

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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 de pharmacie
Université de Montréal
Grade octroyé le:

2009-11-05

L'utilisation des plantes médicinales en grossesse :
Prévalence, déterminants et risque de prématurité

par

Krystel Moussally

Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de Maîtrise

en Sciences Pharmaceutiques

option médicaments et santé des populations

Août, 2009

© Krystel Moussally, 2009

IDENTIFICATION DU JURY

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

L'utilisation des plantes médicinales en grossesse :

Prévalence, déterminants et risque de prématurité

présenté par :

Krystel Moussally

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Lucie BLAIS, président-rapporteur

Anick BÉRARD, directeur de recherche

Debbie FELDMEN, membre du jury

Mémoire accepté le :

Résumé français

INTRODUCTION: L'utilisation des plantes médicinales est fréquente en grossesse. Par contre, aucune étude précédente ne décrit cette utilisation chez une population de femmes enceintes Canadiennes. De plus, l'innocuité des plantes et leur impact sur les issues de grossesse sont inconnus.

OBJECTIFS: Identifier durant la grossesse 1) la fréquence d'utilisation des plantes prises seules ou en combinaison avec des médicaments prescrits et 2) quantifier les déterminants d'utilisation des plantes et le risque de prématurité associé à l'utilisation des plantes durant la grossesse, particulièrement de la camomille, du thé vert, de la menthe poivrée et du lin.

MÉTHODE: 3273 femmes (38.5%) retournent le questionnaire envoyé à un total de 8505 femmes sélectionnées à partir du Registre Québécois des grossesses créé par le linkage de trois banques de données administratives : RAMQ, Med-Écho et ISQ. Des statistiques descriptives et des modèles de régression logistique multivariée ont été élaborés pour l'analyse des données ainsi que deux études cas-témoins pour quantifier le risque de prématurité en fin de grossesse associé à l'utilisation des plantes.

RÉSULTATS: Parmi les 9% de femmes qui ont utilisé des plantes durant la grossesse, 69% ont utilisé au moins un médicament prescrit en même temps. La camomille (18.74%), le thé vert (14.90%), la menthe poivrée (10.75%) et le lin (11.52%) ont été les plantes les plus fréquemment rapportées parmi les utilisatrices de plantes durant la grossesse. Les déterminants d'utilisation des plantes durant la grossesse sont : l'utilisation de multivitamines [OR=2.43 (1.54-3.82)], un à trois médicaments prescrits [OR=0.41 (0.21-0.79)], tabac [OR=0.42 (0.20-0.86)], l'utilisation antérieure de plantes [OR=168.20 (72.02-387.46)], l'IMC [OR=0.94 (0.90-0.99)] et les adhérents au régime d'assurance médicament de la RAMQ [OR=0.44 (0.19-0.99)]. L'utilisation du lin en fin de grossesse a été associée à un risque accru de prématurité [OR=3.91 (1.16-7.94)].

CONCLUSION: L'utilisation des plantes seules ou concomitamment aux médicaments prescrits durant la grossesse est un sujet qui nécessite d'être abordé par les professionnels de la santé. L'utilisation du lin en fin de grossesse devrait être évitée.

MOTS CLÉS : plantes, grossesse, prématurité, fréquence, déterminants, lin, thé vert, camomille, menthe poivrée.

Résumé anglais

BACKGROUND: Herbal products (HP) use is frequent during pregnancy. However, no previous studies are available concerning HP use in a population of pregnant Canadian women. Also, there is a lack of evidence on the safety of their use during pregnancy and their impact on pregnancy outcomes remain lacking.

OBJECTIVES: To identify during pregnancy 1) the frequency of HP use alone and concomitantly with prescribed medications, and 2) quantify the predictors of HP use, and the association between HP use, specifically chamomile, flax, peppermint, and green tea use, during pregnancy and the risk of prematurity.

METHODS: A questionnaire was mailed to 8505 women selected from the Quebec Pregnancy Registry which was created by the linkage of three administrative databases: RAMQ, Méd-Echo, and ISQ. 3273 women (38.5%) returned their questionnaire, and were included in the study. Descriptive statistics and multivariate logistic regression models were used to analyze data. Two case-control analyses were performed to quantify the risk of prematurity associated with HP use.

RESULTS: Among the 9% of women who used HP during pregnancy, 69% took at least one prescribed medication concomitantly. Chamomile (18.74%), green tea (14.90%), peppermint (10.75%), and flax (11.52%) were the most frequent HP used. Predictors of HP use at the beginning or during the third trimester of pregnancy were: multivitamin use [OR=2.43 (1.54-3.82)], one to three different prescribed medications use [OR=0.41 (0.21-0.79)], tobacco use [OR=0.42 (0.20-0.86)], previous HP use [OR=168.20 (72.02-387.46)], RAMQ adherent status [OR=0.44 (0.19-0.99)], and the BMI [OR=0.94 (0.90-0.99)]. Flax use during the last two trimesters of pregnancy was associated with an increased risk of prematurity [OR=3.91 (1.16-7.94)].

CONCLUSION: HP use alone or concomitantly with prescribed medications is common during pregnancy, and needs to be addressed by health professionals. Flax use must be avoided during the last two trimesters of pregnancy.

KEY WORDS: herbal products, frequency, predictors, prematurity, pregnancy, flax, green tea, chamomile, peppermint.

Tables des matières

RÉSUMÉ FRANÇAIS	III
RESUME ANGLAIS.....	IV
TABLES DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTES DES FIGURES	IX
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	X
DÉDICACE	XI
REMERCIEMENTS.....	XII
INTRODUCTION.....	1
1.1 Problématique.....	1
1.2 Objectifs.....	2
2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE	3
2.1 Définition de la phytothérapie et des plantes médicinales.....	3
2.2 Prévalence d'utilisation des plantes	5
2.2.1 Prévalence dans la population générale	5
2.2.2 Prévalence chez la femme enceinte.....	8
2.2.3 Limites des données de prévalences en grossesse.....	9
2.3 Déterminants d'utilisation des plantes.....	10
2.3.1 Dans la population générale.....	10
2.3.2 Dans la population des femmes enceintes.....	16
2.3.3 Limites des données de déterminants en grossesse.....	17
2.4 L'état des connaissances sur l'efficacité et l'innocuité des plantes.....	18
2.4.1 Généralités	18
2.4.2 L'efficacité.....	20
2.4.2.1 Problèmes et obstacles à l'étude de l'efficacité des plantes	20
2.4.2.2 Efficacité prouvée ou douteuse	20
2.4.3 L'innocuité.....	21
2.4.3.1 Problèmes et obstacles à l'étude de l'innocuité des plantes	21
2.4.3.2 Toxicité directe reliée aux plantes.....	22
2.4.3.3 Toxicité reliée à la contamination et au frelatage des plantes	24

2.4.3.4 Toxicité reliée aux interactions des plantes avec les médicaments	25
2.4.3.4.1 Interactions pharmacodynamiques	25
2.4.3.4.2 Interactions pharmacocinétiques	26
2.4.4 Innocuité en grossesse.....	31
2.4.5 Conclusion	38
2.5 Réglementation sur les produits de santé naturels	38
2.5.1 Réglementation Canadienne	38
2.5.1.1 Règles établies avant l'année 2004	39
2.5.1.2 Règles mises en vigueur après l'année 2004.....	39
2.5.1.2.1 Licence de mise sur le marché.....	40
2.5.1.2.2 Licence d'exploitation.....	41
2.5.1.2.3 Dispositions relatives à l'étiquetage	41
2.5.1.2.4 Les BPF	42
2.5.1.2.5 La signalisation des réactions indésirables.....	45
2.5.2 Réglementations relatives à d'autres pays	46
2.6 Fiches descriptives	49
2.6.1 Ail	50
2.6.2 Actée à grappes noires	52
2.6.3 Aloès.....	54
2.6.4 Camomille.....	55
2.6.5 Canneberge	56
2.6.6 Échinacée.....	57
2.6.7 Framboise.....	59
2.6.8 Gingembre	60
2.6.9 Herbe de saint-christophe	61
2.6.10 Huile d'onagre	62
2.6.11 Hydraste du Canada	63
2.6.13 Menthe poivrée	65
2.6.14 Millepertuis.....	66
2.6.15 Orme rouge	68
2.6.16 Réglisse.....	69
2.6.17 Thé vert.....	71
2.7 Conclusion	73
3. METHODOLOGIE.....	74
3.1 Source des données	74
3.1.1. RAMQ	74
3.1.2 Med-Écho.....	75
3.1.3 ISQ.....	76
3.1.4 Le Registre Québécois des grossesses	76
3.1.5 Le questionnaire auto-administré.....	77
3.1.5.1 Mode de sélection des sujets à l'étude	77
3.1.5.2 Envoi du questionnaire et taux de réponse.....	78
3.1.5.3 Informations recueillies à partir du questionnaire	80
3.1.5.4 Entrée de données des questionnaires, anonymat et présentation de l'étude.....	84
3.1.6 Figure résumée.....	85
3.2 Devis de recherche.....	86
3.2.1 Phase 1. <i>Description de l'utilisation des plantes en grossesse</i>	86
3.2.2 Phase 2. <i>Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité</i>	86

3.3 Définition des variables	88
3.4 Analyse des données	92
3.4.1 Phase 1. <i>Description de l'utilisation des plantes en grossesse</i>	92
3.4.2 Phase 2. <i>Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité</i>	93
3.4.3 Calcul de la taille d'échantillon	94
3.5 Considérations éthiques et formulaire de consentement	94
4. RÉSULTATS	95
4.1 Premier article : <i>Description de l'utilisation des plantes en grossesse</i>	95
4.2 Deuxième article : <i>Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité</i>	117
4.3 Autres résultats : <i>Comparaison des répondants et des non répondants au questionnaire</i>	146
6. DISCUSSION GENERALE	149
6.1 Discussion des résultats	149
6.2 Forces et limites de l'étude	155
6.3 Pertinence de l'étude	159
7. CONCLUSION	160
8. BIBLIOGRAPHIE	161
Annexe I – Versions française et anglaise du questionnaire	i
Annexe II – Versions françaises et anglaise du formulaire de consentement.....	xxxix
Annexe III – Lettre d'approbation du Comité d'accès à l'information.....	xxxviii
Annexe IV – Lettre d'approbation du comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine....	xliii
Annexe V – Permissions pour l'inclusion et la reproduction des figures et des tableaux.....	xliv
Annexe VI – Accord des coauteurs pour l'inclusion du premier article – Description de l'utilisation des plantes en grossesse	liv
Annexe VII – Accord des coauteurs pour l'inclusion du deuxième article – Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité.....	lv
Annexe VIII – Accord des éditeurs pour l'inclusion du premier article – Herbal product use during pregnancy : prevalence and predictors.....	lvi

Liste des tableaux

Tableau I. Déterminants d'utilisation des plantes médicinales dans la population générale	12
Tableau II. Plantes à utiliser avec prudence durant la grossesse et l'allaitement.	34
Tableau III. Informations concernant l'envoi des questionnaires de l'étude.....	80
Tableau IV. Récapitulatif des objectifs et des variables à l'étude	89
Tableau V. Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires .	146

Listes des figures

Figure 1. Thérapies et techniques thérapeutiques dans le cadre de MTR/MCP communément utilisées.....	4
Figure 2. Pourcentage de Canadiens ayant fait l'usage d'au moins un supplément à base de plantes ou un supplément vitaminique.....	6
Figure 3. Bienfaits des produits de santé naturels.....	7
Figure 4. Suppositions relatives à l'innocuité des produits de santé naturels.....	8
Figure 5. Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament oral.....	27
Figure 6. Induction enzymatique: conséquences pharmacocinétiques.....	29
Figure 7. Inhibition enzymatique.....	30
Figure 8. États-membres avec ou sans politiques nationales.....	46
Figure 9. Registre Québécois des grossesses.....	85

Liste des abréviations

AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	Antiinflammatoires non stéroïdiens
BJOG	British Journal of Obstetrics and Gyneacology
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAI	Comité d'Accès à l'Information
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CONSORT	Consolidating Standard of Reporting Trials
CYP	Cytochromes
CYP3A4	Cytochromes 3A4
CYP450	Cytochromes 450
DHA	Acide docosahexaénoïque
DPSN	Direction des Produits de Santé Naturels
FDA	Food and Drug Administration
FRSQ	Fonds de Recherche en Santé du Québec
IMAO	Inhibiteurs de la Monoamine-oxydase
IMC	Indice de Masse Corporel
INR	Rapport Normalisé International
ISQ	Institut de la Statistique du Québec
MTR/MCP	Médecine traditionnelle/Médecine complémentaire
NAM	Numéro d'Assurance Maladie
PSN	Produits de Santé Naturels
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PgP	P-glycoprotéine
PH	Potentiel Hydrogène
RAMQ	Régie de l'Assurance Maladie du Québec
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine ou SIDA

Dédicace

Je dédie ce travail de fin d'études à mes chers parents et à mes sœurs pour qui ce modeste travail sera une fierté. Ce mémoire représente l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils m'ont prodigués tout au long de ma scolarité.

A mes formateurs et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.

Avec tous mes sentiments de reconnaissance et de gratitude.

Remerciements

Je présente ici mes remerciements à tout un petit monde de personnes qui ont rendu possible et ont vivement contribué à l'élaboration de cette étude.

Je tiens à remercier les organismes qui ont subventionné mon projet de recherche : le Réseau de Recherche sur l'Usage des Médicaments (RQRUM), les Fonds de recherche en Santé du Québec (FRSQ), et le Réseau FRSQ pour le bien-être des enfants.

Je remercie également la Faculté des Études supérieures de l'Université de Montréal ainsi que le responsable de mon programme, Mr. Daniel Lamontagne pour m'avoir octroyée une bourse d'exemption des frais supplémentaires pour les étudiants étrangers.

Un merci exceptionnel à ma directrice de recherche, Dr. Anick Bérard, pour m'avoir chaleureusement accueillie au sein de son laboratoire. Ses conseils, sa disponibilité et ses encouragements m'ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions. Merci pour m'avoir rendue plus confiante par sa croyance en mes capacités.

Un merci à tous mes collègues de laboratoire pour leurs soutiens moral et technique. Merci à Élodie Ramos pour son coup de main indispensable dans le recueil des données. Un merci particulier à Anais Lacasse pour ses conseils précieux, pour m'avoir toujours incité à pousser ma réflexion jusqu'au bout et pour avoir toujours pris le temps de répondre à toutes mes questions. Un gros merci à Marie-Pierre Gendron pour m'avoir supporté dans toutes mes humeurs, pour avoir partagé mon quotidien, et pour avoir toujours été présente pour m'encourager et me remonter le moral tout au long de ces deux années. Merci également à Fabiano Santos pour son oreille attentive de pharmacien et pour son air joyeux toujours motivant. Je tiens aussi à exprimer ma gratitude pour le statisticien du laboratoire, Dr. Driss Oraichi, qui m'a fourni un soutien exceptionnel durant le processus d'analyse de mes données et m'a aidé à résoudre, sans jamais tarder, toutes les difficultés que j'ai pu rencontrer. Au-delà de tout, je tiens à remercier mes collègues pour leur dévouement et leur amitié qui ont rendu le milieu du travail familial et l'ambiance agréable.

Un merci à tous mes amis qui, de près comme de loin m'ont aidé et encouragé aux moments opportuns. Un merci particulier à mes colloques pour avoir été mon refuge en tout temps et toute condition, et surtout pour avoir partagé jusqu'au bout toutes mes peines et mes joies durant mon parcours universitaire.

Ma gratitude s'étend surtout à ma famille pour leur appui moral et financier, pour leur amour inconditionnel et pour avoir toujours cru en moi. Je leur dois beaucoup.

Introduction

1.1 Problématique

La thérapie naturelle devient un moyen de plus en plus populaire pour le traitement et la prévention des maladies.¹ L'augmentation de l'utilisation des produits de santé naturels (PSN), particulièrement les plantes médicinales, est observée partout dans le monde.¹ En effet, vu la croyance en l'inoffensivité des plantes médicinales en raison de leur origine naturelle, leur utilisation devient de plus en plus considérée comme une alternative raisonnable et plus sûre que la thérapie conventionnelle.² Cette augmentation peut aussi être due au fait qu'un nombre plus élevé de professionnels de la santé suggèrent à leurs patients l'utilisation des produits en vente libre et PSN.³ Aux États-unis, les études indiquent une augmentation de l'utilisation des plantes de 14% avant 1999 à 19% en 2002 chez les adultes.⁴ Au Canada, le nombre de Canadiens qui, en 2001, ont consommé au moins un produit à base de plantes est de 38%.⁵ Cette prévalence d'utilisation est encore plus élevée dans les endroits où la phytothérapie constitue une thérapie de référence comme en Afrique, par comparaison à d'autres pays, notamment les pays industriels, où les PSN coexistent avec la thérapie pharmacologique conventionnelle.⁶

Étant donné que les femmes enceintes peuvent avoir une crainte face à la tératogénéicité des médicaments conventionnels, il peut être assumé que les plantes médicinales constituent des thérapies communes durant la gestation. En effet, les études réalisées en Amérique et ailleurs montrent que jusqu'à 55% des femmes utilisent des plantes médicinales durant la période gestationnelle.⁷ Cependant, aucune étude ne s'est encore spécifiquement intéressée à l'utilisation des plantes médicinales dans une population Canadienne de femmes enceintes. De plus, leur fréquence d'utilisation d'une façon concomitante aux médicaments d'ordonnance n'est pas bien établie dans la littérature bien que les interactions entre les plantes et les médicaments pourraient sérieusement affecter la santé de la femme et par conséquent, celle de son fœtus.⁸ De même, malgré le fait que les plantes rapportées comme étant les plus utilisées en grossesse ne constituent pas nécessairement un danger pour le fœtus, l'évidence scientifique sur leur innocuité

en grossesse, est manquante. À titre d'exemple, bien que le taux de prématurité qui est une cause importante de mortalité et de morbidité prénatale connaît une augmentation depuis quelques années dans les pays industrialisés⁹ et que, la littérature rapporte que plusieurs plantes ont été traditionnellement utilisées pour stimuler l'utérus et provoquer un avortement, très peu d'études humaines cliniques ou observationnelles se sont concentrées sur l'association potentielle entre l'utilisation des plantes durant la grossesse et le risque de prématurité. Les résultats de ces études rapportent par exemple une association entre l'utilisation de la réglisse et la prématurité¹⁰ ou l'absence de différence observée dans la durée de gestation suite à l'utilisation des capsules de l'huile de lin durant la grossesse.¹¹ De plus, certaines études animales et certains rapports de cas révèlent des effets négatifs des plantes sur les issues de grossesse. Par conséquent, l'innocuité de l'utilisation des plantes médicinales chez la femme enceinte ne peut être inférée et généralisée à toutes les plantes et des études additionnelles sont nécessaires pour évaluer le risque lié à leur utilisation en grossesse.

1.2 Objectifs

Les objectifs de l'étude sont :

- 1) Mesurer la fréquence d'utilisation des plantes médicinales chez une population de femmes enceintes,
- 2) identifier les plantes médicinales les plus fréquemment utilisées durant la grossesse,
- 3) estimer la fréquence de l'utilisation concomitante des plantes médicinales et des médicaments prescrits durant la grossesse et rapporter les interactions les plus rencontrées,
- 4) évaluer les déterminants d'utilisation des plantes médicinales en début de grossesse et durant le troisième trimestre de gestation et,
- 5) quantifier l'association entre l'utilisation des plantes médicinales, plus particulièrement l'utilisation de la camomille, du thé vert, de la menthe poivrée et du lin durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.

2. Recension de la littérature

2.1 Définition de la phytothérapie et des plantes médicinales

La phytothérapie, du mot grec 'phuton'=plante et 'therapeia'=traitement,¹² est la thérapie qui se base sur les vertus thérapeutiques des plantes et de leurs extraits pour le traitement et la prévention des maladies ou pour la promotion de la santé.¹³ C'est une thérapie ancienne qui date de plusieurs centaines d'années.¹⁴ Elle fait partie de la médecine traditionnelle appelée aussi médecine complémentaire. Les plantes, utilisées dans le cadre de cette thérapie, font partie du groupe des produits de santé naturels (PSN) qui comprend :¹⁵

- Les vitamines et leurs duplicats synthétiques.
- Les acides aminés et leurs duplicats synthétiques.
- Les acides gras essentiels et leurs duplicats synthétiques.
- Les probiotiques.
- Les minéraux.
- Les plantes, leurs extraits, leurs isolats, ainsi que leurs dérivés synthétiques identiques.
- Les matières végétales, les algues, les champignons, les bactéries, et les matières animales non dérivées de l'homme, ainsi que leurs extraits, leurs isolats, et leurs dérivés synthétiques identiques.

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales, dont entre 20 000 et 25 000 sont répertoriées dans des pharmacopées¹⁶ pour des fins de traitement et de soins de la santé, ne se fait pas uniquement dans le cadre de la phytothérapie. D'autres médecines traditionnelles ou complémentaires (MTR/MCP), présentées en figure 1, s'en servent pour traiter ou prévenir les maladies ou encore pour obtenir un sentiment de bien-être physique et/ou psychique.⁶

Thérapies et techniques thérapeutiques de MTR/MCP communément utilisées								
	Médecine chinoise	Ayurvéda	Unani	Naturopathie	Ostéopathie	Homéopathie	Chiropraxie	Autres
Médicaments à base de plantes	●	●	●	●	■	●		☺ ^a
Acupuncture/acupression	●				■			■ ^b
Thérapies manuelles	Tuina ^c	●	●	■	●		●	Shiatsu ^d
Thérapies spirituelles	●	●	●	●				Hypnose, guérisseurs, méditation
Exercices	Qigong ^e	Yoga		Relaxation				

● – utilise couramment cette thérapie/technique thérapeutique
 ■ – utilise parfois cette thérapie/technique thérapeutique
 ☺ – utilise le toucher thérapeutique
^a par exemple, de nombreux systèmes de MTR non officiels en Afrique et en Amérique latine utilisent les médicaments à base de plantes
^b par exemple, en Thaïlande, certaines thérapies de MTR d'usage courant incorporent l'acupuncture et l'acupression
^c type de thérapie manuelle utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise
^d fait référence à la thérapie manuelle d'origine japonaise consistant à appliquer une pression avec les pouces, poignes etc. à certaines parties du corps
^e composante de la médecine traditionnelle chinoise qui allie le mouvement et le contrôle de la respiration pour améliorer le flux d'énergie vitale (qi) dans le corps et ainsi améliorer la circulation et la fonction immunitaire.

Figure 1. Thérapies et techniques thérapeutiques dans le cadre de MTR/MCP communément utilisées.
Tiré du document 'Stratégie de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005'¹⁷ avec la permission des éditeurs.

Cependant, environ un tiers des médicaments dérivent des plantes ou représentent des analogues synthétiques de dérivés de plantes.¹⁸ L'ergot de seigle à propriétés antimigraineuses,¹⁶ la morphine¹⁶ ou la quinine, le médicament antimalarique extrait de l'écorce de quinquina¹⁹ ou l'aspirine provenant de l'écorce de saule¹⁹ sont des exemples de médicaments provenant originellement des végétaux.

Aujourd'hui encore l'utilisation des plantes médicinales est la thérapie la plus répandue mondialement²⁰ et la recherche de substances thérapeutiques dérivées des plantes continue à constituer un secteur de recherche actif.

Selon l'OMS, la médecine par les plantes «doit être évaluée, dûment reconnue, et mise au point, afin d'être plus efficace, plus sûre, plus accessible et plus largement applicable à moindres frais. C'est déjà la méthode adoptée par les gens de leur propre initiative et elle leur convient bien. Elle présente certains avantages sur tous les systèmes médicaux étrangers, parce que, faisant partie intégrante de leur civilisation, elle est particulièrement efficace pour résoudre certains problèmes de santé inhérents à leur milieu. Elle peut contribuer et contribue largement à la médecine scientifique et universelle.»²⁰

2.2 Prévalence d'utilisation des plantes

La prévalence d'utilisation des plantes médicinales dans la population générale et dans des populations particulières comme la population des femmes enceintes ou les populations de personnes atteintes d'une maladie spécifique telle le cancer ou le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) a été mesurée dans plusieurs pays.

2.2.1 Prévalence dans la population générale

On assiste depuis quelques années à une augmentation de l'utilisation des plantes médicinales partout dans le monde.¹ En effet, la phytothérapie, thérapie de référence dans certains pays tel l'Afrique, devient une forme de soins de santé de plus en plus populaire dans les pays industrialisés comme le Canada et les États-Unis.⁶ Aux États-Unis par exemple, la prévalence d'utilisation est passée de 14.2% en 1999 à 18.8% en 2002.⁴ Cependant, le recours aux plantes médicinales pour la prévention ou le traitement de diverses conditions aiguës ou chroniques diffère selon les croyances liées à la santé et aux maladies, la culture des populations²¹ et l'accessibilité aux soins de santé.²² Dans certains pays, le traitement par les plantes médicinales coûte non seulement moins cher qu'un traitement conventionnel (par exemple, au Ghana, le traitement du paludisme par des plantes coûterait 0.1 à 0.7\$ US)²³ mais pourrait aussi être payable en objets ou en productions.

Les prévalences d'utilisation les plus élevées sont plutôt retrouvées dans les pays où la thérapie naturelle constitue la première ligne de traitement et non dans les pays où elle représente une forme de soins complémentaire à la médecine conventionnelle. Ainsi, en 2002, 65% de la population rurale de l'Inde utilisait des plantes médicinales comme soins de première ligne,²⁴ alors qu'en Amérique du Nord la prévalence d'utilisation des plantes dans la population générale se situait entre 13 et 19%.^{25;26}

La prévalence d'utilisation des plantes dans la population générale diffère non seulement par pays mais également au sein d'un même pays dépendamment de la population visée. Au Canada, un sondage mené par "Berger Population Health Monitor" pour le compte de Santé Canada et réalisé auprès de 2 777 personnes indique que la consommation des plantes a atteint 38% en 2002. La répartition de cette consommation

dans les différentes provinces Canadiennes suite à ce même sondage est rapporté en figure 2.²⁷

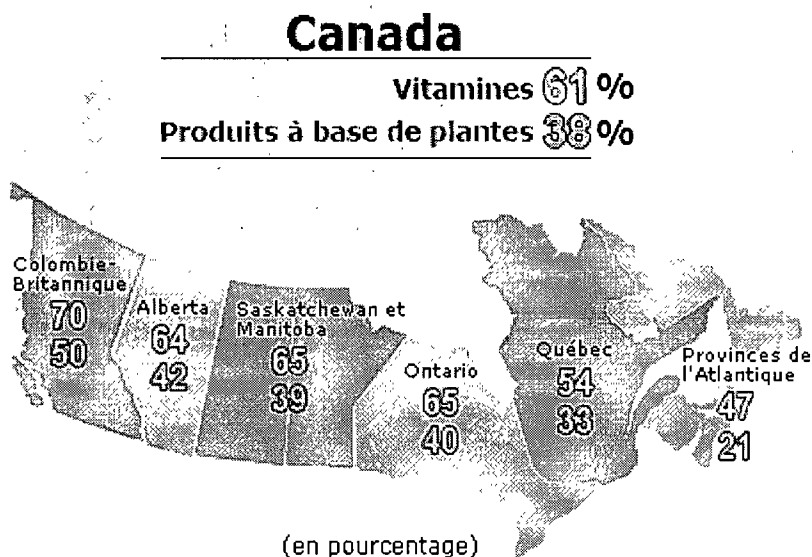


Figure 2. Pourcentage de Canadiens ayant fait l'usage d'au moins un supplément à base de plantes ou un supplément vitaminique.

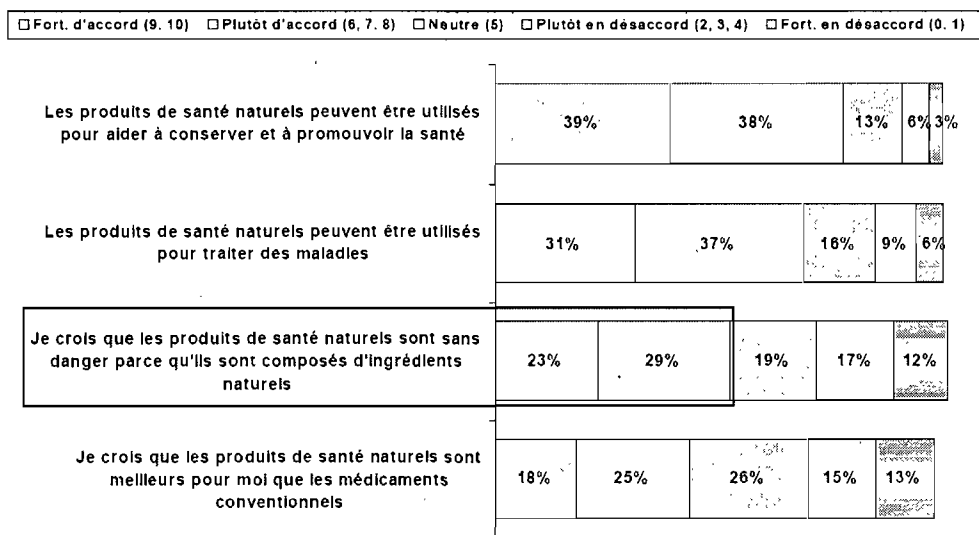
Tiré du site passeportsanté (www.passeportsante.net) avec la permission des éditeurs

Cette prévalence est différente de celle rapportée par une autre étude estimant que 13% des Canadiens adultes ont utilisé des plantes en 2002.²⁶

L'utilisation des plantes pour le traitement, la prévention, ou l'amélioration de la santé générale est souvent élevée chez les personnes atteintes de maladies chroniques incurables telles le VIH, l'Alzheimer, ou le cancer.²⁸ Le recours aux plantes chez ces personnes constitue une source d'espoir de guérison surtout quand les traitements pharmaceutiques conventionnels n'arrivent plus à contrôler leur maladie.²⁸

Une des raisons qui poussent les Canadiens à consommer de plus en plus des PSN est la croyance en leur sécurité.²⁹ En effet, un peu plus de la moitié de la population Canadienne adulte présume que les PSN sont sans danger pour la santé vu leur origine naturelle (figure 3).²⁹

Sur une échelle de « 0 » à « 10 », où « 0 » signifie que vous êtes tout à fait en désaccord et « 10 », tout à fait d'accord, êtes-vous d'accord ou en désaccord avec chacun des énoncés suivants ?



Base : Toutes les personnes interrogées, N = 2 004

Figure 3. Bienfaits des produits de santé naturels.

Tiré du document : 'Enquête de référence menée sur les produits de santé naturels auprès des consommateurs',²⁹ avec la permission des éditeurs

La présence des PSN en vente libre constitue également un facteur qui pousse les gens à croire qu'il est très peu probable que leur utilisation constitue un risque pour la santé (figure 4).²⁹

Sur une échelle de « 0 » à « 10 », où « 0 » signifie que vous êtes tout à fait en désaccord et « 10 », tout à fait d'accord, êtes-vous d'accord ou en désaccord avec chacun des énoncés suivants ?

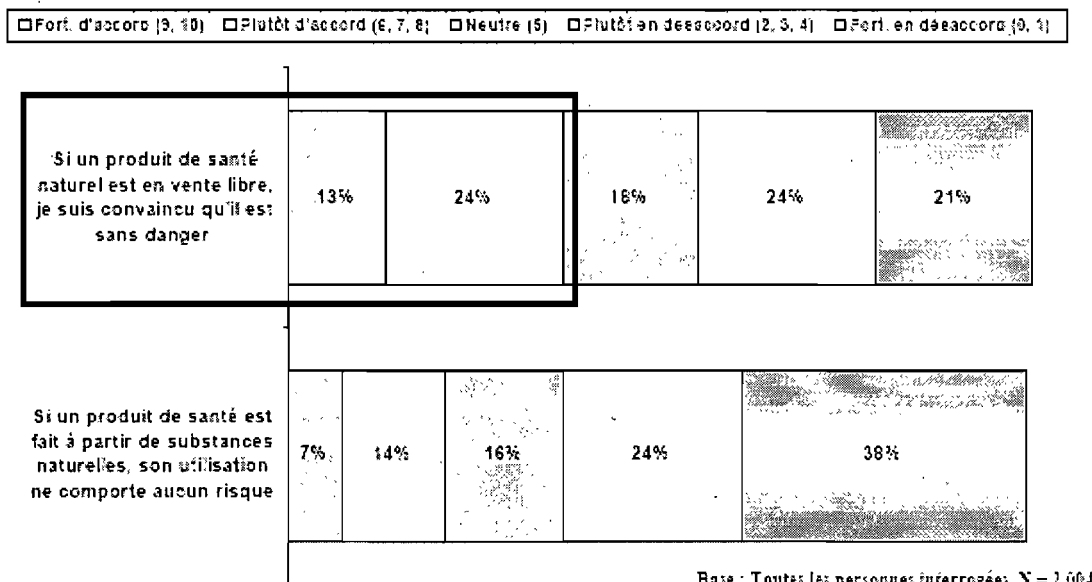


Figure 4. Suppositions relatives à l'innocuité des produits de santé naturels
Tiré du document : 'Enquête de référence menée sur les produits de santé naturels auprès des consommateurs'²⁹ avec la permission des éditeurs

2.2.2 Prévalence chez la femme enceinte

La littérature rapporte que les femmes consomment plus de plantes médicinales que les hommes.^{5;26;29;30} Cette différence de consommation varie entre 3% et 4.4%.^{5;26;29;30} En effet, les femmes ont jusqu'à deux fois et demi plus de chance de recourir à l'utilisation des plantes médicinales que les hommes.³¹⁻³³ Durant la gestation, il peut être présumé que la femme enceinte a recours d'une façon particulière aux plantes. En effet, certains médicaments conventionnels ont été associés à des effets tératogènes.³⁴ Pour la femme enceinte, la médecine naturelle semblerait donc être une alternative raisonnable et plus sûre que les médicaments conventionnels.²

Des études ont établi que la plupart des femmes utilisent des plantes durant leur gestation pour soulager les nausées et les vomissements ou pour augmenter le tonus de l'utérus.^{35;36} Parmi les principales indications non liées à la grossesse on retrouve : le traitement du rhume et des maladies respiratoires, la supplémentation nutritionnelle et les problèmes cutanés.³⁵ La recension de la littérature démontre que les prévalences d'utilisation des plantes durant la grossesse varient de 0.9% à 55%.³⁵⁻³⁸ Jusqu'à date,

cette prévalence n'a pas été mesurée dans la population de femmes enceintes au Canada.

Pour ce qui est de la source de la recommandation d'utilisation des plantes en grossesse, il a été démontré que la famille et les amis recommandent le plus souvent aux femmes l'utilisation des plantes ou que c'est par leur propre initiative qu'elles décident d'en utiliser. L'utilisation suite à une recommandation par un professionnel de la santé ou par un praticien alternatif se situent à la fin de la liste.^{35,39} Tout comme la prévalence d'utilisation des plantes en grossesse, la liste des plantes les plus utilisées par les femmes enceintes durant leur gestation et/ou les pourcentages d'utilisation des plantes en grossesse diffèrent largement d'une étude à l'autre. En effet, il n'y a que le gingembre, la camomille et l'échinacée qui sont communément rapportés en période de grossesse dans les différentes études.^{35,36,38;40}

Globalement, les études décrivant l'utilisation des plantes chez la femme enceinte restent rares dans certains pays et inexistantes dans d'autres notamment au Canada. Cependant, la description de cette utilisation par la femme enceinte au Canada devient de plus en plus importante vu que le gouvernement Canadien a installé une stratégie de régulation des PSN visant leur réglementation d'ici la fin de l'année 2009.⁴¹

2.2.3 Limites des données de prévalences en grossesse

Jusqu'à date, plusieurs informations concernant l'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse sont manquantes. Le peu d'études qui rapportent la prévalence de l'utilisation des plantes en grossesse arrivent à des valeurs largement différentes entre les pays et ne se ressemblent pas parmi les pays d'un même continent.^{35,37} De ce fait, une extrapolation de la prévalence de cette utilisation ne peut pas être faite d'un pays à l'autre. Conséquemment, il est important de calculer cette prévalence chez un groupe de femmes Canadiennes vu qu'aucune étude ne l'a encore, jusqu'à aujourd'hui, calculée. En plus, la prévalence de l'utilisation de plusieurs plantes d'une façon concomitante et surtout la prévalence de l'utilisation des plantes avec des médicaments prescrits sont manquantes. Au Canada, ces données ne sont même pas rapportées chez la population générale. Cependant, il est d'une grande importance de les connaître sachant que les

plantes pourraient interagir ensemble ou avec des médicaments prescrits pour ainsi changer leurs propres pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique ou celles des médicaments pris en même temps.¹⁵ Il serait aussi important de connaître la prévalence des combinaisons plante-médicament pouvant causer des effets adverses graves pour la femme ou pour son fœtus. Il serait de même intéressant de rechercher les plantes les plus utilisées chez une population Canadienne de femmes enceintes pour pouvoir conclure s'il s'agit de plantes dont l'utilisation est relativement considérée comme sécuritaire durant la grossesse. En effet, cette information serait utile vu qu'il a été démontré que les utilisateurs de plantes rapportent cette utilisation à leurs médecins parce qu'elles les considèrent inoffensives.⁶

2.3 Déterminants d'utilisation des plantes

Les déterminants d'utilisation des plantes peuvent différer d'une étude à une autre selon la population visée.

2.3.1 Dans la population générale

Peu de chercheurs se sont intéressés aux facteurs associés à l'utilisation des plantes dans la population générale. La grande majorité a recherché les facteurs associés à l'utilisation des PSN tous types confondus (vitamines, minéraux, suppléments) ou à l'utilisation de la thérapie complémentaire ou alternative incluant par exemple l'acupuncture ou l'homéopathie. Les études qui se sont concentrées sur les facteurs associés à l'utilisation des plantes médicinales ne sont pas exclusives à la population générale mais aussi à des populations précises telles les personnes âgées, les adultes ou les personnes souffrant d'une maladie chronique spécifique. Les différents facteurs associés à l'utilisation des plantes médicinales rapportés dans la littérature sont résumés dans le tableau 1. Globalement, la plupart des études portant sur les plantes médicinales ont été réalisées en Amérique.^{31;32;42-45} D'autres études ont aussi été réalisées au Danemark,⁴⁶ en Suède,^{33;47} en Australie⁴⁸ et en Angleterre.⁴⁹ Les populations à l'étude sont souvent des adultes,^{33;45-47} des femmes âgées^{43;48} ou des personnes malades.^{31;42;44} Plusieurs déterminants ont été significativement associés à l'utilisation des plantes. Un

revenu élevé augmenterait, dépendamment des études, de une fois et demi à deux fois la chance de recourir à l'utilisation des plantes [(2.0; 95% IC 1.3-3.2),⁴² (1.85; 95% IC 1.50-2.27),³¹ (1.4; 95% IC 1.2-1.7)].⁴³ De même, un niveau d'éducation élevé est un facteur associé à l'utilisation des plantes [(2.7; 95% IC 1.6-4.3),⁴² (2.10; 95% IC 1.49-2.97),³³ (1.35; 95% IC 1.10-1.65)].³¹ La force et la direction de l'association entre l'âge et l'utilisation des plantes varient selon les études. Les catégories d'âge choisies diffèrent parmi les études et les résultats sont donc différents et contradictoires.^{31;32;43;45;46;48} Par conséquent, il est difficile de tracer une conclusion concernant cette association. La présence de conditions chroniques est aussi un facteur qui augmenterait la chance de recourir aux plantes d'environ une fois et demi [(1.3; 95% IC 1.1-1.5),⁴⁶ (1.62; 95% IC 1.15-2.29)],³³ cependant certaines conditions considérées à part, diminueraient l'utilisation des plantes tels le diabète sucré et l'infarctus du myocarde [(0.46; 95% IC 0.32-0.68),⁴⁴ (0.48; 95% IC 0.28-0.83),³² respectivement]. Le sexe est aussi un facteur associé à l'utilisation des plantes. En effet, les femmes ont deux fois plus tendance à utiliser des plantes que les hommes [(1.95; 95% IC 1.40-2.76),³³ (2.21; 95% IC 1.64-2.99),³² (1.42; 95% IC 1.17-1.72)].³¹ La race semble aussi être associée à l'utilisation des plantes : une étude a démontré que les caucasiennes ont plus de chance d'utiliser des plantes que les personnes d'une autre race telle les africaines/américaines, asiatiques, hispaniques, américaines d'origine [(1.34; 95% IC 1.07-1.67)];³¹ une autre étude a démontré que des femmes ayant une ethnie non hispanique blanche ont plus recours aux plantes que les femmes hispaniques [(1.6; 95% IC 1.4-2.0)].⁴⁵ D'autres déterminants ont été aussi rapportés tels la consommation d'alcool chez les femmes [(1.6; 95% IC 1.4-2.5)],⁴⁵ l'utilisation antérieure et actuelle d'une hormonothérapie chez des femmes âgées de 47 à 67 ans [(1.76; 95% IC 1.16-2.68), (0.63; 95% IC 0.41-0.97), respectivement]⁴⁸ et l'utilisation des produits de comptoir chez les Mexicains-Américains [(2.56; 95% IC 1.97-3.34)].³²

Tableau I. Déterminants d'utilisation des plantes médicinales dans la population générale

Étude : Auteurs; Pays de provenance de l'échantillon	Caractéristiques de l'échantillon et de l'étude	Mesure de l'utilisation des plantes	Déterminants significatifs [référence utilisée pour les variables catégorielles]; (Rapport de côtes; 95% Intervalle de Confiance)	
Siddiqui U et al; États-Unis (New York)⁴²	Patients atteints de l'Hépatite C; étude prospective.	Utilisation au moment de l'interview.	* 12 ans d'éducation ou plus [non indiquée] * Revenu annuel ≥ 20 000 \$ US [non indiquée]	(2.7; 1.6-4.3) (2.0; 1.3-3.2)
Merete Willemoes Nielsen et al; Denmark⁴⁶	Population Danoise générale, personnes âgées de 25 ans ou plus; étude transversale.	Utilisation catégorisée: - dans les 14 jours précédents, - durant l'année précédente, - auparavant, - jamais. L'analyse a été faite pour l'utilisation dans les 14 jours précédents.	<u>Chez les femmes :</u> * Âge : [25 à 44 ans] - 45 à 66 ans - 67 à 79 ans - ≥ 80 ans * Présence de conditions chroniques [non] * Propre perception d'une santé moins bonne [perception d'une bonne santé]	(2.3; 2.0-2.7) (2.3; 1.9-2.8) (1.6; 1.2-2.1) (1.3; 1.1-1.5) (1.2; 1.1-1.4)
			<u>Chez les hommes :</u> * Âge : [25 à 44 ans] - 45 à 66 ans - 67 à 79 ans - ≥ 80 ans * Présence de conditions chroniques [non]	(2.2; 1.8-2.6) (2.9; 2.3-3.8) (1.9; 1.3-2.8) (1.3; 1.1-1.6)
Nancy P Gordon et Donna M Schaffer; États-Unis (Californie)⁴³	Femmes âgées entre 65 et 84 ans.	Utilisation dans les 12 mois précédents.	<u>Chez les blanches non hispaniques :</u> * Âge 75 à 79 ans [65 à 74 ans] * Niveau d'éducation [diplôme secondaire (DS)] - < DS - certaine éducation collégiale - diplôme collégial de 4 ans * Bon ou excellent état général de santé [mauvais état de santé] * Croyance au fait que les bonnes habitudes de santé et le mode de vie affectent la santé [peu ou pas] - modérément - beaucoup	(0.75; 0.65-0.87) (0.70; 0.50-0.97) (1.30; 1.07-1.58) (1.57; 1.27-1.94) (1.36; 1.08-1.72) (1.46; 1.13-1.90) (1.51; 1.24-1.86)

Étude	Caractéristiques de l'échantillon et de l'étude	Mesure de l'utilisation des plantes	Déterminants significatifs [référence] (Rapport de cotes; 95% IC)
Gollschewski et al; Australie ⁴⁸	Femmes âgées entre 47 et 67 ans; étude transversale.	Utilisation de sept plantes spécifiques et de la vitamine E durant la ménopause.	<ul style="list-style-type: none"> * Âge <55 ans [> 55 ans] (0.72; 0.53-0.99) * Utilisation antérieure d'une hormonothérapie [non] (1.76; 1.16-2.68.) * Utilisation actuelle d'une hormonothérapie [non] (0.63; 0.41-0.97) * Participation à une auto-examen des seins dans les 2 années précédentes [non] (1.69; 1.34-2.52)
Harrison et al; Angleterre ⁴⁹	Adultes dont l'âge moyen est égal à 49.8 ans; sondage.	Non disponible (abstract).	Âge, sexe, race, propriétaire de sa maison.
Prasad S Adusumilli et al; États-Unis (New York) ⁴⁴	Patients subissant une chirurgie élektive, âgés de 18 ans ou plus; sondage.	Utilisation catégorisée: - durant le mois passé, - durant les six mois à deux ans précédents, - à vie. La variable d'intérêt a été l'utilisation durant les deux années précédentes.	<ul style="list-style-type: none"> * Avoir subit une procédure gynécologique [non] (1.68; 1.29-2.18) * Propre perception d'une bonne santé [mauvaise] (1.32; 1.04-1.69) * Histoire de symptômes pulmonaires [non] (0.77; 0.62-0.94) * Africains-américains, [non indiquée] (0.69; 0.51-0.95) * Avoir un médecin de soins de santé primaires, [non] (0.71; 0.52-0.98) * Histoire de diabète sucré, [non] (0.46; 0.32-0.68) * Patients subissant une chirurgie vasculaire [non] (0.19; 0.07-0.48)
Ahmad Al-Windi; Suède ³³	Adultes Suédois, âgés de 16 ans ou plus; sondage.	Utilisation pendant l'année précédente.	<ul style="list-style-type: none"> * Sexe féminin [masculin] (1.95; 1.40-2.76) * Niveau d'éducation élevé [bas] (2.10; 1.49-2.97) * Présence de conditions chroniques [non] (1.62; 1.15-2.29)

Étude	Caractéristiques de l'échantillon et de l'étude	Mesure de l'utilisation des plantes	Déterminants significatifs [référence] (Rapport de côtes; 95% IC)
Jose A Loera et al; Six états des États-Unis (Texas, New Mexico, Colorado, Arizona et Californie) ³²	Mexicains-Américains non institutionnalisés, âgés de 65 ans ou plus, vivant au Texas, New Mexico, Colorado, Arizona, et Californie.	Utilisation dans les deux semaines précédentes.	<ul style="list-style-type: none"> * Sexe féminin [masculin] (2.21; 1.64-2.99) * Âge ≥75 ans [65-74 ans] (1.40; 1.06-1.84) * Vivre seul [non] (1.36; 1.09-1.97) * Immigrant né au Mexique [né aux États-Unis] (1.48; 1.14-1.93) * Difficultés financières [non] (2.04; 1.43-2.89) * Conditions chroniques [non] <ul style="list-style-type: none"> - Infarctus du myocarde (0.48; 0.28-0.83) - Arthrite (1.40; 1.07-1.82) - Fracture de la hanche (2.07; 1.21-3.55) - Incontinence urinaire (1.58; 1.10-2.28) - Asthme (2.93; 1.64-5.22) * Avoir un handicap dans les activités journalières [non] (1.56; 1.09-2.26) * Propre perception d'un état de santé mauvais à correct [bonne à excellente] (1.54; 1.15-2.05) * Symptômes dépressifs [non] (1.49; 1.13-1.97) * Utilisation des produits de comptoir [non] (2.56; 1.97-3.34) * Visites médicales dans l'année précédente ≥ 24 [< 24] (3.10; 1.61-5.98)
Jacqueline M Leung et al; États-Unis (Californie) ³¹	Patients en attente de subir une chirurgie autre que cardiaque, âgés de 18 ans ou plus; sondage.	Utilisation au moment du sondage.	<ul style="list-style-type: none"> * Âge 35 à 49 ans [non indiquée] (1.25; 1.02-1.53) * Sexe féminin [masculin] (1.42; 1.17-1.72) * Revenu >40 000\$ [non indiquée] (1.85; 1.50-2.27) * Race caucasienne [non] (1.34; 1.07-1.67) * Niveau d'éducation plus élevé [non indiquée] (1.35; 1.10-1.65) * Problèmes d'insomnie [non] (1.32; 1.05-1.66) * Problèmes d'articulations ou de dos [non] (1.27; 1.04-1.56) * Problèmes de dépendance [non] (1.90; 1.25-2.89) * Histoire de chirurgie générale [non] (1.25; 1.03-1.52) * Histoire d'allergies [non] (1.48; 1.21-1.82) * Histoire de diabète sucré [non] (0.55; 0.36-0.86) * Utilisation de médicaments antithrombotiques [non] (0.57; 0.38-0.87)

Étude	Caractéristiques de l'échantillon et de l'étude	Mesure de l'utilisation des plantes	Déterminants significatifs [référence] (Rapport de côtes; 95% IC)
Ahmad Al-Windi; Suède ⁴⁷	Adultes Suédois, âgés de 16 ans et plus; sondage.	Utilisation durant l'année précédente.	* Bas score de bien-être [élevé] (1.65; 1.44-2.38)
Stella Myu et al; États-Unis ⁴⁵	Femmes âgées de 18 ans ou plus; sondage.	Utilisation durant les 12 mois précédents	* Âge : [18 à 24 ans] (1.5; 1.2-1.9) - 35 à 44 ans (1.7; 1.3-2.2) - 45 à 54 ans (1.5; 1.2-2.0) - 55 à 64 ans (1.6; 1.4-2.0) * Ethnie non hispanique blanche [hispanique] * Éducation : [< secondaire] - niveau secondaire (1.4; 1.2-1.7) - certain niveau collégial (1.9; 1.6-2.4) - niveau collégial (2.3; 1.9-2.8) * Statut économique élevé [pauvre] (1.4; 1.2-1.7) * Consommation d'alcool [non] (1.6; 1.4-2.5) * Présence de limitations fonctionnelles et de conditions chroniques [absence] (1.5; 1.3-1.7) * Résidence à l'Est [Nord-Est] (1.9; 1.6-2.3)

2.3.2 Dans la population des femmes enceintes

Dans la plupart des études rapportant les facteurs associés à l'utilisation des plantes dans la population générale, on retrouve que les femmes utilisent plus de plantes que les hommes et qu'elles ont tendance à se rappeler, plus que les hommes, le type de plantes qu'elles ont utilisé.^{33;50} Quant à l'utilisation durant la période gestationnelle, elle a été associée à plusieurs déterminants identiques à ceux rencontrés dans la population générale. En effet, les femmes plus âgées ont plus tendance à utiliser des plantes durant leur grossesse que celles qui sont moins âgées.^{37;51} Cependant, la force de l'association retrouvée diffère selon les études. Il a été démontré qu'à chaque augmentation de 10 ans dans l'âge, les femmes ont à peu près dix fois plus de chance d'utiliser des plantes médicinales durant leur grossesse [OR=10.66; 95% CI (10.23-11.12)].³⁶ Une autre étude rapporte que les femmes âgées de 35 ans et plus prennent significativement deux fois plus de plantes médicinales en grossesse que celles âgées de 25 à 34 ans [OR=2.22; 95% CI (1.86-2.64)],³⁷ tandis que d'autres résultats ont démontré une probabilité d'utilisation des plantes en grossesse deux fois plus élevée chez les femmes âgées de 31 à 35 ans par comparaison à celles dont l'âge est supérieur ou égal à 36 ans [OR=2.3; 95% CI (1.2-4.3)].⁵¹ Ceci dit, il est connu que les femmes plus âgées utilisent plus de plantes que celles qui sont moins âgées mais il n'est pas clair, selon les études, comment et de combien cette utilisation diffère par tranche d'âge. La race a été rapportée comme prédicteur de l'utilisation des plantes en grossesse. En effet, les femmes de race blanche ont une plus grande probabilité d'utiliser des plantes en grossesse par comparaison à celles appartenant à une autre race (abstract).³⁸ De plus, les femmes qui ont un niveau d'éducation bas (P=0.044), ou celles qui ne sont pas graduées [OR=0.56; 95% CI (0.38-0.82)], ont moins tendance à utiliser des plantes en grossesse que celles qui ont un niveau d'éducation plus élevé.^{36;52} Une étude a démontré que les femmes qui ont accompli neuf ans d'éducation ou moins, ont utilisé moins de plantes médicinales en grossesse que celles qui ont accompli 10 à 13 ans d'éducation [OR=0.69; 95% CI (0.50-0.96)], tandis que celles qui ont accompli 14 à 15 ans d'éducation, en ont utilisé plus [OR=1.59; 95% CI (1.17-2.09)].³⁷ Les femmes dont l'anglais n'est pas la première langue ont 50% moins de chance d'utiliser des plantes

durant la grossesse par comparaison aux femmes anglophones d'origine [OR=0.51; 95% CI (0.31-0.83)].³⁶

Fumer durant la grossesse est aussi un facteur qui protégerait contre l'utilisation des plantes en grossesse [OR=0.41; 95% CI (0.20-0.85)].³⁶ Les femmes qui ont eu plus qu'un enfant sont 44% moins disposées à l'utilisation des plantes durant leur grossesse par comparaison à celles qui en ont eu un [OR=0.56; 95% CI (0.37-0.84)].³⁶

Les femmes qui ont des connaissances plus élevées sur les plantes médicinales par rapport à celles dont le score de connaissances sur le sujet est plus bas, ont une plus grande probabilité d'utiliser des plantes durant leur grossesse [OR=2.2; 95% CI (1.3-3.6)].⁵¹ Parmi les autres facteurs associés à l'utilisation des plantes en grossesse, une utilisation des plantes antérieurement à la période gestationnelle a été fortement associée à leur utilisation durant la grossesse [OR=38.4; 95% CI (5.2-283.3)].^{38;51} De même, un indice de masse corporel (IMC) compris entre 26 et 29.9, ≥ 30 ou ≥ 26 protège contre l'utilisation des plantes en grossesse par rapport à un IMC compris entre 19.8 et 25.9 {[OR=0.64; 95% CI (0.51-0.81)]; [OR=0.66; 95% CI (0.49-0.89)]; [OR=0.64; 95% CI (0.53-0.78)] respectivement}.³⁷

2.3.3 Limites des données de déterminants en grossesse

Les déterminants de l'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse rapportés dans la littérature reposent principalement sur les facteurs sociodémographiques augmentant ou diminuant la chance de recourir aux plantes durant la grossesse tels l'âge,³⁶ la race,³⁸ le niveau d'éducation³⁷ et la langue parlée.³⁶ Cependant, aucune étude ne s'est penchée sur d'autres facteurs pouvant influencer cette utilisation comme les comorbidités accompagnant la grossesse (tels le diabète, l'asthme, la dépression etc.), les complications de grossesse (tels les nausées et vomissements etc.) ou les différentes habitudes de vie (tels la drogue, l'alcool, la caféine et l'exercice physique). En effet, aucune étude n'a jusqu'à présent analysé les déterminants de l'utilisation des plantes en grossesse dans des modèles ajustant en même temps pour les variables sociodémographiques, les habitudes de vie, l'état de santé, l'utilisation de médicaments et l'historique de grossesse. De ce fait, il serait intéressant d'explorer de nouveaux

déterminants permettant d'orienter les programmes de santé publique et de générer des hypothèses concernant l'utilisation des plantes médicinales en grossesse.

2.4 L'état des connaissances sur l'efficacité et l'innocuité des plantes

2.4.1 Généralités

Plusieurs plantes médicinales ont une longue histoire d'utilisation. Cependant, l'efficacité et l'innocuité de la plupart d'entre elles n'ont pas été démontrées par des études répondant aux standards de recherche actuels tels par des essais randomisés contrôlés. Or, une histoire d'utilisation traditionnelle ne devrait pas constituer, en elle seule, une évaluation adéquate de l'efficacité et de l'innocuité.

Les essais randomisés portant sur les plantes médicinales sont peu nombreux et présentent des faiblesses méthodologiques.⁵³ Une étude récente évaluant les essais publiés en anglais et réalisés sur les plantes médicinales selon la liste CONSORT (Consolidating standard of reporting trials),⁵⁴ –liste de recommandations nécessaires pour bien rapporter une étude randomisée– montre que moins que la moitié des informations qui devraient être présentes dans ce type d'essais étudiant l'efficacité et l'innocuité des plantes sont manquantes.⁵⁵ Les auteurs rapportent peu les caractéristiques scientifiques du produit à l'étude,⁵⁶ la façon dont l'intervention a été réalisée (à l'aveugle ou non), ainsi que la méthode de randomisation.^{53;55} En conséquent, la validité interne et externe de la plupart des essais est difficile à évaluer.

Les informations concernant les plantes médicinales sont manquantes sur plusieurs aspects et sujets reliés à leur efficacité et à leur innocuité et les connaissances restent limitées au niveau de plusieurs matières reliées aux plantes tels les constituants actifs responsables de leurs activités biologiques, leurs métabolites, leur pharmacocinétique, leur pharmacologie, leur toxicité, leurs effets indésirables, l'effet de leur utilisation à long terme, leurs interactions avec les médicaments, les aliments et l'alcool, leur utilisation par des populations spécifiques telles les enfants et les malades hépatiques, leurs contre-indications et leurs précautions d'emploi.⁵³

Un problème commun de la recherche scientifique sur l'efficacité et l'innocuité des plantes est la difficulté à généraliser les résultats. Ce problème revient à l'absence de

standardisation de la composition de plusieurs produits qui fait que ces derniers diffèrent d'un fabricant à un autre. En effet, la standardisation consiste, entre autres, à normaliser les procédures du processus de fabrication pour permettre d'obtenir un produit final ayant des standards spécifiques concernant les taux des constituants chimiques que le produit renferme et ceci dans tout lot de produits final.⁵⁷ La standardisation permet donc l'obtention d'extraits de plantes ayant des teneurs spécifiques de constituants à activité thérapeutique reconnue.⁵⁷ Or, une plante contient au moins 50 constituants dont le profile diffère selon la partie de la plante utilisée (racine, feuille, etc.).⁵⁸ De même, la concentration de ces constituants est influencée par différents facteurs géographiques tels le climat et la température, et par des facteurs reliés à la fabrication tels le temps de la récolte, les conditions de stockage et le traitement (extraction, dessiccation etc.).⁵⁹ Ce manque de standardisation mène donc à des variations dans la composition et dans les concentrations des constituants des produits à base de plantes qui, en s'ajoutant aux différences dans les techniques d'extraction et de traitement des plantes utilisés par les différents fabricants, mènent à une variabilité du contenu et de la qualité des produits finaux commercialisés.⁵⁹ Ceci implique que les produits testés dans les recherches cliniques ou observationnelles diffèreraient d'une étude à une autre même si le produit étudié provient d'un même pays. Par exemple, l'analyse de huit produits différents contenant le millepertuis disponibles aux États-Unis a montré que leur contenu variait de 0.01% à 1.89% d'hyperforine et que seulement deux de ces produits contenaient le taux d'hyperforine requis pour des effets antidépresseurs.⁶⁰ La généralisation des résultats de recherche devient encore plus difficile quand le produit est fabriqué dans des pays différents, ou quand la plante a été cultivée dans des pays différents dû aux variations géographiques et environnementales (comme le climat) qui influencent la teneur des plantes en ses différentes substances.

2.4.2 L'efficacité

2.4.2.1 Problèmes et obstacles à l'étude de l'efficacité des plantes

Le manque de standardisation des produits permet difficilement de prouver l'efficacité des plantes. En effet, quand un produit n'est pas standardisé, sa composition varie selon le fabricant. Hors donc, l'évidence sur son efficacité devrait être considérée spécifique au produit étudié, et ne pourrait être extrapolée que pour les préparations faites à partir de la même plante ayant un profil de constituants similaire. La complexité de la composition des plantes et le grand nombre de composants qu'elles pourraient contenir rendent difficile de prouver quels constituants spécifiques sont responsables de leurs différentes activités thérapeutiques. L'hypericine par exemple, a été reconnue comme étant le constituant responsable de l'activité d'antidépresseur du millepertuis et les préparations de la plante ont donc été standardisées selon leur teneur en hypericine.⁶¹ Bien que des nouvelles recherches ont par la suite démontré que c'est l'hyperforine qui est le constituant antidépresseur majeur du millepertuis,⁶² les extraits du millepertuis continuent à être standardisés selon leur teneur en hypericine car l'hyperforine semble être un constituant instable.^{63;64} Outre le millepertuis, plus de 20 ginsenosides ont été isolés du ginseng et sont reconnus comme des constituants actifs responsables de ses différentes actions.⁶⁵ Hors, l'activité, la pharmacologie et les tissus cibles diffèrent d'un ginsenoside à un autre et plusieurs mécanismes d'actions qui leur sont reliés restent inconnus, ce qui rend la pharmacologie de cette plante complexe, sa standardisation difficile, la variabilité de ses constituants large et donc, l'efficacité des différents produits de ginseng commercialisés variable.^{66;67}

2.4.2.2 Efficacité prouvée ou douteuse

L'efficacité des plantes médicinales, tout comme les médicaments pharmacologiques, devrait être démontrée par des études conventionnelles. Plusieurs extraits de plantes spécifiques ont pu ainsi prouver leur efficacité. En effet, certaines plantes médicinales ont été bien étudiées dans des essais cliniques randomisés contrôlés et ont fait sujet de revues de littératures et de méta-analyses concernant leurs indications dans le traitement de conditions cliniques spécifiques. À titre d'exemple, les extraits des feuilles

standardisés du ginkgo dans l'atténuation des symptômes de la déficience cognitive et de la démence,⁶⁸ ou le millepertuis dont l'efficacité dans le traitement aigu de la dépression modérée a été prouvée suite à une récente méta-analyse.⁶⁹ Par contre, les recherches continuent à émerger et de nouveaux résultats mettent en question la validité des recherches précédentes. Pour le ginkgo par exemple, bien que son potentiel thérapeutique avait été prouvé,⁶⁸ une dernière méta-analyse conclut que l'efficacité clinique de la plante reste douteuse vu les limitations méthodologiques et la petite taille des échantillons des études publiées.⁷⁰

Bien que l'efficacité de certaines plantes a été prouvée par des études conventionnelles, l'efficacité d'autres plantes demeure indéterminée. Les essais cliniques randomisés contrôlés ayant étudié l'effet de la grande camomille dans la prévention de la migraine ne sont pas suffisants pour suggérer un effet supérieur ou égal à celui du placebo.⁷¹ Une revue de littérature récemment publiée conclut que la littérature actuelle disponible sur le lin ne permet pas sa recommandation pour aucune condition.⁷²

2.4.3 L'innocuité

2.4.3.1 Problèmes et obstacles à l'étude de l'innocuité des plantes

Les plantes médicinales sont considérées comme étant inoffensives car elles sont d'origine naturelle.⁷³ Leur présence en vente libre suppose aussi leur innocuité et les gens ont plus tendance à les utiliser que les autres produits de comptoir disponibles en vente libre.⁷³ Cependant, les plantes médicinales contiennent des substances bio-actives et à peu près un tiers des médicaments pharmaceutiques dérivent originalement des plantes.¹⁸ Par conséquent, les plantes ne sont pas sans danger potentiel et leur utilisation peut causer, non seulement des effets secondaires communs et mineurs, mais aussi des effets secondaires sérieux et imprévisibles.⁷⁴

Certains problèmes et obstacles limitant l'établissement de conclusions concernant l'efficacité des plantes limitent aussi les conclusions concernant leur innocuité tels le manque de standardisation qui oblige de restreindre les conclusions d'innocuité à des produits spécifiques, ayant une composition et des concentrations déterminées des

constituants qui s'y trouvent. De même, la complexité de la composition des plantes et les limites de la recherche pharmacologique et toxicologique sur les constituants responsables de leurs activités pharmacologiques rendent difficile leur isolement, la compréhension de leurs interactions et la vérification de leur innocuité. La réalisation d'essais cliniques randomisés pourrait toutefois permettre de retirer des conclusions quant à l'innocuité globale des différentes plantes.

La recherche sur l'innocuité des plantes étant ainsi réduite, la première source rapportant les effets secondaires reliés à l'utilisation des plantes reste les rapports de cas individuels où l'implication de la plante médicinale dans la chaîne de causalité demeure difficile à prouver. Cependant, une sous-estimation de ces effets pourrait découler du fait que, suite à la croyance en la sécurité des plantes, les consommateurs pourraient ne pas associer l'effet secondaire ressenti à l'utilisation de la plante elle-même. En outre, les utilisateurs des plantes médicinales semblent être plus réticents à rapporter les effets secondaires liés à cette utilisation à leur médecin ou à leur pharmacien.⁷⁵

Un autre problème qui remet en question l'innocuité des plantes est le manque de réglementation qui rendrait possible la commercialisation de produits dont la qualité est peu fiable. Des effets indésirables pourraient donc découler d'une contamination des plantes durant le processus de fabrication ou de stockage.⁷⁶ La toxicité ne serait plus liée dans ce cas à la plante elle-même mais son utilisation ne pourrait plus être considérée sans danger et la plante ne pourrait plus être vue comme inoffensive.

Les interactions des plantes avec les médicaments conventionnels sont aussi une des raisons qui complique la démonstration de l'innocuité des plantes, surtout que les recherches sur le sujet de ces interactions restent très limitées.

2.4.3.2 Toxicité directe reliée aux plantes

Plusieurs plantes sont associées à une toxicité directe reliée à leur utilisation. Le mécanisme de cette toxicité et les constituants impliqués ne sont pas toujours identifiés. Kava, par exemple, a été associée, en 2001, à plus de 30 cas d'hépatotoxicité, ce qui a impliqué son retraitement du marché dans certains pays comme l'Allemagne et le Canada, bien qu'elle continue à être vendue dans les centres diététiques aux États-Unis.⁷⁷ La dose et la durée d'exposition nécessaires pour provoquer une hépatotoxicité

n'ont pas été clairement rapportées.⁷⁷ De même, les mécanismes d'action qui y sont responsables, ne sont pas encore élucidés et demeurent des hypothèses et non des conclusions.⁷⁷ La toxicité pourrait, comme les auteurs l'indiquent, être due à une interaction médicamenteuse.⁷⁷ Une revue de littérature sur les rapports de cas incluant l'utilisation des produits contenant l'éphédra (plante utilisée pour la perte du poids, le traitement de l'asthme, ou comme décongestionnant, diurétique ou pour ses propriétés énergisantes),⁷⁸ rapporte que 31% de 140 cas impliquant des symptômes cardiovasculaires (hypertension, palpitations cardiaques, tachycardie, arythmie, infarctus du myocarde, arrêt cardiaque) et nerveux (accident vasculaire cérébral, épilepsie) soumis à la FDA (Food and Drug Administration) entre le premier janvier 1997 et le 31 Mars 1999 sont définitivement ou probablement reliés à l'éphédra.⁷⁹ Dix de ces cas ont aboutit à la mort et 13 à une infirmité permanente.⁷⁹ Encore là, les alcaloïdes de l'éphédra peuvent ne pas être, à eux seuls, impliqués dans le mécanisme d'action toxicologique et le risque des effets cardiaques et nerveux pourrait être augmenté suite à une combinaison de l'éphédra avec la caféine provenant de la diète.⁷⁹ Même quand la toxicité d'une plante est démontrée, elle peut différer d'un produit à un autre selon la quantité des produits qui la renferment. L'examen de trois préparations commerciales d'extraits de chardon-marie, a montré qu'une parmi elles contenait une concentration de silibinine (flavonolignan majeur du chardon-marie) deux fois plus élevée que les autres, ce qui pourrait être accompagné d'une incidence plus élevée d'effets secondaires.⁸⁰

De plus, même quand les causes de la toxicité des plantes sont connues, il existe une variabilité intrinsèque qui pourrait affecter le risque et la sévérité des effets indésirables reliés à l'utilisation des plantes tels l'âge du consommateur et sa génétique. Des facteurs extrinsèques entrent aussi en jeu tels la nutrition et l'état de santé du consommateur, l'utilisation concomitante des médicaments ainsi que la dose et la durée d'exposition aux plantes.⁸¹ Ainsi, une plante, inoffensive quand elle est utilisée dans les conditions normales, peut perdre son caractère inoffensif sous certaines conditions spécifiques comme en conduisant, ou chez un patient subissant une chirurgie.⁸¹

2.4.3.3 Toxicité reliée à la contamination et au frelatage des plantes

Une toxicité peut suivre l'utilisation des plantes sans que les constituants actifs de la plante, ou autrement dit, la plante elle-même, ne soit directement impliquée. En effet, la toxicité peut être reliée à la contamination des plantes, accidentellement ou intentionnellement, par des métaux lourds, des toxines, des herbicides, ou par le frelatage par des hormones, des extraits glandulaires et même par des médicaments.⁸²⁻⁸⁴

Une étude examinant le contenu de 260 produits asiatiques brevetés, a trouvé que 25% contenait des taux élevés de métaux lourds comme le plomb, le mercure ou l'arsenic, alors que 7% contenait des produits pharmaceutiques non déclarés, intentionnellement et illégalement ajoutés en but d'obtenir des effets désirés.⁸⁵ Une analyse de 21 échantillons différents de ginseng, a permis de détecter des taux élevés de Cadmium et de Nickel dans cinq de ces échantillons.⁸⁶ Une contamination par un champignon (*Aspergillus flavus*) produisant des aflatoxines a été détectée dans 18% des échantillons de plantes médicinales et 9% des échantillons de tisanes, recueillies en Croatie.⁸⁷

La présence des constituants pharmaceutiques peut aussi causer une toxicité suite à l'utilisation des plantes. Cette contamination peut occasionnellement impliquer des produits originaires d'Amérique du Nord,⁸⁸ de l'Europe occidentale,⁸⁹ de l'Afrique,⁹⁰ ou de l'Inde⁹¹ alors que la présence est plus régulière dans les médecines traditionnelles provenant de l'Extrême-Orient.^{85,92} Actuellement, les principes actifs pharmaceutiques sont plutôt remplacés par leurs dérivés ou analogues chimiques, probablement pour rendre leur détection plus difficile ou pour éviter des restrictions réglementaires s'appliquant au constituant d'origine. À titre d'exemple, le sildenafil (Viagra®) ou un de ses analogues pharmacologiques, le tadalafil, ont été détectés à des dosages thérapeutiques dans plusieurs plantes médicinales indiquées pour le traitement du dysfonctionnement érectile.⁹³ Un avertissement récent a été divulgué par Santé Canada déconseillant l'utilisation de Vigoureux, un produit naturel non homologué, indiqué dans le traitement de la dysfonction érectile, car il s'est avéré contenir le médicament d'ordonnance, sildenafil.⁹⁴ La fenfluramine, un médicament anorexigène retiré du marché en 1997 suite à son association à des anomalies à l'électrocardiogramme, des maladies cardiaques valvulaires et des hypertensions pulmonaires primaires,⁹⁵ a été

retrouvé, en 2002, dans un produit à base de plantes importé de la Chine et indiqué dans le traitement de l'obésité. La *N*-nitrosfenfluramine, analogue carcinogène et hépatotoxique de la fenflumarine, a été notamment retrouvée dans des préparations de plantes vendues au Japon, au Singapour, en Chine, à Hong-Kong et en Corée.^{96,97} Même si principalement ces contaminations concernent surtout les pays de l'Extrême-Orient, ces produits contaminés peuvent être importés dans d'autres pays ou achetés via l'Internet.

2.4.3.4 Toxicité reliée aux interactions des plantes avec les médicaments

Les plantes médicinales et leurs extraits sont des mélanges de constituants pharmacologiques complexes, ce qui les rend vulnérables à des interactions cliniquement significatives quand elles sont utilisées d'une façon concomitante avec les médicaments. Le risque des interactions entre les plantes médicinales et les médicaments conventionnels est bien reconnu. La majorité des interactions sont identifiées par des rapports de cas ce qui rend difficile de conclure définitivement si c'est la combinaison plante-médicament qui cause l'effet ou si d'autres facteurs de cause entrent en jeu. De ce fait, beaucoup d'interactions restent théoriques vu que les études qui se sont penchées sur le sujet d'interactions spécifiques sont rares. Le sujet des interactions plante-médicament reste donc mal identifié.

Les interactions plante-médicament peuvent être pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques. Autrement dit, elles peuvent parvenir à n'importe quel stade du devenir du médicament dans l'organisme, depuis sa résorption jusqu'à son élimination.

2.4.3.4.1 Interactions pharmacodynamiques

Les interactions pharmacodynamiques sont des interactions qui altèrent les effets du médicament sur l'organisme.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Elles peuvent donc, dans le cas d'une interaction plante-médicament, modifier la façon dont le médicament ou la plante agirait sur un organe ou un tissu cible.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Dans le cadre de ces interactions, les effets du médicament et de la plante s'additionnent (effet additif ou synergique) ou s'antagonisent (effet antagoniste).⁹⁸⁻¹⁰⁰

- Effets additif ou synergique: dans ce cas, les effets du médicament et de la plante s'ajoutent, ce qui peut causer un surdosage et induire, soit la potentialisation de l'effet thérapeutique désiré, soit la potentialisation de l'effet secondaire non désiré, provoquant ainsi une toxicité.⁹⁸⁻¹⁰⁰ L'effet de l'ail par exemple peut s'additionner à l'effet des anti-hyperglycémiantes quand il est pris concomitamment avec eux et, provoquer ainsi, une diminution du taux du glucose sanguin.¹⁵
- Effet antagoniste: dans ce cas, l'effet pharmacologique est diminué voire annulé suite à la combinaison des traitements, ce qui peut mener à un sous dosage et induire une diminution de l'efficacité, ou même causer l'annulation totale de l'effet thérapeutique et donc réduire l'efficacité à zéro et induire un échec thérapeutique.⁹⁸⁻¹⁰⁰ La glucosamine par exemple, si elle est utilisée en même temps qu'un antidiabétique, pourrait augmenter le taux du glucose sanguin et antagoniser ainsi l'effet du médicament qui est l'abaissement de la glycémie.¹⁵

2.4.3.4.2 Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont des interactions qui concernent les effets de l'organisme sur le médicament.¹⁰¹ Elles peuvent se manifester à toutes les étapes par lesquelles passe un médicament une fois avalé [absorption, distribution, métabolisme et excrétion, (figure 5)].¹⁰¹ Contrairement aux interactions pharmacodynamiques, les interactions pharmacocinétiques induisent une modification des concentrations du médicament, sont plus courantes et, plus facilement détectables.¹⁰⁰ Les interactions pharmacocinétiques entre les PSN et les médicaments prennent surtout lieu au niveau de l'absorption et du métabolisme.¹⁵

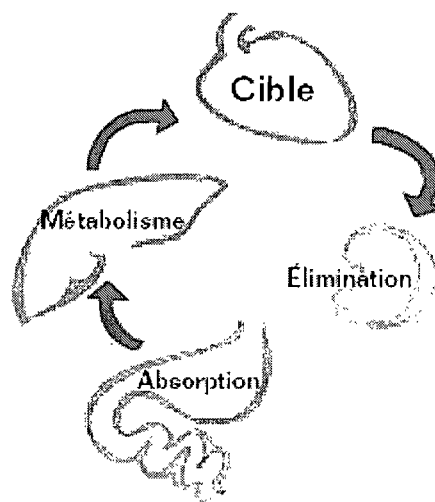


Figure 5. Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament oral.

Tiré de l'article 'Interactions médicamenteuses en oncologie' ¹⁰² avec la permission des éditeurs.

▪ **Absorption** : elle représente la phase où le principe actif administré passe dans la circulation sanguine à partir de son lieu d'administration. ¹⁰³ L'utilisation des plantes d'une façon concomitante aux médicaments prescrits, peut provoquer des modifications au niveau de l'absorption des différents constituants de la plante et/ou du médicament. Ces modifications peuvent être dues à un changement du PH (Potentiel Hydrogène indicateur d'acidité) gastrique ou intestinal duquel dépend l'absorption, à la formation de complexes insolubles empêchant le passage au niveau du sang à travers la muqueuse gastrique, au changement de la vitesse d'absorption suite à une modification de la vidange gastrique ou de la motilité gastro-intestinale, à la destruction de la flore intestinale, ou encore au changement de la biodisponibilité du médicament suite à l'inhibition ou à l'induction des CYP450 (enzymes responsables du métabolisme d'un grand nombre de médicaments)⁹⁹ et de la PgP (glycoprotéine de la paroi intestinale et transporteur important au niveau de l'intestin, ayant notamment un rôle important dans le métabolisme des médicaments).^{99;100} Tous ces facteurs peuvent modifier l'absorption des principes actifs et mener ainsi à un changement de leurs concentrations. Plusieurs exemples d'interactions ont lieu au niveau de l'absorption. Les tannins contenus dans la camomille par exemple, peuvent provoquer la

formation de complexe avec le fer et induire une diminution de son absorption.¹⁵ Le millepertuis est capable de diminuer les concentrations plasmatiques de la digoxine quand il est utilisé simultanément avec le médicament, et ceci par induction de la Pgp.¹⁵

- Distribution : c'est l'étape durant laquelle le médicament, absorbé et retrouvé dans le sang, va se répartir dans l'organisme.¹⁰³ La distribution d'un principe actif peut changer suite au déplacement de sa liaison aux protéines plasmatiques par une autre molécule.¹⁰⁰ Aucune interaction plante-médicament ayant lieu au niveau de ce stade ne s'est encore avérée cliniquement significative.¹⁵

- Métabolisme : c'est l'étape durant laquelle le médicament subit une biotransformation avant d'être éliminé.¹⁰³ C'est grâce à des processus enzymatiques que cette biotransformation a lieu.¹⁰⁴ Les enzymes du CYP450 sont des enzymes responsables de la métabolisation de la majorité des médicaments.¹⁰⁴ Elles catalysent les réactions qui mènent à la formation, à partir d'une 'molécule-mère', de métabolites cliniquement, actifs, non actifs ou parfois même toxiques.¹⁰⁵ C'est surtout durant cette phase et particulièrement au niveau des CYP hépatiques que les interactions plante-médicament ont lieu.¹⁰⁰ Deux types de substances peuvent modifier le métabolisme des médicaments : c'est les inducteurs et les inhibiteurs du CYP.¹⁰⁰

→ Les inducteurs enzymatiques sont des substrats capables d'induire la synthèse de CYP augmentant ainsi leur disponibilité et leur activité enzymatique.¹⁰⁵ La métabolisation du médicament en question est dans ce cas augmentée et sa concentration plasmatique active est diminuée (figure 6).¹⁰⁰ Quand le métabolite résultant de cette transformation est inactif, le temps de demi-vie du médicament est réduit et par la suite la durée de l'effet thérapeutique est diminuée.¹⁰⁵ Au contraire, la durée de l'effet thérapeutique est augmentée si le métabolite formé est actif. Si c'est la formation de métabolites toxiques qui est augmentée, des effets indésirables sérieux peuvent se manifester.¹⁰⁵ Plusieurs médicaments et certaines plantes sont reconnus pour être des inducteurs (comme le millepertuis et les antiépileptiques) ou

des inhibiteurs enzymatiques (comme le jus de pamplemousse et les antifongiques azolés).^{99;105} Ainsi, le millepertuis, utilisé simultanément à certains antidépresseurs ou à la caféine, réduit les concentrations plasmatiques des médicaments suite à l'induction de certaines enzymes de la famille des CYP.¹⁵

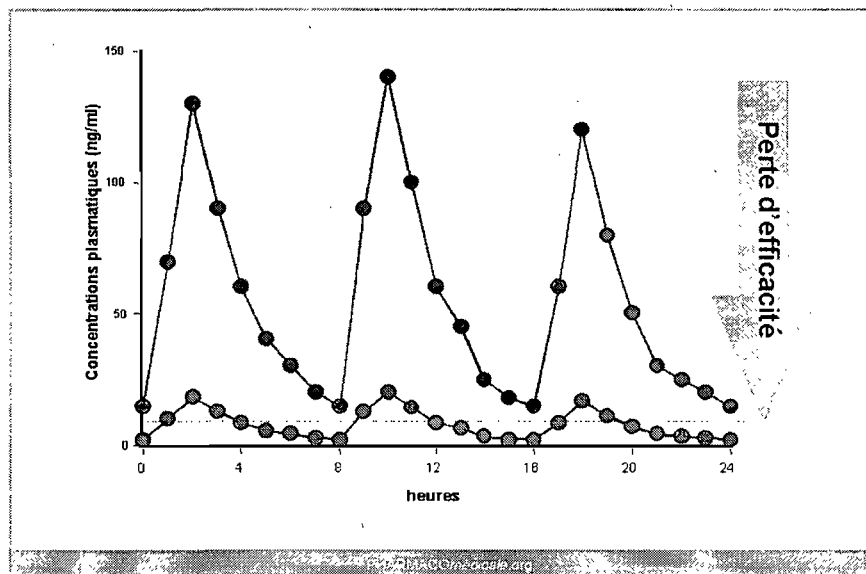


Figure 6. Induction enzymatique: conséquences pharmacocinétiques.

Tiré du site de pharmacologie médicale en ligne (http://www.pharmacomedicale.org/home_1.html) avec la permission des éditeurs

→ Les inhibiteurs enzymatiques sont des substrats capables de supprimer la synthèse de CYP diminuant ainsi leur disponibilité et leur activité enzymatique.¹⁰⁰ La métabolisation du médicament en question est dans ce cas réduite et sa concentration plasmatique active augmentée ce qui induit un risque de toxicité (figure 7).¹⁰⁰ Quand c'est la formation d'un métabolite inactif qui est ralentie, un risque de toxicité est présent.¹⁰⁵ Si c'est la formation d'un métabolite actif qui est en cause, il y a diminution de l'effet thérapeutique.¹⁰⁵ L'échinacée par exemple, la camomille ou l'hydraste du Canada, sont capables d'inhiber une isoenzyme de la famille des CYP impliquant ainsi l'augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments, tels les inhibiteurs des canaux calciques ou les inhibiteurs de la protéase, induisant par conséquent une augmentation de l'effet de ces médicaments.¹⁵

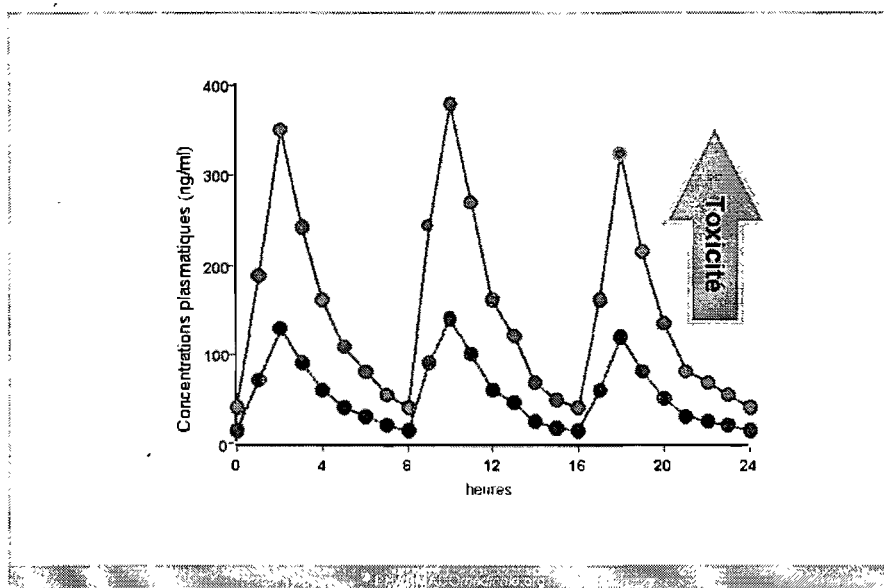


Figure 7. Inhibition enzymatique.

Tiré du site de pharmacologie médicale en ligne (http://www.pharmacomedicale.org/home_1.html) avec la permission des éditeurs.

Comme certaines plantes médicinales sont des inducteurs enzymatiques et d'autres des inhibiteurs enzymatiques, elles peuvent, quand elles sont utilisées avec des médicaments, agir sur le métabolisme de ces derniers et aboutir à des concentrations plasmatiques réduites du médicament ou à une accumulation de ce dernier dans l'organisme. Les interactions médicamenteuses impliquant un changement de concentration, de la plante ou du médicament, suite à une action au niveau du métabolisme hépatique, ne sont pas toujours généralisables vu qu'il existe une variabilité génétique entre les individus, ce qui implique que certaines personnes sont plus vulnérables que d'autres aux variations enzymatiques par exemple.¹⁰⁶ De même, les pathologies, surtout rénales et hépatiques, affectent la pharmacocinétique des médicaments.¹⁰⁶ L'âge aussi est un facteur important. En effet, les petits et les personnes âgées sont plus à risque d'interactions que les adultes.¹⁰⁶

▪ **Excrétion :** c'est la phase durant laquelle le médicament est éliminé de l'organisme.¹⁰³ L'excrétion peut être modifiée par variation du PH urinaire quand l'élimination du médicament se fait par voie rénale, ou par la variation du flux et du débit sanguin quand l'excrétion est rénale ou hépatique.¹⁰⁰ Aucune interaction

plante-médicament cliniquement significative ne s'est encore remarquée au niveau de l'excrétion.¹⁵

2.4.4 Innocuité en grossesse

Les informations disponibles dans la littérature concernant les effets négatifs associés à l'utilisation des plantes durant la période gestationnelle, sont encore plus manquantes que leur innocuité dans la population générale. En effet, en plus des problèmes et des obstacles rendant la recherche sur les plantes difficile, et des problèmes de toxicité des plantes, les essais cliniques sur la femme enceinte sont généralement non autorisés¹⁰⁷ et la recherche chez la femme enceinte pose plusieurs problèmes éthiques.¹⁰⁸ Donc, les informations disponibles dans la littérature concernant les effets nuisibles que les plantes pourraient avoir suite à leur utilisation durant la grossesse, sont insuffisantes pour conclure sur leur innocuité ou, pour permettre d'établir leur ratio risque/bénéfice.¹⁰⁹ Même quand les informations sont disponibles, elles sont le plus souvent contradictoires quant à leurs effets sur la femme et son fœtus. Les contre-indications ou les précautions d'emploi reliées à l'utilisation des plantes se basent donc généralement, soit sur des études animales ou des études *in vitro*, soit sur l'utilisation traditionnelle d'une plante donnée pour une indication donnée, soit sur une utilisation à long terme sans, ou avec, des effets secondaires recueillis suite à des rapports de cas. Ainsi, une plante traditionnellement utilisée comme emménagogue ou indiquée pour l'induction de l'avortement, est contre-indiquée en grossesse. Il est donc possible, dans ce cas, de perdre la chance de profiter d'une plante à grande efficacité thérapeutique à cause d'un effet non scientifiquement prouvé. De même, un avertissement contre l'utilisation d'une plante en grossesse peut avoir lieu si cette dernière a été démontrée, par des études animales ou *in vitro*, comme tératogène. Cependant, il est courant de trouver des études animales testant l'innocuité d'une plante donnée rapportant des résultats contradictoires. À titre d'exemple, le gingembre, démontré à l'origine d'une perte précoce d'embryons chez des rattes exposées durant leur gestation,¹¹⁰ n'est pas tératogène chez une souche de rats différente.¹¹¹

Une autre raison qui permet de considérer une plante inoffensive est son utilisation prolongée non accompagnée d'un rapport de toxicité ou d'effet secondaire. Or, à titre d'exemple démontrant qu'une utilisation prolongée n'implique pas nécessairement que la plante est inoffensive, c'est les cas d'hépatotoxicité causés par l'utilisation de kava qui ont été récemment recensés.⁷⁷ De plus, les gens associent rarement l'utilisation de plantes à un effet secondaire, ce qui emmène à un 'sous-rapport' d'une toxicité donnée et, une sur-estimation de l'innocuité.

Contrairement à l'utilisation des médicaments conventionnels en grossesse qui restent contre-indiqués jusqu'à ce que leur innocuité soit démontrée, l'utilisation des plantes médicinales ne devrait pas être découragée par les professionnels de la santé et les autorités avant l'identification d'effets secondaires liés à cette utilisation en grossesse.¹¹² Ceci découle du fait que la médecine traditionnelle est une thérapie essentielle et une culture importante même dans la société Nord-américaine rendue multiethnique.¹¹² Or, bien que la femme soit rendue consciente que l'utilisation des médicaments conventionnels peut négativement affecter le fœtus et provoquer, entre autres, une tératogénicité, elle n'est toujours pas consciente que les plantes médicinales contiennent des constituants chimiques similaires aux médicaments et qu'elles peuvent, elles aussi, affecter négativement son fœtus.¹¹² Ceci laisse penser que l'utilisation des plantes durant la gestation pourrait influencer les issues de grossesse vu que, parallèlement à l'augmentation mondiale d'utilisation des plantes médicinales, on assiste à une augmentation des taux de statistiques périnatales. À titre d'exemple, la prématurité est en hausse dans certains pays industrialisés.⁹ Notamment au Québec, la proportion de naissances prématurées passe de 5.6 pour 100 naissances vivantes en 1981 à 7.8 pour 100 naissances vivantes en 2003.¹¹³ La prématurité est un problème de périnatalité important causant 60% à 80% de la mortalité périnatale au Canada chez les enfants ne présentant pas une anomalie congénitale.⁹ Parallèlement, il est reconnu que certaines plantes ont été traditionnellement utilisées pour stimuler les contractions de l'utérus et provoquer l'accouchement comme l'orme rouge¹¹⁴ ou la menthe pouliot.¹¹⁵ En plus, les issues négatives de grossesse existent bien avant l'utilisation des produits chimiques par l'homme, ceci permet de poser l'hypothèse que les produits naturels, notamment les plantes, pourraient avoir un rôle dans leur étiologie, surtout que, jusqu'à

aujourd'hui, toutes les causes reliées à leur survenue ne sont pas connues ou peu comprises, comme dans le cas de la prématurité.¹¹⁶

Différentes sources ont publié des listes, regroupant, toujours d'une façon non exhaustive, les plantes médicinales dont l'utilisation est à éviter durant la grossesse. Le tableau retiré du site web des diététistes du Canada et reproduit ci-dessous, constitue une référence récente (2007) des plantes à éviter durant la grossesse et, la raison pour laquelle elles devraient l'être. Les causes reliées au risque de prématurité, la plupart du temps à cause d'une utilisation traditionnelle, sont surlignées :

Tableau II. Plantes à utiliser avec prudence durant la grossesse et l'allaitement.

Titre traduit: 'Herbs to use with caution during pregnancy and lactation'. Tiré du site des diététiciens du Canada (2008): <http://www.dieteticsatwork.com/PEN/index.asp?msg> avec la permission des éditeurs.

Natural Health Product	Concerns During Pregnancy/Lactation	Comments
ALFALFA <i>Medicago sativa</i> L., Fabaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • phytoestrogenic properties suggest caution in pregnancy and lactation 	<ul style="list-style-type: none"> • dietary use should not pose a risk
ALOE VERA gel <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f., Aloeaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • conflicting evidence of anti-implantation, abortifacient (link to glossary) and estrogenic effects in animal studies. • Aloes form is contraindicated in pregnancy and lactation 	<ul style="list-style-type: none"> • topical use of aloe vera gel is not expected to pose a risk
BLACK COHOSH <i>Cimicifuga racemosa</i> L.) Nutt., Ranunculaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • caution in pregnancy and lactation because estrogen receptor binding has been reported; but later evidence refutes an estrogenic mechanism of action (for more information see www.naturalstandard.com) 	<ul style="list-style-type: none"> • has been reportedly used to aid delivery
BURDOCK <i>Arctium lappa</i> L., Asteraceae)	<ul style="list-style-type: none"> • caution in pregnancy as uterostimulant action has been noted in vitro • use in lactation is not advised because some constituents have been reported to be secreted in breast milk 	

Natural Health Product	Concerns During Pregnancy/Lactation	Comments
CALENDULA <i>Calendula officinalis</i> L., Asteraceae)	<ul style="list-style-type: none"> estrogenic activity has been reported so caution is recommended during pregnancy and lactation 	<ul style="list-style-type: none"> traditionally considered an <u>emmenagogue</u> (link to glossary) (to promote menstruation) products made from calendula have been used externally to aid in postpartum wound healing
CHAMOMILE, GERMAN <i>(Matricaria recutita</i> L., Asteraceae)	<ul style="list-style-type: none"> caution advised with high doses; however, it is not currently contra-indicated in pregnancy or lactation traditionally used as an abortifacient resorption of fetuses and reduction in birth weight as been noted with high doses in animal studies 	<ul style="list-style-type: none"> traditionally used as an emmenagogue (to promote menstruation)
CHASTE TREE (<i>Vitex agnus-castus</i> L., Verbenaceae)	<ul style="list-style-type: none"> given this herb's estrogenic properties it should be used with caution during pregnancy the use of an herbal product containing chaste tree was associated with multiple follicular development in a patients undergoing unstimulated in vitro fertilization 	<ul style="list-style-type: none"> emmenagogue properties have been reported stimulation of lactation without changes to the composition of breast milk has been reported

Natural Health Product	Concerns During Pregnancy/Lactation	Comments
DONG QUAI (<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, Apiaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • use with caution during pregnancy especially during the first trimester or in women with a history of spontaneous abortions • traditionally considered an abortifacient • dong quai has been shown to influence uterine muscle in vitro 	<ul style="list-style-type: none"> • widely used for obstetrical disorders including as a tonic to aid recovery postpartum and to treat gestational hypertension • traditionally considered an emmenagogue
EPHEDRA or MA HUANG (<i>Ephedra sinica</i> Stapf., Ephedraceae)	<ul style="list-style-type: none"> • not recommended for use during pregnancy • ephedrine has uterostimulant properties • safety during lactation has not been established 	
EVENING PRIMROSE (<i>Oenothera biennis</i> L., Onagraceae)	<ul style="list-style-type: none"> • caution is advised during lactation because milk composition may be altered 	<ul style="list-style-type: none"> • less than 4 g daily is thought to be safe
FEVERFEW (<i>Tanacetum parthenium</i> (L.) Schultz-Bip., Asteraceae)	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an abortifacient • not recommended for use during pregnancy or lactation 	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an emmenagogue
GINGER (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe, Zingiberaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • doses greater than 1 g daily should be used with caution 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 g daily or less is considered safe during pregnancy and several studies suggest may be effective in the management of nausea/vomiting associated with pregnancy

Natural Health Product	Concerns During Pregnancy/Lactation	Comments
GOLDENSEAL (<i>Hydrastis Canadensis</i> L., Ranunculaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • contraindicated in pregnancy • uterine stimulant effects have been reported • safety during lactation has not been established 	
HOPS (<i>Humulus lupulus</i> L., Cannabaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • may have estrogenic effects • antispasmodic uterine activity reported in vitro • should be used with caution in pregnancy and lactation 	
JUNIPER (<i>Juniperus communis</i> L., Cupressaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an abortifacient • not recommended for use during pregnancy • proposed uterostimulant, anti-implantation and antifertility properties • safety during lactation has not been established 	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an emmenagogue
LICORICE (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Fabaceae)	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an abortifacient • expert opinion suggest may exacerbate gestational hypertension • not recommended for use during pregnancy • safety during lactation has not been established 	<ul style="list-style-type: none"> • traditionally considered an emmenagogue
PASSIONFLOWER (<i>Passiflora incarnate</i> L., Passifloraceae)	<ul style="list-style-type: none"> • not recommended for use during pregnancy • uterine stimulant activity has been reported in animal studies • safety during lactation has not been established 	
ST. JOHN'S WORT (<i>Hypericum perforatum</i> L., Clusiaceae)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ • caution advised during pregnancy and lactation due to lack of information 	

2.4.5 Conclusion

En conclusion, la plupart des indications préventives et curatives, liées à une utilisation efficace et sécuritaire des plantes médicinales, n'est pas prouvée.¹¹⁷ Le manque d'évidence scientifique n'implique pas nécessairement que ces plantes manquent d'efficacité ou d'innocuité, mais que des recherches cliniques rigoureuses n'ont pas encore été réalisées et qu'une bonne surveillance de l'utilisation de ces plantes devrait être mise en place. Ainsi, la comparaison du ratio risque/bénéfice de l'utilisation de certaines plantes par comparaison aux médicaments conventionnels pourrait être établie, et nous pourrions ainsi bénéficier des vertus thérapeutiques des plantes tout en étant sûr de leur inoffensivité. Bien que la recherche sur le sujet de la thérapie alternative, incluant les plantes médicinales, connaît un essor depuis 1980,¹¹⁸ la qualité des études devrait s'améliorer, et de nouveaux articles devraient mettre le point sur la façon d'améliorer les recherches cliniques, la surveillance d'utilisation et la réglementation, portant sur la phytothérapie.¹¹⁹

2.5 Réglementation sur les produits de santé naturels

La réglementation sur les PSN, entre autres les plantes médicinales, est un phénomène croissant. Plusieurs pays, comme le Canada, ont récemment débuté une stratégie pour réglementer les PSN.

2.5.1 Réglementation Canadienne

La réglementation régissant les PSN retrouvés sur le marché Canadien est divisée en deux grandes phases : la période avant l'année 2004, et la période commençant le 1^{er} Janvier 2004 :¹²⁰

2.5.1.1 Règles établies avant l'année 2004

Avant l'année 2004, les PSN étaient régulés comme aliments ou médicaments par la 'Food and Drugs Act'. La plupart des plantes médicinales tombaient dans la case des aliments. Les produits n'avaient donc besoin d'aucune homologation avant leur mise sur le marché et aucune information ne devait obligatoirement figurer sur leur étiquette. Ceci a fait élever des inquiétudes quant à l'efficacité, l'innocuité et le caractère adéquat de l'information livrée aux consommateurs.¹²⁰

C'est donc en 1997, et après l'élévation de l'inquiétude des Canadiens quant à la réglementation et à l'accessibilité des plantes médicinales, que Santé Canada a constitué un groupe connu sous le 'Groupe consultatif des PSN' dont le rôle était de suggérer au ministère de la santé un profil de réglementation pour les PSN.¹²¹ Suite à plusieurs réunions et consultations à l'intérieur et à l'extérieur du pays, le groupe consultatif des PSN a présenté au comité permanent de la Santé de la Chambre des Communes, un an suivant sa nomination, un rapport contenant plus de cinquante recommandations concernant la réglementation des PSN. Toutes les recommandations présentées ont été acceptées et ont amené le comité de la santé à communiquer, en Mars 1999, la création du bureau de PSN qui devint par la suite la direction des produits de santé naturels (DPSN).¹²¹ Le mandat de la DPSN fut d'assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des PSN avant leur mise en vente, sans pour autant limiter l'accès des Canadiens aux PSN.¹²² La DPSN mène partout dans le pays des consultations ouvertes auprès des industries, des universités, des professionnels de la santé et des consommateurs, aboutissant à la modification de son cadre réglementaire suivant les commentaires recueillis. Elle a travaillé à trouver une façon pour mettre en œuvre les recommandations et a émis, un rapport final sur le règlement des PSN qui est entré en vigueur le 1^{er} Janvier 2004.¹²¹

2.5.1.2 Règles mises en vigueur après l'année 2004

Selon la nouvelle réglementation, tout PSN, incluant les plantes médicinales, utilisé pour des fins de prévention, de diagnostic ou de traitement d'une maladie ou d'une condition donnée, de rétablissement ou de correction d'une fonction donnée, ou pour

des fins de maintien ou de promotion de la santé, sont dorénavant classifiés comme des médicaments et non plus comme des aliments.¹²⁰ Cependant, les règlements qui régissent leur mise sur le marché sont différents de ceux des médicaments, et dépendent du degré de risque relié au produit considéré. Plus le produit présente un risque élevé pour la santé -que ça soit par sa culture, sa récolte, sa fabrication, ou ses usages-, plus son contrôle réglementaire est sévère.¹²³

Le cadre réglementaire des PSN est rentré en vigueur au le début de l'année 2004. Il se divise en deux grandes périodes : la période transitoire s'étalant de 2004 à 2006, et la deuxième période allant de 2006 à 2010.¹²¹

La réglementation des PSN se base sur quatre composantes majeures que tout produit doit respecter pour pouvoir être vendu sur le marché Canadien :¹²⁰

- La délivrance d'une licence de mise sur le marché.
- La délivrance d'une licence d'exploitation.
- Les dispositions relatives à l'étiquetage.
- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- La signalisation des réactions indésirables.
-

2.5.1.2.1 Licence de mise sur le marché

Pour pouvoir être vendu sur le marché Canadien, tout PSN doit posséder une licence de mise sur le marché.¹²⁴ Cette licence permet l'évaluation et la gestion des risques et des bénéfices liés à l'utilisation d'un produit donné.¹²⁵ Dans le but d'obtenir cette licence, plusieurs documents doivent être fournis à la DPSN comme la monographie du produit, la liste des ingrédients médicaux et non médicaux qui s'y trouvent, les indications pour lesquelles il sera utilisé, son activité, son origine ainsi que les preuves de son innocuité.^{121;125} La DPSN examine les documents relatifs au produit, et fournit un numéro de licence autorisant ainsi la mise sur le marché du produit en question. Ce numéro prouve au consommateur que le produit a été approuvé par Santé Canada et que c'est un produit efficace et inoffensif s'il est utilisé selon les recommandations fournies.¹²⁴ À partir du 1^{er} Janvier 2010, tous les PSN seront homologués et détiendront donc un numéro de licence relatif à leur mise sur le marché.¹²¹

Pour obtenir une licence de mise sur le marché, des preuves d'efficacité et d'innocuité doivent être présentées par le demandeur de la licence. Toute déclaration scientifique et clinique constitue une preuve d'innocuité pour le produit.¹²⁶ Cependant, d'autres preuves sont acceptées pour l'évaluation de l'innocuité des produits telles des monographies déjà publiées, des informations disponibles dans des pharmacopées, des références traditionnelles, ainsi que des rapports donnés par des experts et des opinions et des déductions proposées par des organismes gouvernementaux connus.¹²⁶ Les mêmes sources sont applicables pour permettre d'évaluer l'efficacité du produit et de s'assurer ainsi qu'il peut bien être recommandé pour les allégations supposées par le demandeur de licence.¹²⁶ Les preuves d'innocuité et d'efficacité ne demeurent plus nécessaires seulement si le produit, pour lequel la licence est demandée, a été utilisé pendant plus que 50 ans dans le cadre de la médecine traditionnelle sur le territoire Canadien.¹²⁶

2.5.1.2.2 Licence d'exploitation

Tout fabricant, emballleur, étiqueteur et importateur de PSN, devrait détenir une licence d'exploitation appelée aussi une licence de site.¹²⁴ Pour l'obtention de cette licence, les sites doivent prouver qu'ils respectent les obligations associées aux BPF.¹²⁴ Ils doivent notamment établir des méthodes reliées à la manipulation, le stockage, la distribution et le retrait du marché des produits.¹²¹ La première licence d'exploitation obtenue doit se renouveler une année après son obtention, faute de quoi, elle s'expire. Le renouvellement peut être délivré pour plus d'un an selon le cas.¹²⁵ Comme la période transitoire allant de 2004 à 2006 était prévue pour la distribution de cette licence, tous les agents impliqués dans le processus de fabrication et d'importation des PSN devraient être détenteurs actuels d'une licence d'exploitation.

2.5.1.2.3 Dispositions relatives à l'étiquetage

Sur l'étiquette de tout PSN destiné à être vendu, doivent figurer plusieurs informations, permettant au consommateur de faire un choix sensé, lui montrer clairement les risques et les bénéfices associés à l'utilisation du produit, et lui faciliter la comparaison entre

les différents PSN comme c'est le cas concernant les produits de comptoir.¹²⁷ Les informations qui doivent se retrouver sur toutes les étiquettes sont :¹²⁵

- Le nom commercial du produit.
- Le numéro de la licence de mise sur le marché ainsi que les coordonnées (nom et adresse) du possesseur de la licence (ou de l'importateur dans le cas d'un produit importé et non local).
- Liste des composants médicinaux et non médicinaux contenus dans le produit ainsi que leurs quantités et une description de la source des composants médicinaux (dans le cas d'une plante, spécifier l'espèce à laquelle la plante appartient, ainsi que la partie de la plante utilisée).
- Les usages recommandés, ainsi que la dose et la durée d'utilisation préconisées.
- La forme posologique du produit.
- La voie d'administration et le dosage recommandé du produit.
- Les risques liés à son utilisation : précautions d'emploi, contre-indications et effets indésirables possibles.
- Le numéro de lot auquel le produit appartient.
- Les meilleures conditions d'entreposage du produit.
- La date d'expiration du produit.

2.5.1.2.4 Les BPF

Les BPF sont des normes relatives à la fabrication, l'emballage, l'étiquetage, l'importation, la distribution et l'entreposage des produits. En d'autres termes, tout produit fabriqué, emballé, étiqueté, importé, distribué ou entreposé, doit respecter, durant tout ce processus, les BPF.¹²⁴ Ces dernières ont été établies pour assurer l'innocuité et la haute qualité des PSN. Elles entrent en vigueur soit directement suite à l'obtention de la licence d'exploitation, soit à la date limite de délivrance des licences d'exploitation, donc le 31 Octobre 2005.¹²⁵ Les BPF couvrent :

- a) Le produit :^{125;128} des précisions concernant le produit doivent être livrées : des informations concernant la pureté du produit, les détails de ces

ingrédients et leurs quantités par unité de dosage, les détails des usages recommandés s'il y a lieu, les procédés réalisés pour examiner le produit. Notamment, les degrés de tolérance correspondants à la pureté du produit, à ses composants (quantité et nom) ainsi qu'à ses usages, doivent être mentionnés.

- b) Les locaux de fabrication et d'entreposage:^{125;128} ils doivent être aménagés et maintenus d'une manière permettant le déroulement du processus de fabrication selon une bonne hygiène. Ils doivent être propres, bien nettoyés d'une façon à prévenir toute contamination ou transmission d'une substance étrangère. Le stockage doit se faire dans des lieux ne nuisant pas à son innocuité ni à sa qualité.
- c) Le matériel utilisé:^{125;128} il doit être suffisamment propre, bien entretenu et nettoyé pour prévenir sa contamination, et monté d'une façon à permettre le bon nettoyage de ses surfaces et son bon fonctionnement.
- d) Le personnel :^{125;128} il doit être bien formé, posséder une expérience, ou avoir suivi des études, des formations ou des cours le rendant qualifié pour un travail de ce genre.
- e) L'hygiène:^{125;128} le processus de fabrication doit être hygiénique dans toutes ces étapes. Un programme d'hygiène spécifique doit être suivi. Il touche les procédés de nettoyage des locaux, du matériel, la manipulation des matières, ainsi que la conduite et la tenue du personnel.
- f) L'exploitation:^{125;128} tout le processus allant de la fabrication à la distribution doit être réalisé conformément aux procédés d'exploitation élaborés dans le cadre des BPF. Un ensemble d'éléments et des moyens de contrôle envisageant un retrait rapide et absolu d'un lot fabriqué et retrouvé sur le marché, doit être mis en place.
- g) L'assurance qualité:^{125;128} un agent veillant à la qualité du produit doit être présent chez tout fabricant, emballer, étiqueteur, importateur et distributeur. Son rôle est de s'assurer de la qualité du matériel et des méthodes utilisées durant le processus de fabrication. Il doit garantir la qualité du produit et considérer les différentes critiques et réclamations concernant cette qualité.

Tout comme le reste du personnel, il doit être qualifié pour la réalisation de ses fonctions.

- h) La stabilité:^{125;128} la limite d'utilisation du produit doit être spécifiée. C'est la durée durant laquelle, si bien entretenu suivant les modalités de stockage et de réserve recommandées, la stabilité du produit est conservée.
- i) Les registres:^{125;128} tous les fabricants, emballeurs, étiqueteurs, importateurs et distributeurs doivent détenir des registres différents les uns des autres. Ces registres doivent être gardés pour une période allant à un an suivant la date limite d'utilisation du produit. Parmi ces registres on retrouve : registre des différentes analyses réalisées, registre de l'équipement utilisé, les formalités selon lesquelles l'emballage du produit a été réalisé, les formalités selon lesquelles l'étiquetage du produit a été réalisé, des informations suffisantes permettant, s'il y a lieu, le retrait rapide du produit, ou encore une copie du plan d'hygiène adapté.
- j) Les produits stériles:^{125;128} leur fabrication ainsi que leur emballage se font dans des locaux qui sont différents des locaux habituels dans lesquels se fait la fabrication des autres produits. Ces locaux doivent être isolés et le processus doit se dérouler dans un environnement stérile et sous la supervision d'une personne formée en microbiologie.
- k) Les produits à usage ophtalmique:^{125;128} doivent suivre des méthodes de fabrication spécifiques.
- l) Les échantillons de lots:^{125;128} tout fabricant, importateur et distributeur peut se voir demander par le ministre, jusqu'à un an après l'écoulement de la date limite d'un produit, un échantillon de quantité suffisante d'un lot de fabrication mise en vente, dans le but d'être testé, au cas où un doute existe quand à l'atteinte de la santé du consommateur par le produit.
- m) Rapports sur les retraits du marché :^{125;128} tout retrait du marché d'un produit par un fabricant, un distributeur ou un importateur, doit être accompagné des détails du produit à livrer au ministre dans un délai de trois jours après que le retrait ne soit commencé comme le nom des ingrédients, les différentes marques commerciales, le numéro des lots faisant sujet du retrait, le numéro

d'identification du produit, les causes du retrait, les quantités des produits distribués, importés ou fabriqués, ainsi que toute autre information associée au retrait du produit du marché.

Une inspection est conduite d'une façon continue par des contrôleurs familiers avec les produits pour surveiller le respect des BPF et pour s'assurer qu'elle est entrain de s'appliquer d'une façon uniforme.

2.5.1.2.5 La signalisation des réactions indésirables

Les personnes en possession d'une licence ont le devoir d'observer les différents effets indésirables associés à l'utilisation des produits pour lesquels ils détiennent une licence.¹²⁹ Ils doivent forcément rapporter à Santé Canada, par l'intermédiaire du système de déclaration des réactions indésirables, toute réaction importante liée à l'utilisation de leur produit.¹²⁹ Les consommateurs ainsi que les fournisseurs des soins de santé doivent déclarer les effets indésirables à Santé Canada ou au détenteur de la licence correspondante.¹³⁰ Santé Canada, émettra par la suite des avis pour le public et pour les professionnels de santé les avisant des risques graves possibles associés à l'utilisation du produit correspondant.¹²⁴ Une gestion et une évaluation des risques liés à l'utilisation des PSN sont ainsi maintenues.¹²⁹

En conclusion, bien que le nouveau système de réglementation ait débuté le 1^{er} Janvier 2004, les plantes prennent la quatrième place parmi un total de six priorités relatives à la réglementation de tous les PSN.¹³¹ Les mesures conformes à la réglementation des plantes n'ont donc débuté que le 1^{er} Juin 2007.¹³¹ Par conséquent, certains produits se trouvant sur le marché actuel ont déjà parcouru les différentes étapes nécessaires à leur mise sur le marché. De nouvelles monographies détaillées ont aussi été élaborées pour ces produits. Cependant, il reste au moins deux années à venir avant que toutes les plantes médicinales disponibles sur le marché ne soient prouvées efficaces et inoffensives par une approbation gouvernementale de Santé Canada par l'intermédiaire de la DPSN.

2.5.2 Réglementations relatives à d'autres pays

Parmi les 191 états membres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), seulement 53 parmi les 142 qui ont répondu à un sondage qui leur a été administré, possédaient, en 2003, des réglementations sur les plantes médicinales.¹³² La figure ci-contre montre quels sont ces états membres qui possédaient, en l'année 2003, des lois ou un système de régulation régissant les plantes médicinales.

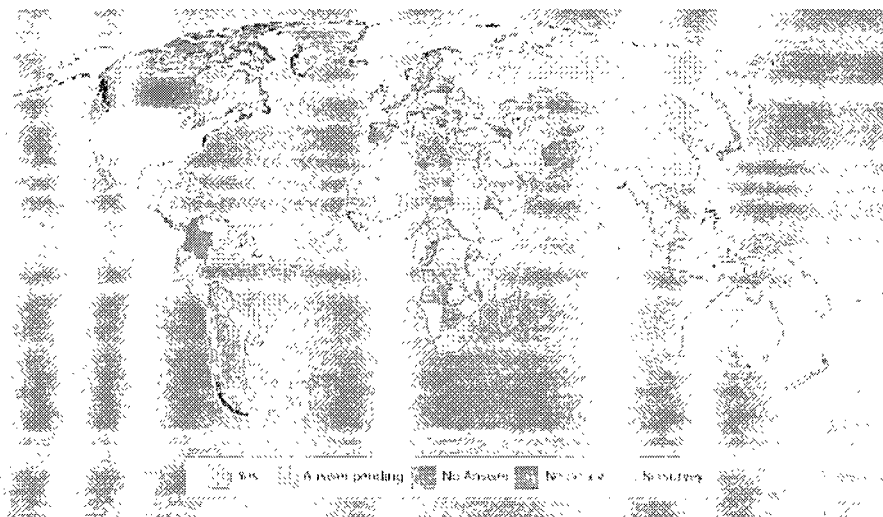


Figure 8. États-membres avec ou sans politiques nationales.

Traduit du: 'Member States with National Policies and Those Pending'. Tiré su site du conseil American botanique (American botanical council : <http://abc.herbalgram.org/site/PageServer>) avec la permission des éditeurs.

Cependant, suite à l'intérêt grandissant pour les plantes médicinales, plusieurs pays ont commencé par développer de nouvelles stratégies nationales relatives à la réglementation des plantes et 42 états membres de l'OMS répondant au sondage réalisé en 2003, disent avoir un plan de régulation déjà établi.¹³³ La régulation des plantes médicinales s'avère donc être un phénomène récent.

En 2002, l'OMS a lancé une stratégie sur la médecine traditionnelle faisant appel au développement de politiques de réglementation nationale relatives à la médecine traditionnelle permettant de rendre efficaces, inoffensifs, abordables et de haute qualité les PSN, sans toutefois altérer leur accessibilité.²² Elle demande aussi de promouvoir les effets thérapeutiques de la médecine traditionnelle auprès des consommateurs et des fournisseurs.²² De même, elle fait appel à la documentation des remèdes traditionnels.²²

Les lois régissant les plantes médicinales dans les pays qui ont des systèmes de réglementation établis diffèrent beaucoup d'un pays à un autre. Les réglementations sur les plantes médicinales peuvent varier d'une régulation similaire à celle des médicaments et ne sont livrés que par prescription, à une régulation similaire à celle des aliments et suppléments alimentaires. À l'intérieur d'un même pays, des plantes peuvent être régulées comme des médicaments alors que d'autres comme des aliments comme c'est le cas au Canada. Au Royaume-Uni par exemple, on retrouve trois catégories différentes dans le cadre de leur réglementation sur les plantes médicinales : des produits homologués, d'autres qui sont régulés comme des suppléments alimentaires, et ceux qui sont exempts d'une licence.²² Les plantes médicinales peuvent donc être régulées, selon les pays comme suit:¹³⁴

- des médicaments de prescription,
- des médicaments disponibles en vente libre,
- des suppléments diététiques,
- des produits destinés à une automédication,
- des produits relevant d'une catégorie différente à toute autre catégorie et,
- des aliments.

Quoique la régulation des plantes médicinales connaît un essor actuellement, plusieurs pays reconnaissent des obstacles rendant difficile l'établissement de lois concernant ce sujet tels:¹³⁵

- le manque de données scientifiques et de subventions de recherches,
- le manque de mécanismes de contrôle appropriés relatifs aux plantes,
- le manque d'éducation, de formation et de personnel et,
- le manque d'expertise au sein même des autorités de santé nationales et des agences de contrôle.

Bien qu'il y ait certains pays qui ont déjà un système de régulation et des lois sur les plantes médicinales, il est parfois difficile de les respecter. Au Royaume-Uni par

exemple, on ne respecte pas toujours la loi interdisant l'utilisation de principes actifs autres que les herbes dans les produits non licenciés.⁵⁸ En Australie, certains produits doivent être enregistrés avant leur mise sur le marché, sauf que la plupart des préparations restent non exposées à un processus d'évaluation pré-marketing.⁸⁴

En conclusion, le phénomène de régulation des plantes médicinales est en essor actuellement. Des efforts sont entrain de se faire pour réglementer la médecine traditionnelle et les grands organismes gouvernementaux comme l'OMS aident à la réalisation de ce projet.²² Le consommateur fait donc face à une période où, bien que certains produits sont réglementés, d'autres ne le sont toujours pas, et quelque soit la restriction quant aux lois régissant la production et la mise sur le marché, les plantes ne peuvent pas avoir les mêmes régulations que les produits conventionnels sinon elles seraient beaucoup moins disponibles. Or, la thérapie par les plantes reste une thérapie de référence dans certains pays et pour certaines ethnies, il est donc nécessaire qu'elle soit, dans la mesure du possible, disponible, accessible et sécuritaire.²²

2.6 Fiches descriptives

Les plantes médicinales rapportées pour être les plus fréquemment utilisées en grossesse varient d'un pays à un autre ou même d'une ville à une autre au sein d'un même pays. Comme aucune étude ne s'est intéressée à mesurer la prévalence d'utilisation ainsi que les plantes médicinales les plus utilisées chez les femmes Canadiennes durant leur grossesse, cette partie comportera les fiches descriptives des plantes rapportées pour être les plus utilisées chez la femme durant la période gestationnelle dans les études Américaines : l'échinacée, le gingembre, la camomille, l'aloès, l'ail, l'orme rouge, la canneberge, la ronce, l'huile d'onagre, l'hydraste du Canada, le millepertuis, la menthe poivrée, le thé vert et la réglisse.^{35;36;40;45;58} L'actée à grappe noire, l'herbe de saint-christophe et l'igname sauvage seront aussi abordées car elles sont recommandées par des infirmières sages-femmes certifiées pour l'utilisation en grossesse dans certaines conditions.¹³⁶ Juste les effets thérapeutiques pour lesquels les plantes sont utilisées seront indiqués. Ces indications seront retrouvées dans les monographies des plantes réalisées par des organismes gouvernementaux reconnus tels santé canada ou l'OMS. Les activités thérapeutiques et pharmacologiques qui ne font pas sujet d'indications ne seront pas citées.

En ce qui concerne les interactions plante-médicament, seules les interactions négatives seront présentées vu qu'elles sont les interactions majoritaires. Rares sont les interactions qui pourraient présenter un bénéfice thérapeutique ou clinique tel par exemple l'utilisation de la réglisse en association avec l'aspirine qui pourrait réduire les saignements gastriques liés à l'aspirine.¹³⁷

La légende des interactions médicamenteuses est définie comme suit :

-
- * rapport de cas
 - † essai clinique
 - †* essai clinique ou rapport de cas
 - ‡ interactions théoriques
 - ∞ étude in vivo
 - ≈ étude in vitro
-

2.6.1 Ail

→ Nom latin: *Allium sativum*

→ Nom anglais commun : Garlic

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Maintien et prévention de la santé cardiovasculaire : diminution du taux des lipides sanguins (triglycérides, cholestérol),^{138;139} diminution de la tension artérielle.¹⁴⁰
- Traitement et prévention des infections respiratoires.^{141;142}
- Traitement du pied d'athlète.¹⁴³

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Réactions allergiques (urticaire, anaphylaxie, et réactions allergiques occupationnelles comme l'asthme, la rhinite, la toux, la dyspnée et la dermatite).¹⁴⁴
- Risque de saignement.¹⁴⁴
- Effets gastro-intestinaux (nausées, flatulences, ballonnements, douleurs gastriques et oesophagiennes, hématomèse et selles rouges).¹⁴⁴
- Réaction hypotensive, infarctus du myocarde, maladie de ménière.¹⁴⁴

* en grossesse:

- Effet clastogénique (provoque des cassures chromosomiques et un changement de leur nombre) et effet cytotoxique (inhibe la différenciation cellulaire).¹⁴⁵
- Pourrait théoriquement stimuler les contractions de l'utérus.¹⁴⁶
- Effet emménagogue rapporté.¹⁴⁷

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Antiplaquettaires (Coumadin)*</i>	Augmentation de l'effet des médicament. ¹³⁷
<i>Anticoagulants (Warfarin)*</i>	Augmentation du temps de saignement. ¹⁴⁴
<i>Antirétroviraux†</i>	Réduction de l'efficacité des médicament. ¹⁴⁸
<i>Acétaminophène†</i>	Légère augmentation du métabolisme du médicament. ¹⁴⁹
<i>Aspirine§</i>	Augmentation de l'effet du médicament. ¹⁵⁰
<i>Contraceptifs§</i>	Réduction des taux œstrogéniques par induction de l'activité du cytochrome (CYP3A4). ¹⁵⁰
<i>Antihypertensifs‡</i>	Action additive. ¹⁵¹
<i>Hypocholestérolémiant‡</i>	Action additive. ¹⁵¹
<i>AINS" (indométhacine, dypiridamole)†</i>	Augmentation de l'effet anti-coagulateur. ¹⁵²

§ cités dans un compendium pour les professionnels de la santé.

" Antiinflammatoires non stéroïdiens.

2.6.2 Actée à grappes noires

→ Nom latin: *Actaea racemosa* L.

→ Nom anglais commun : black cohosh

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement des symptômes accompagnant la ménopause [bouffées de chaleur, sueur, irritabilité (indication douteuse)].¹⁵³⁻¹⁵⁵
- Soulagement des douleurs arthritiques¹⁵⁶
- Traitement du syndrome prémenstruel et des dysménorrhées.¹⁵⁷

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Rapports de cas historiques : vertige, nausées, flou visuel, dépression, troubles stomacaux, mal de tête.¹⁵⁸
- Rapports non contrôlés rapportés par les consommateurs et les professionnels de santé : attaque cardiaque, œdème des extrémités, chute du taux d'hémoglobine et des plaquettes, augmentation du taux de saignement, mal de tête, nausée, vision floue, étourdissement, fatigue musculaire, diarrhée, syndrome néphrotique, douleur pulmonaire et réactions générales telles douleur abdominale, arthralgie, urticaire, épistaxis, malaise etc.¹⁵⁸
- Surveillance post-marketing : effets légers n'obligeant pas l'interruption du traitement.¹⁵⁸

* en grossesse :

- Contractions tétaniques de l'utérus.¹⁵⁹
- Bradycardie fœtale transitoire.¹⁵⁹
- Effets hormonaux (oestrogéniques et/ou anti-oestrogéniques).¹⁶⁰

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Anti-cancéreux†</i>	Augmentation de l'effet des médicaments. ¹⁵⁷
<i>Anticoagulants et antiplaquettaires‡</i>	Potentialisation de l'effet des médicaments. ¹⁶¹
<i>Hormones et contraceptifs oraux‡</i>	Potentialisation de l'activité des médicaments. ¹⁶¹

2.6.3 Aloès

→ Nom latin: *Aloe vera*

→ Nom anglais commun : Aloe

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Activité vermifuge (traitement de l'herpès génital).^{162;163}
- Traitement de certaines affections cutanées, des brûlures et des plaies.¹⁶²
- Traitement de la constipation.¹⁶²
- Traitement de l'asthme, de l'épilepsie, du diabète et de l'arthrite.¹⁶⁴

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Diarrhée, allergies, troubles rénaux, hépatite.^{165;166}

* en grossesse :

- Pourrait théoriquement, en prise orale, stimuler les contractions de l'utérus.¹⁶⁷

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Corticostéroïdes; *† Diurétiques thiazidiques; *† Glycosides cardiaques; *† Antiarythmiques*†</i>	Augmentation de la perte de potassium. ^{137;168}
<i>Tous les médicaments administrés par voie orale*†</i>	Réduction de l'absorption des médicaments par diminution du temps de transit intestinal. ^{137;168}
<i>Hypoglycémiantes oraux (gel d'aloès) *†</i>	Augmentation de l'action des médicaments. ¹³⁷

2.6.4 Camomille

→ Nom latin: *Matricaria recutita*

→ Nom anglais commun : chamomile

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Nausées et vomissements matinaux chez la femme enceinte.¹⁶⁹
- Traitement des complications gastro-intestinales.¹⁷⁰
- Traitement de certaines maladies de la peau comme l'eczéma, et des muqueuses comme l'hémorroïde.^{168;171}
- Traitement de la fatigue et de l'insomnie légère.¹⁶⁸

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Réactions allergiques telles prurit et rhinite.¹⁷²

* en grossesse :

- Augmente les contractions de l'utérus.¹⁷³

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Acide acétyl salicylique; AINS"</i>	Risque de saignement. ^{174,175}
<i>Anticoagulants*</i>	Augmentation du temps de saignement. ¹⁷⁴
<i>Benzodiazépines‡</i>	Augmentation du risque de sédation par effet additif. ¹⁷⁶
<i>Analgésiques opioïdes‡</i>	Augmentation de l'effet de la drogue. ¹⁷⁵

" Anti-inflammatoires non stéroïdiens

2.6.5 Canneberge

→ Nom latin: *Vaccinium macrocarpon*

→ Nom anglais commun : Cranberry

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Prévention des infections urinaires récurrentes.¹⁷⁷

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Diarrhées et problèmes d'estomac suite à une utilisation à dose élevée.¹⁷⁸
- Thrombocytopénie probable.¹⁷⁹

* en grossesse :

- Aucune connue.¹⁸⁰

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Anticoagulants*</i>	Variation de l'INR (Rapport Normalisé International mesurant le degré de coagulation) et risque hémorragique. ¹⁸¹
<i>Oméprazole †</i>	Augmentation de l'absorption de la vitamine B12. ¹⁸²
<i>Antibiotiques ‡</i>	Augmentation de l'effet de l'antibiotique au niveau du tractus urinaire. ¹⁸³
<i>Disulfiram; métronidazole</i>	Vomissement. ¹⁸³
<i>Médicaments à métabolisme hépatique; médicaments à élimination urinaire</i>	Changement du métabolisme des médicaments. ¹⁸³

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Immunosuppresseurs‡; corticostéroïdes‡</i>	Inhibition de l'action des médicaments. ¹⁹³
<i>Agents hépatotoxiques (comme acétaminophène, méthotrèxate etc.)‡</i>	Potentialisation de l'effet hépatotoxique. ¹⁹⁴
<i>Métronidazole‡; disulfiram‡</i>	Provocation d'une réaction au disulfiram (rougeur, nausées, vomissements, mal de tête, palpitations). ^{194;195}
<i>Amoxicilline*</i>	Rhabdomyolyse, choc et mort. ¹⁹⁵

2.6.6 Échinacée

→ Nom latin: *Echinacea angustifolia*

→ Nom anglais commun : echinacea

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement adjuvant et préventif des infections respiratoires supérieures, de la grippe, du rhume et des infections urinaires.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶
- En application topique, favorise la guérison des blessures et des inflammations cutanées.¹⁸⁷
- Prévention et traitement des infections vaginales.¹⁸⁴

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Douleurs abdominales, diarrhée, myalgie, arthralgie, allergies cutanées, choc anaphylactique, mal de tête, vertige, nausées occasionnelles, mal de gorge, fièvre, anxiété, nervosité, paresthésie, dysurie, confusion, bronchospasme, jaunisse, hépatomégalie, élévation des enzymes hépatiques, hypertension, hémorragie, leucopénie, palpitations cardiaques et somnolence.¹⁸⁸
- Inhibition de la motilité du sperme.¹⁸⁹

* en grossesse :

- Pourrait réduire la capacité de pénétration de l'oocyte.¹⁹⁰
- Pourrait diminuer le nombre de naissances vivantes.¹⁹¹
- Reconnue comme sûre pour être consommée durant la grossesse.¹⁹²

2.6.7 Framboise

→ Nom latin: *Rubus idaeus*

→ Nom anglais commun : raspberry

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traditionnellement utilisée dans la conjonctivite, la diarrhée, la stomatite et l'amygdalite.¹⁹⁶
- Induction et raccourcissement de l'accouchement.^{159;197}

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Vertige, nausées, vomissements, mal de tête, brûlures d'estomac et troubles gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, ballonnement).¹⁹⁷

* en grossesse :

- Induction et raccourcissement de l'accouchement.¹⁵⁹

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Antidiabétiques (metformine)‡</i>	Diminution de leur absorption. ¹⁹⁶
<i>Antidépresseurs;‡ sédatif;‡ hypnotiques;‡ tranquillisants‡</i>	Absorption affectée ¹⁹⁶
<i>Médicaments à action hormonale‡</i>	Effets additifs ¹⁹⁶

2.6.8 Gingembre

→ Nom latin: *Zingiber officinale*

→ Nom anglais commun : ginger

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Diminution des nausées et vomissements (mal de transport, grossesse, post-opératoires).¹⁹⁸⁻²⁰⁰
- Traditionnellement utilisé pour traiter les troubles digestifs (tels la flatulence, la dyspepsie, le spasme et l'indigestion), pour atténuer la toux, le rhume, et pour stimuler l'appétit.²⁰¹
- Soulagement des douleurs arthritiques.²⁰²

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Symptômes gastro-intestinaux légers, irritation buccale, et torpeur.^{203;204}

* en grossesse :

- Embryotoxique.¹¹⁰
- Contient des constituants mutagéniques mais d'autres anti-mutagéniques.²⁰⁵
- Activité androgénique. Par cet effet, il peut augmenter les taux de testostérone plasmatiques et affecter la différenciation des hormones sexuelles du fœtus.²⁰⁶

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Sulfaguanidine</i> [∞]	Augmentation de l'absorption de la drogue. ²⁰⁷
<i>Anticoagulants</i> ‡	Pourrait provoquer des variations de l'INR. ²⁰⁷

2.6.9 Herbe de saint-christophe

→ Nom latin: *Caulophyllum thalictroides*

→ Nom(s) anglais commun(s) : blue cohosh

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Induction de l'accouchement et de l'avortement.^{159;208}

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Réaction nicotinique (crampes, fatigue, pâleur, détresse respiratoire, convulsions etc.)²⁰⁹
- Nausées et douleurs abdominales.¹⁵⁹

* en grossesse :

- Induction de l'accouchement et de l'avortement.^{159;208}
- Accident vasculaire cérébral et épilepsie (rapport de cas).²¹⁰
- Complications myocardiques, hypoxie, ischémie sévère, apoplexie, épilepsie, problèmes rénaux, oppression respiratoire (rapports de cas).^{159;211;212}
- Embryotoxique.²¹³
- Tératogène.²¹³

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Antidiabétiques</i> ‡; <i>antihypertenseurs</i> ‡	Diminution de l'efficacité des drogues. ²¹⁴
<i>Nicotine</i> ‡	Augmentation des effets nicotiques. ²¹⁴

2.6.10 Huile d'onagre

→ Nom latin: *Oenothera biennis*

→ Nom anglais commun: evening primrose oil

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traiter l'eczéma,²¹⁵ la neuropathie diabétique périphérique²¹⁶ et le syndrome prémenstruel.²¹⁷
- Préserver un bon état de santé.²¹⁸

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Épilepsies.²¹⁹
- Pourrait diminuer la tension artérielle.²¹⁹
- Pourrait provoquer des nausées, un mal de tête, un mal d'estomac et des selles molles.²¹⁹
- Ecchymoses cutanées diffuses et pétéche transitoires.²²⁰

* en grossesse :

- Pourrait augmenter le risque de complications de grossesse (rupture prolongée des membranes, augmentation de l'ocytocine, extraction par ventouse).²²¹
- Pourrait induire l'accouchement.¹⁵⁹

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>AINS</i> "‡; <i>corticostéroïdes</i> ‡	Antagonisme ou synergie. ²²²
<i>Bêta-bloquants</i> ‡	Pourrait diminuer l'efficacité de la plante. ²²²
<i>Phénothiazines</i> *	Augmentation du risque d'épilepsie. ²²²

" Antiinflammatoires non stéroïdiens.

2.6.11 Hydraste du Canada

→ Nom latin: *Hydrastis canadensis*

→ Nom anglais commun : goldenseal

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Soulager les inflammations et les infections gastro-intestinales ainsi que les troubles digestifs.^{223,224}
- Stimuler l'appétit.²²⁴
- Traiter les constipations légères.²²⁴
- En administration buccale, soulage les inflammations de la bouche.²²⁵

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Nausées et vomissements.²²⁶

* en grossesse :

- Pourrait induire l'avortement et traditionnellement utilisé pour stimuler les contractions de l'utérus. Pourrait augmenter le risque de naissance prématurée.^{147;226}
- Pourrait provoquer une jaunisse chez le nouveau-né.²²⁷

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Médicaments altérant la coagulation†</i> (anticoagulants; antiplaquettaires; AINS) <i>L-phenylephrine</i> ≈	Risque de saignement par diminution de l'agrégation plaquettaire. ²²⁸ Effet additif. ²²⁹
<i>Yohimbine</i> ≈	Inhibe d'une façon compétitive la liaison de la drogue à son ligand. ²³⁰
<i>Neostigmine</i> ≈	Inverse les effets sécrétoires de la drogue. ²²⁹
<i>Tétracyclines†</i>	Diminue l'efficacité des tétracyclines. ²³¹
<i>Médicaments métabolisés par le CYP3A4</i> ≈	Augmente les taux sériques des médicaments. ²³²

2.6.12 Igbame sauvage

→ Nom latin: *Dioscorea villosa*

→ Nom anglais commun : wild yam

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traiter le syndrome prémenstruel.²³³
- Aider au traitement de l'hyperlipidémie.²³⁴

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Allergies (dermatite de contact), nausées et vomissements, fièvre, mal de tête, sécheresse buccale, perturbation du sommeil.²³⁴
- Asthme professionnel.²³⁵

* en grossesse :

- Pourrait augmenter les contractions de l'utérus.²³⁶

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Anti-cholestérolémiants</i> ‡	Potentialisation de l'effet des médicaments. ²³⁷
<i>Hormones</i> ‡; <i>contraceptifs oraux</i> ‡	Interférence des deux traitements. ²³⁸
<i>AINS</i> ∞	Diminution des taux sériques des médicaments. ²³⁹

2.6.13 Menthe poivrée

→ Nom latin: *Mentha piperita*

→ Nom anglais commun : peppermint

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement des nausées, des vomissements et de certains troubles digestifs comme le syndrome du côlon irritable ou la dyspepsie.^{240;241}
- Antispasmodique.²⁴¹
- Traitement du mal de tête en application externe.²⁴¹

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Peut former des lésions au niveau du cerebellum et provoquer une vacuolisation ou une dissociation au niveau des hépatocytes (contradiction).²⁴²
- Dermate de contact, réaction d'hypersensitivité, douleurs abdominales, brûlures stomacales et périanales, bradycardie et tremblement musculaire.²⁴³

* en grossesse :

- Emménagogue par deux substances, la thujone et la bétaine, dont la présence dans la plante est controversée.²⁴⁰

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>5-Fluorouracil</i> [∞]	Augmentation de l'absorption de la molécule. ²⁴⁴
<i>Felodipine</i> *; <i>simvastatine</i> *; <i>Cyclosporine</i> ‡; <i>halopéridol</i> ‡	Augmentation du taux sérique des médicaments. ²⁴¹

2.6.14 Millepertuis

→ Nom latin: *Hypericum perforatum*

→ Nom anglais commun: St. John's wort

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement de la dépression légère ou modérée.⁶⁹
- Soulagement de l'insomnie.²⁴⁵
- En application topique, traitement des inflammations, des blessures et des brûlures cutanées.²⁴⁶

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Agitation, confusion, fatigue, nausée, sécheresse buccale, réactions dermatologiques (prurit, rash), mal de tête, insomnie et réactions gastro-intestinales.⁶⁹
- Syndrome sérotoninergique et chute de cheveux.²⁴⁷
- Précipitation d'épisodes maniaques.²⁴⁸
- Diminution de la mobilité et de la viabilité du sperme.¹⁸⁹

* en grossesse :

- Augmente les contractions de l'utérus.²⁴⁹
- Provoque des lésions rénales et hépatiques chez le nouveau-né.²⁵⁰

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Digoxine†; théophylline</i>	Diminution des concentrations plasmatiques des médicaments. ^{251;252}
<i>Antirétroviraux (indinavir†, nevirapine[∞])</i>	Échec du traitement ou résistance des drogues suite à la diminution de leurs concentrations plasmatiques. ^{253;254}
<i>Cyclosporine*</i>	Diminution des taux plasmatiques de la molécule sous le seuil thérapeutique; refus de greffe. ²⁵⁵
<i>Tacrolimus[∞]</i>	Diminution des concentrations plasmatiques du tacrolimus et augmentation de son métabolisme; ²⁵⁶ néphrotoxicité ²⁵⁷
<i>Antidépresseurs*</i>	Augmentation la toxicité des drogues (syndrome sérotoninergique, incohérence et léthargie). ^{258;259}
<i>Warfarine</i>	Augmentation du métabolisme de la drogue et diminution de son effet pharmacologique. ²⁶⁰
<i>Contraceptifs oraux*</i>	Hémorragies au niveau de l'utérus ou saignement vaginal. ²⁶¹
<i>Anesthésiques†</i>	Apparition retardée de l'effet anesthésique. ²⁶²
<i>Agents photosensibilisations†</i>	Risque augmenté de phototoxicité. ²⁶³
<i>Anticancéreux (irinotécan†-imatinib[∞])</i>	Diminution des taux plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan; ²⁶⁴ diminution de la biodisponibilité de l'imatinib. ²⁶⁵

2.6.15 Orme rouge

→ Nom latin: *Ulmus rubra*

→ Nom anglais commun : slippery elm

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement des inflammations cutanées, digestives et mucosales.²⁶⁶
- Traitement de la toux, du mal de gorge et des maladies bronchiques.²⁶⁷
- Laxatif.²⁶⁷
- Soulagement des blessures et les brûlures.¹¹⁴

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Réactions allergiques.²⁶⁸

* en grossesse :

- Traditionnellement utilisée pour faciliter l'accouchement.¹¹⁴

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Médicaments pris par voie orale</i> †	Diminution ou ralentissement de l'absorption des médicaments en prise orale. ²⁶⁶

2.6.16 Réglisse

→ Nom latin: *Glycyrrhiza glabra*

→ Nom anglais commun : licorice

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Traitement et prophylaxie des troubles digestifs (dyspepsie) et des ulcères gastro-intestinaux.^{168;269}
- Anti-inflammatoire dans le traitement des réactions allergiques et des maladies arthritiques.¹⁶⁸
- Prévention d'une toxicité hépatique.¹⁶⁸
- Traitement du mal de gorge, de la toux, des catarrhes, de la tuberculose et de l'insuffisance à l'adrénocorticoïde.^{168;269}

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Pseudohyperaldostéronisme, hypertension et troubles électrolytiques.^{270;271}
- Perte de vision transitoire.²⁷²
- Myopathie et myoglobinurie.²⁷³

* en grossesse :

- Naissance prématurée.¹⁰
- Activité œstrogénique pouvant causer des anomalies chez le nouveau-né.²⁷⁴
- Emménagogue.¹⁴⁷

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Diurétiques thiazidiques et de la hanse*; antihypertenseurs*</i>	Augmentation de la perte de potassium. ^{275;276}
<i>Corticostéroïdes[∞]</i>	Potentialisation de l'effet des corticostéroïdes. ^{277;278}
<i>Digoxine*;</i>	Augmentation de la toxicité de la digoxine. ²⁷⁹
<i>Contraceptifs oraux‡</i>	Crises hypertensives. ²⁸⁰
<i>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)‡</i>	Effet additif. ²⁸¹
<i>Spironolactone‡;</i>	Contrebalance l'effet de la drogue. ²⁸¹
<i>Immunosuppresseurs‡</i>	Modification de l'effet de la drogue aboutissant soit à une augmentation des effets indésirables, soit à une diminution de l'effet thérapeutique de la drogue. ²⁸²
<i>Médicaments substrats du CYT 3A4≈</i>	Diminution de leur métabolisme. ²⁸³

2.6.17 Thé vert

→ Nom latin: *Camellia sinensis*

→ Nom anglais commun : green tea

→ Principaux effets thérapeutiques:

- Prévention du cancer.^{284;285}
- Traitement du dysfonctionnement endothélial chez les fumeurs.²⁸⁶
- Traitement de l'ostéoporose (augmente la densité minérale osseuse).²⁸⁷
- Protection contre les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et le Parkinson).²⁸⁸
- Prévention du développement de l'hypertension.²⁸⁹
- Gestion du poids.^{290;291}

→ Réactions indésirables possibles:

* générales:

- Insomnie, anxiété, irritabilité, nausée, irrégularités du rythme cardiaque, hypertension, palpitations, brûlures et acidité d'estomac.²⁹²
- Hépatotoxicité.²⁹³

* en grossesse :

- Pourrait augmenter le risque d'avortement, diminuer le développement fœtal, causer une naissance prématurée, des malformations et même la mort à fortes doses.²⁹⁴

→ Interactions médicamenteuses:

Médicament (classe thérapeutique ou médicament spécifique)	Effet de l'interaction
<i>Contraceptifs oraux</i> ‡	Augmentation du temps de demi-vie de la caféine et des effets cardiovasculaires. ²⁸¹
<i>Broncho-dilatateurs</i> ‡; <i>xanthines</i> ‡	Augmentation de l'action des médicaments. ²⁹²
<i>Bêta-bloquants</i> ‡	Augmentation des effets inotropiques. ²⁹²
<i>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)</i> ‡	Manifestation de crises hypertensives. ²⁹²
<i>Agents anti-diabétiques</i> ‡	Altération du contrôle de la glycémie. ²⁸²
<i>Anticoagulants</i> ‡; <i>antiplaquettaires</i> ‡	Augmentation du risque de saignement. ²⁸²
<i>Amphétamines</i> ‡	Effets centraux additifs. ²⁸²
<i>Théophylline</i> ‡	Diminution du métabolisme de la théophylline et augmentation de ses concentrations sériques. ²⁸²

2.7 Conclusion

La prévalence d'utilisation des plantes durant la grossesse diffère selon les pays. Elle est plus commune dans les pays où la phytothérapie constitue une thérapie de référence, et moins commune dans les pays industrialisés. En ce qui concerne les déterminants d'utilisation des plantes, plusieurs ont été identifiés et associés à l'utilisation en période de grossesse tels l'âge, la race, le revenu et l'éducation, etc. Cependant, pour ce qui est de l'impact que cette utilisation pourrait avoir sur le fœtus, il est reconnu que plusieurs plantes ont été traditionnellement citées et utilisées pour leurs propriétés emménagogues, abortives ou pour leur action sur l'utérus. Or, ces propriétés sont très rarement prouvées ou recherchées par des études scientifiques valides. Ces dernières restent manquantes ou font sujet d'études *in vitro* ou *in vivo* ne représentant pas les vrais effets chez l'homme. Parallèlement à cette actualité, l'utilisation des plantes médicinales connaît une augmentation partout dans le monde. De nouvelles recherches, bien fondées et méthodologiquement solides, sont donc nécessaires pour évaluer le risque de l'utilisation des plantes médicinales en grossesse et pour permettre une meilleure documentation de ce risque surtout que leur réglementation reconnaît présentement un essor.

3. Méthodologie

3.1 Source des données

Deux principales sources de données ont été utilisées pour recueillir les informations sur les femmes et leur grossesse dans le cadre de cette étude ayant pour but de décrire l'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse et de quantifier le risque de prématurité associé à cette utilisation. La première source de données est le Registre Québécois des grossesses formé par le jumelage de trois banques de données administratives du Québec : la RAMQ (Régie de l'Assurance Maladie du Québec), Med-Écho (Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière) et le fichier des événements démographiques du Québec (registre des naissances et des décès) géré par l'Institution de la Statistique du Québec (ISQ). La deuxième source de données est un questionnaire auto-administré aux femmes à l'étude.

3.1.1. RAMQ

La RAMQ a été établie en 1969 pour implanter un régime public d'assurance maladie. Elle relève du ministre de la Santé et des Services sociaux et a pour mission d'administrer deux types de régimes d'assurance : le régime d'assurance maladie et le régime d'assurance médicaments. Tous les résidents du Québec sont couverts, depuis le 1^{er} Novembre 1970 par le régime d'assurance maladie de la RAMQ qui, par ce fait, couvre les coûts des visites médicales, des procédures médicales et des hospitalisations. Concernant le régime d'assurance médicaments, c'est un régime gouvernemental d'assurance établi dans le but d'offrir une couverture de base pour les médicaments aux citoyens du Québec non admissibles à un régime privé. Ce régime couvre, depuis sa création, les individus âgés de 65 ans et plus ainsi que les prestataires de l'assistance emploi et leurs enfants. De plus, il couvre, depuis 1997, les travailleurs et leurs familles (adhérents) qui n'ont pas accès à un programme d'assurance médicaments privée par leur employeur. Approximativement 43 % de l'ensemble de la population du Québec et

30% des femmes âgées de 15 à 45 ans sont couverts par le régime d'assurance maladie de la RAMQ.^{295;296}

Ainsi les fichiers de la RAMQ contiennent des informations sur les services médicaux (diagnostics et procédures) délivrés à tous les résidents de la province du Québec. Cette base de données permet donc l'obtention de renseignements sur l'utilisation des services de santé tels les services dispensés chez le médecin ou à l'urgence (date, diagnostique, spécialité du médecin traitant). Tous les diagnostics sont classifiés selon la Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} révision (CIM-9).²⁹⁷ Elle permet également d'obtenir, pour tout patient, des informations sociodémographiques comme l'âge, le sexe, le statut de bénéficiaire et le lieu de résidence. Elle fournit aussi des informations reliées aux prescriptions médicamenteuses remises en pharmacie (date de remplissage, formulation, nom, dosage, durée de prescription et quantité dispensée) mais uniquement pour les résidents du Québec possédant l'assurance médicament de la RAMQ. Les médicaments prescrits à l'hôpital ne sont pas enregistrés dans cette base de données. Tout bénéficiaire du régime d'assurance de la RAMQ possède un numéro d'identification spécifique qui est le numéro d'assurance maladie ou NAM. Grâce au NAM, l'information contenue dans les différents fichiers de la RAMQ peut ainsi être combinée. Ainsi l'utilisation des services médicaux et pharmaceutiques est obtenue pour tout bénéficiaire. Les informations sont disponibles depuis l'année 1983.

3.1.2 Med-Écho

Med-Écho, créé en 1980, est une base de données provinciale qui fournit des renseignements sur les hospitalisations pour soins physiques ou psychiatriques de courte durée et sur les naissances survenues dans les centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés pour tous les résidents du Québec. En particulier, cette base contient des informations telles les procédures, les diagnostics codés selon CIM-9 en lien direct avec leurs hospitalisations (diagnostique principal et jusqu'à 10 diagnostics secondaires), les complications médicales comme les complications obstétricales ou périnatales. Pour toutes les hospitalisations, il est possible d'accéder au type d'hôpital auquel le patient a été admis, aux diagnostics de congé, les dates d'entrée et de sortie

de l'hôpital, la durée du séjour, les services reçus durant l'hospitalisation (excluant les prestations reçues aux urgences et lors des visites externes), et la cause du décès s'il y a lieu. Med-Écho enregistre aussi l'âge et le sexe du patient. Elle enregistre notamment le l'âge gestationnel lors de la fin de la grossesse.

3.1.3 ISQ

L'ISQ permet d'obtenir les informations démographiques de la mère (NAM, date de naissance, âge, statut civil, statut marital, langue maternelle, lieu de naissance, lieu de résidence, niveau d'éducation) et de son bébé (date de naissance, sexe, poids à la naissance) ainsi que l'âge gestationnel des naissances vivantes et des mortinaissances. L'ISQ enregistre aussi des informations démographiques reliées au père (date de naissance, lieu de naissance, langue maternelle).

3.1.4 Le Registre Québécois des grossesses

Le Registre Québécois des grossesses a été formé par le jumelage des trois banques de données administratives du Québec : la RAMQ, Med-Écho et ISQ. Ce jumelage a été réalisé en utilisant le 'Numéro d'Assurance Maladie' (NAM) des patients, identificateur unique de tous les résidents du Québec (jumelage de RAMQ et Med-Écho) et en utilisant la date de naissance de la mère et de l'enfant ainsi que leurs prénoms et noms de famille respectifs (jumelage de RAMQ et ISQ). La RAMQ a gardé les NAMs de toutes les femmes et de leurs enfants et a seulement remis les NAMs brouillés correspondants à l'équipe de recherche.

Les femmes admissibles à être incluses dans le Registre Québécois des grossesses sont des femmes : 1) ayant reçu au moins un code de procédure reliée à la grossesse ou un diagnostic de grossesse entre le 01/01/1998 et le 31/12/2003, 2) âgées de 15 à 45 ans au moment de la première procédure reliée à la grossesse ou au moment du diagnostic de la grossesse entre le 01/01/1998 et le 31/12/2003 et 3) assurées par l'assurance médicament de la RAMQ pour au moins douze mois avant le premier jour de grossesse (défini comme étant la première journée des dernières menstruations) et pendant toute la grossesse. En effet, le jumelage entre la RAMQ et Med-Écho a permis le calcul de l'âge

gestationnel basé sur le nombre de semaines depuis la première journée des dernières menstruations et la date de fin de grossesse, disponibles dans Med-Écho. Il est aussi possible d'avoir l'âge gestationnel à partir de l'ISQ. La date de fin de grossesse est la date d'accouchement (identifiée dans la RAMQ ou dans Med-Écho), la date d'un avortement spontané ou planifié (identifiée dans RAMQ et Med-Écho) ou la mort (RAMQ). Des données sur 109 344 femmes sont incluses dans le registre.

L'accès aux données et la création du Registre Québécois des grossesses ont été autorisés par la Commission d'accès à l'information du Québec (CAI) (Annexe III) et son utilisation a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine (Annexe IV).

Le choix de travailler avec ces banques de données résulte d'une part du fait qu'elles ont déjà été utilisées dans le passé pour des études épidémiologiques en périnatalité publiées dans des revues reconnues.²⁹⁸⁻³⁰⁰ D'autre part, elles présentent l'avantage d'avoir un échantillon de taille importante et permettent l'accès à une population bien définie. De plus, les données concernant les médicaments enregistrés dans la RAMQ,³⁰¹ certains diagnostics médicaux enregistrés dans Med-Écho,³⁰² et les variables de l'ISQ tels le sexe du bébé, le poids du bébé à la naissance, la durée de gestation et l'âge maternel,³⁰³ ont déjà été formellement évaluées et confirmées comme compréhensibles et valides.

3.1.5 Le questionnaire auto-administré

Dans le but de recueillir des informations non disponibles dans le Registre Québécois des grossesses tels l'utilisation des plantes, variable d'intérêt de l'étude, un questionnaire a été envoyé par la poste (annexe I) à un échantillon de 8505 femmes choisies à partir du registre.

3.1.5.1 Mode de sélection des sujets à l'étude

Afin de créer la cohorte des femmes éligibles à l'étude, ces dernières, sélectionnées à partir du Registre Québécois des grossesses sont:

- prioritairement les femmes qui ont eu un diagnostic de psychose (selon la classification CIM9 : 290-299, ou qui ont reçu une prescription spécifique à la maladie dans les 12 mois avant et durant la grossesse. Le total est de 2955 parmi 8505 ce qui correspond à 34.7%) ou un diagnostic de diabète (selon la classification CIM9 : 250 ; 271.4 ; 790.2, ou qui ont reçu une prescription spécifique à la maladie dans les 12 mois avant et durant la grossesse. Le total est de 506 parmi les 8505, ce qui correspond à 5.9%) et les femmes qui ont accouché d'un enfant atteint d'une malformation congénitale entre le 01/01/1998 et le 31/12/2003 (total de 3501 parmi les 8505 ce qui correspond à 41%). Cette sélection a été faite dans le but de pouvoir utiliser les données du questionnaire pour répondre à plusieurs questions de recherche,
- des femmes en âge de procréation (ayant entre 15 et 45 ans),
- des femmes couvertes par le régime de l'assurance médicaments du Québec pour un minimum de 12 mois avant et pendant toute la durée de leur grossesse et,
- des femmes ayant accouché d'une naissance vivante.

Quand la femme a eu plusieurs grossesses entre le 01/01/1998 et le 31/12/2003, seule la première grossesse ayant eu lieu durant cette période a été considérée.

En outre de répondre à ces critères d'inclusion, pour participer à l'étude, la femme a dû aussi :

- répondre au questionnaire auto-administré (Annexe I) et,
- consentir de participer à l'étude par la signature du formulaire de consentement au moment du retour du questionnaire (annexe II).

3.1.5.2 Envoi du questionnaire et taux de réponse

Les NAMs brouillés des femmes sélectionnées ont été envoyés à la RAMQ qui possède les prénoms des femmes, leurs noms de familles et leurs adresses. Suite à cela, la RAMQ a envoyé à l'équipe de recherche les informations nécessaires pour l'envoi du

questionnaire (prénoms, noms de famille, adresses, et langue de préférence: anglais ou français) ainsi que les NAMs brouillés correspondants. Ces informations ont permis l'envoi du questionnaire aux lieux de résidence des femmes et dans une des deux langues de correspondance : français et anglais. En effet, deux versions du questionnaire ont été élaborées, l'une en français et l'autre en anglais, traduction de la version française (Annexe I). Le questionnaire a été accompagné d'une lettre d'introduction le présentant ainsi que le déroulement de l'étude (Annexe II) et d'un formulaire de consentement que les femmes ont du obligatoirement signer (Annexe III). Ces documents ont notamment été envoyés en anglais ou en français dépendamment de la langue de préférence des femmes. Le questionnaire n'a pas été pré-testé.

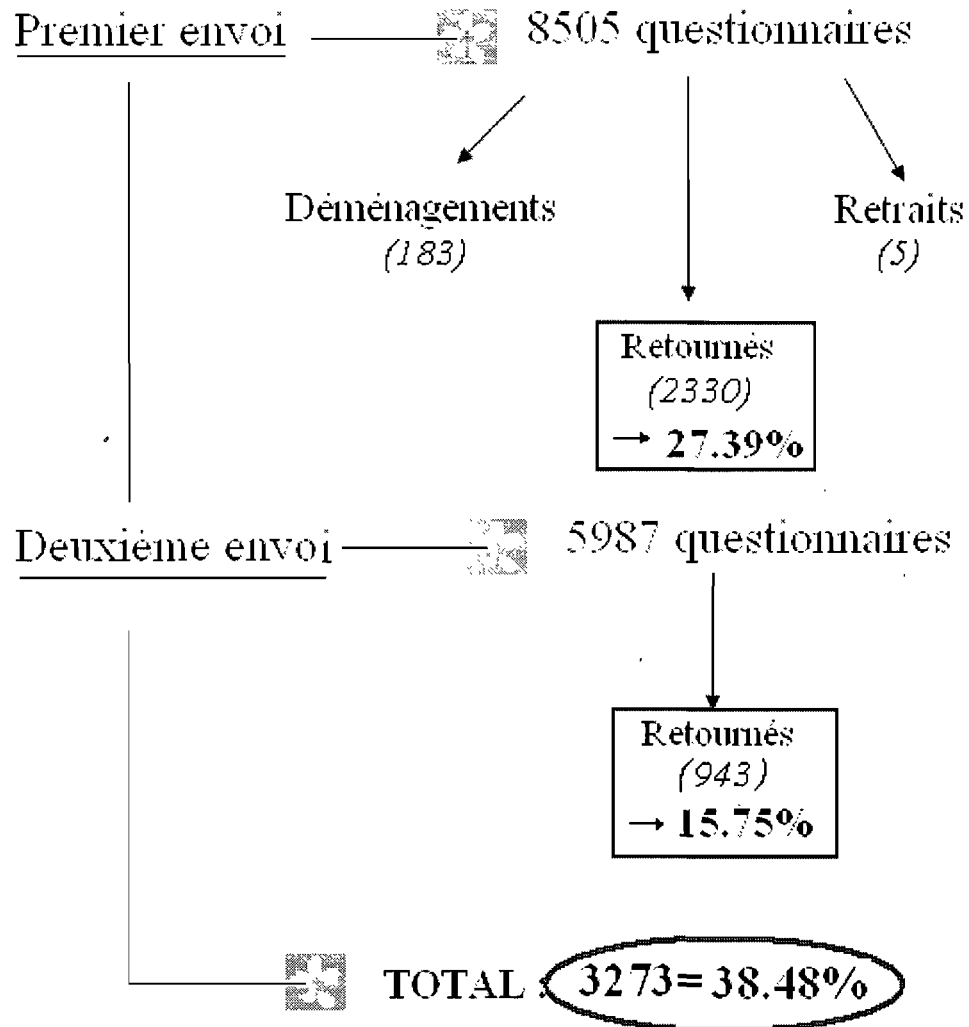
Le questionnaire a été envoyé à deux reprises (une deuxième fois aux non répondantes du premier envoi) pour augmenter autant que possible le taux de réponse. Le premier envoi a été réalisé au début du mois d'octobre 2006. Les premiers questionnaires ont été retournés par 2330 femmes ce qui a fait un premier taux de réponse de 27.39%. En janvier 2007, le questionnaire fut renvoyé pour une deuxième fois à l'échantillon de femmes qui n'a pas répondu suite au premier envoi, soit à 5987 femmes. Le recueil des questionnaires a été arrêté le 30 Avril 2007 et le taux final de réponse a été 38.5%. Sur le nombre total de femmes pour lesquelles le questionnaire a été envoyé, 183 ont déménagé et ont donc été perdues de vue car leur nouvelle adresse n'était pas disponible. Suite au premier envoi, cinq retraits ont été faits. Dix autres se sont ajoutés suite au deuxième envoi. Les causes de ces retraits ont été:

- une maladie ou une incapacité qui rendait la mère inapte à remplir le questionnaire (n=1),
- la mort du bébé sur lequel le questionnaire portait (n=1),
- le manque de temps pour remplir le questionnaire (n=1),
- le non intérêt à participer à des recherches scientifiques (n=1),
- la peur de fournir de fausses réponses (n=1),
- le fait que, selon la mère, les questions portaient sur sa vie privée (n=2),
- pour une cause personnelle (n=1) ou,
- sans cause définie (n=2).

Ces retraits ont pu être identifiés grâce à une ligne téléphonique sans frais qui a été mise à la disposition des femmes.

Le tableau III résume les informations concernant l'envoi des questionnaires.

Tableau III. Informations concernant l'envoi des questionnaires de l'étude



3.1.5.3 Informations recueillies à partir du questionnaire

Les informations recueillies par le questionnaire ont porté principalement sur des variables non disponibles dans le Registre de grossesses. Ces informations ont été recueillies dans leur majorité sur trois principales périodes séparément : 12 mois avant

la grossesse, durant la grossesse et 12 mois suivant la grossesse. Les variables sont les suivantes :

- la consommation de plantes 12 mois avant, durant (premier, deuxième et troisième trimestres séparément) et 12 mois après la période gestationnelle : la variable a été recueillie sous forme d'un tableau comprenant une liste de 40 plantes médicinales. La femme a coché la case correspondante à la plante qu'elle a utilisée durant la période pendant laquelle elle l'a utilisée. A la fin du tableau, une petite case sous le titre de 'autres', a permis à la femme d'ajouter le nom d'autres plantes qui ne figuraient pas dans la liste proposée des 40 plantes. Cette liste a été établie avec la collaboration du 'Motherisk Program' de 'l'Hospital for Sick Children', programme dédié à conseiller les femmes sur l'utilisation des médicaments durant la grossesse et les risques liés à cette utilisation. Cette liste a donc été basée sur les plantes les plus communément utilisées par les femmes et les plantes pour lesquelles les femmes ont demandé le plus d'information. Les plantes, telles qu'elles ont été nommées dans la liste, sont les suivantes : achillée millefeuille, actée à grappe noire, ail (ex : maxi-ail), luzerne, aloès, aubépine, bardane (ex : eliminex), camomille, chardon-marie, damiana, fenouil (ex : cellutab), fénugrec, gattilier (ex : feminex), genévrier, gingembre (ex : centrum performance ou gravol source naturelle), ginseng, graines de lin, griffe du diable, guggulipid, hélios, herbe de St-Christophe, hydraste du Canada, igname sauvage, oligo-proanthocyanidines, orme rouge, ortie brûlante, réglisse, rotin, matricaire commune (ex : tanacet), menthe, menthe pouliot, millepertuis, persil (contenu dans maxi-ail), séné ou sénosides (ex : senokot), safran d'inde, seigle, souci, thé vert, trèfle rouge (promensil), vinette, autre(s).

Produits naturels utilisés	Pendant l'année précédant cette grossesse	Pendant cette grossesse			Pendant l'année suivant cette grossesse
		1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Aloès	x	x		x	
.....					
Autre(s)	Ex. ronce			ronce	

- les habitudes de vie des femmes pendant l'année avant et durant la gestation :
 - ✓ consommation de tabac [fréquence (tous les jours, chaque semaine ou occasionnellement) et nombre de cigarettes fumées, si le mari a fumé, si la consommation durant la grossesse a été continue ou si la femme a arrêté et comment (timbres de nicotine, médicaments, médecines douces ou sans aucune aide). Si la femme a arrêté durant la grossesse, on lui demandait si elle a recommencé suite à son accouchement],
 - ✓ consommation d'alcool [type d'alcool (bière, vin, alcools forts), fréquence (à l'occasion ou régulièrement) et quantité],
 - ✓ consommation de drogue [type de drogue (douce ou dure), fréquence (à l'occasion ou régulièrement)],
 - ✓ consommation de boissons à base de caféine (quantité en tasses ou verres),
 - ✓ utilisation de vitamines (centrum, materna, acide folique ou autres),
 - ✓ utilisation de médicaments en vente libre [fréquence (chaque jour ou à l'occasion) et nom],
 - ✓ pratique de l'exercice physique (marche, nage, vélo, gym, danse, jardinage, yoga, ou autres),

- Les comorbidités durant l'année précédent la grossesse, basés sur un diagnostic médical (aucune, infertilité, épilepsie, asthme, hypertension, hyperthyroïdisme, hyperthyroïdisme, sida, dyslipidémie, anémie, infections transmises sexuellement, dépression, anxiété ou autres problèmes de santé mentale, thrombophlébite, cancer, diabète, ou autres),

- les variables reliées à la grossesse en question :
 - ✓ les comorbidités qui ont accompagné la grossesse (aucune, épilepsie, asthme, anémie, hyperthyroïdisme, hyperthyroïdisme,

dyslipidémie, infections transmises sexuellement, dépression, anxiété ou autres problèmes de santé mentale, thrombophlébite, cancer, ou autres),

- ✓ les complications qui ont accompagné la grossesse (nausées/vomissements, hyperémèse, diabète de grossesse, rubéole, hypertension de grossesse, infections urinaires, contractions précoces, toxoplasmose, rhume/grippe, pré-éclampsie, infections vaginales ou autres),
 - ✓ le gain de poids de la femme durant la grossesse,
- les variables reliées à la naissance en question
 - ✓ le poids du bébé à la naissance,
 - ✓ s'il s'agit d'une naissance prématurée (si oui à combien de semaines),
 - ✓ si le bébé présente des malformations congénitales (si oui lesquelles et quand elles ont été diagnostiquées),
 - ✓ marqueurs du développement du bébé (fréquentation d'un centre de la petite enfance)
 - ✓ si le bébé a été allaité et pendant combien de temps,
- l'historique de grossesse
 - ✓ nombre de grossesses antérieures,
 - ✓ nombre d'enfants accouchés,
 - ✓ nombre de fausses couches,
 - ✓ nombre d'avortements (si oui, combien de fois et pour quelle raison)
 - ✓ nombre de naissances prématurées,
 - ✓ nombre de mort-nés,
 - ✓ nombre de naissances de petit poids, et
 - ✓ nombre de naissances avec malformations congénitales (si oui lesquelles et quand elles ont été diagnostiquées).

- les informations socio-économiques
 - ✓ race à laquelle la femme appartient (caucasienne/blanche, noire, hispanique, asiatique, autochtone ou autre),
 - ✓ niveau d'éducation accompli au moment de la grossesse (secondaire 1 et 2 ; secondaire 3, 4, 5 ; cégep ; université ou autre),
 - ✓ occupation durant la grossesse (étudiante, employée, travailleuse autonome ou propriétaire, sans emploi rémunéré ou prestataire de l'assistance sociale, autre),
 - ✓ revenu familial annuel ($\leq 18000\$$, entre 18001\$ et 30000\$, entre 30001\$ et 46000\$, entre 46001\$ et 67000\$ ou $\geq 67001\$$),
 - ✓ situation maritale (seule, en couple ou autre).

- les informations sociodémographiques :
 - ✓ le poids de la femme en début de grossesse,
 - ✓ la taille de la femme en début de grossesse.

Ces deux variables ont permis de calculer l'IMC de la femme avant la grossesse.

3.1.5.4 Entrée de données des questionnaires, anonymat et présentation de l'étude

Aucun renseignement concernant le sujet d'intérêt de l'étude n'a pu être décelé à partir du questionnaire intitulé "Étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement, et la santé de la mère et de l'enfant". Des réponses subjectives et plus précises de la part des participantes sur le sujet de l'étude ont été ainsi évitées pour empêcher les biais de mémoire. Tous les questionnaires reçus ont été accompagnés d'un formulaire de consentement signé par les femmes (annexe III). Les femmes n'ont été identifiées que par un numéro d'étude anonyme (1 à 8505) et toutes les données recueillies sont restées confidentielles.

Une fois le questionnaire reçu, l'entrée de données a été prise en charge par une compagnie spécialisée. Un double enregistrement des données a été réalisé pour limiter

les entrées erronées. Une vérification de vingt questionnaires aléatoirement choisis a été effectuée pour s'assurer de la bonne qualité de l'entrée de ces données.

Les informations recueillies à partir du questionnaire ont été jumelées aux données du registre en utilisant les NAMs brouillés des mères. En effet, les numéros d'identification aux femmes (1 à 8505) correspondaient au NAM d'une mère et d'un enfant appartenant en particulier au Registre Québécois des grossesses ce qui a permis de lier ce dernier au questionnaire.

A savoir que toutes les informations recueillies par le questionnaire ne sont pas exclusivement des variables d'intérêts pour cette étude vu que le questionnaire a été établi pour être utilisé dans le cadre de plusieurs projets de recherche.

À la fin de l'étude, une lettre de remerciement et une récompense de 5 dollars ont été envoyées à toutes les femmes ayant participé à l'étude.

3.1.6 Figure résumée

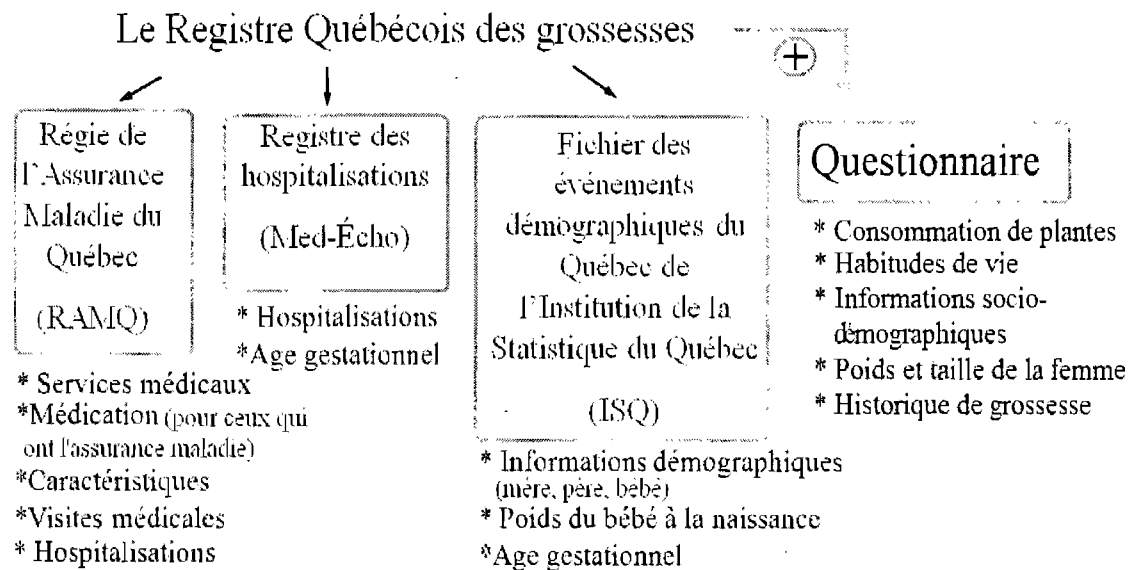


Figure 9. Registre Québécois des grossesses

3.2 Devis de recherche

Les deux études présentées ci-bas ont été réalisées à partir des données provenant des répondantes aux questionnaires. Les données questionnaire, RAMQ, med-écho et ISQ ont été utilisées.

3.2.1 Phase 1. *Description de l'utilisation des plantes en grossesse*

Pour calculer la fréquence d'utilisation des plantes médicinales, rechercher les plantes les plus utilisées par les femmes durant la grossesse, estimer l'utilisation concomitante des plantes et des médicaments prescrits et identifier les différents déterminants d'utilisation des plantes en début de grossesse et durant le troisième trimestre, une étude descriptive transversale a été faite. La description du statut d'utilisation des plantes, douze mois avant, pendant (premier, deuxième et troisième trimestre séparément) et douze mois après la grossesse a été réalisée à partir des données recueillies rétrospectivement dans les questionnaires.

Toutes les répondantes au questionnaire (3273) ont été incluses. Vu que, au sein de cet échantillon, les naissances doubles et triples ont compté pour moins que 5% du total des naissances, ces dernières ont été considérées.

3.2.2 Phase 2. *Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité*

Pour la quantification de l'association entre l'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse et le risque de prématurité, un devis cas-témoin a été utilisé. L'exposition est antérieure à la survenue de l'effet recherché et l'information sur les plantes est rétrospective et provient des questionnaires.

Le choix du devis cas-témoin s'avère le plus approprié sachant que l'issue à l'étude est plutôt rare (7.8% en 2000).³⁰⁴ Dans le registre, la prévalence de prématurité est à peu près égale à celle dans la population générale (7.2% pour les grossesses ayant eu lieu entre 1998 et 2003). C'est donc notamment une issue rare dans le cadre du registre de grossesse. Ce type d'étude, si correctement conçu et mené, constitue un outil de recherche valable et intéressant pour la vérification d'hypothèses épidémiologiques

pareilles. C'est aussi un devis qui continue à être utilisé dans l'évaluation de diverses associations pendant la grossesse et fournit des résultats fiables par comparaison à d'autres devis. En effet, c'est le devis le plus efficient pour étudier des issues rares.

Dans le cadre de cet objectif, deux études cas-témoin ont été réalisées. Une première a permis la quantification de l'association entre l'utilisation générale (tous types confondus) d'au moins une plante durant la grossesse et le risque de prématurité. L'exposition a alors été dichotomisée en: l'utilisation de n'importe quelle plante versus la non utilisation des plantes comme catégorie de référence. La deuxième étude a porté sur l'exposition aux plantes les plus fréquemment utilisées dans la cohorte à l'étude (répondantes): la camomille, le thé vert, la menthe poivrée et le lin, indépendamment. Pour ceci, l'exposition a été dichotomisée en: l'utilisation de la plante spécifique (seule ou en combinaison avec d'autres plantes) versus la non utilisation de cette plante spécifique comme catégorie de référence. Dans les deux cas, l'exposition a été définie comme l'utilisation durant les deux derniers trimestres de grossesse [entre le début du deuxième trimestre de grossesse et l'accouchement (≥ 15 semaines de gestation)]. L'exposition au premier trimestre de grossesse n'a pas été considérée vu qu'un effet associé à l'utilisation des plantes au premier trimestre de grossesse est associé à une fausse couche plutôt qu'à une naissance prématurée.³⁰⁵ Parmi les 3273 répondantes, 80 grossesses doubles (2.44%) et deux grossesses triples (0.06%) ont été identifiées et ont donc été exclues de l'étude. Ainsi, 3191 femmes ont formé l'échantillon total de l'étude. Une femme a été définie comme étant un cas à travers son bébé si ce dernier est né prématurément. Une naissance a été considérée prématurée quand le bébé est né avant la 37^{ème} semaine de grossesse complétée (le premier jour de grossesse étant la première journée des dernières menstruations). Les témoins ont été des femmes présentant les mêmes critères de choix que les cas sauf concernant l'issue en question. Une femme a donc été définie comme témoin si elle a accouché à terme (≥ 37 ^{ème} semaine de grossesse). Toutes les grossesses de 37 semaines et plus ont été choisies comme témoins. La date index a été définie comme étant la date d'accouchement.

3.3 Définition des variables

Les variables à l'étude ont été obtenues d'une part à partir du Registre Québécois des grossesses et donc des banques de données de la RAMQ, de Med-Écho et de l'ISQ, et d'autre part, à partir du questionnaire envoyé aux femmes sélectionnées.

Pour l'identification des différents déterminants qui ont pu pousser les femmes à consommer des plantes, en début de grossesse et durant le troisième trimestre de grossesse, les déterminants eux-mêmes ont constitué les variables indépendantes. Ces déterminants ont été majoritairement identifiés à partir de la littérature (tels les marqueurs socio-économiques, l'historique de grossesse). D'autres variables ont aussi été choisies comme variables indépendantes dans le but d'essayer d'identifier de nouveaux déterminants d'utilisation de plantes médicinales en grossesse vu que c'est un sujet qui, jusqu'à date, reste peu étudié durant la période de gestation. La consommation, oui ou non, des plantes, a été la variable dépendante. Selon le déterminant considéré, sa mesure a été faite en continu ou en catégoriel.

Dans le but de quantifier l'association entre la consommation générale des plantes durant la période gestationnelle et la prématurité, la variable indépendante a été l'utilisation, oui ou non, d'au moins une plante médicinale durant les deux derniers trimestres de grossesse. Concernant l'association entre les plantes les plus fréquemment utilisées en grossesse et le risque de prématurité, la variable indépendante a été à chaque fois la consommation, oui ou non, de la plante en question, durant les deux derniers trimestres de grossesse. Dans les deux cas, la variable dépendante a été une naissance vivante prématurée, oui ou non.

Le tableau IV présente le détail des variables dépendantes et indépendantes correspondantes aux différents objectifs de l'étude.

Tableau IV. Récapitulatif des objectifs et des variables à l'étude

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES OBJECTIFS ET DES VARIABLES À L'ÉTUDE	
Objectifs	Variables
1- Identifier les déterminants d'utilisation des plantes en début de grossesse.	<i>Dépendante</i> Consommation des plantes durant le premier trimestre de grossesse (oui / non).
	<i>Indépendante</i> Caractéristiques sociodémographiques [en plus de celles recueillies par le questionnaire ont été inclus : le statut de l'assurance maladie (adhérents à la RAMQ ou non adhérents), le lieu de naissance (urbain ou rural), et l'âge maternel en continu], les habitudes de vie 12 mois avant la grossesse (oui/non), le statut de santé de la femme et l'utilisation de médicaments 12 mois avant la grossesse [en plus des variables recueillies par le questionnaire, ont été inclus : le nombre de médicaments différents utilisés (0 ; 1 à 3 ; ≥4), l'asthme (oui/non), la dépression (oui/non), le diabète (oui/non), l'hypertension (oui/non), les visites et les hospitalisations à l'urgence (oui/non), ainsi que les visites médicales (0;1 à 5 ;6 à 12 ; ≥13), la parité (0 ; 1 ; 2 ; ≥3) et l'IMC en continu.
2- Identifier les déterminants d'utilisation des plantes durant le troisième trimestre grossesse.	<i>Dépendante</i> Consommation des plantes durant le troisième trimestre de grossesse (oui / non).
	<i>Indépendante</i> Caractéristiques sociodémographiques [en plus de celles recueillies par le questionnaire ont été inclus le statut de l'assurance maladie (adhérents à la RAMQ ou non adhérents), le lieu de naissance (urbain ou rural), et l'âge maternel)], les habitudes de vie durant la grossesse (oui/non), le statut de santé

	<p>de la femme et l'utilisation de médicaments 12 mois avant et/ou durant la grossesse [en plus des variables recueillies par le questionnaire, ont été inclus : le nombre de médicaments différents utilisés ($0 \geq 1$), l'utilisation des plantes avant et/ou durant les deux premiers trimestres de grossesse (oui/non), l'asthme (oui/non), la dépression (oui/non), le diabète (oui/non), l'hypertension (oui/non), les visites et les hospitalisations à l'urgence (oui/non), ainsi que les visites médicales (1 à 5 ; 6 à 12 ; ≥ 13), la parité (0 ; 1 ; 2 ; ≥ 3) et l'IMC en continu.</p>
<p>3- Quantifier l'association entre l'utilisation générale des plantes médicinales durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.</p>	<p><i>Dépendante</i></p> <p>Naissance prématurée, autrement dit, naissance avant la 37^{ème} semaine de grossesse (oui / non).</p> <p><i>Indépendante</i></p> <p>* Principale : utilisation d'au moins une plante médicinale durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non)</p> <p>* Toutes les variables pouvant être des facteurs de risque de la prématurité ou des variables potentiellement confondantes : l'utilisation des plantes médicinales 12 mois avant la grossesse (oui/non), l'utilisation des plantes médicinales durant le premier trimestre de grossesse (oui/non), caractéristiques sociodémographiques [en plus de celles recueillies par le questionnaire ont été inclus : le statut de l'assurance maladie (adhérents à la RAMQ ou non adhérents), le lieu de naissance (urbain ou rural), et l'âge maternel)], les habitudes de vie avant et/ou durant la grossesse comme par exemple utilisation de cigarettes dans les 12 mois avant la grossesse ou durant la grossesse (oui/non), le statut de santé de la femme et l'utilisation de médicaments 12 mois avant et/ou durant la grossesse [en plus des variables recueillies par le questionnaire,</p>

	<p>ont été inclus : le nombre de médicaments différents utilisés (0/≥1), l'asthme (oui/non), la dépression (oui/non), le diabète (oui/non), l'hypertension (oui/non), présence de nausées et de vomissements de grossesse (oui/non), présence de placenta abruptio (oui/non), présence de placenta prævia (oui/non), les visites et les hospitalisations à l'urgence (oui/non), les visites médicales 12 mois avant la grossesse (0 à 5 ; 6 à 12 ; ≥13), ainsi que les visites prénatales (1 à 5 ; 6 à 12 ; ≥13)], le sexe du bébé (masculin/féminin), le type de naissance (simple/multiple), le gain de poids maternel durant la grossesse en continu, et l'IMC en continu.</p>
<p>4- Quantifier l'association entre l'utilisation de la camomille, du thé vert, de la menthe poivrée et du lin, séparément, durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.</p>	<p><i>Dépendante</i></p> <p>Naissance prématurée, autrement dit, naissance avant la 37^{ème} semaine de grossesse (oui / non).</p> <p><i>Indépendante</i></p> <p>* Principales : utilisation de la camomille durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non), utilisation du thé vert durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non), utilisation de la menthe poivrée durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non), utilisation du lin durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non), utilisation d'autres plantes médicinales durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse (oui/non),</p> <p>* Toutes les variables pouvant être des facteurs de risque de la prématurité ou des variables potentiellement confondantes : Les mêmes que celles considérées pour le modèle précédent quantifiant l'association entre l'utilisation générale des plantes médicinales durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.</p>

3.4 Analyse des données

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 8.2 (SAS institute, Cary, north Carolina, USA).

3.4.1 Phase 1. *Description de l'utilisation des plantes en grossesse*

- Les caractéristiques des femmes à l'étude ont été calculées par des analyses descriptives. Les statistiques utilisées sont des moyennes pour les variables mesurées en continu et des proportions pour les variables mesurées en catégoriel.
- La fréquence d'utilisation des plantes médicinales a été calculée en déterminant le nombre de femmes ayant consommé au moins une plante médicinale durant la période considérée (avant, durant ou pendant la grossesse), sur le nombre total de la cohorte. La fréquence d'utilisation d'une, ou d'un mélange de deux ou de trois plantes médicinales ou plus, les pourcentages d'utilisation de chaque plante séparément et, la fréquence d'utilisation concomitante des plantes et des médicaments prescrits durant la grossesse ont été identiquement calculés.
- L'identification des interactions plante-médicament possibles a été réalisée en évaluant séparément toutes les combinaisons plante-médicament (par classe thérapeutique) retrouvées dans la cohorte. Chaque combinaison a été par la suite divisée sur le total des combinaisons rencontrées dans la cohorte pour faire sortir les pourcentages correspondants. Les codes A.H.F.S (American Hospital Formulary Service) ont été utilisés pour identifier les différentes classes de médicaments prescrits.
- La recherche des différents déterminants associés à l'utilisation des plantes a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique multivariée. Deux modèles ont été établis : un premier identifiant les déterminants d'utilisation en début de grossesse et un deuxième identifiant les déterminants d'utilisation durant le troisième trimestre de grossesse.

3.4.2 Phase 2. *Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité*

- Des statistiques descriptives ont été utilisées pour comparer les femmes qui ont accouché d'un enfant prématuré (les cas) à celles qui ont accouché à terme (les témoins).
- La fréquence de la prématurité chez les utilisatrices de plantes médicinales en grossesse a été calculée en divisant le nombre de femmes accouchant d'une naissance prématurée, identifié parmi les utilisatrices, sur le nombre total des utilisatrices (ayant accouché à terme ou pas). Le même calcul a été réalisé pour mesurer la fréquence de prématurité chez les non utilisatrices de plantes en grossesse.
- Une liste des plantes les plus fréquemment utilisées durant les deux derniers trimestres de grossesse a été établie en divisant le nombre des utilisatrices d'une plante considérée, durant le deuxième et/ou le troisième trimestre de grossesse, sur le total des utilisatrices durant cette même période.
- Des modèles de régression logistique multivariée ont été réalisés afin de quantifier l'association entre l'utilisation des plantes durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité. Deux modèles ont été ainsi établis : le premier a quantifié l'association entre l'utilisation générale des plantes et le risque de prématurité, le deuxième a quantifié l'association entre l'utilisation de la camomille, de la menthe poivrée, du thé vert et du lin, séparément et le risque de prématurité. Les modèles ont été définis d'une façon dichotomique (utilisation oui/non) et les résultats ont été évalués selon les rapports de côtes obtenus. Les ajustements ont été réalisés pour les habitudes de vie, le statut de santé et l'utilisation des médicaments avant et/ou durant la grossesse, les caractéristiques sociodémographiques, le sexe du bébé, le type de naissance et aussi pour l'utilisation des plantes avant le deuxième trimestre de grossesse (12 mois avant la grossesse et durant le premier trimestre séparément).

4. Résultats

4.1 Premier article : *Description de l'utilisation des plantes en grossesse*

Krystel MOUSSALLY, BSc^{1,2}
Driss ORAICHI, PhD²
Anick BÉRARD, PhD^{1,2}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

En tant que premier auteur de l'article, j'ai contribué à l'acquisition des données obtenues par le questionnaire, l'analyse et l'interprétation des données, ainsi qu'à la rédaction de l'article. Dr. Driss Oraichi a contribué à l'analyse des données. Dr. Anick Bérard a contribué à l'obtention du financement et des données du Registre Québécois des grossesses, à la conception et au devis de l'étude, à l'analyse et l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de l'article. Tous les auteurs ont critiquement révisé le manuscrit et ont approuvé la version soumise pour publication.

L'article a été publié dans le *Pharmacoepidemiology and Drug Safety Journal*.

→ Les organismes subventionnaires :

L'étude est subventionnée par le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des médicaments (RQRUM), les Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), et le Réseau FRSQ pour le bien-être des enfants.

3.4.3 Calcul de la taille d'échantillon

Le calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour la détection d'une association entre l'utilisation des plantes en grossesse et le risque de prématurité a été obtenu à l'aide du programme intitulé "Power and sample size program", disponible sur internet.³⁰⁶ Pour ce faire, l'erreur de type 1 α a été établie à 0.05 et la puissance β à 0.80. La probabilité d'exposition chez les témoins a été considérée de 9% ou de 13% en se basant sur les prévalences d'utilisation des plantes médicinales chez les femmes enceintes, identifiées dans les études américaines.^{38;40} Le ratio des témoins par rapport aux cas a été égalisé à 4:1 (2568/623). Le rapport de côtes quant à lui a été estimé à 1.5. Tout calcul fait, le nombre de cas nécessaire pour la détection d'une association définie par un rapport de côtes égal à 1.5 a été de 594 cas quand la prévalence d'utilisation des plantes est fixée à 9% et, de 440 cas quand elle est fixée à 13%.

Au sein de notre cohorte où 623 cas ont été identifiés, le rapport de côtes qui peut être détecté de manière statistiquement significative est de 1.5.

3.5 Considérations éthiques et formulaire de consentement

L'accès à l'information concernant les femmes à l'étude a été obtenu suite à une autorisation du CAI. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de la recherche du CHU Sainte-Justine.

Le consentement des femmes a aussi été obtenu par un formulaire de consentement envoyé avec le questionnaire à toutes les femmes. C'est uniquement lorsque le formulaire a été reçu signé, que la femme a été incluse dans l'étude. Aussi, les femmes à l'étude n'ont été identifiées que par un numéro d'étude anonyme correspondant à chacune d'entre elles et les informations sur toutes les participantes sont restées confidentielles et n'ont été accessibles qu'à l'équipe de recherche.

Herbal products use during pregnancy: Prevalence and predictors

Krystel MOUSSALLY, BSc^{1,2}
Driss ORAICHI, PhD²
Anick BÉRARD, PhD^{1,2}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

This study was supported by the 'Fonds de la Recherche en Santé du Québec' (FRSQ), the 'Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments' (RQRUM) and the 'Réseau FRSQ for the wellbeing of children. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation and, is on the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

Corresponding author:

Dr Anick Bérard

Research Center, CHU Sainte-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine

Montral (Quebec) H3T 1C5

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée /
information withdrawn]

No conflicts of interest to declare

Word count text: 3293

ABSTRACT

PURPOSES: 1) Measure the prevalence of herbal product (HP) use, alone, and concomitantly with prescribed medication during pregnancy, 2) identify the most frequently consumed HP during gestation and, 3) determine predictors of HP use at the beginning of pregnancy, and during the third trimester.

METHODS: A questionnaire was mailed to 8505 women randomly selected from the Quebec Pregnancy Registry which was created by the linkage of three administrative databases: RAMQ, Méd-Echo, and ISQ. Women were eligible if they were continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before the first day of gestation and during pregnancy, and if they gave birth to a live born between January 1998 and December 2003 in one of the Quebec's hospitals. Women with diabetes and psychoses, and women who delivered a baby with birth defects were selected first. Descriptive statistics and multivariate logistic regression models were used to analyze data.

RESULTS: Of the 3354 women (39%) who answered the questionnaire, and were included in the study, nine percent used HP during pregnancy. 69% of users took at least one prescribed medication concomitantly. Chamomile, green tea, peppermint, and flax were the most frequently HP used. Multivariate analyses showed that body mass index, multivitamin use, and one to three prescribed medication used before pregnancy were predictors of HP use at the beginning of pregnancy; adherent women, smokers, and users of HP prior to pregnancy were predictors of HP use during the third trimester.

CONCLUSION: HP use alone and concomitantly with prescribed medications during pregnancy is common, and needs to be addressed by health professionals.

MAIN BODY OF TEXT

INTRODUCTION

Use of natural therapy is becoming a popular mean to treat and prevent disease¹. The increase in the use of natural health products, particularly herbal products (HP), is noticed all over the world. In the United States, studies indicated a rise in use from 12% before 1999 to almost 19% in 2002 in adults.^{2,3} In Canada, according to a national population survey, the number of Canadians who have consumed at least one HP was estimated at 9% in 2001, and women were more likely to use HP than men (11.5% vs 7.1%, respectively).⁴ While herbal therapy is labelled as a reference therapy in Africa, it coexists in other countries like Canada, with conventional pharmacological therapy.⁵ In fact, an increasing number of health professionals suggest over-the-counter (OTC) and natural health products to their patients.⁶ Knowing that HP is believed to be of natural origin and presumed free of risk, it is increasingly considered by patients to be a reasonable and safer alternative to conventional therapy.^{7,8} Given the fear of prescribed medications that may cause teratogenicity during gestation, one might assume that the use of HP is common among pregnant women. However, studies on the safety of HP during pregnancy are not conclusive, and evidence-based data remain lacking.⁹

Studies estimated prevalence and predictors of HP use among pregnant women in the US population and elsewhere.¹⁰⁻¹⁵ Although previous research has looked at HP use in the general Canadian population, no one has specifically studied them in the population of Canadian pregnant women. Furthermore, even if concomitant HP and prescribed medication use during gestation can lead to serious adverse events,^{16,17} the prevalence is not well established in the literature.

Given the knowledge gap regarding HP use during pregnancy, the aim of our study was to measure the prevalence of HP use among Canadian pregnant women during their pregnancy, and to identify the most frequently consumed HP during gestation. In addition, we reported the prevalence of concomitant HP and prescribed medication use during pregnancy, and the most frequent adverse interactions. Finally, predictors of HP use during pregnancy were studied.

METHODS

Data sources:

Data were obtained from both the 'Quebec Pregnancy Registry' and a self-administered questionnaire.

The Quebec Pregnancy Registry was created by the linkage of three administrative databases: the 'Régie de l'Assurance Maladie du Québec' (RAMQ), Méd-Echo (Quebec's hospital discharges) and 'Le fichier des événements démographiques du Québec' (birth and death registries) of l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). The RAMQ database includes information on medical services (physician-based diagnoses and procedures) given to all residents of the province of Quebec. All diagnoses are classified according to the International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9).¹⁸ Although RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalisations, and procedures, it only covers a portion of residents for the cost of prescribed medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years and older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population.¹⁹ The Med-Écho database is a provincial database which records acute care hospitalisation data for all Quebec residents; it also records gestational age for planned abortions, miscarriages and deliveries. The ISQ provides demographic information on the mother, father and baby as well as birth weight and gestational age for live births and stillbirths. The linkage between the three databases was done using patients 'Numero d'Assurance Maladie' (NAM) which is the unique identifier for all Quebec residents (RAMQ and Med-Écho). The RAMQ kept the NAMs of all women and children included in the Pregnancy Registry and only gave corresponding scrambled NAMs to the research team.

In order to collect information on HP use before, during, and after pregnancy, as well as lifestyle variables, socio-demographic information, weight and height at the beginning of pregnancy, and data regarding pregnancy history, a questionnaire was mailed to a sample of 8505 women in the Registry who 1) were continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before their first day of gestation and during the pregnancy, and 2) gave birth to a live born between January 1998, and December 2003

in one of Quebec's hospitals. The questionnaire was so administered three to eight years after the pregnancy of interest. Because the questionnaire was set up to be used for more than one study within our research team, the selection of the women was not totally random; women with diabetes, and psychoses as well as those that gave birth to a child with birth defects were selected first. We sent questionnaires twice to maximize our response rate, and we set up a toll-free telephone line for women requiring further information. The beginning of pregnancy was defined as the first day of the last menstrual period. Information on consumption of HP was based on a checklist of forty plants; women were also required to list other plants they may have used but did not find in the list. This list was established with the collaboration of the Motherisk Program, Hospital for Sick Children, and was based on the most commonly HP used or advised to be used by the health professionals. By HP we meant any pharmaceutical product containing one of the listed plants. Data were collected for the twelve months preceding pregnancy, the first (0-14 weeks of gestation), the second (15-26 weeks of gestation), and the third (26 weeks of gestation or more) trimester of pregnancy as well as for the twelve months after delivery.

Information collected with the questionnaire was linked to the Quebec Pregnancy Registry using the patient's scrambled NAM. The responders of the questionnaire formed the study population.

In order to report safe and unsafe prescribed medications and HP interactions, we reviewed the literature available on pubmed and medline, scientific sites, and scientific resources such as citations of the Quebec College of pharmacists.

The protocol of the study was approved by the CHU Sainte-Justine's ethics committee, and the 'Commission d'Accès à l'Information du Québec' (CAI).

Statistical analyses

The prevalence of HP use before, during, and after pregnancy was calculated by dividing the number of women who had consumed at least one HP during each period independently over the number of responders. The prevalence of using one, two, three or more HP during each period was similarly calculated. The prevalence of women who used prescribed medications and HP concomitantly was calculated by dividing the

number of HP users who had consumed at least one prescribed medication during pregnancy over the total number of HP users. Prescribed medications used during pregnancy were determined from prescriptions referred to pharmacists for Quebec residents covered by the RAMQ drug plan which were available from the RAMQ records.

Descriptive statistics were used to determine the characteristics of the study population. Multivariate logistic regression models were performed to identify and quantify predictors of HP use at the beginning of pregnancy (first day of gestation), and during the third trimester (26 weeks of gestational age or more). Variables included in the multivariate models were: maternal age, socio-demographic characteristics (place of birth, RAMQ insurance status, race, work status, marital status, education level, and household income), lifestyle habits (exercise, caffeine intake, smoking, alcohol use, and illicit drug use), health status and medication use (multivitamins use, OTC medications use, number of different prescribed medications used, comorbidities, pregnancy complications, emergency department visit/hospitalisation, and prenatal visits), body mass index (BMI), and parity.

Analyses were performed using SAS program version 8.2, and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS:

Of the 8505 women sampled from the 'Quebec Pregnancy Registry', 3354 completed and returned their questionnaire (39%). Non-responders were similar to responders in terms of region of residence (81.12% came from urban place versus 74.24%, respectively), maternal age mean (27.66 years versus 27.53, respectively), gestational age mean (37.84 weeks versus 37.97, respectively), rate of hospitalisations and emergency department visits during pregnancy (90.86% versus 90.99%, respectively), prenatal visits (97.36% having more than two visits versus 97.86%, respectively), number of different prescribed medications used during pregnancy (73.26% using at least one medication versus 69.13% respectively), presence of chronic comorbidities during pregnancy (10.93% with diabetes versus 9.53%, respectively; 9.25% with hypertension versus 9.93%, respectively; 22.88% with depression versus 21.11%,

respectively), foetal gender (53.29% males versus 54.58%, respectively), birth weight mean (3098.4 grams versus 3152.8, respectively), rate of preterm birth (22.84% versus 20.87%), and co-habiting as a marital status (75.04% versus 80.24%, respectively).

Characteristics of study population

Table 1 presents the major characteristics of the study population. Women in the cohort had a mean maternal age of 27.6 years. 19% drank alcohol, and 35% smoked during pregnancy.

Prevalence of HP use

The prevalence of HP use before, during, and after pregnancy was 15.4%, 9%, and 13.8%, respectively (table 2). Only 6.4% of women used HP continuously between one year before and one year after pregnancy while 19.7% of them discontinued during this period. During pregnancy, 56%, 26%, and 18% of HP users consumed one, two, or three or more HP concomitantly. The four most commonly used HP before, during, and after pregnancy were chamomile (17.78%, 18.74%, and 17.76% respectively), green tea (16.44%, 14.90%, and 17.96% respectively), peppermint (10.72%, 10.75%, and 9.97% respectively), and flax (6.52%, 11.52%, and 8.62%) (table 3). 69% of HP users consumed at least one prescribed medication concomitantly. The most frequently prescribed medication classes in the study cohort were non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (14.08%), penicillins (8.26%), oral contraceptives (7.76%), antidepressants (6.53%), and benzodiazepines (2.76%).

Among our reported interactions, 9.3% of HP/prescribed medication combinations had the potential, if taken in high doses, to lead to serious adverse events; 9.4% involved plants that could interfere in the metabolism of the drugs; 19% consisted of plants that could bind with all drugs; 0.7% regarded hepatotoxic combinations, and the remaining was on unknown or safe combinations. The list of the most common combinations that could lead to serious adverse events (9.3%) is presented in table 4.

Predictors of HP use

Predictors of HP use at the beginning of pregnancy, and during the third trimester were identified, and are presented in tables 5. At the beginning of pregnancy, predictors increasing the likelihood of using HP were multivitamin intake [OR=2.43 (1.54-3.82)]; characteristics decreasing the probability of using HP were higher BMI [OR=0.94 (0.90-0.99)], and use of one to three prescribed medications in the year preceding pregnancy [OR=0.41 (0.21-0.79)]. At the end of pregnancy (third trimester), predictors increasing the probability of HP use were prior use of HP [OR=168.20 (72.02-387.46)]; being an adherent [OR=0.44 (0.19-0.99)], and smoking [OR=0.42 (0.20-0.86)] decreased the likelihood of being exposed to HP.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first population-based study describing HP use among pregnant Canadian women. Our results suggest that up to 9% of pregnant women take at least one HP during gestation. 69% of HP users took at least one prescribed medication concomitantly. The most commonly HP used during pregnancy were chamomile, green tea, peppermint, and flax. Our study showed that when potential confounders are taken into account, multivitamin use before pregnancy was positively associated with HP use at the beginning of pregnancy; women using one to three different prescribed medications, and women with a higher BMI were less likely to use HP at the beginning of pregnancy. As for predictors of HP use at the end of pregnancy, adherents and smokers were less likely to use HP during the third trimester. Use of HP prior to pregnancy was associated with HP use at the end of pregnancy.

Characteristics of the study population

The high prevalence of alcohol drinking and smoking during pregnancy within our study population can be partly explained by our selection criteria.²⁰

Prevalence of HP use

Prevalence of HP use found in other similar populations varies from 0.9% to 56% depending on the country^{11;15;21;22}. Such disparities between results can partly be

explained by methodological differences (self-administered questionnaires filled with face-to-face interviews;^{10;11} information gathered in antenatal clinics^{13;14} where women are probably sicker; enrolment in hospitals where women likely have common environmental influences and characteristics;^{10;11;21} different response rates), and differences in sensitisation of the population to the use of HP, and belief in healing with herbs that can largely varies from country to country.^{23;24} Our response rate was 39%, and was comparable to other studies with similar methodologies;^{25;26} responders were similar to non-responders on the majority of variables included in the study.

Our results also showed that there was a decline between HP use before and during pregnancy which indicates that, even if HP are considered safe, women are still worried about their potential teratogenicity which may lead them to stop using herbs during their gestation.

Our study results differ from others regarding the top four mostly used HPs^{10;11;14;22} which can be explained by differences between the Canadian HP market and the situation in other countries,²⁷ and differences in characteristics of the study population. No data are available on the safety of the most frequently HP during pregnancy reported in our study population. As an example, no data showing the safety of chamomile tea during pregnancy is available, even when chamomile can theoretically act as a uterine stimulant, and may cause abortion.²⁸

As for HP and prescription medication interactions, our study is the first to report the prevalence (38%), and possible adverse interactions in a population of pregnant women. Only one other study looked at concomitant use of HP and prescribed medications but the prevalence was not clearly reported.¹⁵ Our results indicate that although women consider HP safer, they nevertheless significantly limit their consumption during pregnancy. However, frequent commonly reported interactions between HP use and concomitant medication use can lead to undesirable effects. For example, oral contraceptives can prolong the caffeine half-life contained in green tea which may increase stimulating caffeine effects,²⁹ and chamomile taken with the NSAIDs can enhance the risk of bleeding.³⁰

Predictors of HP use:

Our results showed a negative association between BMI and HP use at the beginning of pregnancy. The association between higher BMI and lower HP use was also found in one another study¹⁵. Since we considered many socio-demographic factors such as family income, the negative association between being an adherent (versus being a welfare recipient), and HP use should be attributed to factors other than socio-economic status that might have influenced it, and were not considered in the study. As regards to the association between multivitamins use before pregnancy, and HP use during pregnancy, it might reflect the fact that multivitamin users have healthier behaviours which could lead them to be more likely to use HP during pregnancy. Finally, our data are consistent with published findings regarding smoking and use of HP prior to pregnancy as predictors of HP use during gestation.^{11;22;31}

Strengths and limitations:

Even if the response rate was not high (39%) which can be explained by the fact that the questionnaire was long, we do not think that women who answered the questionnaire and were included in the study result in a selected sample since responders were comparable to non-responders on the majority of the study variables present in the Quebec Pregnancy Registry. Consequently, we ruled out the possibility of an important selection bias which, if present, should not have had an important regard on our results. Maternal self-reported data collected retrospectively cannot exclude the possibility of recall bias which might have affected our results. However, we think that women tend to remember their gestational period because it is one of the most precious and important events in their life in addition of being brief which makes it easier to remember.³² As for measuring HP use, naming 40 specific herbs in the questionnaire helped women to remember, and to identify more accurately any use of HP during pregnancy.³³ In addition, HP are considered safe, not harmful for the fetus, and not associated with negative pregnancy outcomes as for prescribed medications. Consequently, recall bias, if present, should not have lead to differential misclassification of HP use during pregnancy among women. If a recall bias is present, we think that it will be a non differential bias equally assigned between women with

normal and negative pregnancy outcomes which will not have affected the internal validity of the study.

Knowing that HP are considered safe, causing no harm to the fetus, and are not associated with negative pregnancy outcomes such as birth defects, we do not think that results are affected by the presence of an information bias by mothers of infants with birth defects. In fact, a woman who gave birth to a baby with some malformation should not have given special attention to HP question since she does not think that it might be associated to the malformation of her baby contrarily to her knowledge of a possible association between her baby's birth defect, and prescribed medications.

One other concern of the study is reporting of herbs used in the usual diet (such as green tea or parsley) as HP. In fact, even if we wanted to limit our study to the use of pharmaceutical HP with specifying in the questionnaire about natural health product use, we did not clearly stated not to take into consideration the common use of some herbs as garlic or parsley. Consequently, a women who included parsley or garlic in her diet, may have checked the herb as used during pregnancy while in fact, she did not use it as a pharmaceutical HP. This may have lead to underestimated frequencies of such HP use. However, we do not think that this may have affected associations concerning the predictors of HP use at the beginning of pregnancy or during the third trimester. Concerning the selection method which was not totally random, since there is no evidence in the literature showing that having diabetes or psychoses, or delivering a baby with birth defects is associated with HP use during pregnancy, this selection should not have influenced our results. However, it could have limited the generalisability of our results, and could have affect the representative character of our study sample compared to the general population of Quebec. We feel confident that although our sample consisted of women from a relatively disadvantaged socioeconomic level, comparable to the Medicaid population in the U.S., we do not think that this would confound our results. In fact, Berard and Lacasse showed that socioeconomic status is an effect modifier in the Quebec Pregnancy Registry but not a confounder.³⁴ Thus, it does not affect internal validity but could however limit generalisability of the results. It remains that our study population also consisted of up to 40% of middle to high class families. One other limit of our study is the fact that the

questionnaire was not validated. However, we set up a toll-free telephone line for women requiring further information concerning any question asked. Finally, the fact that we used information from the Quebec Pregnancy Registry combined with data obtained from a self-administered questionnaire, allowed us to control for possible confounders. However, results of our study must be interpreted with caution given the selection criteria of the cohort.

CONCLUSION

Our study showed that 9% of pregnant women use at least one HP during their pregnancy. Knowing that HPs constitute an attractive and interesting form of healing among pregnant women, and that data on their safety, and on their possible interactions with prescribed medication remain lacking, healthcare professionals should inquire about HP use, and should communicate the possible harms related to their use alone or concomitantly with prescribed medications during gestation. This study also highlights the most common combinations of HP and prescribed medication reported to be used during pregnancy. However, further research in the area of HP use alone, and with other medications, is needed to support the requirement asking pregnant women to talk about HP use with their healthcare professionals.

REFERENCE LIST

1. Coulter ID, Willis EM. The rise and rise of complementary and alternative medicine: a sociological perspective. *Med.J.Aust.* 2004;180:587-89.
2. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern.Ther.Health Med.* 2005;11:42-49.
3. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch.Intern.Med.* 2005;165:281-86.
4. Singh SR, Levine MA. Natural health product use in Canada: analysis of the National Population Health Survey. *Can.J.Clin.Pharmacol.* 2006;13:e240-e250.
5. Headquarters and Regional Office staff. WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. World Health Organization . 2005.
6. Montbriand MJ. Alternative therapies. Health professionals' attitudes. *Can.Nurse* 2000;96:22-26.
7. Direction des Produits de santé naturels. Enquête de référence sur les produits de santé naturels auprès des consommateurs. Santé Canada . 2005.
8. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am.J.Med.* 1998;104:170-78.
9. Marrone CM. Safety issues with herbal products. *Ann.Pharmacother.* 1999;33:1359-62.
10. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2004;13:371-80.

11. Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *BMC.Pregnancy.Childbirth*. 2006;6:21.
12. Hepner DL, Harnett M, Segal S, Camann W, Bader AM, Tsen LC. Herbal medicine use in parturients. *Anesth.Analg*. 2002;94:690-93.
13. Pinn G, Pallett L. Herbal medicine in pregnancy. *Complement Ther.Nurs.Midwifery* 2002;8:77-80.
14. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am.J.Obstet.Gynecol*. 2001;185:433-37.
15. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2007.
16. Buehler BA. Interactions of herbal products with conventional medicines and potential impact on pregnancy. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol*. 2003;68:494-95.
17. Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels pour mieux conseiller vos patients. Collège des médecins du Québec . 2004.
18. World Health Organization. *International Classification of Diseases*. 1977.
19. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. *Statistiques annuelles*. Government of Quebec, Canada . 1997.
20. Kilian R, Becker T, Kruger K, Schmid S, Frasch K. Health behavior in psychiatric in-patients compared with a German general population sample. *Acta Psychiatr.Scand*. 2006;114:242-48.

21. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *S.Afr.Med.J.* 1997;87:1008-10.
22. Paul S, Raymond P, Jami S. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstetrics & Gynecology* 2001;17:SS44-SS45.
23. Traditional medicine. WHO (World Health Organization)-fact sheet . 2003.
24. Traditional medicine. Health Action International (HAI) Asia Pacific : position paper on traditional medicine . 2005.
25. McDermott L, Dobson A, Owen N. Occasional tobacco use among young adult women: a longitudinal analysis of smoking transitions. *Tob.Control* 2007;16:248-54.
26. Olson JE, Vachon CM, Vierkant RA, Sweeney C, Limburg PJ, Cerhan JR et al. Prepregnancy exposure to cigarette smoking and subsequent risk of postmenopausal breast cancer. *Mayo Clin.Proc.* 2005;80:1423-28.
27. Dixon A, Riesberg A, Weinbrenner S, Saka RO, Busse R. Parallel Session 17 – Pharmaceuticals. *European Journal of Public Health* 2003;13:68.
28. Natural Standard Research Collaboration. Chamomile (*Matricaria recutita*, *Chamaemelum nobile*). MedlinePlus, a service of the U.S.national library of medicine and the national institutes of health . 2007.
29. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J.Clin.Pharm.Ther.* 2002;27:391-401.
30. Nordeng H, Havnen GC. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2005;84:26-33.

31. Yu SM, Ghandour RM, Huang ZJ. Herbal supplement use among US women, 2000. *J.Am.Med.Womens Assoc.* 2004;59:17-24.
32. Troude P, L'Helias LF, Raison-Boulley AM, Castel C, Pichon C, Bouyer J et al. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records?. *Eur J Epidemiol.* 2008;23:557-64.
33. Hassan E. Recall bias can be a threat to retrospective and prospective research designs. *The Internet Journal of Epidemiology.* 2006;3(2).
34. External validity of perinatal pharmacoepidemiologic studies using data from the RAMQ administrative database. Under press.

Table 1- Characteristics of the study population

Characteristics	Responders (study population) N=3354	
Maternal characteristics		
Maternal age - year [mean (SD)]	27.60	(5.56)
Duration of pregnancy - wk [mean (SD)]	37.90	(3.07)
Socio-demographics characteristics		
Place of birth - n (%)		
Urban	2499	(74.51)
Rural	855	(25.49)
RAMQ Insurance Status - n (%)		
Adherents	958	(29.18)
Welfare recipients	2325	(70.82)
Race - n (%)		
Caucasian/White	3034	(94.64)
Black	82	(2.56)
Others*	90	(2.81)
Lifestyle habits during pregnancy		
Smoking - n (%)	1114	(34.90)
Alcohol use - n (%)	606	(19.04)
Illicit drug use - n (%)	157	(4.76)
Multivitamins use - n (%)	2908	(86.70)
OTC medications use - n (%)	1311	(41.69)
Number of different medications used - n (%)		
0	977	(29.13)
1-3	1554	(46.33)
≥ 4	823	(24.54)
Anthropometric measures		
Body Mass Index (BMI) – kg/m ² [mean (SD)]	23.44	(5.24)
Weight gain during pregnancy - Lb [mean (SD)]	16.01	(5.71)

*Others include Hispanics, Asians, Aboriginal or First Nations or Native, or other

Table 2- Prevalence of herbal products use before, during, and after pregnancy

Period	Number of herbal product users		p-value*
	(N=3354)	Percent	
During the 12-months before the beginning of pregnancy			Reference
	516	15.40%	
During pregnancy			
First trimester	308	9.19%	<.0001
Second trimester	292	8.72%	<.0001
Third trimester	304	9.07%	<.0001
During the 12-months after the end of pregnancy			0.0005
	463	13.82%	

* Mc Nemar test

Table 3- List of the most frequently HP used before, during, and after pregnancy

Plant	Before pregnancy	During pregnancy	After pregnancy
	(N = 516)	(N = 356)	(N = 463)
	n* (%)	n* (%)	n* (%)
Chamomile	199 (17.78)	122 (18.74)	171 (17.76)
Green tea	184 (16.44)	97 (14.90)	173 (17.96)
Peppermint	120 (10.72)	70 (10.75)	96 (9.97)
Flax	73 (6.52)	75 (11.52)	83 (8.62)
Aloe	59 (5.27)	36 (5.53)	45 (4.67)
Garlic	57 (5.09)	29 (4.45)	48 (4.98)
Ginseng	51 (4.56)	7 (1.08)	38 (3.95)
St John's Wort	47 (4.20)	6 (0.92)	29 (3.01)
Alfalfa	35 (3.13)	26 (3.99)	33 (3.43)
Ginger	30 (2.68)	23 (3.53)	21 (2.18)
Licorice	26 (2.32)	18 (2.76)	19 (1.97)
Senna	24 (2.14)	14 (2.15)	26 (2.70)
Parsley	22 (1.97)	14 (2.15)	16 (1.66)
Rye ergot	20 (1.79)	16 (2.46)	14 (1.45)
Devil's claw	19 (1.70)	4 (0.61)	7 (0.73)
Echinacea	19 (1.70)	5 (0.77)	15 (1.56)
Burdock	16 (1.43)	3 (0.46)	11 (1.14)
Others [†]	96 (8.58)	69 (10.59)	96 (9.97)
Without precision‡	22 (1.97)	17 (2.61)	22 (2.28)

* The categories of HP are not mutually exclusive given that a woman taking more than one HP is present in more than one category.

Table 4- The most commonly reported concomitant use of HP/prescribed medication

HP-prescribed medications combinations*	Number	Percent
	(N=580)	
Contraceptives†-Green tea	86	14,83
NSAIDs‡-Chamomile	70	12,07
Antidepressants-Green tea	48	8,28
Benzodiazepines-Chamomile	48	8,28
Benzodiazepines-Green tea	34	5,86
Contraceptives-Garlic	22	3,79
Other combinations	272	46,89

* The categories of HP-prescribed medications are not mutually exclusive given that a woman taking more than one HP and/or one or more prescribed medications is present in more than one category.

† Contraceptive use during pregnancy mostly corresponds to their use during the first trimester of pregnancy among unplanned pregnancies

‡ NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Table 5- Predictors of herbal product use at the beginning of pregnancy, and at the beginning of the third trimester

Beginning of pregnancy				
Variables* (12months before pregnancy)	HP use (n=308)	No use of HP (n=3044)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
Multivitamins use				
No	177 (59.00)	2101 (70.72)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	123 (41.00)	870 (29.28)	1.67 (1.31-2.14)	2.43 (1.54-3.82)
Number of different medications used				
0	53 (17.21)	501 (16.46)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
1-3	113 (36.69)	1285 (42.21)	0.83 (0.59-1.17)	0.41 (0.21-0.79)
≥ 4	142 (46.10)	1258 (41.33)	1.06 (0.76-1.48)	0.77 (0.38-1.55)
Body Mass Index (BMI)	22.80 (4.70)	23.51 (5.29)	1.02 (1.00-1.05)	0.94 (0.90-0.99)
Beginning of the third trimester				
Variables*	HP Use (n=304)	No use of HP (n=3046)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
RAMQ Insurance Status				
Welfare	103 (34.56)	855 (28.68)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Adherents recipients	195 (65.44)	2126 (71.32)	0.76 (0.59-0.97)	0.44 (0.19-0.99)
Smoking during pregnancy				
No	158 (55.44)	1468 (50.52)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	127 (44.56)	1338 (49.48)	0.82 (0.64-1.04)	0.42 (0.20-0.86)
HP supplements use before and/or during pregnancy				
No	18 (5.92)	2752 (90.35)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	286 (94.08)	294 (9.65)	148.72 (91.00-243.07)	168.20 (72.02-387.46)

* Adjusted for all variables in table as well as for maternal age, others socio-demographic characteristics, others lifestyle habits, others health status and medication use variables, and parity.

† Only the statistically significant associations were presented in this table.

4.2 Deuxième article : *Association entre l'utilisation des plantes en grossesse et la prématurité*

Krystel MOUSSALLY, BSc^{1,2}
Driss ORAICHI, PhD²
Gideon KOREN, MD³
Anick BÉRARD, PhD^{1,2}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

³ Motherisk Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario

En tant que premier auteur de l'article, j'ai contribué à l'acquisition des données obtenues par le questionnaire, l'analyse et l'interprétation des données, ainsi qu'à la rédaction de l'article. Dr. Driss Oraichi a contribué à l'analyse des données. Dr. Gideon Koren a contribué au développement de la liste des plantes étudiées et à la rédaction de l'article. Dr. Anick Bérard a contribué à l'obtention du financement et des données du Registre Québécois des grossesses, à la conception et au devis de l'étude, à l'analyse et l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de l'article. Tous les auteurs ont critiquement révisé le manuscrit et ont approuvé la version à publier.

L'article est actuellement soumis au *British Journal of Clinical Pharmacology*

→ Les organismes subventionnaires :

L'étude est subventionnée par le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des médicaments (RQRUM), les Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), et le Réseau FRSQ pour le bien-être des enfants.

Exposure to herbal products during pregnancy and the risk of preterm birth

Krystal MOUSSALLY, BSc^{1,2}
Driss ORAICHI, PhD²
Gideon KOREN, MD³
Anick BÉRARD, PhD^{1,2}

¹ Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

³ Motherisk Program, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario

This study was supported by the 'Fonds de la Recherche en Santé du Québec' (FRSQ), the 'Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments' (RQRUM), and the 'Réseau FRSQ for the wellbeing of children'. Dr. Anick Bérard is the recipient of a career award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR)/Health Research Foundation and, is on the endowment Research Chair of the Famille Louis-Boivin on 'Medications, Pregnancy and Lactation' at the Faculty of Pharmacy of the University of Montreal.

The findings of this submission were presented at: 1) 23rd International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, August 19, 2008, and 2) 48th annual meeting of the Teratology Society, Monterey, California, June 29, 2008.

Corresponding author:

Dr Anick Bérard

Research Center, CHU Sainte-Justine

3175, Côte-Sainte-Catherine

Montréal (Quebec) H3T 1C5

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

Phone : [information retirée / information withdrawn]

Fax : [information retirée / information withdrawn]

No conflicts of interest to declare

Word count text: 3854 words

ABSTRACT

OBJECTIVES: To quantify the association between herbal product (HP) use, more specifically chamomile, flax, peppermint, and green tea use, during the last two trimesters of pregnancy [≥ 15 weeks of gestation (WG)] and the risk of prematurity.

STUDY DESIGN: A questionnaire was mailed to 8505 women selected from the Quebec Pregnancy Registry created by the linkage of three administrative databases: RAMQ, Méd-Echo, and ISQ. 38.5% of women ($n=3273$) returned their questionnaire, and 3191 were included in the study. Two case-control analyses were performed. A case was defined as a woman who delivered <37 completed WG, and a control as a term pregnancy (≥ 37 WG). Multivariate logistic regression models were carried out to analyze data.

RESULTS: 623 (19.52%) cases of prematurity were identified. After adjusting for possible confounders, flax use during the last two trimesters of pregnancy increased the risk of preterm birth (OR=3.91; 95%CI 1.16 to 13.14). No associations were found with overall HP use, or with chamomile, peppermint, or green tea use.

CONCLUSION: Flax use during the last two trimesters of pregnancy is associated with an increased risk of prematurity. Further studies are needed to confirm these findings.

INTRODUCTION

The use of herbal products (HP) to treat or prevent diseases and complications during pregnancy is common.^{1,2} In fact, prevalence of their use among pregnant women was reported to be as high as 55% in some countries.³ However, even if HP reported to be used during gestation may not be free of danger for the foetus,^{4,5} evidence on their safety is so far lacking.^{6,7} Although the rate of preterm birth has increased in recent years,⁸ and represents the primary reason for prenatal mortality and morbidity in industrialized countries,⁹ few human studies have focused on associations between HP use and preterm delivery. Only one study showed no association between prevalent HP used among their study population and prematurity.¹⁰ However, an association was detected between heavy consumption of licorice and preterm birth,¹¹ and no differences in timing of spontaneous delivery were observed after consumption of flax oil during pregnancy.¹² Moreover, several animal studies and case reports revealed harmful impacts of HP use during pregnancy on adverse pregnancy outcomes.¹³⁻¹⁵ Therefore, safety of HP use among pregnant women cannot be inferred or generalized to all HPs, and additional studies are needed to assess the safety of their use among pregnant women.

The aim of our study was to quantify the association between HP use, more specifically chamomile, flax, peppermint, and green tea use, during the last two trimesters of pregnancy [≥ 15 weeks of gestation (WG)] and the risk of prematurity.

MATERIALS AND METHODS

Data sources and population:

Data were obtained from both the Quebec Pregnancy Registry and a self-administered questionnaire.

The Quebec Pregnancy Registry was created by the linkage of three administrative databases: the 'Régie de l'Assurance Maladie du Québec' (RAMQ), Med-Écho (Quebec's hospital discharges), and 'Le fichier des événements démographiques du Québec' (birth and death registries) of l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ). The RAMQ database includes information on medical services (diagnoses and procedures) given to all residents of the province of Quebec. All diagnoses are classified according

to the International Classification of Diseases, Ninth revision (ICD-9).¹⁶ Although RAMQ covers all Quebec residents for the cost of physician visits, hospitalisations, and procedures, it only covers a portion of residents for the cost of medications. The RAMQ drug plan covers individuals 65 years and older, recipients of social assistance (welfare recipients), and workers and their families (adherents) who do not have access to a private drug insurance program, accounting for approximately 43% of the overall Quebec population, and 30% of pregnant women.¹⁷ The Med-Écho database is a provincial database which records acute care hospitalisation data for all Quebec residents; it also records gestational age for deliveries. The ISQ provides demographic information on the mother, father and baby as well as birth weight and gestational age for live births and stillbirths. The linkage between databases was done using patients 'Numéro d'Assurance Maladie' (NAM) which is the unique identifier for all Quebec residents (RAMQ and Med-Écho), and mothers and babies names, and dates of births (RAMQ and ISQ). The Quebec Pregnancy Registry is composed of women with a physician-based diagnosis or procedure code related to pregnancy. In order to be included in the Quebec Pregnancy Registry a woman 1) presented at least one procedure code related to the pregnancy or a pregnancy diagnostic between 01/01/1998 and 31/12/2003, 2) was 15 to 45 years old at the time of the first procedure related to the pregnancy or the time of the pregnancy diagnostic, and 3) was continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before the first day of gestation and during the pregnancy.

The Quebec Pregnancy Registry has been used before to perform perinatal pharmacoepidemiologic studies.¹⁸⁻²¹ Data recorded in the medication database of the RAMQ,²² medical diagnoses recorded in the Med-Écho database,²³ and variables retrieved from the ISQ database (sex of the baby, previous live birth and previous pregnancy)²⁴ have been evaluated and found to be comprehensive and valid.

In order to collect information not present in the Registry such as HP use before, during, and after pregnancy, as well as lifestyle variables (folic acid and vitamin intake, exercise, smoking, alcohol, caffeine, and illicit drug intake, over-the-counter (OTC) medication use), socio-demographic information (education, race/ethnicity, marital status, work status, and family income), maternal weight and height at the beginning of

pregnancy, and data regarding pregnancy history, a questionnaire was mailed, in October 2006, to a sample of 8505 women in the Registry who 1) were continuously insured by the RAMQ drug plan for at least 12 months before the first day of gestation, and during the pregnancy, and 2) gave birth to a live born between January 1998, and December 2003 in one of Quebec's hospitals. Since the questionnaire was set up to be used for more than one study within our research team, the selection of the women was not totally random; women with diabetes, and psychoses as well as those that gave birth to a child with birth defects were selected first. We sent questionnaires twice to maximize our response rate, and we set up a toll-free telephone line for women requiring further information. The beginning of pregnancy was defined as the first day of the last menstrual period. Information on consumption of HP was based on a check list of forty different plants. Women were also required to list other plants they may have used but did not find in the list. This list was established with the collaboration of the Motherisk Program, Hospital for Sick Children, and was based on the most commonly HP used or advised to be used by the health professionals. The study was presented to women as a general evaluation of pregnancy and breastfeeding without focussing specifically on HP use during pregnancy. Data was collected for the twelve months preceding pregnancy, the first (0-14 weeks of gestational age), the second (15-26 weeks of gestational age), and the third trimester (26 weeks of gestational age or more) of pregnancy, and the twelve months after delivery.

Information collected with the questionnaire were linked to the Quebec Pregnancy Registry data using the patient's scrambled NAM. The responders of the questionnaire formed the study population. The protocol of the study was approved by the CHU Sainte-Justine's ethics committee, and the 'Commission de l'Accès à l'Information du Québec' (CAI).

Study design and exposure to HP

Two case-control studies were performed. The first one referred to the overall exposure of at least one HP (all types combined). Exposure was dichotomized as the use of any HP versus no HP use as the reference category. The second study pertained to exposure to the most frequently used HP in our study population: flax, chamomile, peppermint

and green tea, independently. Exposures were dichotomized as the use of the specific HP (alone or in combination with other HPs) versus no use of this specific HP as the reference category. In both cases, exposure was defined as HP use during the last two trimesters of pregnancy [between the beginning of the second trimester, and the time of delivery (≥ 15 weeks of gestation)]. We did not study HP use during the whole pregnancy since an effect associated with HP use in the first trimester would have been related to a miscarriage rather than a preterm birth knowing that miscarriage occurs during the first 20 weeks of gestation.²⁵ Adjustment on HP use before the second trimester of pregnancy (12 months before pregnancy and during the first trimester, separately) was done in a dichotomous way, with no HP use, as the reference category. Analyses were done on all women who had a single pregnancy and who responded to the questionnaire. Consequently, all women who had twin or triplet pregnancies were excluded from the study.

Case and control selection

A case was defined as a woman who delivered < 37 completed WG. A control was defined as a term pregnancy (≥ 37 WG). Therefore, cases and control were selected from the same population based on the duration of the gestational period. All term pregnancies were selected as controls which have lead to controls over cases ratio of four.

Statistical analyses

Descriptive statistics were used to compare women who gave birth to a preterm baby (cases) and women who delivered at term (controls). Student t-tests and Chi-square tests were used to examine differences between the two groups for continuous and categorical data respectively. The prevalence of prematurity among users and non users of HP was calculated, and a list of the HP used during the last two trimesters of pregnancy among cases and controls users was obtained. Multivariate logistic regression models were performed to quantify the associations between any HP, flax, chamomile, peppermint, or green tea use during the last two trimesters of pregnancy, and preterm birth. Adjustments were done for lifestyle habits, health status, and

medication use, before and/or during pregnancy, for socio-demographic characteristics, pregnancy related variables (sex and birth defects), and HP use before the second trimester of pregnancy. Adjustments were also done on the history of adverse pregnancy outcomes (including history of: preterm birth, low birth weight, birth defects, stillbirth, miscarriage and abortion). So a woman was considered as having a history of an adverse pregnancy outcome if she had a history of preterm birth, or any other outcome stated above. With this combined measure, we were able to reduce missing data and to adjust for history of preterm birth.

All analyses were performed using SAS program version 8.2, and $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS:

Of the 8505 women sampled from the 'Quebec Pregnancy Registry', 3273 completed and returned their questionnaire (38.5%). Among them, 80 twin (2.44%), and two triplet (0.06%) pregnancies were identified, and were excluded from the study which led to a total sample of 3191 women. Non-responders were similar to responders in terms of the region of residence (urban vs. rural dwellers), marital status (living alone vs. co-habiting), RAMQ insurance status (welfare recipients vs. adherents), gestational age, healthcare use during pregnancy such as rate of hospitalisation and emergency department visits, presence of chronic co-morbidities such as hypertension and depression, newborn gender, and calendar year of delivery (data not shown). However, non-responders presented with a higher rate of prematurity (22.84%, $n=1195$) compared to responders (20.87%, $n=683$) with a p-value of 0.032.

Descriptive results

We identified 623 (19.52%) cases of preterm birth. Almost 10% (9.95%, $n=62$) of women who delivered before 37 weeks of gestation used HP during their pregnancy; almost 11% (10.75%, $n=276$) of those who delivered at term were exposed to HP during gestation. Table 1 lists the most frequently HP used during pregnancy the last two trimesters of pregnancy among cases and controls users during this period. Green tea, chamomile, peppermint, and flax were the most frequently HP used during pregnancy.

Cases and controls were similar regarding maternal age, socio-demographic characteristics, and lifestyle habits during pregnancy (Table 2). Differences were observed mostly in the variables related to health status and medication use, pregnancy history, and current pregnancy variables (Table 2).

Multivariate analyses

After adjusting for potential confounders, we found that exposure to flax during the last two trimesters of pregnancy increased the risk of preterm birth (OR=3.91; 95%CI 1.16-13.14) (Table 3). No increased risk of prematurity was associated with overall exposure to HP, and exposure to chamomile, peppermint, and green tea during the last two trimesters of pregnancy (Table 4).

COMMENT

Our results suggest that 10% of women who delivered before the 37th week of gestation used HP during their pregnancy all trimesters together. The HPs most commonly used during pregnancy among cases were chamomile, green tea, peppermint, and flax. Our study showed that when possible confounders are taken into account, exposure flax, during the last two trimesters of pregnancy, increased the risk of preterm birth. No associations were found for overall use of HP, chamomile, peppermint, or green tea use. To our knowledge, this is the first population-based study quantifying the risk of prematurity associated with HP use, particularly flax, chamomile, peppermint, or green tea use during the last two trimesters of pregnancy, in a population of pregnant women. Although one other study looked at the association between HP use and adverse pregnancy outcomes and found no association with prematurity, authors had reported to have underestimated HP use, and therefore had little potential for identifying associations.¹⁰ In addition, the association was estimated for HP use during the whole pregnancy, and for HPs different from the ones utilized in our study population.

Descriptive analysis

The frequency of prematurity among our study population (19.52%) was higher than the rate in the Quebec population which is estimated at 7.8% of all live births in 2000.²⁶

This can be explained by the fact that our cohort is consisted of women from a relatively disadvantaged socioeconomic level, and that socioeconomic status has been associated in the literature with an increased risk of prematurity.²⁷ Our selection criteria can also partly explain the high rate of preterm birth in our sample. No data are available in the literature regarding frequency of HP use among women who delivered a preterm baby. However, our frequency lies within the proportions reported in other studies conducted among the general population of pregnant women.^{3;10;28;29} As for the most frequently used HP during gestation, results differ across studies.²⁸⁻³¹

HP use and the risk of prematurity

As for the association between HP use during pregnancy and the risk of prematurity, we did not find that the use of HP during the last two trimesters of pregnancy increased the risk of preterm birth. The estimate of the association was found to be positive but not statistically significant (OR=1.56; 95%CI 0.51-4.79) (Table 4). This result does not exclude a possible association between exposure to specific HPs during pregnancy and prematurity. In fact, if some HPs increased the risk of prematurity, their effect would be cancelled by other HPs decreasing that risk, and vice-versa. Consequently, knowing that the global effect of overall HP exposure during pregnancy brings together the effect of specific HPs considered as one, this measure cannot tell if any specific HP is associated to an increased or decreased risk of prematurity. After excluding flax users from the model, the association between overall HP use during the last two trimesters of pregnancy and the risk of prematurity decreased almost by half and remained not statistically significant (OR=0.92; 95%CI 0.23-3.62) (Table 5). This led us to suppose that flax has his part in the positive estimate of the association between overall exposure to HP and prematurity. However, the real strength of the association between flax and prematurity was possibly countered by other HPs decreasing the risk of prematurity and which we were unable to identify by lack of statistical power.

Flax use and the risk of prematurity

A previous study measuring the timing of spontaneous delivery related to alpha-linolenic acid provided by flax oil capsules, found no significant effect.¹² However,

only a minority of women in the intervention group took flax capsules until delivery, and our study showed that the main effect of flax on prematurity was related to its use during the last two trimesters of pregnancy. Concerning this association, we noticed a change from the crude to the adjusted OR. When we investigated which of our covariates might be responsible for this change, we found out that it was the birth weight which was found to decrease the risk of prematurity in our model (OR=0.99; 95%CI 0.996-0.997). And it was shown that flax can cause a significantly lowered mean birth weight.³² Therefore, we think that there is a probable interaction between flax use, birth weight and prematurity which might have affected the OR of the association between flax use and prematurity in the adjusted model.

Flax oil can be used as a supplementation with omega 3 (ω -3) because it is a rich source of alpha-linolenic acid (ALA), an ultimate essential dietary precursor of two long-chain ω -3: eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA).³³ Previous studies reported that DHA intake during pregnancy was associated with an increased gestation length,³⁴ and with a normal visual and a better cognitive and motor development of the infant.³⁵ However, vegetable ω -3 are so little converted to DHA (less than 1%),³⁶ and beneficial health outcomes seemed more likely to result from a direct supplementation with DHA itself rather than its precursor ALA.³⁷

On the other hand, flaxseed is a good source of lignans, and can thus be used to treat constipation.^{33,38} Lignans are known as phytoestrogens which can have oestrogen like effects in humans and animals.³³ Previous studies showed that estrogens can decrease food intake,³⁹ which is a predictor of preterm birth. Lignans could also lead, by oestrogen signalling, to a local increase in prostaglandin (PG) levels in the uterus, leading to uterine contractions.⁴⁰⁻⁴²

Therefore, we do not know whether the impact of flax on prematurity is explained by a pharmacological effect, or by other factors associated with both flax use and prematurity such as vegetarian diet which can lead to differences in the choice of the ω -3 supplementation source providing different amounts of DHA which itself can affect pregnancy outcomes.^{34,35} In fact, vegetarians are more likely to choose a vegetable ω -3 supplementation source such as flax, providing ALA which insufficiently converts into DHA, rather than an animal supplementation source such as fish (a direct source of

DHA).⁴³ Studies also showed that vegetarians have a greater exposure to phytoestrogens than do omnivores,⁴⁴ which may increase their risk of preterm birth via PG stimulation, or their effect on food intake.

However, this cannot be verified knowing that we neither have information on the diet type nor on the ω -3 supplementation during pregnancy in our cohort. Given that the risk of prematurity associated with flax use is not small, we think that it is probably due to a combination of a pharmacological effect of flax and other factors related to both flax use and prematurity. We also think that this effect might be additive to the result of the tendency flax has in lowering birth weight,³² and consequently increasing the risk of prematurity as explained above.

We also cannot exclude the possibility that the association between flax use and prematurity might also result from toxicity related to HP contamination with heavy metals, toxins, herbicides, or even adulteration with hormones, glandular extracts, or medications. However, if this were the case, we would have probably had associations with more than one HP.

Chamomile, peppermint, green tea use, and other HPs and the risk of prematurity

Chamomile, peppermint, and green tea use during the last two trimesters of pregnancy were not significantly associated with prematurity. The absence of an association between chamomile, peppermint, and green tea use during pregnancy, and the risk of prematurity was expected knowing that these are herbal teas containing small amounts of herbs blended for flavour only, and are viewed as benign herbs. However, knowing that chamomile was traditionally used as a uterine stimulant and was historically believed to affect the menstrual cycle,⁴⁵ it is reassuring to know that its use during the last two trimesters of pregnancy did not increase the risk of prematurity.

We had insufficient power to investigate the effect of other specific HPs such as licorice. However, even if no association was found between other HPs used during the last two trimesters of pregnancy and prematurity, a possible effect of other HPs on prematurity cannot be excluded and could maybe be revealed with a higher statistical power as for the association between licorice consumption during pregnancy and the risk of preterm birth.¹¹

Strengths and limitations:

Response rate obtained was not high (39%). This can be explained by the fact that the questionnaire was long. However, we do not think that women who answered the questionnaire and were included in the study result in a selected sample since responders were comparable to non-responders on the majority of the study variables present in the Quebec Pregnancy Registry. Maternal self-reported data collected retrospectively cannot exclude the possibility of recall bias. However, we think that women tend to remember their gestational period because it is one of the most precious and important events in their life.⁴⁶ In addition, specifying 40 specific herbs in the questionnaire for the measure of HP use may have helped women to remember, and to identify more accurately any use of HP during pregnancy.⁴⁷ Moreover, most people consider HP as safe, not harmful for the foetus, and not associated with negative pregnancy outcomes as for prescribed medications. Consequently, recall bias, if present, should not have lead to differential misclassification of HP use during pregnancy among cases and controls. If present, it would have tended to bias the OR toward the null value. A limit of our study is also the selection of the sample which was not totally random. However, we believe that this did not affect the internal validity of the results since we adjusted for the selection criterias which are diabetes, depression, and a birth defect, but could have limited their generalisability. One other concern is the reporting of herbs used in the usual diet (such as green tea or parsley) as HP. In fact, even if we wanted to limit our study to the use of pharmaceutical HP with specifying in the questionnaire about natural health product use, we did not clearly state not to take into consideration the common use of some herbs as garlic or parsley. Consequently, a women who included parsley or garlic in her diet, may have checked the herb as used during pregnancy while in fact, she did not use it as a pharmaceutical HP. This may have lead to overestimated frequencies of such HP use. However, if this is the case, reported associations found with prematurity, should therefore be of a higher concern. The questionnaire helped us to reach a large sample of women which is needed to detect associations such as prematurity which is not a frequent outcome. We think that sending questionnaire is the best way to collect information on HP use knowing that no databases registering such information can be found as for medicines use. In this study,

preterm birth was treated as a global outcome. We were not able to separate the analysis of the risk of HP use associated with iatrogenic or spontaneous preterm delivery. Although this does not alter the validity of our results in relation to preterm delivery, it does limit our ability to distinguish the risk of HP use associated with either of these subcategories. We were also not able to establish which pharmaceutical form of flax was responsible for the association with prematurity. Also, we were not able to determine the implication of the dosage nor the frequency of use (chronic or acute use). One other limitation is the lack of quality assurance of the HP used in our cohort. However, this was the best we could do given the lack of legislation as of now. One strength of the study is the use of information from the Quebec Pregnancy Registry combined with data obtained from a self-administered questionnaire, which allowed us to control for possible potential confounders. Finally, we feel confident that although our sample consisted of women from a relatively disadvantaged socioeconomic level, comparable to the Medicaid population in the U.S., we do not think that this would confound our results. In fact, Berard and Lacasse showed that socioeconomic status is an effect modifier in the Quebec Pregnancy Registry but not a confounder.⁴⁸ Thus, it does not affect internal validity but could however limit generalisability of the results. It remains that our study population also consisted of up to 40% of middle to high class families. Generalisability could also have been affected by the fact that 30% of pregnant women are covered by the RAMQ drug plan. However, it is unlikely that this have biased our results. To our knowledge, this is the first population-based etiologic study of this major scale, related to HP use during pregnancy. In addition, we used the most efficient study design for detecting such associations within the population of pregnant women knowing that prematurity is a relatively rare outcome and so, a large sample size is needed to quantify the risk of prematurity associated with HP use during pregnancy. However, further studies are needed to support our findings.

CONCLUSION

Our study showed that flax use, during the last two trimesters of pregnancy is associated with an increased risk of preterm birth. More observational studies are needed to confirm the increased risk of preterm birth associated with flax use during pregnancy,

and to specify the impact of the diet on flax use and prematurity. Pharmacological research is also needed to determine the mechanism of action and the constituents of flax that may stimulate a preterm birth. Although no recommendations can be done before other studies confirm these results, we think that it would be wise to limit flax use during pregnancy. This study highlights the need to promote and warn about the fact that natural does not mean harmless.

REFERENCE LIST

1. Woolhouse M. Complementary medicine for pregnancy complications. *Aust.Fam.Physician* 2006;35:695.
2. Ernest E. Herbal medicinal products during pregnancy? *Phytomedicine* 2002;9:352-54.
3. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *S.Afr.Med.J.* 1997;87:1008-10.
4. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG* 2002;109:227-35.
5. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2005;105:1119-22.
6. Marrone CM. Safety issues with herbal products. *Ann.Pharmacother.* 1999;33:1359-62.
7. Johns T, Sibeko L. Pregnancy outcomes in women using herbal therapies. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2003;68:501-04.
8. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl.Vital Stat.Rep.* 2006;55:1-18.
9. Santé Canada (système de surveillance périnatale). Rapport sur la santé périnatale au Canada. 2003.
10. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007.

11. Strandberg TE, Andersson S, Jarvenpaa AL, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 2002;156:803-05.
12. Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML, Mikkelsen TB, Mu H, Olsen SF. Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006;113:536-43.
13. Abdo MS, al Kafawi AA. Experimental studies on the effect of *Trigonella foenum-graecum*. *Planta Med.* 1969;17:14-18.
14. Liu P, Xu Y, Yin H, Wang J, Chen K, Li Y. Developmental toxicity research of ginsenoside Rb1 using a whole mouse embryo culture model. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2005;74:207-09.
15. Lee ST, Gardner DR, Garrosian M, Panter KE, Serrequi AN, Schoch TK et al. Development of enzyme-linked immunosorbent assays for isocupressic acid and serum metabolites of isocupressic acid. *J.Agric.Food Chem.* 2003;51:3228-33.
16. World Health Organization. *International Classification of Diseases.* 1977.
17. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. *Statistiques annuelles.* Government of Quebec, Canada . 1997.
18. Ofori BD, Le Tiec M, Berard A. Risk factors associated with preterm birth according to gestational age at birth. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2008.
19. Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2007;80:18-27.

20. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Berard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A nested case-control study. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2006;77:268-79.
21. Ramos E, Oraichi D, Rey E, Blais L, Berard A. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG* 2007;114:1055-64.
22. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J.Clin.Epidemiol.* 1995;48:999-1009.
23. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am.J.Epidemiol.* 1995;142:428-36.
24. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2008;17:345-53.
25. Canadian Federation for Sexual Health. Miscarriage. Available at http://www.cfsh.ca/Sexual_Health_Info/Pregnancy/miscarriage.aspx. Last update May 9, 2008.
26. Health Canada. Canadian Perinatal Health Report 2003, Ottawa. Minister of Public Works and Government Services Canada . 2003.
27. Reedy NJ. Born too soon: the continuing challenge of preterm labor and birth in the United States. *J.Midwifery Womens Health* 2007;52:281-90.
28. Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *BMC.Pregnancy.Childbirth.* 2006;6:21.

29. Paul S, Raymond P, Jami S. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstetrics & Gynecology* 2001;17:SS44-SS45.
30. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 2004;13:371-80.
31. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2001;185:433-37.
32. Tou JC, Chen J, Thompson LU. Flaxseed and its lignan precursor, scoultariciresinol diglycoside, affect pregnancy outcome and reproductive development in rats. *J Nutr.* 1998;128:1861-8.
33. Flax Council of Canada. Flax primer, a health and nutrition primer. Flax Council of Canada . 2003.
34. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet.Gynecol.* 2003;101:469-79.
35. Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J.Pediatr.* 2008;152:356-64.
36. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Novotny JA, Salem N, Jr. Physiological compartmental analysis of alpha-linolenic acid metabolism in adult humans. *J.Lipid Res.* 2001;42:1257-65.
37. Decsi T, Koletzko B. N-3 fatty acids and pregnancy outcomes. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care* 2005;8:161-66.

38. Flax. Health Canada . 2006.
39. Cave NJ, Backus RC, Marks SL, Klasing KC. Oestradiol and genistein reduce food intake in male and female overweight cats after gonadectomy. *N.Z.Vet.J.* 2007;55:113-19.
40. Tamura M, Deb S, Sebastian S, Okamura K, Bulun SE. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil.Steril.* 2004;81:1351-56.
41. Ivanisevic M, Djelmis J, Bukovic D. Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor. *Coll.Antropol.* 2001;25:687-94.
42. Tan KP, Chen J, Ward WE, Thompson LU. Mammary gland morphogenesis is enhanced by exposure to flaxseed or its major lignan during suckling in rats. *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 2004;229:147-57.
43. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br.J.Nutr.* 2007;98:873-77.
44. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *BJU.Int.* 2000;85:107-13.
45. Hilary J., Laura W. Heather B. Chamomile. *Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals)*. 2006.
46. Troude P, L'Hélias LF, Raison-Boulley AM, Castel C, Pichon C, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records? *Eur J Epidemiol.* 2008;2:557-64.

47. Hassan E. Recall bias can be a threat to retrospective and prospective research designs. *The Internet Journal of Epidemiology*. 2006;3.
48. Berard A, Lacasse A. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:32.

Table 1- List of the most frequently HP used during the second and/or the third trimesters of pregnancy among cases and controls users.

Plant	Cases (N = 56) n* (%)	Controls (N = 249) n* (%)	P(value)
Chamomile	19 (19.00)	89 (18.82)	0.606
Green tea	17 (17.00)	74 (15.64)	0.837
Peppermint	13 (13.00)	46 (9.73)	0.623
Flax	12 (12.00)	59 (12.47)	0.572
Aloe	4 (4.00)	28 (5.92)	0.313
Garlic	5 (5.00)	23 (4.86)	0.823
Alfalfa	5 (5.00)	21 (4.44)	0.969
Rye ergot	1 (1.00)	14 (2.96)	0.208
Licorice	3 (3.00)	13 (2.75)	0.937
Parsley	4 (4.00)	10 (2.11)	0.392
Senna	2 (2.00)	9 (1.90)	0.910
Ginger	2 (2.00)	8 (1.69)	0.969
Ginseng	1 (1.00)	5 (1.06)	0.859
Red clover	1 (1.00)	4 (0.85)	0.978
Devil's claw	1 (1.00)	3 (0.63)	0.782
Oregon grape	2 (2.00)	3 (0.63)	0.247
Calendula	1 (1.00)	1 (0.21)	0.276
Milk thistle	2 (2.00)	0.004
Others†	3 (3.00)	51 (10.78)	0.072
Without precision‡	2 (2.00)	12 (2.54)	0.620

* The categories of HP are not mutually exclusive given that a woman taking more than one HP is present in more than one category.

† Others include Artichoke (*Cynara scolymus*), Balsam (*Abies balsamea*), Barberry (*Berberis vulgaris*), Black alder (*Rhamnus frangula L.*), Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*), Blawball (*Taraxacum officinale*), Blue cohosh (*Caulophyllum thalictroides*), Boldo (*Peumus boldus*),

Burdock (*Arctium lappa*), Calamus (*Acorus calamus*), Cannabis (*Cannabis sativa*), Chastetree (*Vitex agnus-castus*), Damiana (*Turnera aphrodisiaca*), Echinacea (*Echinacea angustifolia*), Eucalyptus (*Eucalyptus globulus*), False unicorn (*Chamalirium luteum*), Fennel (*Foeniculum vulgare*), Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*), Feverfew (*Tanacetum parthenium*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Goldenseal (*Hydrastis Canadensis*), Guggul (*Commiphora mukul*), Hawthorn (*Crataegus oxycantha*), Hops (*Humulus lupulus*), Juniper (*Juniperus communis*), Lime (*tilia cordata*), Marsh mallow (*Althaea officinalis*), Oats (*Avena sativa*), Pennyroyal (*Mentha pulegium*), Raspberry (*Rubus idaeus L.*), Sage (*Salvia officinalis*), Slippery elm (*Ulmus rubra*), Stinging nettle (*Urtica dioica*), St John's wort (*Hypericum perforatum*), Tumeric (*Curcuma longa*), Valerian (*Valeriana officinalis*), Wild yam (*Dioscorea villosa*), Yarrow (*Achillea millefolium*), products containing mixture of plants (with or without vitamins).

‡ When a woman indicated she had consumed a plant product without checking or specifying which one, or when she only indicated the form without the name, she has been included in the 'without precision' category.

Table 2- Characteristics of cases and controls

Characteristics	Cases N= 623		Controls N=2568		p(value)
Maternal characteristics^a					
Maternal age - year (mean ± SD)	27.37	(5.73)	27.53	(5.53)	0.527
Duration of pregnancy - wk (mean ± SD)	33.37	(2.99)	39.22	(1.14)	<0.0001
Socio-demographics characteristics^b					
Place of birth					0.256
Urban	450	(72.23)	1912	(74.45)	
Rural	173	(27.27)	656	(25.55)	
RAMQ Insurance Status					0.154
Welfare recipients	414	(68.32)	1794	(71.25)	
Adherents	192	(31.68)	724	(28.75)	
Race					0.003
Caucasian/White	554	(92.49)	2342	(91.19)	
Others†	45	(7.51)	112	(4.56)	
Work status					0.320
Unemployed	246	(42.27)	1062	(44.55)	
Working	336	(57.73)	1322	(55.45)	
Marital status					0.099
Living alone	103	(16.69)	364	(14.38)	
Co-habiting	514	(83.31)	2208	(85.62)	
Education level					0.117
High school	387	(64.18)	1523	(60.73)	
Post-secondary educated	216	(35.82)	985	(39.27)	
Household income - CDNS/yr					0.545
≤30000 \$	388	(63.71)	1561	(62.42)	
30001\$ -46000\$	122	(20.03)	486	(19.43)	
≥46001\$	99	(16.26)	454	(18.15)	
Lifestyle habits during pregnancy^b					
Exercise - n (%)	491	(79.32)	2061	(80.82)	0.397
Coffee drinking - n (%)	403	(69.24)	1745	(72.23)	0.151
Smoking - n (%)	220	(36.97)	841	(34.47)	0.250
Alcohol use - n (%)	109	(18.51)	474	(19.47)	0.596
Illicit drug use - n (%)	32	(5.25)	120	(4.75)	0.607
Health Status and medication during pregnancy^b					
Multivitamins - n (%)	535	(85.87)	2227	(86.72)	0.578
OTC medications - n (%)	209	(36.03)	1052	(43.76)	0.0007
Number of different medications used - n (%)					<0.0001
0	222	(35.63)	693	(26.99)	
1-3	281	(45.10)	1217	(47.39)	
≥ 4	120	(19.26)	658	(25.62)	
Herbal product use					
First trimester	55	(8.83)	237	(9.24)	0.751

Second trimester	53 (8.52)	227 (8.85)	0.794
Third trimester	53 (8.20)	239 (9.32)	0.384
Comorbidities - n(%)			
<i>Before or during pregnancy</i>			
Asthma	126 (20.22)	408 (15.89)	0.009
Depression	25 (4.01)	186 (7.24)	0.003
Diabetes	68 (10.91)	226 (8.80)	0.101
Hypertension	80 (12.84)	205 (7.98)	0.0001
Pregnancy complications - n (%)			
Nausea and vomiting	320 (52.63)	1340 (54.03)	0.534
Placenta praevia	17 (2.73)	17 (0.66)	<0.0001
Abruption placentae	80 (12.84)	31 (1.21)	<0.0001
Preeclampsia	54 (8.67)	82 (3.19)	<0.0001
Premature rupture of membranes	145 (23.27)	37 (1.44)	<0.0001
Emergency department visit/hospitalisation-n(%)	607 (97.43)	2298 (89.49)	<0.0001
Physician visits before pregnancy-n(%)			
0-5	307 (49.28)	1009 (39.29)	<0.0001
6-12	181 (29.05)	850 (33.10)	
≥13	135 (21.67)	709 (27.61)	
Prenatal visits -n(%)			
1-5	168 (26.97)	349 (13.59)	<0.0001
6-12	396 (63.56)	1720 (66.98)	
≥13	59 (9.47)	499 (19.43)	
Pregnancy history^b			
Preterm delivery - n (%)	119 (33.90)	160 (10.08)	<0.0001
Previous LBW - n (%)	76 (21.53)	129 (8.15)	<0.0001
Previous miscarriage - n (%)	141 (23.08)	567 (22.51)	0.763
Previous stillbirth - n (%)	21 (5.95)	55 (3.46)	0.029
Previous planned abortion - n (%)	26 (4.25)	122 (4.85)	0.531
Previous birth defects - n (%)	20 (5.71)	89 (5.65)	0.960
Anthropometric measures^a			
Body Mass Index (BMI) – mean (± SD)	23.14 (5.29)	23.50 (5.14)	0.152
Weight gain during pregnancy - Lb - mean (± SD)	14.56 (5.44)	16.25 (5.72)	<0.0001
Present pregnancy			
Foetal gender^b - n (%)			0.488
Male	349 (56.02)	1399 (54.48)	
Female	274 (43.98)	1169 (45.52)	
Birth weight^a - g (mean ± SD)	2344.56 (747.89)	3384.96 (489.28)	<0.0001

* Others include Blacks, Hispanics, Asians, Aboriginal or First Nations or Native, or other

^a - Student t-test; ^b - Chi squared test

Table 3 – HP use during the last two trimesters of pregnancy and the risk of preterm delivery

Variables*	Cases (n=623)	Controls (n=2568)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
HP use				
HP use during the second and/or the third trimesters of pregnancy				
No	566 (91.00)	2316 (90.29)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	56 (9.00)	249 (9.71)	0.92 (0.67-1.24)	1.56 (0.51-4.79)
HP use before pregnancy				
No	528 (84.89)	2162 (84.26)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	94 (15.11)	404 (15.74)	0.95 (0.74-1.21)	1.41 (0.69-2.90)
HP use during the first trimester of pregnancy				
No	568 (91.17)	2329 (90.76)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	55 (8.83)	237 (9.24)	0.95 (0.70-1.29)	0.46 (0.13-1.61)

* Adjusted for all variables in table as well as for maternal age, socio-demographic characteristics (place of birth, RAMQ insurance status, race, work status, marital status, education level, household income), lifestyle habits before and/or during pregnancy (exercise, caffeine intake, smoking, alcohol use, illicit drugs use), multivitamins use before and/or during pregnancy, OTC medications use before and/or during pregnancy, number of different medication used before and/or during pregnancy, comorbidities before and/or during pregnancy (asthma, depression, diabetes, hypertension), complications during pregnancy (nausea and vomiting, placenta praevia, abruption placentae, preeclampsia, and premature rupture of membranes), emergency department visit/hospitalisation during pregnancy, physician visits before pregnancy, prenatal visits, history of adverse pregnancy outcomes, sex birth, malformation birth, birth weight, mother weight gain during pregnancy, and BMI.

† Only the associations related to HP use were presented in this table.

Table 4 – Chamomile, flax, peppermint, green tea and others HP use during the last two trimesters of pregnancy and the risk of preterm delivery

Variables*	Cases (<i>n</i> =623)	Controls (<i>n</i> =2568)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
HP use during the second and/or the third trimester of pregnancy				
Flax use				
No	611 (98.07)	2509 (97.70)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	12 (1.93)	59 (2.30)	0.83 (0.44-1.56)	3.91 (1.16-13.14)
Chamomile use				
No	604 (96.95)	2479 (96.53)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	19 (3.05)	89 (3.47)	0.87 (0.53-1.44)	1.15 (0.30-4.44)
Peppermint use				
No	610 (97.91)	2522 (98.21)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	13 (2.09)	46 (1.79)	1.16 (0.62-2.17)	3.41 (0.56-20.75)
Green tea use				
No	606 (97.27)	2494 (97.12)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	17 (2.73)	74 (2.88)	0.94 (0.55-1.61)	0.47 (0.09-2.28)
Others HP use‡				
No	601 (96.47)	2436 (94.86)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	22 (3.53)	132 (5.14)	0.62 (0.40-0.97)	0.84 (0.27-2.61)
HP use before pregnancy				
No	528 (84.89)	2162 (84.26)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	94 (15.11)	404 (15.74)	0.95 (0.74-1.21)	1.46 (0.72-2.99)
HP use during the first trimester of pregnancy				
No	568 (91.17)	2329 (90.76)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	55 (8.83)	237 (9.24)	0.95 (0.70-1.29)	0.49 (0.15-1.57)

* Adjusted for all variables in table as well as for maternal age, socio-demographic characteristics (place of birth, RAMQ insurance status, race, work status, marital status, education level, household income), lifestyle habits before and/or during pregnancy (exercise, caffeine intake, smoking, alcohol use, illicit drugs use), multivitamins use before and/or during pregnancy, OTC medications use before and/or during pregnancy, number of different medication used

before and/or during pregnancy, comorbidities before and/or during pregnancy (asthma, depression, diabetes, hypertension), complications during pregnancy (nausea and vomiting, placenta praevia, abruption placentae, preeclampsia, and premature rupture of membranes), emergency department visit/hospitalisation during pregnancy, physician visits before pregnancy, prenatal visits, history of adverse pregnancy outcomes, sex birth, malformation birth, birth weight, mother weight gain during pregnancy, and BMI.

† Only the associations related to HP use were presented in this table.

‡ Others include all HPs presented in table 1 excluding chamomile, flax, peppermint and green tea, and including HPs from the others and the without precision categories.

Table 5 – HP use during the last two trimesters of pregnancy after excluding flax users

Variables*	Cases (n=611)	Controls (n=2509)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
HP use other than flax				
HP use during the second and/or the third trimesters of pregnancy				
No	566 (92.79)	2316 (92.42)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	44 (7.21)	190 (7.58)	0.94 (0.67-1.33)	0.92 (0.23-3.62)
HP use before pregnancy				
No	523 (85.74)	2146 (85.60)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	87 (14.26)	361 (14.40)	0.98 (0.76-1.27)	1.46 (0.69-3.08)
HP use during the first trimester of pregnancy				
No	566 (92.64)	2318 (92.46)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Yes	45 (7.36)	189 (7.54)	0.97 (0.69-1.36)	0.50 (0.12-2.10)

* Adjusted for all variables in table as well as for maternal age, socio-demographic characteristics (place of birth, RAMQ insurance status, race, work status, marital status, education level, household income), lifestyle habits before and/or during pregnancy (exercise, caffeine intake, smoking, alcohol use, illicit drugs use), multivitamins use before and/or during pregnancy, OTC medications use before and/or during pregnancy, number of different medication used before and/or during pregnancy, comorbidities before and/or during pregnancy (asthma, depression, diabetes, hypertension), complications during pregnancy (nausea and vomiting, placenta praevia, abruption placentae, preeclampsia, and premature rupture of membranes), emergency department visit/hospitalisation during pregnancy, physician visits before pregnancy, prenatal visits, history of adverse pregnancy outcomes, sex birth, malformation birth, birth weight, mother weight gain during pregnancy, and BMI.

† Only the associations related to HP use were presented in this table.

4.3 Autres résultats : Comparaison des répondants et des non répondants au questionnaire

Pour s'assurer de la validité de l'étude, les répondants ont été comparés aux non répondants sur les variables retrouvées dans le Registre Québécois des grossesses qui sont les suivantes : âge maternel, région de résidence (urbaine ou rurale), le statut d'assurance de la RAMQ (bénéficiaires de l'assistance sociale ou adhérents), l'âge gestationnel, le poids du bébé à la naissance, son sexe, et sa date de naissance. La comparaison a aussi été réalisée sur l'utilisation des soins de santé (visites à l'urgence et visites chez le médecin durant la grossesse), la présence de comorbidités chroniques (hypertension, diabète, asthme et dépression), le nombre de visites prénatales, et le nombre de différents médicaments dispensés durant la grossesse. Pour ce faire des ttest et des tests chi-carré ont été calculés dans le cas de variables continues et catégorielles respectivement. Le tableau V présente les résultats obtenus.

Tableau V. Comparaison des répondantes et des non répondantes aux questionnaires

Caractéristiques	Répondants	Non répondants	p (value)
			^a ttest ^b chi-carré
Âge maternel - moyenne - années	27,53	27,66	0,306 ^a
Durée de gestation - moyenne - semaines	37,98	37,84	0,043 ^a
Région - n (%)			<0,0001 ^b
Urbaine	2430 (74,24)	4244 (81,12)	
Rurale	843 (25,76)	988 (18,88)	
Statut de la RAMQ - n (%)			<0,0001 ^b
Adhérents au régime d'assurance médicament	2266 (70,72)	2896 (56,52)	
Bénéficiaires de l'assistance sociale	938 (29,28)	2228 (43,48)	
Poids du bébé à la naissance - moyenne - livres	3152,8	3098,4	0,001 ^a
Sexe du bébé - n (%)			0,242 ^b
Masculin	1837 (54,58)	2863 (53,29)	
Féminin	1529 (45,42)	2509 (46,71)	
Année de l'accouchement			0,185 ^b
1998	159 (4,72)	270 (5,03)	

1999	721 (21,42)	1183 (22,02)	
2000	736 (21,87)	1072 (19,96)	
2001	655 (19,46)	1068 (19,88)	
2002	680 (20,20)	1159 (21,57)	
2003	415 (12,33)	620 (11,54)	
Visites à l'urgence et chez le médecin durant la grossesse - n (%)			0,847 ^b
Oui	2978 (90,99)	4754 (90,86)	
Non	295 (9,01)	478 (9,14)	
Visites prénatales - n (%)			0,003 ^b
0-1	70 (2,14)	138 (2,64)	
2-4	288 (8,80)	563 (10,76)	
>5	2915 (89,06)	4531 (86,60)	
Nombre de différents médicaments prescrits - n (%)			<0,0001 ^b
0	1010 (30,86)	1399 (26,74)	
1 à 2	1199 (36,63)	1915 (36,60)	
3 à 4	696 (21,26)	1243 (23,76)	
≥5	368 (11,24)	675 (12,90)	
Diabète 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,039 ^b
Oui	312 (9,53)	572 (10,93)	
Non	2961 (90,47)	4660 (89,07)	
Hypertension 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,299 ^b
Oui	325 (9,93)	484 (9,25)	
Non	2948 (90,07)	4748 (90,75)	
Dépression 12 mois avant et/ou durant la grossesse - n (%)			0,056 ^b
Oui	691 (21,11)	1197 (22,88)	
Non	2582 (78,89)	4035 (77,12)	
Prématurité - n (%)			0,032 ^b
Oui	683 (20,87)	1195 (22,84)	
Non	2590 (79,13)	4037 (77,16)	
Petit poids à la naissance - n (%)			0,002 ^b
Oui	532 (15,84)	984 (18,33)	
Non	2826 (84,16)	4383 (81,67)	

Les caractéristiques des répondants sont comparables à celles des non répondants pour la majorité des variables. Conséquemment, ceci permet de s'assurer qu'il n'existe pas de biais de sélection et que l'échantillon étudié est représentatif de la population cible. Certaines différences statistiquement significatives existent aussi entre les répondantes et les non répondantes sur un nombre de variables comme par exemple la prématurité, le poids du bébé à la naissance et les naissances de petit poids. Les non répondantes présentent plus de naissances avant terme et de naissances de petit poids que les répondantes au questionnaire. Par ce fait, le biais de sélection peut encore une fois être écarté. En effet, si un biais de sélection était présent, le taux de réponse chez les mères ayant eu des issues de grossesses négatives aurait été plus élevé que celui des mères dont les issues de grossesse sont normales.

Les chiffres démontrent aussi qu'un plus grand nombre de répondantes vivent dans une région rurale et un moindre nombre ont le diabète comparativement aux non répondantes. Cependant, rien ne mène à croire que ces différences ont influencé les résultats vu que ces variables n'ont pas été démontrées comme déterminants d'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse dans le cadre de la première étude où les déterminants d'utilisation sont identifiés.

Une dernière différence à relever est le statut de la RAMQ. Il y a plus d'adhérentes au régime d'assurance médicament parmi les répondantes comparativement aux non répondantes. Or, il a été démontré dans les résultats de la première étude que les adhérentes ont moins tendance à utiliser des plantes médicinales au début du troisième trimestre de grossesse que les non adhérentes. Conséquemment les fréquences d'utilisation des plantes médicinales calculées seraient plutôt sous-estimées. De plus, si les non répondantes ont été plus exposées au lin que les répondantes, ceci amènerait aussi à une sous-estimation de l'association entre l'utilisation du lin durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.

6. Discussion générale

6.1 Discussion des résultats

Deux études ont été réalisées dans le cadre de ce projet de maîtrise portant sur l'utilisation des plantes médicinales chez la femme enceinte.

* La première étude a visé la description de l'utilisation des plantes médicinales, sous tous ses aspects, chez la femme enceinte. Les objectifs de cette première étude ont donc consisté en la mesure de la fréquence d'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse chez des femmes ayant accouché entre le début de l'année 1998 et la fin de l'année 2003 au Québec. Dans cette population, les plantes les plus fréquemment utilisées en grossesse ainsi que la fréquence de leur utilisation concomitamment aux médicaments d'ordonnance ont été calculées. Suite à l'obtention d'un pourcentage élevé d'utilisation concomitante des plantes et des médicaments, une recherche plus approfondie sur les interactions en cause et leur sévérité a été réalisée. De plus, on s'est intéressé à rechercher les différents déterminants d'utilisation des plantes médicinales au début et durant le troisième trimestre de grossesse.

Les résultats clés obtenus sont résumés dans l'encadré ci-dessous :

- La fréquence d'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse est de 9%.
- 69% des utilisatrices des plantes en grossesse les utilisent simultanément avec au moins un médicament prescrit. 9.3% de ces interactions a le potentiel de causer des réactions indésirables pouvant être graves; 9.4% inclut des plantes capables d'interférer dans le métabolisme des médicaments; 19% inclut des plantes pouvant se lier à toutes les drogues; 0.7% porte sur des combinaisons hépatotoxiques.
- La camomille, le thé vert, la menthe poivrée et le lin, sont les plantes les plus fréquemment utilisées par les femmes durant la grossesse.
- L'utilisation de vitamines avant la grossesse est positivement associée à l'utilisation des plantes au début de la grossesse. L'utilisation de 1 à 3

médicaments prescrits avant la grossesse et l'IMC, sont négativement associés à l'utilisation des plantes au début de la grossesse.

- Les adhérents au régime d'assurance médicaments de la RAMQ et les fumeuses ont moins de chances d'utiliser des plantes au troisième trimestre de grossesse que les bénéficiaires de l'assistance sociale et les non fumeuses. Les utilisatrices de plantes avant et/ou durant les deux premiers trimestres de grossesse étaient plus à risque d'en utiliser au troisième trimestre par rapport à celles qui n'avaient pas utilisé antérieurement des plantes.

Cette étude a été menée pour rendre disponible dans la littérature scientifique des données sur l'utilisation des plantes médicinales chez les femmes enceintes. En effet, les seules études décrivant l'utilisation des plantes au Canada portent sur la population générale.^{26;30} Il n'y a aucune étude qui décrit cette utilisation durant la grossesse. De même, vu que l'utilisation des plantes médicinales dépend de plusieurs facteurs individuels et populationnels^{21;22} de telle façon que les chiffres diffèrent au sein d'un même pays,^{36;40} la généralisation entre les pays est difficile à faire. Or, on assiste depuis quelques années à l'augmentation un peu partout dans le monde de l'utilisation des plantes médicinales.⁶ Cette augmentation est parallèlement accompagnée de la mise en question de l'innocuité des produits à base de plantes retrouvés sur les marchés locaux et internationaux.⁶ Au Canada, plusieurs avis concernant l'innocuité des PSN vendus ont été émis et ont souvent porté sur une mise en garde contre leur utilisation à cause de leur contamination par des métaux lourds ou à cause de leur frelatage par des médicaments.^{307;308} Or, plusieurs métaux sont capables de traverser la barrière fœto-maternelle mettant en danger la vie du fœtus et l'utilisation de plusieurs médicaments est contre-indiquée ou déconseillée durant la grossesse par peur de nuire au fœtus.^{309;310} Face à ce schéma, il était rendu d'une importance majeure de mesurer la fréquence d'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse pour pouvoir juger de la vulnérabilité de cette population Canadienne spécifique quant à l'utilisation de cette thérapie qui, de plus de la croyance en sa sécurité vu son origine naturelle,²⁹ est disponible en vente libre. Notre étude a donc été la première à décrire l'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse chez une population de femmes enceintes

Canadiennes. La fréquence d'utilisation obtenue est égale à 9%. Elle se situe dans la fourchette des fréquences retrouvées dans la littérature (0.09% à 55%).^{7;35-37} Comparativement à la population Canadienne adulte dont, en 2002, 15.4% utilisait des plantes,²⁶ la femme au Québec semble plus méfiante quant à cette utilisation durant sa grossesse (9%). De même, les plantes les plus fréquemment utilisées en grossesse diffèrent de celles rapportées dans la population générale au Canada.^{26;30} Notre étude a été aussi la première à mesurer la fréquence (38%) et les interactions les plus fréquemment rencontrées chez les utilisatrices de plantes concomitamment à des médicaments prescrits. Ce chiffre démontre que les femmes ne sont pas conscientes du potentiel des interactions entre les plantes et les médicaments. Ceci peut principalement découler d'un manque de communication entre les utilisatrices de plantes et leurs professionnels de santé : les femmes peuvent avoir moins de tendance à rapporter l'utilisation des plantes médicinales à leurs professionnels de la santé ou, réversiblement, les professionnels de la santé ne questionnent pas leurs patientes sur leur prise de thérapie adjuvante à celle des médicaments. Certains rapports de cas fatals sur des interactions plante-médicament dont la conséquence constitue un danger pour la santé, rappellent que ce sujet ne doit pas être négligé surtout que les données scientifiques là-dessus sont manquantes et que peu d'interactions est jusqu'à aujourd'hui clairement établi.^{311;312}

Pour mieux comprendre ce qui augmente la probabilité que les femmes aient recours à l'utilisation des plantes médicinales tout le long de la grossesse, on a cherché les déterminants d'utilisation en début de grossesse et durant le troisième trimestre. On pensait pouvoir identifier de nouveaux déterminants d'utilisation vu que, selon nos connaissances, notre étude est la première à pouvoir ajuster pour les variables sociodémographiques, les habitudes de vie, l'historique de grossesse, les comorbidités et l'utilisation des médicaments prescrits dans la recherche de déterminants d'utilisation de plantes en grossesse. En effet, pour ce qui a trait à l'utilisation au début de la grossesse, deux nouveaux déterminants ont été identifiés :

- L'utilisation de 1 à 3 médicaments prescrits dans l'année précédent la grossesse rend moins probable le recours aux plantes médicinales par rapport à la non utilisation de médicaments. Ceci peut partiellement être expliqué par la

possibilité que les utilisatrices de médicaments ont moins tendance à s'auto-traiter pour éviter des effets secondaires additionnels.

- L'utilisation de vitamines avant la grossesse augmente la probabilité d'utilisation des plantes en début de grossesse. C'est possiblement dû au fait que les utilisatrices de vitamines sont des femmes qui prennent plus soin de leur santé et qui peuvent avoir une tendance générale vers l'utilisation de produits naturels.

Pour ce qui est du troisième trimestre, c'est l'association négative entre un statut d'adhérent au régime d'assurance médicaments de la RAMQ et l'utilisation des plantes durant le trimestre considéré qui a été identifiée pour une première fois. Vu que certains facteurs socioéconomiques ont été considérés dans notre modèle tel le revenu familial, cette association serait plutôt attribuable à d'autres facteurs qui ont dû l'influencer et qui n'ont pas été considérés dans l'étude tels le lieu de résidence ou le pays d'origine.

* La deuxième étude est de nature étiologique. Elle visait à regarder comment l'utilisation des plantes médicinales en grossesse pourrait influencer le risque de prématurité. L'objectif de la deuxième étude a donc été de quantifier, au sein de la même population de femmes, l'association entre l'utilisation des plantes, plus particulièrement la camomille, le thé vert, la menthe poivrée et le lin -plantes les plus fréquemment utilisées en grossesse dans notre cohorte- durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité.

Les résultats clés sont présentés dans l'encadré ci-dessous :

- L'utilisation des plantes en général durant les deux derniers trimestres de grossesse n'augmente pas le risque de prématurité.
- L'utilisation du lin durant les deux derniers trimestres de grossesse augmente, d'environ quatre fois, le risque de prématurité.
- L'utilisation de la camomille, du thé vert ou de la menthe poivrée n'est pas associée à un risque plus élevé de prématurité.

Les résultats obtenus suite à la première étude descriptive réalisée, nous ont emmené à établir d'autres objectifs de recherche qui sont ceux de la deuxième étude. En effet, une recension de la littérature sur l'innocuité d'utilisation, durant la grossesse, des plantes les plus fréquemment consommées au sein de notre cohorte, a permis de constater que, trois de ces quatre plantes (camomille, thé vert et lin) pourraient influencer la durée de gestation et certaines pourraient avoir le potentiel de causer une naissance prématurée.^{173;294;313} Cependant, les références ne sont pas toujours scientifiquement fiables et certaines rapportent l'utilisation traditionnelle de la plante comme abortive ou comme stimulatrice des contractions de l'utérus. Nous nous sommes donc penchés à mesurer de près l'ampleur de cette association. Déjà que très peu de données sont disponibles sur l'innocuité d'utilisation des plantes médicinales en grossesse, notre étude répond à l'appel grandissant sur la recherche concernant la bonne utilisation, l'efficacité et l'innocuité des produits de santé naturels, entre autres, des plantes.⁶ En effet, la réglementation des plantes médicinales est un phénomène mondial grandissant qui est soutenu par l'OMS.⁶ Cette dernière a lancé, en 2002, toute une stratégie dans le but de rendre sûre l'utilisation de la thérapie complémentaire, tout en la gardant facilement accessible.⁶

D'une part l'étude démontre que l'utilisation d'au moins une plante durant les deux derniers trimestres de grossesse n'augmente pas le risque de prématurité. L'estimé de l'association est positif mais n'est pas statistiquement significatif [OR=1.56 (0.51-4.79)]. Le manque de significativité statistique n'est probablement pas du à un manque de puissance. En effet, un calcul de la puissance réelle de l'étude à posteriori pour détecter un OR de 1,56 de prématurité pour l'utilisation des plantes durant les deux derniers trimestres révèle une puissance de 90%. Cependant, ce résultat n'exclut pas la possibilité d'une association entre l'utilisation de certaines plantes spécifiques durant les deux derniers trimestres de grossesse et le risque de prématurité. En effet, si certaines plantes sont associées à une augmentation du risque de prématurité lorsqu'elles sont utilisées lors de la grossesse, leur effet peut être masqué par d'autres plantes diminuant ce risque et vice-versa. Par conséquent, sachant que l'effet global d'une exposition générale aux plantes durant la grossesse regroupe les effets individuels de plantes spécifiques, cette mesure ne peut pas déterminer si l'utilisation d'une plante

spécifique durant la grossesse diminue, augmente ou ne provoque aucun effet sur la prématurité. D'autre part, l'étude a démontré que l'utilisation du lin durant les deux derniers trimestres de grossesse, est associée à un risque élevé de prématurité. Une étude précédente mesurant l'association entre la durée d'un accouchement spontané et l'utilisation de l'acide alpha-linolénique provenant des capsules de l'huile de lin durant la grossesse, n'a trouvé aucune association significative.¹¹ Cependant, seulement un petit nombre de femmes ont pris les capsules jusqu'au jour de l'accouchement et notre étude a démontré que c'est l'utilisation du lin durant les deux derniers trimestres de grossesse qui affecte la prématurité. Nous n'avons pas été en mesure de voir quelle dose et quelle forme de lin sont responsables de cette association car aucune donnée pareille n'est disponible à partir de nos informations recueillies sur l'utilisation des plantes. Pour essayer d'expliquer comment l'utilisation du lin a pu augmenter le risque de prématurité, deux principales hypothèses ont été émises. En effet, deux schémas, illustrés ci-dessous, se présentaient devant nous :

Le lin a principalement deux indications :

- 1) Supplémentation en Oméga-3 car c'est une bonne source d'acide docosahéxaénoïque ou DHA (surtout l'huile de lin).³¹⁴ Le DHA a été associé à une augmentation de la durée de gestation³¹⁵ et à un développement normal du fœtus.³¹⁶
- 2) Traitement de la constipation car c'est une bonne source de lignanes (surtout les graines de lin).³¹⁴ Les lignanes sont connues comme étant des phytoestrogènes, substances végétales ayant une action estrogène-like.³¹⁴ Or, l'estrogène a été associée à une diminution de l'apport alimentaire³¹⁷ qui lui est un déterminant de naissance prématurée.³¹⁸ Les lignanes peuvent aussi provoquer, par des signaux œstrogéniques, une augmentation des taux locaux de prostaglandines au niveau de l'utérus, menant à une augmentation des contractions de l'utérus.³¹⁹⁻³²¹

Suite à ces deux schémas, vu que les constituants du lin semblaient avoir des effets, l'un en faveur de la prématurité associée à la plante et l'autre en défaveur de cette association, nous n'avons pas été en mesure de conclure si cette association est expliquée par un effet pharmacologique direct du lin ou, par d'autres facteurs associés à l'utilisation du lin et à la prématurité comme, par exemple, une diète végétarienne qui

elle, impliquerait un choix différent de supplémentation en oméga-3 donc, de différents taux de DHA qui lui semble directement affecter la prématurité.^{315,316}

6.2 Forces et limites de l'étude

Une des forces de l'utilisation du Registre Québécois des grossesses permet de recueillir des données valides quant aux variables qui y sont retirées telles les différents médicaments utilisés en grossesse ou encore l'issue considérée qui est la prématurité. Il permet aussi d'échantillonner un grand nombre de femmes et d'obtenir ainsi la puissance statistique nécessaire pour pouvoir repérer les associations recherchées. Le Registre permet aussi de déterminer précisément l'âge gestationnel, les médicaments utilisées avec la forme et le dosage ainsi que les différents diagnostics. Cependant, une limite liée à l'utilisation du Registre est le fait qu'il est formé majoritairement de personnes étant bénéficiaires de l'assistance sociale ou ne pouvant bénéficier d'une assurance privée (adhérents) et donc d'un niveau socioéconomique plutôt faible. Ceci peut possiblement limiter la généralisation de nos résultats quant à l'ensemble de la population du Québec mais ne biaise pas les résultats. En effet, il a été démontré que le statut socioéconomique est un modificateur d'effet dans le Registre Québécois des grossesses et non un confondant.²⁹⁶ Un autre facteur pouvant limiter la généralisation des résultats de l'étude est la méthode de sélection des sujets à l'étude qui n'est pas aléatoire. Cependant, dans les modèles quantifiant le risque de prématurité associé à l'utilisation des plantes durant les deux derniers trimestres de grossesse, nous avons ajusté pour les conditions formant un critère de sélection (avoir un diagnostic de diabète, avoir un diagnostic de psychose ou avoir donné naissance à un bébé atteint d'une malformation congénitale).

Le questionnaire quant à lui, est sujet à un biais de mémoire vu que l'information est recueillie rétrospectivement. Cependant, il a été démontré que la mère rapporte correctement et fidèlement les événements périnataux.³²² Pour ce qui est du rapport de l'information concernant l'utilisation des plantes en grossesse, il est facile de croire que les femmes ont eu de la difficulté à se rappeler si elles ont consommé des plantes durant leur grossesse et quelles sont ces plantes consommées. Cependant, on croit que le tableau élaboré pour la mesure de cette variable est bien détaillé (40 plantes) et a formé

un bon aide-mémoire permettant aux femmes de rapporter correctement l'utilisation de n'importe quelle plante durant leur grossesse. De même, on croit les femmes considèrent que les plantes sont sécuritaires et que, contrairement aux médicaments prescrits, leur utilisation n'est pas associée à des issues de grossesse négatives. Conséquemment, ceci mène à croire que le biais de mémoire, s'il existe, n'est pas supposé avoir provoqué une misclassification de l'exposition aux plantes durant la grossesse entre les cas et les témoins. De ce fait, on est confiant que le biais de mémoire, s'il existe, est un biais non différentiel assigné d'une façon égale entre les femmes ayant des issues de grossesse normales et celles ayant des issues de grossesse négatives impliquant ainsi une tendance de tirer le rapport de côtes vers le nul. On ne pense donc pas qu'il existe un biais de mémoire affectant la validité de l'étude. Si ce biais de mémoire était présent et a amené au fait que les non répondantes au questionnaire étaient plus exposées au lin que les répondantes durant la période étudiée, ceci devrait avoir amené à une sous-estimation de notre association. Si, au contraire, les non répondantes au questionnaire étaient moins exposées que les répondantes, on croit qu'il est peu probable que ceci aurait amené l'estimé au nul. Dans tous les cas, rien ne mène à croire que l'exposition au lin est différente entre les répondantes et les non répondantes.

Une des limites de l'étude est le fait qu'aucune information sur la dose ou sur la forme sous laquelle la plante a été utilisée n'a été recueillie. Cependant, vu que les plantes médicinales sont perçues comme inoffensives et naturelles, et que, le dosage exact n'est pas toujours spécifié sur les étiquettes, il est difficile de maintenir une même dose sur une période donnée ou une prise régulière, surtout quand il s'agit de plantes prises pour l'amélioration du bien-être, la prévention d'une condition donnée ou comme traitement adjoint d'une maladie donnée plutôt que pour traiter prioritairement une condition spécifique ou une maladie plus ou moins sévère ou douloureuse. Pour cela, les spécifications liées aux plantes utilisées n'ont pas été recueillies vu que, selon toute logique, elles n'auraient pas été correctement rapportées, surtout qu'il s'agit d'informations recueillies d'une manière rétrospective. Le questionnaire implique aussi des biais reliés au refus de participation des sujets à l'étude (non répondants). Cependant ce biais est minimisé vu que les deux populations (répondants et non

répondants) sont comparables sur la plupart des variables retirées du registre. Le fait que les répondantes sont similaires aux non répondantes sur la plupart des variables du registre nous permet de aussi de croire que, bien que le taux de réponse au questionnaire n'a pas été élevé (38.5%), les répondantes incluses dans l'étude ne forment pas un échantillon sélectif. Reste que certaines variables sont différentes entre les répondantes et les non répondantes. En ce qui concerne les issues négatives de grossesse, leur fréquence est plus élevée chez les non répondantes comparativement aux répondantes. Conséquemment un biais de sélection est en partie rejeté puisqu'il impliquerait, d'une façon générale, un plus grand taux de réponse parmi les femmes qui ont connues des issues de grossesse négatives. Quant aux autres variables qui diffèrent (diabète, région), elles impliquent des variables qui n'ont pas été démontrées comme déterminants d'utilisation des plantes médicinales durant la grossesse dans le cadre de la première étude où les déterminants d'utilisation sont identifiés, donc ne devraient pas avoir influencé les résultats. Le seul déterminant d'utilisation différent parmi les populations des répondantes et non répondantes est le statut de la RAMQ. Ce dernier impliquerait une sous-estimation des fréquences d'utilisation des plantes médicinales et de l'association entre l'utilisation du lin durant la grossesse et le risque de prématurité vu qu'il y a un plus grande nombre d'adhérents au régime d'assurance médicament de la RAMQ chez les répondantes comparativement aux non répondantes et qu'il a été démontré que les adhérentes ont tendance à utiliser plus de plantes médicinales en grossesse comparativement aux non adhérentes. De plus, vu que la sélection des femmes n'a pas été totalement aléatoire, ceci pourrait impliquer que l'échantillon des femmes qui a répondu au questionnaire n'est pas tout à fait représentatif des femmes enceintes du registre. Cependant, en ce qui concerne l'association entre l'utilisation des plantes en grossesse et le risque de prématurité, on est confiant du fait que cette sélection n'a pas affecté la validité interne de l'étude vu que des ajustements ont été réalisés sur les variables sujettes à la sélection (malformation, diabète et psychose). Cependant ceci pourrait limiter la généralisation des résultats. Quant à l'estimation de la proportion des femmes enceintes qui consomment des plantes médicinales, cette sélection ne devrait pas avoir eu un impact les résultats correspondants vu qu'aucun des critères de sélection n'a été précédemment démontré comme déterminant d'utilisation

des plantes en grossesse. Le diabète sucré a été associé à une diminution de la probabilité d'utilisation des plantes dans la population générale contrairement à la présence de symptômes dépressifs qui augmenterait la probabilité d'utilisation des plantes en grossesse. Cependant, vu que ceci n'a pas été démontré dans des populations de femmes enceintes, aucune conclusion ne pourrait être transférée de la population générale à la population particulière de femmes enceintes.

La façon dont le questionnaire a été administré a permis d'éliminer la possibilité de réponses subjectives, de la part des femmes, liées directement à la variable d'intérêt vu le titre général donné au questionnaire ("étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement, et la santé de la mère et de l'enfant").

Une inquiétude liée au questionnaire est la chance que les femmes aient rapporté l'utilisation de certaines plantes dans leur régime alimentaire régulier (telles le thé vert, le persil ou l'ail) comme étant des plantes médicinales. En effet, même s'il a été voulu limiter l'étude à l'utilisation des plantes médicinales en demandant aux femmes de cocher leur utilisation de PSN, il n'a pas été clairement indiqué de ne pas prendre en considération l'utilisation commune de certaines plantes dans la diète quotidienne comme l'ail, le persil ou encore le lin. Conséquemment, une femme incluant l'ail ou le persil dans sa diète aurait pu coché la plante alors qu'en réalité elle ne l'a pas utilisé sous forme médicinale. Il est donc possible d'avoir eu une surestimation des fréquences de l'utilisation de plantes pareilles. Dans ce cas, l'association obtenue entre l'utilisation du lin et la prématurité serait encore plus inquiétante.

Le fait de combiner des informations provenant du registre à celles obtenues à partir du questionnaire a permis d'ajuster pour plusieurs variables confondantes non retrouvées originellement dans le registre telles les habitudes de vie (utilisation de tabac, d'alcool, de caféine et de drogue ou exercice physique), les facteurs sociodémographiques (ethnie, revenu annuel et emploi) et les mesures anthropométriques comme le gain de poids durant la grossesse et l'IMC. Vu que ces variables ont été associées à la prématurité, leur considération dans le modèle quantifiant l'association entre l'utilisation des plantes et la prématurité est essentielle.

6.3 Pertinence de l'étude

Jusqu'à aujourd'hui, la plupart des études se sont intéressées principalement aux indications ainsi qu'aux effets secondaires reliés aux différentes plantes retrouvées sur le marché. Cependant très peu d'études, souvent non rigoureuses, ont cherché l'impact négatif direct pouvant être attribué à la consommation de ces produits chez la femme enceinte.³²³ Ceci revient principalement à des raisons liées à l'éthique sachant qu'il n'est presque jamais autorisé d'inclure des femmes dans les essais cliniques durant leur période gestationnelle.

Les études observationnelles restent donc jusqu'à maintenant le meilleur moyen pour l'estimation de tels effets. Cette étude présente donc l'avantage, grâce aux nombreuses données disponibles, de vérifier si une consommation de ces plantes librement vendues, faiblement assujetties à la réglementation fédérale et facilement accessibles durant la grossesse, augmenterait le risque de prématurité. De même, c'est la première étude décrivant l'utilisation des plantes médicinales chez une population Canadienne de femmes enceintes. Les interactions médicamenteuses les plus rencontrées forment aussi, pour une première fois, un sujet d'intérêt dans le cadre d'une étude chez la femme en grossesse. En plus, les résultats de cette étude emmènent des informations essentielles utiles pour Santé Canada qui vise finaliser la réglementation des produits de santé naturels dans un délai de deux ans.

En conclusion, cette étude a apporté de nouvelles informations quant à l'utilisation des plantes médicinales en grossesse et au risque de prématurité qui y est associé. En effet c'est la première étude étiologique de cette ampleur utilisant un large échantillon et un devis efficient pour la recherche de telles associations chez la femme enceinte. Cependant, de nouvelles études restent nécessaires pour appuyer les résultats obtenus, pour rechercher les doses à partir desquelles le lin pourrait provoquer la prématurité et pour quantifier le risque de prématurité associé à l'utilisation d'autres plantes spécifiques dont on n'a pas pu identifier dans notre étude par manque de puissance statistique.

7. Conclusion

Notre étude est la première étude populationnelle décrivant l'utilisation des plantes médicinales en grossesse au Canada et quantifiant l'association entre l'utilisation générale des plantes, plus particulièrement la camomille, le thé vert, la menthe poivrée et le lin, durant la grossesse et le risque de prématurité. Le devis le plus efficient et le plus approprié pour la détection d'associations pareilles chez la femme enceinte qu'est le devis cas-témoins a été utilisé sachant que, la prématurité est une issue de grossesse relativement rare et qu'un large échantillon est nécessaire pour pouvoir détecter le risque de prématurité associé à l'utilisation des plantes médicinales en grossesse.

Notre étude a montré qu'environ 9% des femmes ont utilisé au moins une plante médicinale durant leur grossesse. C'est donc une thérapie attirante et intéressante pour les femmes enceintes. Les professionnels de la santé doivent donc se renseigner sur l'utilisation des plantes par leurs patientes et doivent surtout communiquer les effets néfastes qui peuvent être associés à l'utilisation de ces plantes seules ou, en association avec des médicaments prescrits. Le fait que naturel ne signifie pas inoffensif devrait aussi être communiqué aux femmes. Le lin est un exemple qui semble bien démontrer que l'origine naturelle des plantes ne rend pas nécessairement leur utilisation, durant la grossesse, sans danger pour le fœtus. En effet, bien que d'autres études restent nécessaires pour supporter nos résultats, il serait raisonnable d'éviter l'utilisation du lin durant la grossesse vu que notre étude indique qu'il est associé à un risque plus élevé de prématurité. D'autres recherches sont aussi indispensables pour démontrer quelle est la dose et quelle est la forme de lin responsables de cette association. De même, des études pharmacologiques permettront de déterminer le mécanisme d'action et les constituants du lin directement impliqués dans le processus de prématurité. Vu que Santé Canada est en phase de régulation des PSN, cette étude a apporté des données nouvelles et additionnelles sur l'utilisation des plantes médicinales en grossesse et, a souligné le besoin de promouvoir et d'aviser du fait que naturel ne signifie pas inoffensif.

8. Bibliographie

1. Coulter ID, Willis EM. The rise and rise of complementary and alternative medicine: a sociological perspective. *Med.J.Aust.* 2004;180:587-89.
2. Mills E, Koren G, Perri D, Dugoua JJ. *Herbal Medicines in Pregnancy & Lactation.* 2006.
3. Montbriand MJ. Alternative therapies. Health professionals' attitudes. *Can.Nurse* 2000;96:22-26.
4. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch.Intern.Med.* 2005;165:281-86.
5. Direction générale des produits de santé et des aliments. La consommation de produits de santé naturels au Canada (2002). *Berger Population Health Monitor, Sondage #23,* 2002.
6. Headquarters and Regional Office staff. *WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005.* World Health Organization. 2005.
7. Mabina MH, Pitsoe SB, Moodley J. The effect of traditional herbal medicines on pregnancy outcome. The King Edward VIII Hospital experience. *S.Afr.Med.J.* 1997;87:1008-10.
8. Claire H, Maryse G, Mickael R. *Produits de santé naturels et médicaments : un mélange parfois risqué.* 2005.
9. Santé Canada (système de surveillance périnatale). *Rapport sur la santé périnatale au Canada.* 2003.
10. Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen H, McKeigue PM. Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy. *Am.J.Epidemiol.* 2001;153:1085-88.
11. Knudsen VK, Hansen HS, Osterdal ML, Mikkelsen TB, Mu H, Olsen SF. Fish oil in various doses or flax oil in pregnancy and timing of spontaneous delivery: a randomised controlled trial. *BJOG* 2006;113:536-43.
12. *La phytothérapie (fiche pratique).* *Liternaute magazine.* 2007.
13. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine.* World Health Organization (WHO).2000.

14. Les plantes médicinales. CTA Centre technique de coopération agricole et rurale des Pays-Bas. 2007.
15. Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec. Les produits de santé naturels pour mieux conseiller vos patients. Collège des médecins du Québec. 2004.
16. Les plantes médicinales, de la plante au médicament. Exposition, observatoire du monde des plantes. 2000.
17. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2002-2005. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). 2002.
18. Winslow LC, Kroll DJ. Herbs as medicines. *Arch.Intern.Med.* 1998;158:2192-99.
19. Quetin -Leclercq J. Le voyage insolite de la plante au médicament. *Journal de pharmacie de Belgique* 2002;57:11-20.
20. La médecine par les plantes. *Écolife (le journal de l'économie durable)*. 2008.
21. Kaptchuk TJ, Eisenberg DM. The persuasive appeal of alternative medicine. *Ann.Intern.Med.* 1998;129:1061-65.
22. World Health Organization. Traditional medicine. 2002.
23. Ahorlu CK, Dunyo SK, Afari EA, Koram KA, Nkrumah FK. Malaria-related beliefs and behaviour in southern Ghana: implications for treatment, prevention and control. *Trop.Med.Int.Health* 1997;2:488-99.
24. Conseil exécutif de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Médecine traditionnelle. 2002.
25. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-75.
26. Troppmann L, Johns T, Gray-Donald K. Natural health product use in Canada. *Can.J.Public Health* 2002;93:426-30.
27. Direction générale des produits de santé et des aliments-Santé Canada. La consommation de produits de santé naturels au Canada (2002). 2002.
28. Crone CC, Wise TN. Use of herbal medicines among consultation-liaison populations. A review of current information regarding risks, interactions, and efficacy. *Psychosomatics* 1998;39:3-13.
29. Direction des Produits de santé naturels. Enquête de référence sur les produits de santé naturels auprès des consommateurs. Santé Canada. 2005.

30. Singh SR, Levine MA. Natural health product use in Canada: analysis of the National Population Health Survey. *Can.J.Clin.Pharmacol.* 2006;13:e240-e250.
31. Leung JM, Dzankic S, Manku K, Yuan S. The prevalence and predictors of the use of alternative medicine in presurgical patients in five California hospitals. *Anesth.Analg.* 2001;93:1062-68.
32. Lopera JA, Black SA, Markides KS, Espino DV, Goodwin JS. The use of herbal medicine by older Mexican Americans. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.* 2001;56:M714-M718.
33. Al Windi A. Predictors of herbal medicine use in a Swedish health practice. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2004;13:489-96.
34. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drugs in pregnancy. Drugs to avoid. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.* 2001;15:971-86.
35. Nordeng H, Havnen GC. Use of herbal drugs in pregnancy: a survey among 400 Norwegian women. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2004;13:371-80.
36. Forster DA, Denning A, Wills G, Bolger M, McCarthy E. Herbal medicine use during pregnancy in a group of Australian women. *BMC.Pregnancy.Childbirth.* 2006;6:21.
37. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2007.
38. Paul S, Raymond P, Jami S. Herbal and alternative medicine use during pregnancy: a cross-sectional survey. *Obstetrics & Gynecology* 2001;17:SS44-SS45.
39. Westfall RE. Herbal healing in pregnancy: women's experiences. *J.Herb Pharmacother.* 2003;3:17-39.
40. Tsui B, Dennehy CE, Tsourounis C. A survey of dietary supplement use during pregnancy at an academic medical center. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2001;185:433-37.
41. Natural Health Products Directorate (NHPD). Overview of the natural health products regulations guidance document. Health Canada. 2003.
42. Siddiqui U, Weinshel EH, Bini EJ. Prevalence and predictors of herbal medication use in veterans with chronic hepatitis C. *J.Clin.Gastroenterol.* 2004;38:605-10.

43. Gordon NP, Schaffer DM. Use of dietary supplements by female seniors in a large Northern California health plan. *BMC.Geriatr.* 2005;5:4.
44. Adusumilli PS, Ben Porat L, Pereira M, Roesler D, Leitman IM. The prevalence and predictors of herbal medicine use in surgical patients. *J.Am.Coll.Surg.* 2004;198:583-90.
45. Yu SM, Ghandour RM, Huang ZJ. Herbal supplement use among US women, 2000. *J.Am.Med.Womens Assoc.* 2004;59:17-24.
46. Nielsen MW, Hansen EH, Rasmussen NK. Use of natural medicines in the Danish population: a national cross-sectional survey. *Ann.Pharmacother.* 2005;39:1534-38.
47. Al Windi A, Elmfeldt D, Svardsudd K. The relationship between age, gender, well-being and symptoms, and the use of pharmaceuticals, herbal medicines and self-care products in a Swedish municipality. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2000;56:311-17.
48. Gollschewski S, Anderson D, Skerman H, Lyons-Wall P. Associations between the use of complementary and alternative medications and demographic, health and lifestyle factors in mid-life Australian women. *Climacteric.* 2005;8:271-78.
49. Harrison RA, Holt D, Pattison DJ, Elton PJ. Who and how many people are taking herbal supplements? A survey of 21,923 adults. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* 2004;74:183-86.
50. Quinlan MB, Quinlan RJ. Modernization and medicinal plant knowledge in a Caribbean horticultural village. *Med.Anthropol.Q.* 2007;21:169-92.
51. Hedvig, N. Gro C. H. Impact of socio-demographic factors, knowledge and attitude on the use of herbal drugs in pregnancy. *Acta Obstetricia etGynecologica Scandinavica* 84, 26-33. 2005.
52. Sharma R, Kapoor B, Verma U. Drug utilization pattern during pregnancy in North India. *Indian J.Med.Sci.* 2006;60:277-87.
53. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int.J.Epidemiol.* 2001;30:526-31.
54. Moher, D., Schultz, KF, and Altman, GD. L'énoncé CONSORT: Recommandations révisées pour l'amélioration de la qualité des rapports d'études à groupe parallèle randomisées et contrôlées. CONSORT website. 2000.
55. Gagnier JJ, DeMelo J, Boon H, Rochon P, Bombardier C. Quality of reporting of randomized controlled trials of herbal medicine interventions. *Am.J.Med.* 2006;119:800-11.

56. Wolsko PM, Solondz DK, Phillips RS, Schachter SC, Eisenberg DM. Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *Am.J.Med.* 2005;118:1087-93.
57. Mark Blumenthal and Tara Hall. What is herb standardization? *Herbalgram, The Journal of the American Botanical Council* 2001;25.
58. Barnes J. Herbal therapeutics (1) an introduction to herbal medicinal products. *The pharmaceutical journal* 2002;268.
59. Loew D, Kaszkin M. Approaching the problem of bioequivalence of herbal medicinal products. *Phytother.Res.* 2002;16:705-11.
60. Los Reyes GC, Koda RT. Determining hyperforin and hypericin content in eight brands of St. John's wort. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2002;59:545-47.
61. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J.Pharm.Pharmacol.* 2001;53:583-600.
62. Zanolini P. Role of hyperforin in the pharmacological activities of St. John's Wort. *CNS.Drug Rev.* 2004;10:203-18.
63. Orth HC, Rentel C, Schmidt PC. Isolation, purity analysis and stability of hyperforin as a standard material from *Hypericum perforatum* L. *J.Pharm.Pharmacol.* 1999;51:193-200.
64. Shah AK, Avery BA, Wyandt CM. Content analysis and stability evaluation of selected commercial preparations of St. John's wort. *Drug Dev.Ind.Pharm.* 2005;31:907-16.
65. Gillis CN. Panax ginseng pharmacology: a nitric oxide link? *Biochem.Pharmacol.* 1997;54:1-8.
66. Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochem.Pharmacol.* 1999;58:1685-93.
67. Harkey MR, Henderson GL, Gershwin ME, Stern JS, Hackman RM. Variability in commercial ginseng products: an analysis of 25 preparations. *Am.J.Clin.Nutr.* 2001;73:1101-06.
68. Ernest E PM. Ginkgo biloba for Dementia: A Systematic Review of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Clinical drug investigation* 1999;17:301-08.
69. Kasper S, Gastpar M, Muller WE, Volz HP, Dienel A, Kieser M et al. Efficacy of St. John's wort extract WS 5570 in acute treatment of mild depression: a reanalysis of data from controlled clinical trials. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 2008;258:59-63.

70. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane.Database Syst.Rev.* 2007;CD003120.
71. Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2004;CD002286.
72. Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison M et al. Flax and flaxseed oil (*Linum usitatissimum*): a review by the Natural Standard Research Collaboration. *J.Soc.Integr.Oncol.* 2007;5:92-105.
73. Lynch N, Berry D. Differences in perceived risks and benefits of herbal, over-the-counter conventional, and prescribed conventional, medicines, and the implications of this for the safe and effective use of herbal products. *Complement Ther.Med.* 2007;15:84-91.
74. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am.J.Med.* 1998;104:170-78.
75. Barnes J, Mills SY, Abbot NC, Willoughby M, Ernst E. Different standards for reporting ADRs to herbal remedies and conventional OTC medicines: face-to-face interviews with 515 users of herbal remedies. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1998;45:496-500.
76. Ernst E, Pittler MH. Herbal medicine. *Med.Clin.North Am.* 2002;86:149-61.
77. Fu PP, Xia Q, Guo L, Yu H, Chan PC. Toxicity of kava kava. *J.Environ.Sci.Health C.Environ.Carcinog.Ecotoxicol.Rev.* 2008;26:89-112.
78. Patient fact sheet, ephedra. The longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research. 2001.
79. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:1833-38.
80. Schulz HU, Schurer M, Krumbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. [The solubility and bioequivalence of silymarin preparations]. *Arzneimittelforschung.* 1995;45:61-64.
81. De Smet PA. Health risks of herbal remedies: an update. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004;76:1-17.
82. Ernst E. Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2004;13:767-71.
83. Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB et al. Heavy metal content of ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292:2868-73.

84. Drew AK, Myers SP. Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med.J.Aust.* 1997;166:538-41.
85. Ko RJ. Adulterants in Asian patent medicines. *N.Engl.J.Med.* 1998;339:847.
86. Khan IA, Allgood J, Walker LA, Abourashed EA, Schlenk D, Benson WH. Determination of heavy metals and pesticides in ginseng products. *J.AOAC Int.* 2001;84:936-39.
87. Halt M. Moulds and mycotoxins in herb tea and medicinal plants. *Eur.J.Epidemiol.* 1998;14:269-74.
88. Sovak M, Seligson AL, Konas M, Hajduch M, Dolezal M, Machala M et al. Herbal composition PC-SPES for management of prostate cancer: identification of active principles. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94:1275-81.
89. Ros JJ, Pelders MG, De Smet PA. A case of positive doping associated with a botanical food supplement. *Pharm.World Sci.* 1999;21:44-46.
90. Daniels J, Shaw D, Atherton D. Use of Wau Wa in dermatitis patients. *Lancet* 2002;360:1025.
91. Raman A., Jamal J. "Herbal" hay fever remedy found to contain conventional drugs. *Pharmaceutical journal* 1997;258:105-06.
92. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J.Intern.Med.* 2002;252:107-13.
93. Fleshner N, Harvey M, Adomat H, Wood C, Eberding A, Hersey K et al. Evidence for contamination of herbal erectile dysfunction products with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J.Urol.* 2005;174:636-41.
94. Mise en garde. Santé Canada déconseille l'utilisation de Vigoureux ou de tout autre produit non homologué pour traiter la dysfonction érectile. Santé Canada. 2008.
95. Fenfluramine and dexfenfluramine withdrawn from market. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 1997;54:2269-60.
96. Corns C, Metcalfe K. Risks associated with herbal slimming remedies. *J.R.Soc.Health* 2002;122:213-19.
97. Lisa Takeuchi Cullen. Asia's Killer Diet Pills. *Time.* 2002.
98. Pr Hervé Alain. Interactions médicamenteuses. Faculté de médecine, Université de Rennes, France. 1998.

99. Scheen AJ. Interactions médicamenteuses: de la théorie à la pratique. Rev Med Liege 2006;61:471-782.
100. Hervé A, Bentué-Ferrer D. Interactions médicamenteuses: principes et mécanismes. Pharma 2006;13:55-58.
101. Interactions médicamenteuses. Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, France. 1998.
102. Rachel P., Riechelmann Monika KK. Interactions médicamenteuses en oncologie. 2006.
103. M.Besson. Principes de pharmacocinétique appliqués à la clinique. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève. 2008.
104. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Pharma-Flash 2002;29:13-16.
105. Loichot C.et Grima M. Métabolisme des médicaments. Faculté de Médecine de Strasbourg. 2004.
106. Bentué -Ferrer D., Reymann JM. Les facteurs de variation de l'activité des médicaments. Laboratoire de Pharmacologie de l'Université de Rennes, France. 2001.
107. Morgan S MB. Pharmaceutical Use and Outcomes: Always a Need for a Sober Second Look. Healthcare Policy 2007;3:10-22.
108. Lupton MG, Williams DJ. The ethics of research on pregnant women: is maternal consent sufficient? BJOG 2004;111:1307-12.
109. Gallo M, Einarson A, Koren G. Herbal medicine use in pregnancy: a new frontier in clinical teratology. Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol. 2003;68:499-500.
110. Wilkinson JM. Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. Reprod.Toxicol. 2000;14:507-12.
111. Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a zingiber officinale extract in the rat. Reprod.Toxicol. 2001;15:75-80.
112. Johns T, Sibeko L. Pregnancy outcomes in women using herbal therapies. Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol. 2003;68:501-04.
113. Institut national de santé publique du Québec. Portrait de santé du Québec et de ses régions. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/portrait_de_sante.asp?E=p. 2007.

114. Slipper y elm. Special Forest Products Program at Virginia Tech. 2001.
115. Gold J, Cates W, Jr. Herbal abortifacients. JAMA 1980;243:1365-66.
116. Santé Canada (système de surveillance périnatale). Rapport sur la santé périnatale au Canada. 2000.
117. Rousseaux CG, Schachter H. Regulatory issues concerning the safety, efficacy and quality of herbal remedies. Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol. 2003;68:505-10.
118. Barnes J, Abbot NC, Harkness EF, Ernst E. Articles on complementary medicine in the mainstream medical literature: an investigation of MEDLINE, 1966 through 1996. Arch.Intern.Med. 1999;159:1721-25.
119. Firenzuoli F, Gori L. Herbal medicine today: clinical and research issues. Evid.Based.Complement Alternat.Med. 2007;4:37-40.
120. Moss K, Boon H, Ballantyne P, Kachan N. The professionalization of Western herbalists: response to new product regulations in Canada. Complement Ther.Med. 2007;15:264-70.
121. Santé Canada. Cadre réglementaire pour les produits de santé naturels : Aperçu. 2004.
122. Examen réglementaire des produits de santé naturels . Santé Canada. 2007.
123. Santé Canada. Un nouveau départ: rapport final de l'équipe de transition du BPSN. 2000.
124. Règlement sur les produits de santé naturels (PSN) au Canada. Santé Canada. 2008.
125. Règlement sur les produits de santé naturels. Gazette du Canada 2003;137.
126. Preuves attestant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé naturels finis. Direction des produits de santé naturels de santé Canada. 2006.
127. Santé Canada. État d'avancement de la Direction des produits de santé naturels (DPSN) en ce qui concerne les 53 recommandations du Comité permanent sur la santé. 2003.
128. Bonnes Pratiques de Fabrication, document de référence. Direction des produits de santé naturels de santé Canada. 2006.

129. Aperçu du règlement sur les produits de santé naturels, introduction au présent document de référence. Direction des produits de santé naturels de Santé Canada. 2003.
130. Direction des produits de santé naturels, Santé Canada. Déclaration des réactions indésirables pour les fournisseurs de soins de santé et consommateurs. 2004.
131. Politique de conformité concernant les produits de santé naturels. Santé Canada. 2006.
132. Courtney Cavaliere. WHO Surveys Worldwide Patterns of Herbal Regulations. *HerbalGram* 2006;58-59.
133. World Health Organization. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. 2005.
134. World Health Organization. The regulatory situation of herbal medicines. 2005.
135. World Health Organization. Member states, WHO and herbal medicines. 2005.
136. Allaire AD, Moos MK, Wells SR. Complementary and alternative medicine in pregnancy: a survey of North Carolina certified nurse-midwives. *Obstet.Gynecol.* 2000;95:19-23.
137. Produits de santé naturels et médicaments: un mélange parfois risqué. L'association des consommateurs du Québec. 2004.
138. Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann.Intern.Med.* 2000;133:420-29.
139. Alder R, Lookinland S, Berry JA, Williams M. A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *J.Am.Acad.Nurse Pract.* 2003;15:120-29.
140. Silagy CA, Neil HA. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J.Hypertens.* 1994;12:463-68.
141. Josling P. Preventing the common cold with a garlic supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv.Ther.* 2001;18:189-93.
142. Andrianova IV, Sobenin IA, Sereda EV, Borodina LI, Studenikin MI. [Effect of long-acting garlic tablets "allicor" on the incidence of acute respiratory viral infections in children]. *Ter.Arkh.* 2003;75:53-56.
143. Ledezma E, Marcano K, Jorquera A, De Sousa L, Padilla M, Pulgar M et al. Efficacy of ajoene in the treatment of tinea pedis: a double-blind and comparative study with terbinafine. *J.Am.Acad.Dermatol.* 2000;43:829-32.

144. Borr elli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): Adverse effects and drug interactions in humans. *Mol.Nutr.Food Res.* 2007;51:1386-97.
145. Charles GD, Linscombe VA, Tornesi B, Mattsson JL, Gollapudi BB. An in vitro screening paradigm for extracts of whole foods for detection of potential toxicants. *Food Chem.Toxicol.* 2002;40:1391-402.
146. De La Cruz Medina J.; GarcíaH. S. Chapter XXXIII: Garlic postharvest operations manual. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 2008.
147. Ernst E. Herbal medicinal products during pregnancy: are they safe? *BJOG* 2002;109:227-35.
148. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin.Infect.Dis.* 2002;34:234-38.
149. Gwilt PR, Lear CL, Tempero MA, Birt DD, Grandjean AC, Ruddon RW et al. The effect of garlic extract on human metabolism of acetaminophen. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 1994;3:155-60.
150. Brazier NC, Levine MA. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am.J.Ther.* 2003;10:163-69.
151. Garlic: Drug interactions. Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals). 2005.
152. Api tz-Castro R, Escalante J, Vargas R, Jain MK. Ajoene, the antiplatelet principle of garlic, synergistically potentiates the antiaggregatory action of prostacyclin, forskolin, indomethacin and dipyridamole on human platelets. *Thromb.Res.* 1986;42:303-11.
153. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. [Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa]. *Zentralbl.Gynakol.* 1988;110:611-18.
154. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2001;19:2739-45.
155. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann.Intern.Med.* 2002;137:805-13.

156. Mills SY, Jacoby RK, Chacksfield M, Willoughby M. Effect of a proprietary herbal medicine on the relief of chronic arthritic pain: a double-blind study. *Br.J.Rheumatol.* 1996;35:874-78.
157. Mary L.P, Patricia De A. James L. C. Black cohosh (*Actaea racemosa*): an annotated bibliography. US Department of Agriculture Forest Service. 2006.
158. Dog TL, Powell KL, Weisman SM. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptom relief. *Menopause.* 2003;10:299-313.
159. Yarnell E. A national survey of herbal preparations used by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice. *J.Nurse Midwifery* 1999;44:602-03.
160. Mahady GB, Fabricant D, Chadwick LR, Dietz B. Black cohosh: an alternative therapy for menopause? *Nutr.Clin.Care* 2002;5:283-89.
161. Carmen Li, Heather Boon. Black cohosh. *Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals)*. 2007.
162. Aloès vulg aire. Santé Canada. 2006.
163. Perfect MM, Bourne N, Ebel C, Rosenthal SL. Use of complementary and alternative medicine for the treatment of genital herpes. *Herpes* 2005;12:38-41.
164. Aloe vera. NCCAM (National Center for Complementary and Alternative Medicine). 2008.
165. Boudreau MD, Beland FA. An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (miller), *Aloe vera*. *J.Environ.Sci.Health C.Environ.Carcinog.Ecotoxicol.Rev.* 2006;24:103-54.
166. Kanat O, Ozet A, Ataergin S. Aloe vera-induced acute toxic hepatitis in a healthy young man. *Eur.J.Intern.Med.* 2006;17:589.
167. Aloe (*Aloe vera*). Medline Plus (a service of the U.S.national library of medicine and the national institutes of health). 2008.
168. WHO monographs on selected medicinal plants (volume 1). World Health Organization. 1999.
169. Wilkinson JM. What do we know about herbal morning sickness treatments? A literature survey. *Midwifery* 2000;16:224-28.
170. Camomille. Santé Canada . 1995.

171. Aert geerts P, Albring M, Klaschka F, Nasemann T, Patzelt-Wenzler R, Rauhut K et al. [Comparative testing of Kamillosan cream and steroidal (0.25% hydrocortisone, 0.75% fluocortin butyl ester) and non-steroidal (5% bufexamac) dermatologic agents in maintenance therapy of eczematous diseases]. *Z.Hautkr.* 1985;60:270-77.
172. Rudzki E, Rapiejko P, Rebandel P. Occupational contact dermatitis, with asthma and rhinitis, from camomile in a cosmetician also with contact urticaria from both camomile and lime flowers. *Contact Dermatitis* 2003;49:162.
173. Shipochliev T. [Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants]. *Vet.Med.Nauki* 1981;18:94-98.
174. Segal R, Pilote L. Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. *CMAJ.* 2006;174:1281-82.
175. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J.Clin.Pharm.Ther.* 2002;27:391-401.
176. Viola H, Wasowski C, Levi dS, Wolfman C, Silveira R, Dajas F et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* 1995;61:213-16.
177. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane.Database Syst.Rev.* 2008;CD001321.
178. Kathi J.K. Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*). Longwood Herbal Task Force. 1999.
179. Davies JK, Ahktar N, Ra nasinge E. A juicy problem. *Lancet* 2001;358:2126.
180. Dugou a JJ, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can.J.Clin.Pharmacol.* 2008;15:e80-e86.
181. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003;327:1454.
182. Sa litzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J.Am.Coll.Nutr.* 1994;13:584-91.
183. Herbal/Plant therapies: cranberry (*Vaccinium macrocarpon*). Cancer Center, University of Texas. 2008.
184. Benjamin K. E chinacea. *American Family Physician* 2003;67.

185. Linde K, Barrett B, Wolkart K, Bauer R, Melchart D. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane.Database Syst.Rev.* 2006;CD000530.
186. Arroll B. Non-antibiotic treatments for upper-respiratory tract infections (common cold). *Respir.Med.* 2005;99:1477-84.
187. Monographie - Échinacée purpurea. Santé Canada.. 2004.
188. Huntley AL, Thompson CJ, Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species: a systematic review. *Drug Saf* 2005;28:387-400.
189. Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A. Inhibition of human sperm motility by specific herbs used in alternative medicine. *J.Assist.Reprod.Genet.* 1999;16:87-91.
190. Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A. An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil.Steril.* 1999;71:517-22.
191. Chow G, Johns T, Miller SC. Dietary Echinacea purpurea during murine pregnancy: effect on maternal hemopoiesis and fetal growth. *Biol.Neonate* 2006;89:133-38.
192. Perri D, Dugoua JJ, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of echinacea (*Echinacea angustifolia*, *e. purpurea* and *e. pallida*) during pregnancy and lactation. *Can.J.Clin.Pharmacol.* 2006;13:e262-e267.
193. Kemp DE, Franco KN. Possible leukopenia associated with long-term use of echinacea. *J.Am.Board Fam.Pract.* 2002;15:417-19.
194. Echinacea: drug interactions. Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals) 2006.
195. Echinacea (*E. angustifolia* DC, *E. pallida*, *E. purpurea*) . Natural Standard Monograph. 2003.
196. Lobna, S. Red Raspberry. Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals). 2005.
197. Parsons M, Simpson M, Ponton T. Raspberry leaf and its effect on labour: safety and efficacy. *Aust.Coll.Midwives.Inc.J.* 1999;12:20-25.
198. Cohen M. Traveller's 'funny tummy' - reviewing the evidence for complementary medicine. *Aust.Fam.Physician* 2007;36:335-36.

199. Chai yakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leeprakobboon K, Leelasattagool C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2006;194:95-99.
200. Br yer E. A literature review of the effectiveness of ginger in alleviating mild-to-moderate nausea and vomiting of pregnancy. *J.Midwifery Womens Health* 2005;50:e1-e3.
201. Gingemb re. Santé Canada. 2008.
202. Gre gory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. *Am.Fam.Physician* 2008;77:177-84.
203. Betz O, Kranke P, Geldner G, Wulf H, Eberhart LH. [Is ginger a clinically relevant antiemetic? A systematic review of randomized controlled trials]. *Forsch.Komplementarmed.Klass.Naturheilkd.* 2005;12:14-23.
204. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2531-38.
205. Nakamura H, Yamamoto T. Mutagen and anti-mutagen in ginger, *Zingiber officinale*. *Mutat.Res.* 1982;103:119-26.
206. Kamtchouing P, Mbongue Fandio GY, Dimo T, Jatsa HB. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats. *Asian J.Androl* 2002;4:299-301.
207. Mark B. Interactions Between Herbs and Conventional Drugs: Introductory Considerations. *Herbalgram (the journal of the American Medical Council)* 2000;52-63.
208. Summe rs L. Methods of cervical ripening and labor induction. *J.Nurse Midwifery* 1997;42:71-85.
209. Rao RB, Hoffman RS. Nicotinic toxicity from tincture of blue cohosh (*Caulophyllum thalictroides*) used as an abortifacient. *Vet.Hum.Toxicol.* 2002;44:221-22.
210. Finkel RS, Zarlengo KM. Blue cohosh and perinatal stroke. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:302-03.
211. Jones TK, Lawson BM. Profound neonatal congestive heart failure caused by maternal consumption of blue cohosh herbal medication. *J.Pediatr.* 1998;132:550-52.
212. Gunn TR, Wright IM. The use of black and blue cohosh in labour. *N.Z.Med.J.* 1996;109:410-11.

213. Kennell y EJ, Flynn TJ, Mazzola EP, Roach JA, McCloud TG, Danford DE et al. Detecting potential teratogenic alkaloids from blue cohosh rhizomes using an in vitro rat embryo culture. *J.Nat.Prod.* 1999;62:1385-89.
214. Lobna Selim, BSc. Blue cohosh (professional review). http://www.camline.ca/professionalreview/pr_print.php?NHPID=24. 2005.
215. Morse NL, Clough PM. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? *Curr.Pharm.Biotechnol.* 2006;7:503-24.
216. Halat KM, Dennehy CE. Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. *J.Am.Board Fam.Pract.* 2003;16:47-57.
217. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am.Fam.Physician* 2003;67:1743-52.
218. Huile d'on agre. Santé Canada. 2008.
219. Evening Primrose Oil (*Oenothera biennis*). Natural Standard and the Faculty of the Harvard Medical School. 2005.
220. Wedig KE, Whitsett JA. Down the primrose path: petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *J.Pediatr.* 2008;152:140, 140.
221. Dove D, Johnson P. Oral evening primrose oil: its effect on length of pregnancy and selected intrapartum outcomes in low-risk nulliparous women. *J.Nurse Midwifery* 1999;44:320-24.
222. Cindy, T. and Heather, B. Evening primrose oil (drug interactions). Camline (The Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Website for Healthcare Professionals). 2001.
223. Rabbani GH. Mechanism and treatment of diarrhoea due to *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*: roles of drugs and prostaglandins. *Dan.Med.Bull.* 1996;43:173-85.
224. Hydraste - orale. Santé Canada. 2008.
225. Hydraste - buccale. Santé Canada. 2008.
226. National Center for Complementary and alternative Medicine. Goldenseal. 2006.
227. Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol.Neonate* 1993;63:201-08.

228. Wu JF, Liu TP. [Effects of berberine on platelet aggregation and plasma levels of TXB2 and 6-keto-PGF1 alpha in rats with reversible middle cerebral artery occlusion]. Yao Xue.Xue.Bao. 1995;30:98-102.
229. Zhu B, Ahrens F. Antisecretory effects of berberine with morphine, clonidine, L-phenylephrine, yohimbine or neostigmine in pig jejunum. Eur.J.Pharmacol. 1983;96:11-19.
230. Hui KK, Yu JL, Chan WF, Tse E. Interaction of berberine with human platelet alpha 2 adrenoceptors. Life Sci. 1991;49:315-24.
231. Khin MU, Myo K, Nyunt NW, Aye K, Tin U. Clinical trial of berberine in acute watery diarrhoea. Br.Med.J.(Clin.Res.Ed) 1985;291:1601-05.
232. Chatterjee P, Franklin MR. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components. Drug Metab Dispos. 2003;31:1391-97.
233. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. Am.Fam.Physician 2006;73:457-64.
234. Ara ghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson RR. Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. Life Sci. 1996;59:L147-L157.
235. Park HS, Kim MJ, Moon HB. Occupational asthma caused by two herb materials, Dioscorea batatas and Pinellia ternata. Clin.Exp.Allergy 1994;24:575-81.
236. Anjali Kaimal and Kathi J.Kemper, MD MPH. Wild Yam (Dioscoreaceae). The Longwood Herbal Task force : (The Center for Holistic Pediatric Education and Research). 1999.
237. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. Climacteric. 2001;4:144-50.
238. Smolinske SC. Dietary supplement-drug interactions. J.Am.Med.Womens Assoc. 1999;54:191-2,195.
239. Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, Ohhara H, Yamada H, Nakazawa T et al. Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats. Am.J.Physiol 1997;273:G355-G364.
240. Westfall RE. Use of anti-emetic herbs in pregnancy: women's choices, and the question of safety and efficacy. Complement Ther.Nurs.Midwifery 2004;10:30-36.

241. Kligler B, Chaudhary S. Peppermint oil. *American Family Physician* 2007;75.
242. Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int.J.Toxicol.* 2001;20 Suppl 3:61-73.
243. Paula Gardiner. Peppermint (*mentha piperita*). The Longwood Herbal Task Force. 2000.
244. Abdullah D, Ping QN, Liu GJ. Enhancing effect of essential oils on the penetration of 5-fluorouracil through rat skin. *Yao Xue.Xue.Bao.* 1996;31:214-21.
245. Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguiard RN et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J.Clin.Sleep Med.* 2005;1:173-87.
246. Monographie - Millepertuis. Santé Canada. 2004.
247. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St John's Wort. *Can.J.Psychiatry* 2001;46:77-79.
248. Nierenberg AA, Burt T, Matthews J, Weiss AP. Mania associated with St. John's wort. *Biol.Psychiatry* 1999;46:1707-08.
249. OTIS (Organization of Teratology Specialists). St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and Pregnancy. <http://www.otispregnancy.org/pdf/stjohnswort.pdf>. 2005.
250. Gregoretti B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli F, Decorti G. Toxicity of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. *Toxicol.Appl.Pharmacol.* 2004;200:201-05.
251. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM et al. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004;75:546-57.
252. Nebel A, Schneider BJ, Baker RK, Kroll DJ. Potential metabolic interaction between St. John's wort and theophylline. *Ann.Pharmacother.* 1999;33:502.
253. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000;355:547-48.
254. de Maat MM, Hoetelmans RM, Math t RA, van Gorp EC, Meenhorst PL, Mulder JW et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS* 2001;15:420-21.

255. Turton -Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML, Abul-Ezz SR. St John's wort: a hidden risk for transplant patients. *Prog.Transplant.* 2001;11:116-20.
256. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J.Clin.Pharmacol.* 2004;44:89-94.
257. Bolley R, Zulke C, Kammerl M, Fischereeder M, Kramer BK. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation* 2002;73:1009.
258. Lantz MS, Buchalter E, Giambanco V. St. John's wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.* 1999;12:7-10.
259. Gordon JB. SSRIs and St.John's Wort: possible toxicity? *Am.Fam.Physician* 1998;57:950,953.
260. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2004;57:592-99.
261. Murphy PA, Kern SE, Stanczyk FZ, Westhoff CL. Interaction of St. John's Wort with oral contraceptives: effects on the pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol, ovarian activity and breakthrough bleeding. *Contraception* 2005;71:402-08.
262. Crowe S, McKeating K. Delayed emergence and St. John's wort. *Anesthesiology* 2002;96:1025-27.
263. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of *Hypericum* preparations. *Phytomedicine.* 2001;8:152-60.
264. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94:1247-49.
265. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004;76:323-29.
266. Kathi J.Kemper, MD MPH. Slippery Elm (*Ulmus rubra* or *U. fulva*). The Longwood Herbal Task force : (The Center for Holistic Pediatric Education and Research). 1999.
267. Plant Guide : Slippery elm *Ulmus rubra* Muhl. USDA (United States Department of Agriculture) & NRCS (Natural Resources Conservation Service). 2006.

268. Patient Fact Sheet. Slippery elm. The Longwood Herbal Task force : (The Center for Holistic Pediatric Education and Research). 1999.
269. Réglisse. Santé Can ada. 2008.
270. Francini-Pesenti F, Puato M, Piccoli A, Brocadello F. Licorice-induced hypokalaemia and water retention in the absence of hypertension. *Phytother.Res.* 2008;22:563-65.
271. Cataldo F, Di Stefano P, Violante M, Traverso G, Mule M. [Pseudohyperaldosteronism secondary to licorice poisoning associated with hemorrhagic gastritis]. *Pediatr.Med.Chir* 1997;19:219-21.
272. Dobbins KR, Saul RF. Transient visual loss after licorice ingestion. *J.Neuroophthalmol.* 2000;20:38-41.
273. Caradonna P, Gentiloni N, Servidei S, Perrone GA, Greco AV, Russo MA. Acute myopathy associated with chronic licorice ingestion: reversible loss of myoadenylate deaminase activity. *Ultrastruct.Pathol.* 1992;16:529-35.
274. Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Stern N, Shelach R, Kaye A et al. Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2000;60:5704-09.
275. Wo ywodt A, Herrmann A, Haller H, Haubitz M. Severe hypokalaemia: is one reason enough? *Nephrol.Dial.Transplant.* 2004;19:2914-17.
276. Cumming AM, Boddy K, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Padfield PL et al. Severe hypokalaemia with paralysis induced by small doses of licorice. *Postgrad.Med.J.* 1980;56:526-29.
277. Teelucksin gh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990;335:1060-63.
278. Chen MF, Shimada F, Kato H, Yano S, Kanaoka M. Effect of glycyrrhizin on the pharmacokinetics of prednisolone following low dosage of prednisolone hemisuccinate. *Endocrinol.Jpn.* 1990;37:331-41.
279. Harada T, Ohtaki E, Misu K, Sumiyoshi T, Hosoda S. Congestive heart failure caused by digitalis toxicity in an elderly man taking a licorice-containing chinese herbal laxative. *Cardiology* 2002;98:218.
280. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2006;62:37-42.
281. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch.Intern.Med.* 1998;158:2200-11.

282. Natural Products-drug interactions. Medical University of South Carolina (MUSC) Drug Information Services. 2006.
283. Susan CS. Herbal product contamination and toxicity. *Journal of pharmacy practice* 2005;18:188-208.
284. Seel y D, Mills EJ, Wu P, Verma S, Guyatt GH. The effects of green tea consumption on incidence of breast cancer and recurrence of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Integr.Cancer Ther.* 2005;4:144-55.
285. Sun CL, Yuan JM, Koh WP, Yu MC. Green tea, black tea and colorectal cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Carcinogenesis* 2006;27:1301-09.
286. Na gaya N, Yamamoto H, Uematsu M, Itoh T, Nakagawa K, Miyazawa T et al. Green tea reverses endothelial dysfunction in healthy smokers. *Heart* 2004;90:1485-86.
287. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Oka H, Yoshimura N, Kawaguchi H et al. Diet and lifestyle associated with increased bone mineral density: cross-sectional study of Japanese elderly women at an osteoporosis outpatient clinic. *J.Orthop.Sci.* 2007;12:317-20.
288. Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J.Nutr.Biochem.* 2004;15:506-16.
289. Yan g YC, Lu FH, Wu JS, Wu CH, Chang CJ. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch.Intern.Med.* 2004;164:1534-40.
290. L in JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of hypolipidemic and anti-obesity effects of tea and tea polyphenols. *Mol.Nutr.Food Res.* 2006;50:211-17.
291. Opala T, Rzymiski P, Pischel I, Wilczak M, Wozniak J. Efficacy of 12 weeks supplementation of a botanical extract-based weight loss formula on body weight, body composition and blood chemistry in healthy, overweight subjects-- a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Eur.J.Med.Res.* 2006;11:343-50.
292. Monograph for herbal medicinal products. Central Administration of Pharmaceutical Affairs (CAPA), in collaboration with the World Health Organization (WHO). 2007.
293. Canadian Adverse Reaction Newsletter. Santé Canada. 2007.
294. Herbal / Plant Ther apies: Green Tea. The university of Texas. 2005.

295. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Statistiques annuelles. Government of Quebec, Canada. 1997.
296. Lacasse, A. and Berard A. Validation of the nausea and vomiting of pregnancy specific health related quality of life questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:32.
297. World Health Organization. International Classification of Diseases. 1977.
298. Schuz J, Spector LG, Ross JA. Bias in studies of parental self-reported occupational exposure and childhood cancer. *Am.J.Epidemiol.* 2003;158:710-16.
299. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N.Engl.J.Med.* 2000;343:1608-14.
300. Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res.B Dev.Reprod.Toxicol.* 2007;80:18-27.
301. Tambl yn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J.Clin.Epidemiol.* 1995;48:999-1009.
302. Levy AR, Mayo NE, Grimard G. Rates of transcervical and pertrochanteric hip fractures in the province of Quebec, Canada, 1981-1992. *Am.J.Epidemiol.* 1995;142:428-36.
303. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2008;17:345-53.
304. Health Canada. Canadian Perinatal Health Report 2003, Ottawa. Minister of Public Works and Government Services Canada. 2003.
305. Canadian Federation for Sexual Health. Miscarriage. http://www.cfsh.ca/Sexual_Health_Info/Pregnancy/miscarriage.aspx. 2008.
306. Dupont WD, P. W. PS power and sample size program available for free on the Internet. <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/twiki/bin/view/Main/PowerSampleSize>. 1997.
307. Health Canada Warns Consumers Not to Use Desire or Any Unauthorized Products Promoted to Enhance Sexual Performance. Health Canada. 2008.

308. Unauthorized health product contains heavy metals. Health Canada. 2008.
309. André, Picot. Intoxication de l'organisme par des métaux lourds et d'autres toxiques. Conférence ADNO, Paris. 2003.
310. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. CRAT, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. 2007.
311. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Gingko biloba*. *J Anal Toxicol*. 2005;29:755-8.
312. Saxena A, Parijat Tripathi K, Roy S, Khan F, Sharma A. Pharmacovigilance: Effects of herbal components on human drugs interactions involving Cytochrome P450. *Bioinformation*. 2008;3:198-204.
313. Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Wiesenfeld PW, Babu US et al. Effects of flaxseed and defatted flaxseed meal on reproduction and development in rats. *Food Chem.Toxicol*. 2003;41:819-34.
314. Flax council of Canada. Description and composition of flax. Flax council of Canada. 2003.
315. Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet.Gynecol*. 2003;101:469-79.
316. Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J.Pediatr*. 2008;152:356-64.
317. Cave NJ, Backus RC, Marks SL, Klasing KC. Oestradiol and genistein reduce food intake in male and female overweight cats after gonadectomy. *N.Z.Vet.J*. 2007;55:113-19.
318. Siega -Riz AM, Herrmann TS, Savitz DA, Thorp JM. Frequency of eating during pregnancy and its effect on preterm delivery. *Am.J.Epidemiol*. 2001;153:647-52.
319. Tamura M, Deb S, Sebastian S, Okamura K, Bulun SE. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil.Steril*. 2004;81:1351-56.
320. Ivanisevic M, Djelmis J, Bukovic D. Review on prostaglandin and oxytocin activity in preterm labor. *Coll.Antropol*. 2001;25:687-94.
321. Tan KP, Chen J, Ward WE, Thompson LU. Mammary gland morphogenesis is enhanced by exposure to flaxseed or its major lignan during suckling in rats. *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 2004;229:147-57.

- 321 . Troude P, L'Helias LF, Raison-Boulley AM, Castel C, Pichon C, Bouyer J et al. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records? *Eur.J.Epidemiol.* 2008;23:557-64.
- 322 . Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet.Gynecol.*2005;105:1119-22.

Annexe I – Versions française et anglaise du questionnaire

→ Version française



Étude québécoise sur la grossesse, l'allaitement, et la santé de la mère et de l'enfant

Madame,

Vous avez choisi de remplir ce questionnaire qui s'intéresse à la santé durant la grossesse. Merci! Votre geste est très apprécié : il contribuera au mieux-être des femmes enceintes et des enfants ainsi qu'au progrès scientifique dans ce domaine.

Vous aurez besoin d'environ 10-20 minutes pour répondre à nos questions.

Attention! Les informations demandées portent sur **la grossesse menant à la naissance de votre enfant né en**

seulement, ainsi que sur la période précédant cette grossesse.

Vous êtes la mère de jumeaux ou de triplets (jumelles ou triplettes)?
Les informations demandées dans ce questionnaire portent **seulement sur la grossesse menant à la naissance de vos enfants nés cette année-là (année indiquée ci-dessus).**

Nos questions **ne portent pas** sur vos autres grossesses (si vous avez été enceinte plusieurs fois dans votre vie).

S'il vous plaît, veuillez également répondre en portant attention aux périodes de temps spécifiées.

Pour toute information supplémentaire, vous pouvez communiquer avec nous en composant le numéro suivant :

- de Montréal, le 514-345-4931, poste : 7780
- des autres régions le : 1-866-220-2654 (sans frais)

Nous serons heureux de vous répondre.

L'équipe de recherche vous remercie chaleureusement de votre geste!

Pour répondre, il est utile de bien faire attention aux périodes de temps spécifiées.

Vos habitudes de vie pendant la grossesse

1. Pratiquez-vous régulièrement (au moins 2 fois par semaine) une ou des activités physiques, et si oui, lesquelles? (Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)

Avant votre grossesse?

- Non, aucune
- Oui, la marche Oui, la nage Oui, le vélo
- Oui, la gym Oui, la danse (disco, salon et autres)
- Oui, le jardinage Oui, le yoga
- Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Pendant votre grossesse?

- Non, aucune
- Oui, la marche Oui, la nage Oui, le vélo
- Oui, la gym Oui, la danse (disco, salon et autres)
- Oui, le jardinage Oui, le yoga
- Oui, autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

2. Avez-vous pris des multivitamines?

- Avant** votre grossesse? Non
- Oui, Centrum^{mc}
- Oui, Materna^{mc}
- Oui, acide folique
- Oui, autre(s) : _____

Pendant votre grossesse? Non

- Oui, Centrum^{mc}
- Oui, Materna^{mc}
- Oui, acide folique
- Oui, autre(s) : _____

3. Avez-vous utilisé des médicaments en vente libre? Ces produits ne nécessitent pas la prescription d'un médecin pour les acheter, comme par exemple *l'aspirine, les laxatifs, le sirop pour la toux, etc.*

Avant votre grossesse?

- Non
- Oui, chaque jour Lesquels? _____
- Oui, à l'occasion Lesquels? _____
- Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

- Non
- Oui, chaque jour Lesquels? _____
- Oui, à l'occasion Lesquels? _____
- Je ne me souviens pas

4. Avez-vous utilisé des produits de santé naturels avant, pendant ou après votre grossesse?

- Non
- Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-après :

Produits naturels utilisés :	Pendant l'année précédant cette grossesse	Pendant cette grossesse			Pendant l'année suivant cette grossesse
		1 ^{er} trimestre	2 ^{ème} trimestre	3 ^{ème} trimestre	
Achillée millefeuille					
Actée à grappe noire					
Ail (Ex : Maxi-ailmc)					
Luzerne					
Aloès					
Aubépine					
Bardane (Ex : Eliminexmc)					
Camomille					
Chardon-Marie					
Damiana					
Fenouil (Ex : Cellutabmc)					
Fénu grec					
Gattilier (Ex : Feminexmc)					
Genévrier					
Gingembre (Ex : Centrum performancemc ou Grivol Source Naturellemc)					
Ginseng					
Graines de lin					
Griffe du diable					
Guggulipid					
Hélios					
Herbe de St-Christophe					
Hydraste du Canada					
Igname sauvage					
Oligo-proanthocyanidines					
Orme rouge					
Ortie brûlante					
Réglisse					
Rotin					
Matricaire commune (ex : Tanacetmc)					
Menthe					
Menthe Pouliot					
Millepertuis					
Persil (contenu dans Maxi-ailmc)					
Senné ou senosides (Ex : Senokotmc)					
Safran d'Inde					
Seigle					
Souci					
Thé vert					
Trèfle rouge (Promensilmc)					
Vinette					
Autre(s)					

5. Buvez-vous des **boissons contenant de la caféine**, comme le café, le thé, le Cola ou équivalent (Coke^{md}, Pepsi^{md}, etc.)?

Avant votre grossesse?

Non

Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
_____ tasses/verres

Je ne me souviens pas

Pendant votre grossesse?

Non

Oui Si Oui, combien de tasses/verres en moyenne par semaine?
_____ tasses/verres

Je ne me souviens pas

6. **Fumiez-vous** (des cigarettes ou des cigares) avant et pendant votre grossesse?

6.a) Avez-vous fumé **avant** votre grossesse?

Non

Oui, régulièrement

Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par _____ jour en moyenne? _____ cigarettes/jour

Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne? _____ cigarettes/semaine

Oui, occasionnellement seulement

À quel âge avez-vous commencé à fumer? _____ ans

6.b) Avez-vous fumé **pendant** cette grossesse?

Non

Oui, mais j'ai arrêté de fumer pendant ma grossesse.

→ Quand avez-vous arrêté de fumer?

Au 1^{er} trimestre de ma grossesse

Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse

Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse

→ Avez-vous utilisé quelque chose pour vous aider à arrêter la cigarette?

Non

Oui, j'ai utilisé des médecines douces (hypnose, acupuncture,...) Lesquelles? _____

Oui, j'ai utilisé des timbres de nicotine

Oui, j'ai utilisé des médicaments (Zyban[™])
Lesquels? _____

J'ai utilisé des timbres ou des médicaments pour m'aider à arrêter de fumer :

Au 1^{er} trimestre de ma grossesse

Au 2^{ème} trimestre de ma grossesse

Au 3^{ème} trimestre de ma grossesse

Oui, j'ai utilisé quelque chose pour arrêter de fumer tout en continuant de fumer en même temps.

Oui, j'ai fumé pendant ma grossesse.

J'ai fumé régulièrement

Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne? _____
cigarettes/jour

Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne?
_____ cigarettes/semaine

Je fumais seulement à l'occasion

7. Avez-vous fumé au cours des 12 mois **après** votre grossesse?

Non

Oui, j'ai continué à fumer

Oui, j'ai recommencé à fumer

Oui, j'ai commencé à fumer et :

Je fumais régulièrement

→ Je fumais tous les jours. Combien de cigarettes par jour en moyenne?

_____ cigarettes/jour

→ Je fumais chaque semaine. Combien de cigarettes par semaine en moyenne?

_____ cigarettes/semaine

Je fumais seulement à l'occasion

8. **Pendant cette grossesse et après la naissance** de votre enfant (de vos enfants si vous avez des jumeaux (elles)/triplets(elles), est-ce que **votre conjoint** ou **une autre personne qui habitait avec vous et votre enfant fumait**?

Non Oui

Si Oui, le conjoint ou la personne fumait régulièrement

Si Oui, le conjoint ou la personne fumait à l'occasion

9. Avez-vous consommé **des produits alcoolisés**?

Avant cette grossesse?

Non

Oui

Bière

Vin

Alcools forts

Si oui, à l'occasion

Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine?

_____ bières

_____ verres de vin

_____ alcools forts

Pendant votre grossesse? Non Oui Bière Vin Alcools forts Si oui, à l'occasion Si oui, régulièrement

Combien de boissons en moyenne par semaine? _____ bières
 _____ verres de vin
 _____ alcools forts

10. Avez-vous consommé des drogues?**Durant l'année précédant votre grossesse?** Non Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana) Drogues « dures » (ex : cocaïne) Si oui, à l'occasion Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Pendant votre grossesse? Non Oui Drogues « douces » (ex : pot/marijuana) Drogues « dures » (ex : cocaïne) Si oui, à l'occasion Si oui, régulièrement

Combien de fois en moyenne par mois? _____ fois.

Votre santé et celle de votre (vos) enfant(s)
--

11. Combien **mesurez-vous** (votre taille) en _____ pieds ou en _____ cm?

12. Quel était **vos poids avant** de tomber enceinte en _____ Lb ou en _____ kg?

Je ne me souviens pas

13. Combien de **poids avez-vous pris pendant** cette grossesse : _____ Lb ou _____ kg?

Je ne me souviens pas

14. Quel âge aviez-vous lors de vos **premières menstruations** ? _____ ans.

15. **Durant l'année précédant** votre grossesse, un médecin vous a-t-il dit que vous souffriez de...? *(Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases)*

Infertilité

Anémie

Épilepsie

Infections transmises sexuellement
(chlamydia, gonorrhée, syphilis,...)

Asthme

Dépression

Hypertension

Anxiété

Hyperthyroïdisme Autres problèmes de santé mentale

Hypothyroïdisme Thrombophlébite (caillot)

VIH ou SIDA

Cancer (tous les genres)

Dyslipidémie

Diabète

Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

Aucune maladie

Si vous avez coché la case **Dépression** et/ou **Anxiété** et/ou **Autres problèmes de santé mentale**, avez-vous eu recours à des antidépresseurs pour vous soigner?

Non

Oui

→ Si vous avez coché Oui, avez-vous continué à prendre vos antidépresseurs pendant la grossesse ?

- Oui
- Non → Pour quelle(s) raison(s) avez-vous interrompu vos antidépresseurs?
(*Si nécessaire, cocher plusieurs cases*)
- Conseils de mon médecin
- Conseils d'un autre professionnel de la santé (ex :pharmacien/ne, sage-femme, ergothérapeute, etc...)
- Conseils d'un centre spécialisé en tératologie.(Ex : Motherisk, IMAGE)
- Ma propre décision
- Conseils famille/Ami (es)
- Médias, journaux, revues
- Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser :

16. a) Pendant votre grossesse, un médecin vous a-t'il dit que vous **souffriez de...**?
(*Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases*)

- Épilepsie Infections transmises sexuellement
(chlamydia, gonorrhée, syphilis,...)
- Asthme Dépression
- Anémie Anxiété
- Hyperthyroïdisme Autres problèmes de santé mentale
- Hypothyroïdisme Thrombophlébite
- Dyslipidémie Cancer (tous les genres)
- Autre(s)→ S'il vous plaît, veuillez préciser :
- Aucune maladie

16.b) Pendant cette grossesse, avez-vous souffert des **complications suivantes** ?(*Si nécessaire, vous pouvez cocher plusieurs cases*)

- Nausées et/ou vomissements Toxoplasmose
 Hyperémèse (Nausées et vomissements sévères entraînant l'hospitalisation)
 Diabète de grossesse Rhume/Grippe
 Rubéole Pré-éclampsie
 Hypertension de grossesse Infections vaginales
 Infections urinaires
 Contractions précoces (avant-terme)
 Autre(s) → S'il vous plaît, veuillez préciser : _____
 Aucune maladie

17. Est-ce que votre enfant - ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets - (année de naissance en 1^{ère} page) sont nés prématurément (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

- Non
 Oui Votre/vos bébé(s) sont nés à _____ semaines de grossesse.

18. Quel était le poids de votre bébé – ou vos bébés s'il s'agit de jumeaux, triplets - (année de naissance en 1^{ère} page) à la naissance?

Poids : _____ Lb ou en _____ kg?
 Poids : _____ Lb ou en _____ kg?
 Poids : _____ Lb ou en _____ kg?

19. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a une ou plusieurs malformation(s) congénitale(s)?

- Non
 Oui → Laquelle/lesquelles?

Votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a été diagnostiqué de malformation(s) à l'âge de : _____ an(s).

20. Est-ce que votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) a déjà fréquenté **un centre de la petite enfance ou une garderie**?

Non

Oui

Si Oui, à partir de quel âge ? _____ mois.

21. Après la naissance de votre enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) est-ce que votre médecin vous a dit que vous souffriez **de dépression post-partum** (dépression durant l'année suivant l'accouchement)?

Non

Oui

Si Oui, dans quelle période suivant la fin de votre grossesse avez-vous été diagnostiquée par votre médecin de dépression post-partum?

0 à 3 mois après votre grossesse

3 à 6 mois après votre grossesse

6 à 12 mois après votre grossesse

≥ 12 mois après votre grossesse

22. Avez-vous **allaité (nourri au sein)** votre enfant (ou vos enfants s'il s'agit de jumeaux/ triplets) pendant la 1^{ère} année?

Non

Oui → Si Oui, combien de temps avez-vous allaité? _____ mois.

Vos grossesses antérieures

23. Avant la grossesse de l'enfant (ou de vos enfants s'il s'agit de jumeaux, triplets) dont l'année de naissance est indiquée en 1^{ère} page, **aviez-vous déjà été enceinte**?

Non → S.v.p., passez directement à **la question 30.**

Oui → S.v.p., **répondez à toutes les questions suivantes.**

24. **Combien de fois** êtes-vous tombée enceinte **avant** cette grossesse? _____ fois.

25. **Combien d'enfants** avez-vous mis au monde **avant** cette grossesse _____ enfants.

26. **Avant** cette grossesse (année indiquée en 1^{ère} page), est-ce que vous avez accouché **d'au moins un bébé prématuré** (moins de 37 semaines de grossesse complétées)?

Non

Oui Combien de bébés prématurés avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

27. **Avant** cette grossesse, est-ce que vous avez accouché **d'au moins un bébé de moins de 2,5 kilogrammes ou 5,5 livres** à la naissance?

Non

Oui Combien de bébés de petit poids à la naissance avez-vous eu avant cette grossesse? _____ bébés

28. **Avant** cette grossesse, certains de vos enfants avaient-ils des **malformations congénitales**?

Non

Oui Laquelle/lesquelles?

Votre/vos enfant(s) a été diagnostiqué de malformation(s) à l'âge de : _____ an(s) ?

29. **Avant** cette grossesse, avez-vous déjà **perdu un enfant à la naissance** (enfant mort-né)?

Non

Oui

30. **Avant** cette grossesse, vous est-il déjà arrivé de faire **une fausse couche**?

Non

Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?

Non, une seule fois

Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

31. **Avant** cette grossesse, aviez-vous déjà eu recours à **un avortement pour des raisons génétiques** (cas de trisomie par exemple)?

- Non
- Oui → Cela vous est-il arrivé plusieurs fois?
- Non, une seule fois
- Oui, cela m'est arrivé _____ fois.

Pour quelle(s) raison(s) médicale(s)? _____

Renseignements complémentaires

32. **Quel niveau d'éducation** aviez-vous complété au moment de votre grossesse?

- Secondaire 1 & 2
- Secondaire 3, 4, 5
- CEGEP (collège)
- Université
- Autre(s) S'il vous plaît, veuillez préciser : _____

33. Vous considérez-vous comme... ?

- Caucasienne/Blanche Hispanique
- Noire Autochtone
- Asiatique Autre(s), s.v.p. précisez :

34. Pendant votre grossesse, viviez-vous...?

- Seule
- En couple (mariée ou avec conjoint de fait)
- Autre(s), s.v.p. précisez : _____

35. Quelle était **vo**tre **occupation** pendant votre grossesse?

- Étudiante
- Employée
- Travailleuse autonome ou propriétaire
- Sans emploi rémunéré ou prestataire de l'assistance sociale
- Autre(s), s.v.p. précisez : _____

36. Quel était votre **revenu annuel familial*** avant de payer les impôts l'année où vous avez accouché de cet (ou de ces enfants)?

- \$18 000 ou moins par année
- \$18 001 – \$ 30 000 par année
- \$ 30 001 – \$ 46 000 par année
- \$ 46 001 – \$ 67 000 par année
- \$ 67 001 et plus par année

**familial : incluant vous et votre mari ou conjoint de fait s'il y a lieu.*

37. Accepteriez-vous de nous donner les renseignements suivants :

Votre nom : _____ Votre prénom : _____
 Numéro de téléphone : _____

Encore merci d'avoir pris le temps de compléter ce questionnaire.
 Veuillez nous le retourner avec votre formulaire de consentement signé dans
 l'enveloppe pré-adressée et préaffranchie qui vous a été envoyée.

NOTES

→ Version anglaise



A Quebec study on pregnancy, breastfeeding & women's & children's health

Dear Madam,

Thank you for choosing to fill out this questionnaire on women's health during pregnancy! Your decision is very much appreciated and will contribute to improve the well-being of mothers and children, as well as our scientific knowledge about their health.

Filling out this questionnaire should take you approximately 10-20 minutes.

Attention! The majority of the questions asked are **regarding the pregnancy for which you gave birth in**

We are also asking you questions **on the period before this pregnancy.**

This questionnaire is **not about your previous or following pregnancy(ies) unless specified in the question.**

Please, take notice of the specified time period indicated in the questions.

For further information, you can contact us at the following numbers:

- from Montreal: 514-345-4931, extension: 7780
- elsewhere in Quebec: 1-866-220-2654 (toll free)

We will be happy to answer you.

The research team thanks you very much for your participation!

To answer appropriately, it is important to take notice of the time period indicated in each question.

Your lifestyle during your pregnancy

1. Did you engage in **any physical activities** (at least twice a week), and if yes, which one(s)? *(You can select more than one if applicable)*

Before becoming pregnant?

- None at all
- Yes, walking Yes, swimming Yes, bicycling
- Yes, gym/workout Yes, dancing (disco, ball room dancing, etc...)
- Yes, gardening Yes, yoga
- Yes, other(s) Please, specify: _____

While you were pregnant?

- None at all
- Yes, walking Yes, swimming Yes, bicycling
- Yes, gym/workout Yes, dancing (disco, ball room dancing, etc.)
- Yes, gardening Yes, yoga
- Yes, other(s) Please, specify: _____

2. Were you taking **multivitamins**?

- Before** becoming pregnant?
- No
- Yes, Centrum[®]
- Yes, Materna[®]
- Yes, folic acid
- Yes, other(s): _____
- While** you were pregnant?
- No

Yes, Centrum[®]

Yes, Materna[®]

Yes, folic acid

Yes, other(s): _____

3. Were you using over the counter medications (Products not requiring a doctor's prescription, e.g. *aspirin, laxatives, cough syrup, etc.*)?

Before becoming pregnant?

No

Yes, every day. Which one(s)? _____

Yes, occasionally. Which one(s)? _____

I cannot remember

While you were pregnant?

No

Yes, every day. Which one(s)? _____

Yes, occasionally. Which one(s)? _____

I cannot remember

4. Were you using complementary medicines/natural products before, during or after your pregnancy?

No

Yes

If yes, please check the corresponding boxes in the table on the next page:

Natural products used:	During the year before this pregnancy	During this pregnancy			During the year after this pregnancy
		1 st trimester	2 nd trimester	3 rd trimester	
Alfalfa					
Aloe					
Barberry					
Black cohosh					
Blue Cohosh					
Burdock (e.g. Eliminex®)					
Calamus					
Calendula					
Camomile					
Chaste tree (e.g. Feminec®)					
Damiana					
Devil's claw					
False unicorn					
Fennel (e.g. Cellutab®)					
Fenugreek					
Feverfew (e.g. Tanacet®)					
Flax					
Garlic (e.g. Maxi-ail®)					
Ginger (e.g. Citrum performance® or Grivol Source Natural®)					
Ginseng					
Goldenseal					
Green tea					
Guggulipid					
Hawthorn					
Juniper					
Licorice					
Milk thistle					
Oregon grape					
Parsley (contained in Maxi-ail®)					
Pennyroyal					
Peppermint					
Red clover (Promensil®)					
Rye ergot					
Senna (Senokot®)					
Slippery elm					
Stinging nettle					
St. John's wort					
Turmeric					
Wild Yam					
Yarrow					
Other(s)					

5. Were you drinking **caffeinated beverages**, such as coffee, tea, cola (e.g. Coke[®], Pepsi[®], etc.)?

Before becoming pregnant?

- No
- Yes How many cups/glasses per week approximately?
 _____ cups/glasses
- I cannot remember

During this pregnancy?

- No
- Yes How many cups/glasses per week approximately?
 _____ cups/glasses
- I cannot remember

6. **Did you smoke** (cigarettes, cigars) before and/or during this pregnancy?

6.a) Did you smoke **before** becoming pregnant?

- No
- Yes, regularly
- I smoked every day. On average, I smoked _____
cigarettes/day
- I smoked every week. On average, I smoked _____
cigarettes/week
- Yes, only occasionally

How old were you when you began smoking? _____ years old

6.b) Did you smoke **during this pregnancy**?

- No
- Yes, but I quit smoking while I was pregnant

When did you quit smoking?

- During the 1st trimester of my pregnancy
- During the 2nd trimester of my pregnancy
- During the 3rd trimester of my pregnancy

Did you use something to help you quit smoking?

- No
- Yes, I used alternative medicines (acupuncture, etc.)
Which one(s)? _____
- Yes, I used nicotine patches
- Yes, I used medications (Zyban®)
Which one(s)? _____

I used nicotine patches or medications to help me quit smoking:

- During the 1st trimester of pregnancy
- During the 2nd trimester of pregnancy
- During the 3rd trimester of pregnancy
- Yes, I used something to help me quit smoking while continuing to smoke at the same time.

Yes, I smoked during this pregnancy

I smoked regularly

I smoked every day. On average, I smoked _____
cigarettes/day

I smoked every week. On average, I smoked _____
cigarettes/week

I smoked occasionally

7. Did you smoke **during the 12 months** after the birth of your child(ren)
(if you have twins/triplets) ?

- No
- Yes, I continued smoking
- Yes, I restarted to smoke
- Yes, I started smoking at that time

→And: I smoked regularly

I smoked every day. On average, I smoked _____
cigarettes/day

I smoked every week. On average, I smoked _____
cigarettes/week

I smoked occasionally

8. **During this pregnancy and after the birth** of your child (children if you have
twins/triplets), did your **partner** or any **other person living with you smoke?**

- No
- Yes
- Yes, my partner or another person smoked regularly
- Yes, my partner or another person smoked occasionally

9. Did you drink **alcoholic beverages?**

Before this pregnancy?

No

Yes

Beer

Wine

Spirits

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many drinks per week? _____ beers

_____ glasses of wine
_____ spirits

During this pregnancy?

No

Yes

Beer

Wine

Spirits

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many drinks per week?

_____ beers
_____ glasses of wine
_____ spirits

10. Were you taking any illicit **drugs?**

During the year before this pregnancy?

No

Yes

« Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin, ...)

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many times per month? _____ times.

During this pregnancy?

No

Yes

« Soft » drugs (e.g. pot/marijuana)

« Hard » drugs (e.g. cocaine, heroin,...)

If yes, occasionally

If yes, regularly

On average, how many times per month? _____ times.

Health of the mother and her child(ren)
--

11. What is **your height** in _____ inches or _____ centimetres?
12. What was **your weight before** becoming pregnant? _____ Lb or _____ kg
- I cannot remember
13. **How much weight did you gain during** your pregnancy? _____ Lb or _____ kg
- I cannot remember
14. At what age did you begin to **menstruate**? _____ years
15. **During the year before** you became pregnant, did a physician tell you that you were suffering from ...? *(You can select more than one if applicable)*
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Infertility | <input type="checkbox"/> Anemia |
| <input type="checkbox"/> Epilepsy | <input type="checkbox"/> Sexually transmitted diseases
(e.g. chlamydia, gonorrhoea, syphilis, ...) |
| <input type="checkbox"/> Asthma | <input type="checkbox"/> Depression |
| <input type="checkbox"/> Hypertension | <input type="checkbox"/> Anxiety |
| <input type="checkbox"/> Hyperthyroidism | <input type="checkbox"/> Other mental health condition(s) |
| <input type="checkbox"/> Hypothyroidism | <input type="checkbox"/> Thrombophlebitis |
| <input type="checkbox"/> HIV or AIDS | <input type="checkbox"/> Diabetes |
| <input type="checkbox"/> High Cholesterol | <input type="checkbox"/> Cancer (all types) |
| <input type="checkbox"/> Other(s) Please, specify: _____ | |
| <input type="checkbox"/> No disease | |

If you selected one or more of the following: “**Depression**”, “**Anxiety**”, “**Other Mental Health Conditions**”, did you take antidepressants to treat this/these condition(s)?

- No
- Yes

→If Yes, did you take this/these antidepressant(s) during this pregnancy?

Yes

No → If you answered No, what are the reason(s) why you stopped taking this/these antidepressant(s)? *(select more than one if applicable)*

Advice from my physician

Advice from other health professional (e.g. pharmacist, midwife, occupational therapist, etc...).

Advice from a teratology centre (E.g. Motherisk, IMAGE)

Media, newspaper, magazine

Advice from family/friends

It was my own decision

Other Please specify: _____

16. a) During this pregnancy, did a physician make a diagnosis of any of the following medical conditions ...? *(You can select more than one if applicable)*

Epilepsy

Sexually transmitted diseases
(chlamydia, gonorrhoea, syphilis,...)

Asthma

Depression

Anemia

Anxiety

Hyperthyroidism

Other mental health condition(s)

Hypothyroidism

Thrombophlebitis (clotting problem)

High cholesterol

Cancer (all types)

Other(s) Please, specify: _____

No disease

16. b) **During this pregnancy**, did you suffer from any of the **following complications?** (*You can select more than one if applicable*)

- Nausea and/or vomiting
- Hyperemesis (severe form of morning sickness leading to hospitalization)
- Toxoplasmosis
- Gestational diabetes Cold/Influenza
- Rubella Pre-eclampsia
- Gestational hypertension Urinary tract infections
- Vaginal infections
- Premature or pre-term contractions
- Other(s) Please, specify: _____
- No complication

17. Was this child or were these children (twins/triplets) born **prematurely** (birth year indicated on first page)?

- No
- Yes

How many weeks pregnant were you when this (these) child(ren) was (were) born?
_____ weeks.

18. What was (were) the weight(s) of this baby or these babies ?

Weight: _____ lb or _____ kg

Weight: _____ lb or _____ kg

Weight: _____ lb or _____ kg

19. Was this child or were these children (twins/triplets) born with **one or more birth defect(s)**?

No

Yes Which birth defect(s)?

At what age was this child (or these children) diagnosed with birth defects?
At _____ year(s).

20. Has this child or have these children (twins/triplets) been enrolled in a day care?

No

Yes

If Yes, at what age did he/she start attending ? _____ months.

21. After the birth of your child(ren), have you been diagnosed with **post-partum depression** (depression occurring during the year after delivery) ?

No

Yes

If Yes, when was it that your physician diagnosed you with post-partum depression?

0 to 3 months after delivery 3 to 6 months after delivery

6 to 12 months after delivery More than 12 months after delivery

22. Did you **breastfeed** your child(ren) during the 1st year of life?

No

Yes → If yes, how long did you breastfeed? _____ months.

Your past pregnancies

23. Before becoming pregnant with the single child (or the children if you had twins/triplets) whose birth year is indicated on the 1st page, **had you ever been pregnant?**

No → Please, go directly to question 30.

Yes → Please, answer each of the following questions.

24. How many times have you been pregnant before this pregnancy? ___ times.

25. How many other children did you give birth to before this pregnancy?
_____ children.

26. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth to **at least one premature baby** (less than 37 weeks completed in your pregnancy)?

No

Yes How many premature babies have you delivered prior to this pregnancy?
_____ babies.

27. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth to **at least one baby of less than 2.5 kilograms or 5.5 pounds at birth?**

No

Yes How many low birth weight babies have you delivered prior to this pregnancy? _____ babies.

28. **Prior to** this pregnancy, have you ever given birth to **children with birth defects?**

No

Yes → Which birth defect(s)?

At what age was your child (were your children) diagnosed with birth defects?
At _____ year(s).

29. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **stillbirth** (a baby that was dead at delivery)?

No

Yes

30. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **miscarriage?**

No

Yes → Did this happen to you once or several times before?

Only once

This has happened _____ times.

31. **Prior to** this pregnancy, did you ever have a **planned abortion for genetic reasons** (such as for a Down's syndrome)?

- No
- Yes Did this happen to you once or several times?
- Only once
- This has happened _____ times.

For which medical reason(s)? _____

Additional Information

32. What was the highest level of education that you had achieved when you delivered your child(ren) ?

- Secondary 1 & 2
- Secondary 3, 4, 5
- College (CEGEP)
- University
- Other(s) Please, specify: _____

33. Do you see yourself as...?

- Caucasian/White Hispanic
- Black Aboriginal or First Nations or Native
- Asian Other(s). Please, specify: _____

34. During this pregnancy, were you ...?

- Single
- Living with a partner
- Other(s) Please, specify: _____

35. What was your occupation during this pregnancy?

- Student

- Employee
- Self-employed or owner
- Not working or/and employment assistance recipient
- Other(s) Please, specify: _____

36. What was your **gross family income*** for the year during which you gave birth to your child(ren)?

- \$18 000 or less a year
- \$18 001 – \$ 30 000 a year
- \$ 30 001 – \$ 46 000 a year
- \$ 46 001 – \$ 67 000 a year
- \$ 67 001 and more a year

**family income: includes you and your partner if applicable.*

37. Would you accept to give us the following information?

Your family name: _____ **Your first name:** _____

Your telephone number: _____

Thank you again for taking the time to complete this questionnaire!
Please, return it with your signed consent form in the pre-addressed and pre-stamped envelope that was supplied to you in this package.

NOTES

Annexe II – Versions françaises et anglaise du formulaire de consentement

→ Version française



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (4 mars 2005)

Étude

'Habitudes de vie durant la grossesse – impact sur la mère et l'enfant'

CHERCHEUR PRINCIPAL : Anick Bérard, Ph.D.

COLLABORATEURS : Évelyne Rey, MD
Lucie Blais, PhD
Richard Tremblay, PhD

BUT DE L'ÉTUDE

L'objectif de cette étude est de quantifier l'impact des habitudes de vie durant la grossesse sur la mère et l'enfant.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Vous avez été sélectionnée de manière aléatoire, à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec, pour participer à cette étude portant sur la grossesse. Cette étude consiste à répondre à un questionnaire qui vous sera envoyé par la poste et de nous le retourner dans une enveloppe pré-adressée et pré-timbrée. Les questions se rapportent à une de vos grossesses qui sera identifiée dans le questionnaire par l'âge que vous aviez au moment de la grossesse. Votre grossesse a été identifiée de façon aléatoire à partir des banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Vos réponses nous permettra de recueillir des renseignements sur les modes de vie des mères durant la grossesse. Le questionnaire prend environ 10 minutes à remplir.

Nous vous demandons également la permission de jumeler vos réponses au questionnaire à votre dossier médical présent dans les banques de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec ainsi qu'à celui de votre enfant. Le jumelage des informations se fera avec le lien entre votre adresse postale et votre numéro d'identification brouillé que la Régie de l'assurance maladie nous a donné. Ceci nous permettra de faire un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être de la mère et de l'enfant. Ceci se fera de manière confidentielle et seulement l'équipe de recherche aura accès aux liens questionnaires/données RAMQ. Les liens questionnaires/données RAMQ seront

gardés sous clés dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheuse principale. Le fichier de données qui sera analysé contiendra que les numéros d'identification brouillés qui ne permettront pas de vous identifier ou d'identifier votre enfant.

Cette étude se fait à l'Hôpital Ste-Justine et inclus 5,000 femmes dans la province de Québec qui ont eu une grossesse entre 1998 et 2002.

RISQUES POTENTIELS

Il n'y a aucun risque potentiel associé à cette étude. 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 bienfait personnel relié à cette étude. Par contre la réalisation de l'étude permettra d'établir un lien entre les habitudes de vie durant la grossesse et le bien-être des mères et des enfants. À la suite de l'étude, nous pourrons alors mettre sur pieds des interventions qui augmenteront le bien-être de la mère durant la grossesse et de l'enfant.

COMPENSATION

\$5.00 vous sera remis en compensation pour le temps passé à compléter le questionnaire.

CONFIDENTIALITÉ DES DOSSIERS

Toute l'information que vous nous transmettez demeurera confidentielle et sera gardé sous clé pendant 10 ans dans le laboratoire de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur principal et chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine. Les données seront accessibles par les membres de l'équipe de recherche seulement. En aucun moment votre identité ne sera révélée. Cependant, les résultats de cette étude pourront être publiés dans des revues scientifiques et/ou rapports publics. Dans de tels cas, les renseignements seront traités de façon confidentielle.

RESPONSABILITÉ DES CHERCHEURS

En signant ce formulaire de consentement, vous ne renoncez à aucun de vos droits prévus par la loi. De plus, vous ne libérez pas les investigateurs de leur responsabilité légale et professionnelle advenant une situation qui vous causerait préjudice.

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.

INFORMATION ADDITIONNELLE

Si vous avez besoin d'aide pour remplir le questionnaire, contactez Madame Élodie Ramos, membre de l'équipe de recherche du Dr. Anick Bérard, chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine ([information retirée / information withdrawn]). Si vous désirez obtenir plus de renseignements concernant l'étude, vous pouvez également contacter le Dr Anick Bérard, chercheuse principale à l'Hôpital Ste-Justine au [information retirée / information withdrawn].

Pour tout renseignement sur vos droits à titre de participant à ce projet de recherche, vous pouvez contacter la conseillère à la clientèle de l'Hôpital Ste-Justine au (514) 345-4749.

→ Version anglaise



ETHICS CONSENT FORM
(March 4th, 2005)

Study

'Health habits during pregnancy – Impact on the mother and child'

PRINCIPAL INVESTIGATOR : Anick Bérard, Ph.D.

COLLABORATORS : Évelyne Rey, MD
Lucie Blais, PhD
Richard Tremblay, PhD

GOAL OF THE STUDY

The objective of this study is to measure the impact of health habits during pregnancy on the mother and her child.

NATURE OF THE STUDY AND INVITATION TO PARTICIPATE

You were randomly chosen in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec to participate in a study on pregnancy. This study consists of filling-out a questionnaire that will be sent to you and to return it to us in a pre-addressed and pre-stamped envelop. The questions will be regarding one of your previous pregnancy that will be identified in the questionnaire by the age you were at the time you were pregnant. Your pregnancy was selected randomly in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec. Your answers will help us to obtain information on health habits during pregnancy – this will take you approximately 10 minutes.

We are also asking your permission to link your responses in the questionnaire to your medical file and to the medical file of your child present in the database of the Régie de l'assurance maladie du Québec. The linkage will be done using the link between your postal address and your identification number provided to us by the Régie de l'assurance maladie du Québec. This will allow us to make an association between health habits during pregnancy and the well-being of the mother and her children. This will be done in a confidential manner, and only the research team members will have access to the links. The links will be kept under key in a safe and secure place in the laboratory of Dr. Anick Bérard, principal investigator from Ste-Justine's Hospital. The database that will be

analyzed will only have the personal identification number, and it will be impossible for us to personally identify you or your child.

This study is done at Ste-Justine's Hospital and it includes 5,000 women that were pregnant between 1998 and 2002 within the province of Quebec.

POSSIBLE RISKS AND DISCOMFORT

There are no risks associated with this study. The only inconvenience, if it is one, will be to devote some time to answer the questionnaire.

POTENTIAL BENEFITS

There are no direct benefits for you. However, this study will enable us to create a link between health habits during pregnancy and the well-being of the mother and her children. Following this study, we will hopefully be able to design interventions that will increase the well-being of the mother during pregnancy and her children.

COMPENSATION

\$5.00 will be sent to you for the time you will spend filling-out the questionnaire.

HOW WILL CONFIDENTIALITY BE ASSURED?

All the information obtained within the framework of this research will be confidential and will be kept for the next 10 years in the laboratory of Dr. Anick Bérard, principal investigator and researcher at Ste-Justine's Hospital's Research Center. Data will be accessible by the research team members only. At no time your identity will be revealed. However, the results of this study could be published or communicated in a scientific forum but no information identifying you or your child will be revealed.

INVESTIGATORS' RESPONSABILITY

By signing this consent form, you do not give up any of your rights provided by the law. Moreover, you do not release the investigators of their legal and professional responsibility if a situation causing you prejudice.

Annexe III – Lettre d’approbation du Comité d’accès à l’information



**Commission d'accès
à l'information
du Québec**

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
490, boul. St-Laurent, bureau 561
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 21 décembre 2005

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 05 18 82 (05 03 12, 04 02 16)

Madame,

Tel que demandé, nous avons procédé à une nouvelle analyse de votre requête visant à obtenir de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) les nom, prénom et adresse complète de 10 000 sujets ayant été répertoriés dans le cadre de votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né.

Nous comprenons que ces renseignements sont nécessaires puisque l'analyse a démontré que certaines variables importantes dans ce genre d'étude n'étaient pas présentes dans les fichiers administratifs de la RAMQ et que vous deviez donc procéder à une nouvelle étape, laquelle consiste à transmettre un questionnaire par la poste à 10 000 sujets choisis parmi ceux déjà répertoriés.

Après avoir procédé à un nouvel examen de votre demande, nous vous autorisons à recevoir de la RAMQ les nom, prénom et adresse complète des 10 000 sujets pour lesquels vous transmettez à la RAMQ le numéro d'assurance maladie (NAM) brouillé reçu à la suite de l'autorisation initiale de la Commission d'accès à l'information (Commission).

Nous comprenons qu'afin de vous permettre de jumeler ces renseignements avec ceux reçus lors de la demande initiale, la RAMQ vous transmettra un fichier



Commission d'accès
à l'information
du Québec

Siège social
575, rue St-Amable, bureau 1.10
Québec (Québec) G1R 2G4
Téléphone: (418) 528-7741
Télécopieur: (418) 529-3102

Bureau de Montréal
480, boul. St-Laurent, bureau 503
Montréal (Québec) H2Y 3Y7
Téléphone: (514) 873-4196
Télécopieur: (514) 844-6170

Québec, le 5 avril 2004

Madame Anick Bérard
Centre de recherche
Hôpital Sainte-Justine
3175, Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

N/Réf. : 04 02 16

Madame,

Nous avons bien reçu votre demande d'autorisation d'obtenir, pour votre étude portant sur les déterminants d'utilisation et d'arrêt de médicaments durant la grossesse et l'impact que cela aura sur la mère et le nouveau-né, communication de renseignements nominatifs détenus par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Après étude de cette demande et conformément à l'article 125 de la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels*, nous vous autorisons à recevoir du MSSS, de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) à titre de mandataire du MSSS et de la RAMQ les renseignements nominatifs suivants :

- **de la RAMQ**, pour chaque femme qui a eu au moins un code d'actes ou un diagnostic relié à la grossesse (liste à l'annexe 1) entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2002 et qui a été couverte par la RAMQ pour ses médicaments pendant les 12 mois qui ont précédé la date du premier code d'actes ou diagnostic relié à la grossesse et pendant les 6 mois qui ont suivi cette date, ainsi que pour tous les bébés nés de ces

femmes entre le 1^{er} janvier 1998 et le 30 septembre 2003, les renseignements énumérés à l'annexe 2, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003;

Pour les fins de la recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera au MSSS les numéros d'assurance maladie (NAM) non brouillés et brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés.

- **du MSSS**, à partir du fichier Med-Echo, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM non brouillé et un NAM brouillé ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 3, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur;

Pour les fins de la présente recherche, la Commission comprend que la RAMQ transférera également au mandataire du MSSS, soit l'ISQ, les NAM brouillés des femmes identifiées au paragraphe précédent et de leurs nouveau-nés ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés.

- **de l'ISQ**, à titre de mandataire du MSSS, à partir du Registre des événements démographiques, pour les femmes et les nouveau-nés pour lesquels un NAM brouillé ainsi que le nom et le prénom de la mère, la date de naissance de la mère et la date de naissance des bébés ont été communiqués par la RAMQ, les renseignements énumérés à l'annexe 4, et ce, pour la période entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2003; seul le NAM brouillé sera transmis au chercheur.

Cette autorisation est cependant assortie des conditions suivantes que vous devez respecter :

- vous devez assurer la confidentialité des renseignements nominatifs que vous recevrez;
- vous devez faire signer un engagement à la confidentialité aux membres de l'équipe de recherche qui n'ont pas signé le formulaire de demande

Annexe V – Permissions pour l'inclusion et la reproduction des figures et des tableaux

Figure 1. Thérapies et techniques thérapeutiques dans le cadre de la MTR/MCP communément utilisées



Copyright notice: available on: <http://www.who.int/about/copyright/en/>

© Copyright World Health Organization (WHO), 2009. All Rights Reserved.

The information in the various pages of the WHO web site is issued by the World Health Organization for general distribution. The information presented is protected under the Berne Convention for the Protection of Literature and Artistic works, under other international conventions and under national laws on copyright and neighboring rights. Extracts of the information in the web site may be reviewed, reproduced or translated for research or private study but not for sale or for use in conjunction with commercial purposes. Any use of information in the web site should be accompanied by an acknowledgment of WHO as the source, citing the uniform resource locator (URL) of the article. Reproduction or translation of substantial portions of the web site, or any use other than for educational or other non-commercial purposes, require explicit, prior authorization in writing. Applications and enquiries should be addressed to the programme responsible for the page used.

The designations employed and the presentation of the information in this web site do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

The World Health Organization does not warrant that the information contained in the web site is complete and correct and shall not be liable whatsoever for any damages incurred as a result of its use.

Figure 2. Pourcentage de Canadiens ayant fait l'usage d'au moins un supplément à base de plantes ou un supplément vitaminique

----- Original message -----

De: Moussally Krystel [mailto:[information retirée / information withdrawn]]

Date: Jeudi, Janvier 22, 2009 16:21 PM

A: Linda Desrochers [information retirée / information withdrawn]

Objet: permission de reproduction

Janvier 22, 2009

A qui le droit:

J'aimerais demander la permission d'inclure la figure suivante dans mon mémoire intitulé: 'Utilisation des plantes médicinales durant la grossesse: Prévalence, prédicteurs et risque de prématurité' qui sera publié par l'Université de Montréal, Québec, Canada, en 2009.

La figure intitulée: 'La consommation de produits de santé naturels au Canada (2002)' est disponible à l'adresse suivante du site de passeportsanté:

http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Statistiques/Fiche.aspx?doc=PSN_2002_st

Si vous n'êtes pas le propriétaire de ce matériel pour lequel je demande, par la présente, la permission de reproduire, je vous prie de me fournir le nom et l'adresse de la personne à laquelle cette demande devrait être dirigée.

Sincèrement,

Krystel Moussally
Centre de recherche, CHU Sainte-Justine
3175, Côte-Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5

Courriel: [information retirée / information withdrawn]

Tel: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

De: Linda Desrochers [information retirée / information withdrawn]

Date: Vend. 2009-01-23 14:41

À: Moussally Krystel

Objet: RE: Contactez-Nous / Demande de : Krystel Moussally

Bonjour,

Nous vous remercions de votre intérêt envers PasseportSanté.net.

La figure intitulée «La consommation de produits de santé naturels au Canada (2002)» a

été créée par notre graphiste. Nous en sommes donc propriétaires.

Comme il s'agit d'un mémoire universitaire, nous acceptons, exceptionnellement, que vous reproduisiez la figure.

La figure ne devra pas être utilisée à d'autres fins que celles que vous mentionnez dans votre message.

Cordialement,

Linda Desrochers

www.passeportsante.net

Figure 3. Bienfaits des produits de santé naturels

Figure 4. Suppositions relatives à l'innocuité des produits de santé naturels

----- Original message -----

From: Moussally Krystel [mailto:[information retirée / information withdrawn]]

Sent: Monday, December 01, 2008 2:18 PM

To: Cdn Privacy Officer

Subject : request permission to reproduce material

December 01, 2008

Ipsos in North America
160 Bloor Street East, suite 300
Toronto, Ontario
M4W 1B9

I would like to request permission to include two figures from the report 'Enquête de référence sur les produits de santé naturels auprès des consommateurs' in my Masters memoir entitled 'L'utilisation des plantes médicinales en grossesse: prévalence, déterminants et risque de prématurité' to be published by University of Montreal, Quebec, Canada, in 2008. The translated title of the memoir is 'Use of herbal products during pregnancy: Prevalence, predictors and the risk of preterm birth'.

Figures are available via Health Canada site from the link :

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/eng_cons_survey-fra.pdf

Figure1 : *Bienfaits des produits de santé naturels*, page 43

Figure2 title: *Suppositions relatives à l'innocuité des produits de santé naturels*, page 53

If you are not the owner of the material for which i hereby apply for permission to reproduce, would you please supply the name and address of the person to whom requests should be directed?

Sincerely,

Krystel Moussally
Research Center, CHU Sainte-Justine
3175, Cte-Sainte-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5

E-mail: [information retirée / information withdrawn]

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

From: Jared Cohen [information retirée / information withdrawn]
Sent: mar. 2008-12-02 10:44
To: Moussally Krystel
Subject: Re: Fw: TR : request permission to reproduce material

Hi Krystel,

All custom public opinion research contracted by the Government of Canada is public information, so feel free to use those figures (or the whole report) in any way.

Thanks and good luck,

Jared

Jared Cohen
Senior Public Opinion Research Advisor
Health Canada, Public Opinion Research and Evaluation
1015A, Jeanne Mance Building

T: [information retirée / information withdrawn] F: [information retirée / information withdrawn]

Figure 5. Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament oral

---- Original message ----

De: Moussally Krystal

Date: lun. 2008-07-07 12:28

À: UHN.Info@uhn.on.ca

Objet : request permission to reproduce copyrighted material

July 7, 2008

The Princess Margaret Hospital Foundation
610 University Avenue, Toronto, ON M5G 2M9

To whom it may concern,

I would like to request permission to include a figure from the manuscript 'interactions médicamenteuses en oncologie' in my memoir entitled 'L'utilisation des plantes médicinales en grossesse: prévalence, déterminants et risque de prématurité' to be published by University of Montreal, Quebec, Canada, in 2008. The translated title of the memoir is: 'Use of herbal products during pregnancy: Prevalence, predictors and the risk of preterm birth'.

The figure can be found in the journal 'oncologie', november 2006, volume 6, number 9 at the link : http://www.oncologieconferences.ca/crus/oncfr_11_06.pdf,

figure 1- *Schéma de la pharmacocinétique d'un médicament oral*.

If you are not the owner of the material for which i hereby apply for permission to reproduce, would you please supply the name and address of the person to whom requests should be directed?

Sincerely,

Krystal Moussally
Research Center, CHU Sainte-Justine
3175, Cte-Sainte-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5
Phone: [information retirée / information withdrawn]
Fax: [information retirée / information withdrawn]

Figure 6. Induction enzymatique: consequences pharmacocinétiques

Figure 7. Inhibition enzymatique

---- Message d'origine ----

De: Moussally Krystel [information retirée / information withdrawn]

Date: Lundi, Juillet 7, 2008 5:07 pm

Objet: permission de reproduction

À: pharmaco.medicale@sat.aphp.fr

Cc: [information retirée / information withdrawn]

Juillet 7, 2008

J'aimerais demander la permission d'inclure des figures dans mon mémoire intitulé : 'Utilisation des plantes médicinales durant la grossesse: Prévalence, prédicteurs et risque de prématurité' qui sera publié par l'Université de Montréal, Québec, Canada, en 2008. Les figures se trouvent sur le site web 'pharmacologie médicale en ligne'

Figure 1- *Inhibition enzymatique*, disponible sur le lien:

http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_86.html

Figure 2- *induction enzymatique: conséquences pharmacocinétiques*, disponible sur le

lien http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_87.html

Si vous n'êtes pas le propriétaire de ce matériel pour lequel je demande, par la présente, la permission de reproduction, je vous prie de me fournir le nom et l'adresse de la personne à laquelle cette demande devrait être dirigée.

Sincèrement,

Krystel Moussally

MSc Sciences pharmaceutiques (candidate)

CHU Sainte-justine, Montréal

[information retirée / information withdrawn]

De: **medicale pharmaco** [pharmaco.medicale@sat.aphp.fr]

Date: lun. 2008-07-07 11:31

À: Moussally Krystel

Cc: [information retirée / information withdrawn]

Objet : permission de reproduction

Chère Madame,

Dès lors que vous indiquez la provenance des figures et que personne ne vend votre mémoire, il n'y a pas de problème à utiliser ces figures.

Si une vente de votre mémoire est prévue, veuillez nous préciser les coordonnées détaillées de l'éditeur.

L'administrateur du site.

Figure 8. États-membres avec ou sans politiques nationales

----- Original Message -----

From: Moussally Krystel [information retirée / information withdrawn]

Sent: lun. 2008-07-07 13:53

To: abc@herbalgram.org

Subject: request permission to reproduce material

July 7, 2008

American Botanical Council,
6200 Manor Rd, Austin,
TX 78723

To whom it may concern,

I would like to request permission to include a figure from the manuscript 'interactions médicamenteuses en oncologie' in my memoir entitled 'L'utilisation des plantes médicinales en grossesse: Prévalence, déterminants et risque de prématurité' to be published by University of Montreal, Quebec, Canada, in 2008. The translated title of the memoir is: 'Use of herbal products during pregnancy: Prevalence, predictors and the risk of preterm birth'.

The figure is published in herbalgram journal, 2006, issue 71, 58-59, and available from the link: <http://content.herbalgram.org/iherb/herbalgram/articleview.asp?a=3009>.

Figure title: *Member States with National Policies and Those Pending*

If you are not the owner of the material for which i hereby apply for permission to reproduce, would you please supply the name and address of the person to whom requests should be directed?

Sincerely,

Krystel Moussally
Research Center, CHU Sainte-Justine
3175, Côte-Sainte-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5

Phone: [information retirée / information withdrawn]

Fax: [information retirée / information withdrawn]

Tableau II. Plantes à utiliser avec prudence durant la grossesse et l'allaitement

----- Original Message -----

From: Moussally Krystel [information retirée / information withdrawn]

Sent: Monday, June 23, 2008 12:27 PM

To: clientservices@dieteticsatwork.com

Subject: General Inquiries

To whom it may concern,

I would like to request permission to include the following table '*Herbs to Use with Caution During Pregnancy or Lactation*' available from your database, in my memoir named 'Utilisation des plantes mdicinales Durant la grossesse: Prévalence, déterminants et risque de prématurité' to be published by the University of Montreal, Quebec, Canada.

Would you please supply the name and contact address of the person to whom requests should be directed?

Sincerely,

Krystel Moussally
Research Center, CHU Sainte-Justine,
3175, Cte-Sainte-Catherine,
Montreal (Quebec) H3T 1C5

[information retirée / information withdrawn]

De: **Jayne Thirsk** [information retirée / information withdrawn]

Date: mar. 2008-06-24 14:31

À: Moussally Krystel

Cc: Lisa Koo; Freny Sethna; Suzanne Robinson; Beth Armour

Objet : General Inquiries

Dear Krystel,

Thank you for inquiring about incorporating the table entitled: "Herbs to Use with Caution During Pregnancy or Lactation" in your memoir. We are pleased to grant such permission and ask that you include the statement: Used with permission from dietitians of Canada 2008 under the table.

For citation purposes please cite the table as:

When PEN content is referenced, the following citation should be used: Dietitians of

Canada. Herbs to Use with Caution During Pregnancy or Lactation. In: Practice-based Evidence in Nutrition [PEN]. Last Updated: Friday, August 24, 2007 [<insert date cited>]. Available from: <http://www.dieteticsatwork.com/PEN/index.asp?msg> . Access only by subscription.

Thank you and good luck with your studies.

Jayne Thirsk

Jayne Thirsk RD PhD
Dietitians of Canada
Director, Professional Development and Support {PEN}

PO Box 74090 Strathcona Postal Outlet
Calgary, Alberta
T3H 3B6

Phone: [information retirée /
information withdrawn]

Facsimile: [information retirée /
information withdrawn]

Email: [information retirée / information
withdrawn]

Website: www.dietitians.ca

**Annexe VIII – Accord des éditeurs pour l'inclusion du premier article
– Herbal product use during pregnancy : prevalence and predictors**

From: Moussally Krystel [mailto:[\[information retirée / information withdrawn\]](#)]
Sent: 22 June 2009 13:07
To: Huston, Robert - Chichester
Cc: Customer Services Enquiries
Subject: Request permission to reproduce material

June 20, 2009

Jun Cordero
Reprints Coordinator
John Wiley & Sons Ltd.
The Atrium Southern Gate, Chichester
West Sussex, PO19 8SQ, UK

To whom it may concern,

I would like to request permission to include in my memoir entitled 'L'utilisation des plantes médicinales en grossesse: prévalence, déterminants et risque de prématurité' to be published by University of Montreal, Quebec, Canada, in 2009 an article for which I am the first author. The translated title of the memoir is : 'Use of herbal products during pregnancy: Prevalence, predictors and the risk of preterm birth'.

The article is published in your journal, pharmacoepidemiology and drug safety, 2009 Jun;18(6):454-61 entitled "herbal products use during pregnancy: prevalence and predictive, available from the link:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326360?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

If you are not the owner of the material for which i hereby apply for permission to reproduce, would you please supply the name and address of the person to whom requests should be directed?

Sincerely,

Krystel Moussally
Research Center, CHU Sainte-Justine
3175, Cte-Sainte-Catherine
Montreal (Quebec) H3T 1C5
Phone: [\[information retirée / information withdrawn\]](#)
Fax: [\[information retirée / information withdrawn\]](#)

From: Mothersole, Laura-Oxford on behalf of Permission Requests - UK
Sent: 7 August 2009 03:28 am
To: Krystel Moussally
Subject: Request permission to reproduce material

Dear Krystel Moussally,

Thank you for your email request. I sorry for the confusion I will cancel the contract below. Permission is granted for you to use the material below for your thesis/dissertation subject to the usual acknowledgements and on the understanding that you will reapply for permission if you wish to distribute or publish your thesis/dissertation commercially.

Best wishes,

Laura Mothersole

Permissions Assistant
Wiley-Blackwell
9600 Garsington Road
Oxford OX4 2DQ, UK

Tel: [information retirée / information
withdrawn]

Fax: [information retirée / information
withdrawn]

Email: [information retirée / information withdrawn]
