10958	Vitamine E	09
10958	Vitamine A	10
10958	Vitamine K	11
11048	Ail	12
11048	Tisanes pour éliminer	13
11048	Multivitamines	14
11092	Tisane Echina 'C' Plus	15
11092	Homéococillium	16
11147	Eucalyptus	17
11464	Feuilles d'amande	18
11470	Vita-Lea	19
11470	Luzerne	20
11470	Acide folique+fer+vit. B	21
11470	Lécithique	22

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRES -

LANGUE

(Question 14: Patientes avec code autre)

CODE DE LA PATIENTE (code de l'étude)	LANGUE	CODE DE CORRESPONDANCE
10216	Anglais-Français	03
10270, 10973	Arabe	04
10787, 10961	Vietnamien	05
10907, 11111	Espagnol	06
11150	Anglais-Français-Créole	07
11189, 11214, 11249	Créole	08

RAPPEL: 01: Français
02: Anglais

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRES -

LIEU DE NAISSANCE DE LA PATIENTE

(Question 15: Patientes avec code autre)

CODE DE LA PATIENTE (code de l'étude)	LIEU DE NAISSANCE	CODE DE CORRESPONDANCE
10046, 10980, 11150, 11189, 11214, 11249, 11311, 11464	Haïti	03
10087	Chili	04
10270, 10973	Liban	05
10270	Espagne	06
10270	Syrie	07
10354	Écosse	08
10516, 11226	Portugal	09
10516, 10659, 11237, 11325	France	10
10787, 10961	Vietnam	11
10907	République Dominicaine	12
11111	Pérou	13
11140	Italie	14
11327	Allemagne	15
10178	Finlande	16

RAPPEL: 01: Québec
02: Canada (hors du Québec)

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRES -

LIEU DE NAISSANCE DE LA MÈRE DE LA PATIENTE

(Question 16: Patientes avec code autre)

CODE DE LA PATIENTE (code de l'étude)	LIEU DE NAISSANCE	CODE DE CORRESPONDANCE
10046, 10980, 11150, 11189, 11214, 11249, 11311, 11464	Haïti	03
10087	Chili	04
10270, 10973	Liban	05
10270	Espagne	06
10270	Syrie	07
10354	Écosse	08
10516, 11226	Portugal	09
10516, 10659, 11237, 11325	France	10
10787, 10961	Vietnam	11
10907	République Dominicaine	12
11111	Pérou	13
11140	Italie	14
11327	Allemagne	15
10178	Finlande	16

RAPPEL: 01: Québec
02: Canada (hors du Québec)

LISTE DE CORRESPONDANCE

- QUESTIONNAIRES -

LIEU DE NAISSANCE DU PÈRE DE LA PATIENTE

(Question 17: Patientes avec code autre)

CODE DE LA PATIENTE (code de l'étude)	LIEU DE NAISSANCE	CODE DE CORRESPONDANCE
10046, 10980, 11150, 11189, 11214, 11249, 11311, 11464	Haïti	03
10087	Chili	04
10270, 10973	Liban	05
10270	Espagne	06
10270	Syrie	07
10354	Écosse	08
10516, 11226	Portugal	09
10516, 10659, 11237, 11325	France	10
10787, 10961	Vietnam	11
10907	République Dominicaine	12
11111	Pérou	13
11140	Italie	14
11327	Allemagne	15
10178	Finlande	16

RAPPEL: 01: Québec
02: Canada (hors du Québec)

- QUESTIONNAIRES -

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Nb de semaines de grossesse complétées quand confirmation:		
- par test fait à la maison/à la pharmacie	CGMP	Tous les chiffres 88: case vide 77: pte dit que ne sais pas
- pas de test de grossesse	CGNIL	0: case non cochée 1: case cochée
- par votre médecin	CGMD	Tous les chiffres 88: case vide 77: pte dit que ne sais pas
Nb de fausse-couche(s) déjà fait	Nb FC	Tous les chiffres 8: case vide 7: pte dit que ne sais pas
Nb d'avortement(s) provoqué(s) déjà eu	NbAP	Tous les chiffres 8: case vide 7: pte dit que ne sais pas
<i>Nb d'enfant(s) eu par la patiente:</i>		
- vivant(s)	NbEV	Tous les chiffres
- mort(s)-né(s): nb de mois de grossesse	NbEM EMNbMG	88: case vide 77: pte dit que ne sais pas
Âge de (des) l'enfant(s)	AgeENF	Tous les chiffres 88: case vide ou X 77: pte dit que ne sais pas NN: nouveau-né <i>N.B. Si 1 ½ an(s): 01 an(s)</i>

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Identification de la maladie chronique dont la patiente est atteinte: Case Âge	MCHRON	0: case non cochée 1: case cochée Tous les chiffres 99: depuis longtemps 88: case vide 77: pte dit que ne sais pas 66: récemment 00: < 1 an
Fréquence d'obtention de médicaments ailleurs qu'à la pharmacie (médicaments prescrits par le médecin pour traiter la maladie chronique)	Rx ACHAT	1. Jamais 2. À l'occasion 3. Souvent 4. Très souvent
Fréquence d'utilisation de produits naturels ou homéopathiques	PNatH	1. Jamais 2. À l'occasion 3. Souvent 4. Très souvent
Nom des produits naturels/homéopathiques utilisés	NOMPnatH	01: Duobil 02: Marijuana 03: Glucosamine 04: Huile de lin 05: Enzymes 06: Comprimés de yogourt 07: Ne sais pas 08: Ferrum métalicum 09: Vitamine E 10: Vitamines A 11: Vitamines K 12: Ail 13: Tisanes pour éliminer 14: Multivitamines 15: Tisane Echina 'C' Plus 16: Homéococillium 17: Eucalyptus 18: Feuilles d'amande 19: Vita-Lea

NOM DE LA VARIABLE Niveau de scolarité	ABBREVIATION NIVSCOL	RÉPONSES POSSIBLES 20: Luzerne 21: Acide folique+fer+vit. B 22: Lécithique 88: case vide 1. Élémentaire 2. Secondaire 3. Collégial 4. Universitaire
Occupation	OCCUP	1. Professionnelle, cadre, dirigeante d'entreprise 2. Travailleuse de bureau, vente 3. Ouvrière formée 4. Ouvrière non formée 5. Militaire 6. À la maison 7. Étudiante 8. Sans emploi 9. Indéterminé
Revenu familial annuel brut	RevFAB	1. Moins de 19 999\$ 2. 20 000 - 39 999\$ 3. 40 000 – 59 999\$ 4. Plus de 60 000\$ 7. Ne sais pas
État civil	ECIVIL	1. Mariée 2. Divorcée 3. Conjoint de fait 4. Séparée 5. Veuve 6. Célibataire
Langue parlée à la maison	LANGUE	01. Français 02. Anglais 03. Anglais-Français 04. Arabe 05. Vietnamien 06. Espagnol 07. Anglais-Français-Créole 08. Créole

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Lieu de naissance de la patiente	LNaissPT	01. Québec 02. Canada (hors du Québec) 03. Haïti 04. Chili 05. Liban 06. Espagne 07. Syrie 08. Écosse 09. Protugual 10. France 11. Vietnam 12. République Dominicaine 13. Pérou 14. Italie 15. Allemagne 16. Finlande
Lieu de naissance de sa mère	LNaissM	01. Québec 02. Canada (hors du Québec) 03. Haïti 04. Chili 05. Liban 06. Espagne 07. Syrie 08. Écosse 09. Protugual 10. France 11. Vietnam 12. République Dominicaine 13. Pérou 14. Italie 15. Allemagne 16. Finlande

NOM DE LA VARIABLE	ABBREVIATION	RÉPONSES POSSIBLES
Lieu de naissance de son père	LNaissP	01. Québec 02. Canada (hors du Québec) 03. Haïti 04. Chili 05. Liban 06. Espagne 07. Syrie 08. Écosse 09. Portugal 10. France 11. Vietnam 12. République Dominicaine 13. Pérou 14. Italie 15. Allemagne 16. Finlande

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS PHARMACIE -

TYPE DE PHARMACIE

1. Jean-Coutu
2. Pharmaprix
3. Uniprix
4. Famili-Prix
5. Essaim
6. Brunet
7. Obonsoins
8. Sans bannière affichée (nom du propriétaire seulement; regroupe aussi Santé-service, Clinique Santé, etc.)
9. Wal-Mart
0. Indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS PHARMACIE -

DOSSIER (par rapport aux dates demandées)

1. Complet
2. Incomplet
3. Manque tout
7. Disparu de l'ordinateur (cf. données effacées après 2 ans)
9. Rien au dossier (aucune données)

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS PHARMACIE -

FORME PHARMACEUTIQUE

01. Comprimés
02. Capsules
03. Sirop/élixir: liquides
04. Gouttes ophtalmiques
05. Gouttes otiques
06. Produits topiques: crème, onguent, gel, lotion, émulsion, etc.
07. Inhalateurs oraux
08. Inhalateurs nasaux
09. Suppositoires/comprimés rectaux (voie rectale)
10. Suppositoires/comprimés vaginaux (voie vaginale)
11. Timbres cutanés
12. Injectables
13. Autres (ex.: lavements)
14. Nébulles
99. Indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS PHARMACIE -

RÉGIME D'ASSURANCE

1. Privé
2. Public
9. Indéterminé

LISTE DE CORRESPONDANCE

- DOSSIERS PHARMACIE -

PRESCRIPTEUR: TYPE

- 100. Généraliste
- 201. Ophtalmologiste
- 202. Neurologue
- 203. Gastro-entérologue
- 204. Cardiologue
- 205. Orthopédiste
- 206. Psychiatre
- 207. Pneumologue
- 208. Interniste
- 209. Endocrinologue
- 210. Oncologue-Hématologue
- 211. Rhumatologue
- 212. Urologue
- 213. Gynécologue-Obstétricien
- 214. Oto-rhino-laryngologiste
- 215. Allergiste-Immunologue
- 216. Chirurgien
- 217. Radiologiste
- 218. Dermatologue
- 219. Généticien
- 220. Urgentologue
- 221. Néphrologue
- 222. Rhumatologue
- 223. Anesthésiste
- 224. Pathologiste
- 225. Physiatre
- 777. Autres
- 888. Résident
- 999. Indéterminé