



Chapitre de livre

2010

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Médicaments et grossesse : comment informer des risques?

Junod, Valérie

How to cite

JUNOD, Valérie. Médicaments et grossesse : comment informer des risques? In: Risques et informations dans le suivi de la grossesse : droit, éthique et pratiques sociales. Manaï, Dominique... et al. (Ed.). Berne : Stämpfli, 2010. p. 101–111.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:15029>

Chapitre 3.

Médicaments et grossesse : comment informer des risques ?

Valérie Junod

1. Introduction : aperçu des enjeux

Qui n'a pas déjà remarqué cet avertissement sur la notice d'emploi des médicaments : « contre-indiqué pendant la grossesse » ? Cette mise en garde accompagne la grande majorité des médicaments. Elle ne poserait pas problème si les femmes enceintes pouvaient simplement s'abstenir de consommer des médicaments. Tel n'est toutefois pas le cas. Différentes études ont montré que la prise de médicaments pendant la grossesse est très répandue²⁵³. Diverses raisons l'expliquent, dont trois sont ici à souligner.

Tout d'abord, de nombreuses femmes n'ont pas planifié leur grossesse et continuent donc, jusqu'à ce qu'elles en prennent conscience, à absorber des médicaments. Cette consommation est d'autant plus problématique qu'elle survient pendant la période de formation des organes de l'embryon, soit une période particulièrement sensible aux effets tératogènes de médicaments. La deuxième raison tient au progrès de la médecine : des femmes atteintes de maladies sérieuses et chroniques peuvent espérer mener à terme une grossesse, tout en adaptant leur traitement médicamenteux. Enfin, certaines maladies posent un risque pour le bébé à naître si elles ne sont pas traitées. Par exemple, le taux de malformations dû à des crises d'épilepsie est plus élevé que celui dû à la prise d'antiépileptiques²⁵⁴.

²⁵³ Selon une étude américaine, 64% des femmes enceintes ont reçu un médicament sur prescription (autre qu'une vitamine). ANDRADE, 2004, p. 398. Selon une étude canadienne conduite entre 1998 et 2002, 56% des femmes ont pris en tout cas un médicament sur prescription pendant leur grossesse et 6.3% ont pris un médicament à risque pour leur fœtus. KULAGA, 2009, p. 1788.

²⁵⁴ VAJDA, 2003, p. 543 ; MONTOURIS, 2003, p. 314.

Cette consommation – en partie inévitable – de médicaments ne susciterait pas tant d'inquiétude si l'on savait quel médicament pose un danger pour le fœtus, voire pour la mère. Malheureusement, la grande majorité des médicaments tombe dans une catégorie où le risque n'est ni avéré, ni exclu²⁵⁵. A de rares exceptions près²⁵⁶, les médicaments ne font jamais l'objet d'essais cliniques sur des femmes enceintes. Aussi, l'information à disposition provient d'études en laboratoire ou sur l'animal; elle est complétée par des bribes de données issues de la pharmacovigilance²⁵⁷ ou d'études observationnelles²⁵⁸. Ces sources scientifiques sont largement insuffisantes pour établir le risque que pose un médicament pris pendant la grossesse. C'est pourquoi les notices d'emploi destinées aux patients prônent systématiquement l'abstention ou la plus grande prudence.

Ayant décrit brièvement le cadre du problème, il s'agit d'examiner comment le médecin gère l'information (partie 2) et la communique à sa patiente (partie 3).

2. L'information à disposition du médecin

La communauté médicale est pleinement consciente des difficultés à gérer le traitement médicamenteux pendant la grossesse.

²⁵⁵ "[T]he teratogenic risk in human pregnancy was still undetermined for 91.2% of drug treatments approved in the United States between 1980 and 2000." LO & FRIEDMAN, 2003, p. 465. Selon une étude de DE SANTIS et al., 2004, il y avait, en 2004, 25 médicaments dont le risque tératogène est avéré.

²⁵⁶ Les exceptions concernent essentiellement les (trop rares) médicaments traitant des troubles propres à la grossesse ou à l'accouchement. Ces médicaments ne pouvant être utilement testés sur des femmes non-enceintes, les autorités et les sociétés pharmaceutiques ont dû se résoudre à les étudier sur la population à laquelle ils sont destinés.

²⁵⁷ Sur cette notion, voir l'art. 59 de la Loi fédérale sur les produits thérapeutiques du 15 décembre 2000 (LPT; RS 812.21) et l'art. 35 de l'Ordonnance sur les médicaments du 17 octobre 2001 (OMéd; RS 812.212.21).

²⁵⁸ Une étude observationnelle, contrairement à un essai clinique, ne modifie pas le traitement que le médecin a choisi de faire suivre à son patient; elle se contente de récolter des informations sur l'état du patient une fois le choix du médicament arrêté. Les registres de grossesses, dont il est question dans la conclusion, représentent une forme typique d'études observationnelles visant à mettre à jour le risque tératogène de médicaments.

Les défis sont multiples. Qu'il s'agisse de rassurer une femme enceinte qui a consommé (par inadvertance ou par nécessité) un médicament ou qu'il s'agisse de peser le pour ou le contre d'un traitement futur, le médecin est plutôt démuné. Plus que jamais, il a à gérer une information lacunaire. L'information professionnelle publiée par le fabricant en accord avec l'autorité compétente – en Suisse, l'Institut des produits thérapeutiques (Swissmedic) – est censée l'épauler dans cette tâche délicate. Cette information professionnelle résume les études à disposition et tâche de classer le danger en fonction tant du risque pour la patiente et/ou son fœtus que du bénéfice attendu pour l'un et/ou l'autre. Comme cette appréciation ne s'appuie pas sur des études cliniques sur la femme enceinte, sa pertinence est forcément limitée. En effet, il est toujours extrêmement délicat d'extrapoler à partir des études sur l'animal des conclusions valables pour l'homme. L'analyse prudente de ces études implique de tenir compte, entre autres, du nombre d'espèces animales affectées, de la typicité des malformations ou autres troubles, des doses utilisées et de la durée d'administration.

Cette estimation du risque doit ensuite être comparée au risque du non-traitement. Pour cela, il faut tout d'abord tenir compte du risque de base de malformations. On estime que 3% des enfants naissent avec des malformations graves et jusqu'à 20% seraient affectés par des malformations légères²⁵⁹. Il existe donc un risque incompressible relativement élevé, qui augmente encore avec l'âge de la femme et son état de santé préexistant; certaines maladies vont de pair avec un risque accru de malformations. Ensuite, le médecin doit apprécier le bénéfice du traitement. Les améliorations attendues peuvent concerner la mère uniquement, le fœtus uniquement ou les deux. Tout comme les risques, les bénéfices n'ont pas été étudiés spécifiquement sur la femme enceinte, de sorte que le médecin doit interpréter les informations dérivées d'études sur des personnes non-enceintes.

²⁵⁹ Ce taux d'environ 3% est cité dans diverses publications américaines et européennes. MMWR, 2008, p. 756. Le taux est légèrement plus bas si l'on ne tient compte que des malformations détectées à la naissance ou immédiatement dans les jours qui viennent. En effet, certaines malformations ne sont perceptibles que plusieurs mois, voire plusieurs années, après la naissance.

Conscientes des difficultés que doivent affronter le gynécologue et l'obstétricien, les autorités publiques s'efforcent d'améliorer l'information à leur disposition. Bien que les initiatives les plus résolues émanent incontestablement des Etats-Unis et de l'Union européenne, la Suisse elle aussi cherche à clarifier la démarche attendue du promoteur. Swissmedic a ainsi expliqué comment le fabricant doit rédiger le chapitre de l'information professionnelle du médicament qui concerne la grossesse²⁶⁰. Il a tenté de constituer quatre catégories de recommandations, qui sont fonction du risque et de la source de l'information (études sur l'homme ou sur l'animal)²⁶¹.

3. La communication de l'information à la patiente

Les règles qui gouvernent le consentement éclairé du patient ne diffèrent pas foncièrement selon qu'il s'agit d'une intervention médicale ou d'un traitement médicamenteux. Quand bien même il est difficile de voir une atteinte à l'intégrité corporelle du seul fait que le médecin prescrit un médicament, le droit privé et les règles de l'art imposent de toute façon au mandataire d'obtenir ce consentement de son mandant. Le médecin doit donc s'assurer que sa patiente a reçu et compris l'information sur les bénéfices et les risques du médicament et qu'elle a librement décidé de suivre sa recommandation. La jurisprudence suisse sur le consentement à un traitement médicamenteux est fort limitée, mais l'on citera cependant l'arrêt « Norvir ». Dans cette

²⁶⁰ Cf. l'Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, en particulier l'annexe 4 ; Swissmedic, Exigences relatives à l'information destinée aux personnes exerçant une profession médicale et au commerce spécialisé dans les médicaments (« Information professionnelle ») du 1^{er} octobre 2006, en particulier l'Annexe 1.

²⁶¹ Ces recommandations (issues de l'Annexe 1 susmentionnée) vont de "[c]ontre-indication, contraception fiable" à "[p]eut être employé pendant la grossesse.", en passant par "[n]e devrait pas être employé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue" et "[l]a prudence est de mise en cas d'emploi pendant la grossesse". On remarquera que le tableau permettant cette classification n'incorpore pas explicitement le critère du bénéfice attendu.

affaire²⁶², le Tribunal fédéral a retenu que la notice d'information professionnelle, en elle-même, ne constitue pas une mise en garde suffisante par laquelle le médecin se serait acquitté de son devoir d'information²⁶³. Au contraire, ce dernier est tenu de transmettre oralement les informations sur les risques (et les bénéfices) du médicament. Bien sûr, le médecin peut – voire même doit – inciter ses patients à lire la notice d'emploi fournie par le fabricant. Cependant, il ne peut se décharger sur le fabricant.

Si l'on revient au contexte particulier de la grossesse, la communication de l'information est rendue périlleuse par son imprécision. Le médecin se fierait principalement à l'information professionnelle, laquelle est non seulement saturée de probabilités et d'incertitudes, mais aussi rédigée dans un langage extrêmement technique. Que peut dire le médecin à sa patiente si lui-même doit se débrouiller avec un texte de cet acabit :

« Grossesse : Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité de reproduction (cf. "Données précliniques/toxicité de reproduction"). L'expérience de l'utilisation de l'imatinib pendant la grossesse est limitée; deux cas de malformations létales ont été rapportés. Glivec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Si Glivec est utilisé au cours de la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel

²⁶² La responsabilité du médecin hospitalier était mise en cause au motif que celui-ci n'avait pas averti – ou du moins pas réussi à prouver avoir averti – sa patiente du risque significatif d'interactions entre le médicament qu'il avait prescrit à sa patiente, l'antirétroviral Norvir, et d'autres médicaments. Sa patiente avait subi de graves effets secondaires après avoir pris, sans en référer à son médecin, le Bellergal, un médicament qui avait pourtant été prescrit à sa mère.

²⁶³ Selon le Tribunal fédéral, les "notices d'information concernant divers médicaments dont le Norvir qui étaient à disposition des patients dans la salle d'attente, ainsi que la mise en garde figurant sur la notice d'emballage de ce médicament [...] ne sauraient représenter des éléments de nature à suppléer au défaut d'avis du médecin. En effet, c'est au praticien qu'incombe le devoir de renseigner et celui-ci ne saurait se libérer en exigeant de son patient qu'il se documente lui-même ou qu'il lise les prescriptions médicales figurant sur la notice d'emballage du médicament". ATF 4C.229/2000 du 27 novembre 2001, consid. 3.a)bb) (arrêt publié également à la SJ 2002 I p. 253).

pour le fœtus. [...] Toxicité de reproduction : [...] Au cours d'une étude de fertilité chez les rates, aucun effet n'a été observé sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gestantes, mais à la dose de 60 mg/kg/j, les rates ont présenté une perte fœtale post-implantation ainsi qu'une diminution du nombre de fœtus vivants significatives. Ceci n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg/j. Après administration orale au cours d'une étude sur le développement prénatal et post-natal chez les rates recevant 45 mg/kg/j, le nombre de mort-nés ou de ratons décédés dans les 4 jours suivant la naissance était plus élevé. Dans la descendance F1, à la même dose, les poids moyens étaient plus faibles de la naissance jusqu'au sacrifice final. La fertilité de la descendance F1 n'était pas modifiée alors qu'un nombre accru de résorptions fœtales et une diminution du nombre de fœtus viables étaient observés dans le groupe à 45 mg/kg/j. La dose non toxique était de 45 mg/kg/j pour les mères et de 15 mg/kg/j (soit un quart de la dose maximale humaine de 800 mg) pour la génération F1 »²⁶⁴.

Or, des études ont montré que le désarroi des professionnels face à cette incertitude scientifique induit une prudence excessive. Interrogés sur leur perception du risque, les médecins – tout comme d'ailleurs leurs patientes – surestiment invariablement la menace²⁶⁵. Les avertissements du fabricant et de l'autorité sont compris comme des contre-indications formelles. De surcroît, cette méfiance déteint sur tous les médicaments, y compris certains à la sécurité largement établie.

Cet excès de prudence est également attribuable au risque juridique. Outre les défis liés à l'incertitude scientifique, le médecin doit gérer la menace d'un possible procès. Instinctivement, il sait que sa responsabilité sera plus facilement mise en cause s'il a recommandé à sa patiente enceinte un médicament que s'il lui a recommandé l'abstinence (alliée à un suivi régulier). Il pourra notamment invoquer en sa faveur les

²⁶⁴ Ces indications sont issues de l'information professionnelle du médicament anticancéreux Glivec de Novartis.

²⁶⁵ Cf. KOREN & PASTUSZAK, 1990, p. 657 ; KOREN et al., 1989, p. 1190 ; POLE et al., 2001, p. 573.

mises en garde alarmantes des notices d'emploi des médicaments. Pour nier le lien de causalité entre l'absence de traitement et le préjudice subi par l'enfant, il invoquera le taux de base de malformations dans la population ou le taux propre aux patientes atteintes de la maladie en cause. A l'inverse, s'il choisit de traiter la mère, il devra notamment expliquer le choix d'un médicament particulier parmi plusieurs options, la posologie recommandée, la prise en compte des interactions et le suivi observé.

Certaines incertitudes juridiques peuvent encore accentuer la réticence des médecins. Aux Etats-Unis, la doctrine s'est largement interrogée sur le droit d'agir de l'enfant malformé. Celui-ci peut-il réclamer des dommages-intérêts au médecin qui a prescrit un médicament bénéfique pour sa mère, mais toxique pour lui ? Le consentement éclairé que cette dernière aurait donné au médecin fait-il obstacle à l'action de l'enfant ? Aucun jugement n'a définitivement tranché ces questions, même si plusieurs auteurs et certains tribunaux sont d'avis que l'enfant doit pouvoir agir contre le médecin, voire même contre sa mère, dès lors que nul ne peut consentir à sa place à une lésion survenue *in utero*. En Suisse, ces questions n'ont guère été évoquées et encore moins tranchées²⁶⁶.

Dans l'ensemble, ces incertitudes tant scientifiques que juridiques favorisent l'abstention. Le climat social renforce encore ce biais : les femmes enceintes ont tendance à privilégier l'intérêt de leur fœtus sur le leur. On admire davantage la femme qui sacrifie son bien-être, sa santé, voire même sa vie, pour préserver son fœtus que celle qui choisit d'avorter pour se soigner. Cette vision renforce la méfiance à l'égard du traitement médicamenteux. Elle rend même plausible un consentement hypothétique de la patiente en faveur du non-traitement²⁶⁷.

²⁶⁶ KOHLER-VAUDAUX a cependant défendu le point de vue que l'enfant doit pouvoir maintenir une cause d'action même contre la mère si celle-ci a commis une faute lourde. Cf. KOHLER-VAUDAUX, 2006, p. 260.

²⁶⁷ On imagine ainsi le médecin expliquer au juge: "ma patiente n'aurait de toute façon jamais consenti à prendre ce médicament, car elle voulait absolument faire tout son possible pour que son bébé naisse en bonne santé ; elle n'aurait jamais pris le risque de provoquer des malformations chez son enfant". La

4. Conclusion

La règle du consentement éclairé opère de manière optimale lorsque les informations à communiquer sont claires et pertinentes, de sorte que le choix qui en découle pour le patient repose sur des bases solides. Certes, l'exigence du consentement éclairé doit être maintenue lorsque, à l'inverse, l'information est pétrie d'incertitudes et que les options qui en résultent apparaissent, elles aussi, hasardeuses. Cependant, les autorités ne devraient pas se satisfaire d'une situation où une partie importante de la population est prise entre Charybde et Scylla. Laisser les médecins et les femmes enceintes se débrouiller avec des informations approximatives, que ce soit au niveau des risques ou des bénéfices scientifiques ou juridiques, n'est pas dans l'intérêt de la société. En plus des dommages subis par le fœtus, les conséquences vont de l'atteinte pourtant évitable à la santé de la mère, à l'avortement choisi pour écarter un danger pourtant inexistant, en passant par la renonciation à une grossesse pourtant raisonnablement envisageable.

Que recommander pour améliorer la situation ? Depuis quelques années, deux pistes principales sont explorées.

En premier lieu, la communauté médicale cherche à améliorer la présentation de l'information disponible pour que celle-ci soit directement utilisable tant par les médecins que par les femmes enceintes. Des brochures récapitulatives sont par exemple préparées; les bénéfices du médicament sont pris en compte tandis que le risque est évalué en fonction de la fiabilité de la source scientifique (par exemple, pharmacovigilance ou études précliniques). Des centrales d'information offrent leur service aux médecins ou aux patientes, les renseignant et les rassurant quant aux conséquences de la prescription ou la prise d'un médicament. Elles œuvrent à réévaluer l'ampleur de risque tératogène, luttant ainsi contre les perceptions exagérées et les réactions excessives

théorie du consentement hypothétique n'a encore jamais été invoquée pour justifier l'absence de traitement, mais il n'y a pas de raisons d'exclure son application. Le fait que cette théorie soit utilisée pour pallier le défaut de consentement en cas d'intervention médicale montre d'ailleurs que le médecin qui intervient est plus souvent mis en cause que celui qui recommande de ne pas agir.

tels les interruptions brutales de traitement ou les avortements préventifs.

En deuxième lieu, il y a véritablement urgence à améliorer la quantité et la qualité des données cliniques à disposition. Des motifs éthiques sont traditionnellement avancés pour justifier l'exclusion systématique des femmes enceintes de (pratiquement) toute étude clinique de médicaments. Cependant, leur bien-fondé mériterait d'être réexaminé à l'aune des conceptions modernes en matière d'autonomie du patient. Le fait de classer la femme enceinte parmi les populations vulnérables de patients ne devrait pas aboutir à leur exclusion de principe des essais cliniques. Cette exclusion – quasi-universelle dans la pratique – est simplement indéfendable lorsque le rapport bénéfice-risque que présente l'essai clinique est meilleur ou similaire à celui des alternatives (qu'il s'agisse d'un autre médicament non-expérimental ou de l'absence de tout traitement médicamenteux)²⁶⁸. Le profil de risque de ces alternatives étant le plus souvent mal connu, il devrait être possible de concevoir un essai clinique aux risques équivalents à ceux d'une prise en charge médicale ordinaire. Les autres obstacles, notamment financiers et juridiques, devraient aussi être levés. Il s'agit par exemple de fournir des incitatifs ciblés aux sociétés pharmaceutiques qui financent des études visant à mieux comprendre les effets de leurs médicaments pendant la grossesse. Il s'agit également de clarifier les contours de la responsabilité qu'encourt cette société envers les sujets de recherche et leur descendance si un dommage en lien avec un essai clinique devait survenir. Enfin, les pouvoirs publics doivent énergiquement encourager les méthodes alternatives de suivi, en particulier les registres de grossesses. Ces registres recensent les paramètres de l'état

²⁶⁸ Le projet de Loi fédérale sur la recherche sur l'être humain classe les femmes enceintes parmi les populations vulnérables ; il contient deux dispositions topiques. Premièrement, son article 25 exige qu'une recherche avec bénéfice direct escompté pour la femme ou pour le fœtus présente un rapport non disproportionné entre d'une part, les risques pour la femme enceinte comme pour le fœtus, et d'autre part, ce bénéfice. Si la recherche ne promet pas de bénéfice direct ni pour l'une ni pour l'autre, le risque doit être minimal pour le fœtus et les résultats attendus particulièrement importants. Deuxièmement, l'art. 11 du projet pose la règle de la subsidiarité pour les recherches effectuées sur les femmes enceintes, de telles recherches n'étant admises "que si des résultats équivalents ne peuvent pas être obtenus autrement".

de santé de patientes, si possible, dès la première prise du médicament étudié. Par le biais d'évaluations standardisées, les éventuels effets nocifs constatés chez le bébé sont inclus dans une base de données²⁶⁹. Si le registre parvient à accumuler suffisamment d'observations, il peut confirmer ou infirmer, de manière statistiquement fiable, l'existence d'un risque majeur de malformations ou de troubles de santé pour le fœtus. A l'heure actuelle, ces registres de grossesses représentent l'outil le plus prometteur pour cerner le profil de risque d'un médicament. Regrettablement, leur nombre reste encore bien trop faible au vu des besoins – une cinquantaine seulement seraient en cours, dont un seul basé en Suisse²⁷⁰. Les pouvoirs publics devraient agir de manière concertée au niveau international pour favoriser, voire imposer, la mise en place de tels registres par les sociétés pharmaceutiques. Les médecins et les femmes enceintes devraient être vivement encouragés à y participer, compte tenu des risques et des contraintes absolument minimales que ces registres représentent.

Pour que l'échange entre médecins et patientes prenne tout son sens et qu'il puisse déboucher sur un consentement respectueux de l'autonomie de ces dernières, il faut que l'information à transmettre existe et soit pertinente. En matière de médicaments destinés aux femmes enceintes, on en est encore très loin. Si les enfants ont longtemps été considérés comme les orphelins de la recherche médicale, leurs mères occupent maintenant cette place guère enviable. C'est pourquoi les remèdes que les autorités ont finalement choisi d'administrer pour traiter les carences relatives aux médicaments pédiatriques²⁷¹ doivent maintenant être explorés pour les médicaments utilisés par les femmes enceintes. Ces remèdes sont pleinement

²⁶⁹ Sur cette notion, voir FDA, 2002 ; SHARMA, 2008, p. 226.

²⁷⁰ A part les Etats-Unis, aucun pays ne recense officiellement le nombre des registres de grossesse qui récoltent des données sur son territoire. En Suisse, Swissmedic a organisé la mise en place d'un registre pour Celtura, vaccin contre la grippe porcine. Cf. SWISSMEDIC, 2009.

²⁷¹ Ces remèdes combinent une obligation de conduire des essais pédiatriques, sous menace de refus d'octroi d'AMM, à un incitatif économique sous la forme d'une protection contre la concurrence des génériques d'une durée généralement de six mois.

conciliables avec les principes bioéthiques d'autonomie, de justice et de bienfaisance.

Bibliographie

- ANDRADE S. *et al.*, Prescription drug use in pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191, 2004, pp. 398-407.
- DE SANTIS *et al.*, Risk of drug-induced congenital defects, *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 117, 2004, pp. 10-19.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), Guideline for Industry, Establishing Pregnancy Exposure Registries, août 2002.
- KOHLER-VAUDAUX M., *Le début de la personnalité juridique et la situation juridique de l'enfant à naître*, Genève, Zurich, Schulthess, 2006.
- KOREN & PASTUSZAK, Prevention of unnecessary pregnancy termination by counselling women on drug, chemical, and radiation exposure during the first trimester, *Teratology*, 41, 1990, pp. 657-61.
- KOREN *et al.*, Perceptions of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 160, 1989, pp. 1190-1194.
- KULAGA S. *et al.*, Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology (BJOG)*, 116, 2009, pp. 1788-95.
- LO W. Y. & FRIEDMAN J. M., Teratogenicity of Recently Introduced Medications in Human Pregnancy, *Obstetrics & Gynecology*, 100, 3, 2002, pp. 465.
- MMWR, Update on Overall Prevalence of Major Birth Defects – Atlanta, Georgia 1978-2005, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 299, 2008, p. 756.
- MONTOURIS G., Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry, *Epilepsy & Behavior*, 4, 2003, p. 314.
- POLE *et al.*, Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: A survey of pregnant Canadian women and their health professionals, *Journal of Clinical Pharmacology*, 40, 2001, pp. 573-577.
- SHARMA P. *et al.*, An innovative approach to determine fetal risk, The FDA Office of Women's Health Pregnancy Exposure Registry Web Listing, *Women's Health Issues*, 18, 2008, pp. 226-228.
- SWISSMEDIC, Communiqué de presse, Swissmedic informe de la mise en place de registres de vaccination pour les femmes enceintes, 9 décembre 2009.
- VAJDA F. *et al.*, The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months, *Journal of Clinical Neuroscience*, 10, 2003, pp. 543-544.