

Ces cotes qui n'ont plus la cote...

En 1979, la Food and Drug Administration (FDA), l'agence américaine de réglementation et de commercialisation des médicaments, mettait en place un système de classification des médicaments durant la grossesse. Selon ce système, les médicaments sont classés dans l'une des cinq catégories représentées chacune par une lettre accompagnée d'une courte description standardisée (*tableau I*)¹.

Même si le système américain n'est pas en vigueur au Canada, il est néanmoins couramment mentionné dans les publications scientifiques canadiennes et les outils d'aide à la décision que consultent régulièrement les professionnels de la santé canadiens pour guider leurs décisions sur la pharmacothérapie durant la grossesse.

Or, depuis sa mise en place, l'utilité de ce système est continuellement remise en question par de nombreux cliniciens, des organisations médicales, des groupes de chercheurs dans le domaine de la tératologie ou de la santé des femmes, et des regroupements de femmes². Selon les spécialistes dans le domaine, ce système de classification ne devrait pas être utilisé pour juger de la pharmacothérapie optimale durant la grossesse. Dans ce contexte, pourquoi continuer à se fier à un système faisant l'objet d'autant de critiques ?

Cet article explore les principaux problèmes associés au système mis en place par la FDA et propose des solutions de rechange pour la recherche d'information sur les médicaments durant la grossesse. Il s'agit d'un complément et d'une mise à jour de l'article publié en 1999 dans cette même chronique et intitulé « Connaissez-vous votre ABCD... X ? »³.

Les systèmes de classification... ici et ailleurs

Après la commercialisation de la thalidomide et les conséquences qui ont suivi au début des années 1960, plusieurs pays ont modifié leurs exigences de recherche sur l'innocuité des médicaments avant leur commercialisation. Un nombre important d'études animales de tératogénicité et de notifications d'exposition durant la grossesse chez l'humain ont alors été rendues disponibles. Les cliniciens ont été confron-

tés à un nouveau problème : comment se retrouver parmi ces données ?

En 1978, la Suède a été le premier pays à établir un système de classification des médicaments afin de standardiser la présentation des données de tératogénicité animales et humaines⁴. Un an plus tard, les États-Unis ont introduit leur propre système de classification des médicaments, apparemment similaire au modèle suédois, mais dont les lettres reposent sur des définitions et des critères de classification fort différents⁵. Par la suite, d'autres pays ont adopté ces classifications ou s'en sont inspirés pour développer leurs propres systèmes⁵.

Texte rédigé par **Gaëlle Abittan**, B. Pharm., candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique, Hôpital général juif de Montréal, et **Brigitte Martin**, B. Pharm., M.Sc., Centre IMAGE, CHU Sainte-Justine.

Révision : Caroline Morin, B. Pharm., M.Sc., Centre IMAGE, CHU Sainte-Justine.

Texte original soumis le 13 décembre 2007.

Texte final remis le 20 décembre 2007.

Tableau I
Système de classification de la FDA (tiré et traduit des références 8 et 20)

Catégorie	Description
A	Des études contrôlées menées chez la femme enceinte n'ont pas permis de déceler de risques pour le fœtus lors d'une exposition au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres. La possibilité d'effets nocifs pour le fœtus semble faible.
B	Les études animales n'ont pas montré de risques pour le fœtus et il n'y a pas d'études contrôlées menées chez la femme enceinte, ou les études animales ont montré des effets néfastes pour le fœtus, mais ces effets n'ont pas été confirmés lors d'études contrôlées chez la femme enceinte au premier trimestre, et il n'y a pas de preuve de risque lors des autres trimestres.
C	Les études animales ont montré des risques pour le fœtus mais aucune étude contrôlée chez la femme enceinte n'est disponible, ou aucune étude contrôlée chez l'animal ou chez la femme enceinte n'est disponible. Le médicament ne devrait être administré que si les bienfaits attendus justifient les risques pour le fœtus.
D	Il existe des preuves d'un risque fœtal chez l'humain, mais les bienfaits attendus peuvent rendre l'utilisation du médicament acceptable malgré ces risques (p. ex., lors de situations mettant la vie en danger, ou lors de maladies graves pour lesquelles aucun autre traitement plus sécuritaire ne peut être utilisé).
X	Les études animales ou humaines ont montré des anomalies fœtales ou il existe des preuves d'un risque chez l'humain, ou les deux, et ces risques sont nettement supérieurs aux bienfaits. Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou qui pourraient tomber enceintes.



Université de Montréal
Faculté de pharmacie

Chaire pharmaceutique
Famille Louis Boivin
Médicaments, grossesse et allaitement



HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE
Pour l'amour des enfants

Cas clinique

Valérie vient de faire un test de grossesse urinaire qui s'est révélé positif. Elle prend un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylœstradiol et du désogestrel depuis presque un an. Bouleversée par la nouvelle, mais décidée à poursuivre cette grossesse non planifiée, elle s'inquiète du risque potentiel de cette exposition pour son enfant à naître. Une recherche rapide vous informe que les contraceptifs oraux sont classifiés « X » durant la grossesse. Que dire à Valérie ?

Bien qu'elle ne soit pas en vigueur au Canada, la classification américaine est connue de la plupart des cliniciens canadiens. Au Canada, on n'a retenu aucun système de classification basé sur l'attribution de cotes ou d'énoncés standardisés. Selon les lignes directrices de Santé Canada pour la rédaction des monographies sur les médicaments, en ce qui concerne la grossesse, « le type de données doit être brièvement mentionné (études menées chez l'homme ou chez l'animal) et des recommandations sur la façon de prescrire le médicament en toute sécurité doivent être fournies »⁶. Les autres effets (p. ex., les complications néonatales) doivent également être mentionnés, s'il y a lieu.

La classification de la FDA

Le système de classification américain a été instauré dans le but de guider les professionnels de la santé dans leurs décisions cliniques en leur donnant accès à un descriptif standardisé et facilement compréhensible du produit⁷. Les cotes font référence au risque tératogène structurel, mais intègrent aussi la notion de toxicité fœtale⁵. Les cotes sont attribuées par les fabricants, en accord avec les définitions de la FDA. Beaucoup de médicaments commercialisés avant 1979 n'ont pas reçu de cote, cette obligation n'ayant pas été rétroactive. Dans ce cas, les cotes sont attribuées par les auteurs de livres de référence attestés, notamment celui de Gerald G. Briggs et ses collaborateurs⁸.

Les limites de la classification

Depuis 1979, on a identifié de nombreuses lacunes du système de classification de la FDA^{4,9-11}. Plusieurs organisations, notamment la Teratology Society, un regroupement multidisciplinaire de scientifiques et de cliniciens œuvrant dans le domaine de la tératologie, tentent depuis de convaincre l'agence américaine d'apporter des change-

ments à cette classification^{1,12}. Les principaux défauts du système sont présentés ci-dessous et illustrés par des exemples.

Le poids prépondérant accordé aux données animales pour l'attribution des cotes, aux dépens des données cliniques chez l'humain

Vu la rareté des études contrôlées menées chez les femmes enceintes, la classification de la plupart des médicaments se fait strictement en fonction des données animales. Or, l'extrapolation des données animales à l'humain est extrêmement difficile et doit tenir compte des conditions d'exposition, des doses utilisées, du métabolisme de l'espèce, de la toxicité observée chez l'animal, des particularités gestationnelles liées à chaque espèce, etc.^{11,13}.

Ainsi, des médicaments comme le zafirlukast, l'oxybutynine, la buspirone ou le famciclovir, pour lesquels très peu ou même aucune donnée n'est encore disponible chez l'humain, ont reçu la cote B puisque les études animales n'ont pas fait ressortir de risques⁸. D'autres médicaments sont quant à eux cotés C en raison de l'absence d'études animales ou de la présence d'effets fœto-toxiques notés chez les animaux, alors que la vaste expérience clinique et les données épidémiologiques chez les femmes enceintes, qui n'ont pas été retenues pour déterminer les cotes, permettent de les considérer sans risques accrus chez l'humain : c'est le cas de l'hydroxyzine, du miconazole, etc.⁸ Se fier uniquement aux données tirées des expérimentations animales est manifestement insuffisant pour évaluer le risque réel d'un médicament durant la grossesse chez l'humain.

La fausse impression d'une gradation de risque

Les catégories donnent l'impression, souvent erronée, que le risque tératogène augmente du groupe A à B à C à D à X^{1,12}. Or, les médicaments classés C, D ou X peuvent poser des risques similaires, mais sont classés différemment en fonction des bienfaits attendus (*tableau I*)². Notons le cas des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, qui pourraient avoir la cote C selon la stricte définition de la FDA, mais qui sont classés X, vraisemblablement parce qu'un traitement hypolipidémiant n'est généralement pas requis durant la grossesse et que les risques potentiels sont supérieurs aux bienfaits attendus pour la mère. De même, le rabéprazole, coté B sur la seule base des données animales fournies par le fabricant, paraît plus sécuritaire que l'oméprazole, coté C,

pour lequel des expositions chez plus d'un millier de femmes enceintes n'ont pourtant pas fait ressortir de risques accrus⁸. Une cote B peut donc s'avérer faussement rassurante, alors qu'une cote X peut être faussement alarmante.

La fausse conception que tous les médicaments compris dans une même catégorie posent un risque similaire

Les critères qui guident l'attribution des cotes permettent l'inclusion de molécules avec des données très variables au sein d'une même classe^{1,2}. Par exemple, l'ondansétron est classé dans la catégorie B étant donné que les études de toxicité animales se sont révélées négatives, même si l'on n'a que très peu de données sur son usage chez la femme enceinte. Dans cette même catégorie, mais pour des raisons fort différentes, on retrouve la méclizine, pour laquelle on a recensé plus de 16 000 expositions durant la grossesse et pour laquelle le recul d'utilisation clinique est considérable⁸. Bien qu'ils aient la même cote, la méclizine peut être considérée comme un médicament de premier recours pour le traitement des nausées durant la grossesse, alors que l'ondansétron est un médicament de dernier recours pour cette même indication. Bien sûr, d'autres considérations justifient de ne pas utiliser l'ondansétron en premier recours pour cette indication, mais cet exemple montre bien les différences d'expérience clinique et de documentation de différents médicaments faisant partie d'une même catégorie. Tout comme l'isotrétinoïne, les contraceptifs hormonaux sont classés X, non pas parce qu'ils entraînent un risque de malformation identique, mais bien parce qu'on n'attend évidemment aucun bienfait de la prise d'un contraceptif pendant la grossesse.

Le niveau de preuve excessivement élevé requis pour la catégorie A

La catégorie A est celle qui comprend le plus petit nombre de médicaments, puisqu'on doit avoir des preuves d'innocuité qui soient issues d'études contrôlées chez l'humain pour attribuer cette cote. Ces données sont rarement disponibles vu les aspects éthiques et légaux soulevés par ce type d'expérimentation chez la femme enceinte^{5,9}. Dans une enquête portant sur les 1310 produits listés dans le *Physician's Desk Reference (PDR)* en 2001, l'équivalent américain du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS)*, et pour lesquels une cote est émise, seuls 0,5 % des médicaments sont classés A¹⁴. Pourtant, l'expé-

rience clinique et les données épidémiologiques nous enseignent que beaucoup d'autres médicaments ne comportent pas de risques accrus durant la grossesse. Par comparaison, dans la classification suédoise, 26 % des médicaments ont obtenu la cote A, qui signifie que « des données cliniques fiables n'ont pas décelé de preuves d'une interférence avec le processus de développement normal »⁵.

Aucune information sur la nature, l'incidence et la gravité de l'effet tératogène en question

Lorsqu'un effet tératogène a été documenté, le système de classification de la FDA n'offre aucune information sur la nature de l'effet en question, son incidence, sa gravité ainsi que sur les conditions d'exposition (doses, durée de traitement et voie d'administration) qui lui ont été associées. Même les périodes de la grossesse qui sont les plus à risque ne sont pas mentionnées¹. De plus, aucune information n'est apportée sur les bienfaits potentiels du traitement, qui doivent être soupesés tout comme les risques. Ainsi, la cote D attribuée à la codéine réfère vraisemblablement au risque potentiel de complications néonatales reliées à son utilisation soutenue dans les semaines précédant l'accouchement, et non pas à d'éventuels effets tératogènes structurels⁸. Notons que malgré cette cote, la codéine fait partie des options de premier recours pour le soulagement de la douleur à la fin de la grossesse. De même, les antibiotiques de la famille des tétracyclines sont cotés D en raison de la décoloration des dents observée chez les enfants exposés *in utero* à partir de la 16^e semaine de la grossesse, une exposition à ces agents en début de grossesse ne comportant pas de risques connus⁸. Encore une fois, la consultation de la cote est nettement insuffisante pour évaluer le risque d'une exposition, et le clinicien doit recourir à d'autres sources pour conseiller adéquatement une patiente.

Aucune information sur la conduite à tenir lors de l'exposition à un médicament avant que la grossesse ne soit connue

Lorsqu'une exposition a eu lieu avant que la grossesse ne soit connue, la classification de la FDA ne permet pas, à elle seule, de quantifier le risque pour le fœtus¹. En plus de générer de l'anxiété pour la patiente exposée, la classification peut orienter une patiente vers l'interruption d'une grossesse autrement désirée¹². En effet, sans information contextuelle, les énoncés paraissent

alarmants. La cote D attribuée récemment à la paroxétine peut être source d'anxiété pour une patiente sous traitement au moment où la grossesse est confirmée. Or, cette cote a été émise en raison d'une augmentation notée dans quelques études épidémiologiques, mais pas dans toutes, d'environ 1 % du risque absolu de malformations majeures, notamment cardiaques¹⁵. Rappelons que le risque de base d'anomalies majeures est d'environ 2 % à 3 % à la naissance¹⁶. Une femme exposée à la paroxétine pendant l'organogenèse cardiaque court donc un risque de 3 % à 4 % de donner naissance à un enfant avec une anomalie : on peut aussi dire qu'elle a plus de 95 % de chance d'avoir un enfant sans anomalie majeure. Cette patiente doit être rassurée et informée des examens de dépistage anténatals, comme l'échocardiographie fœtale, qui pourraient lui être proposés.

Finalement...

Une étude effectuée en 1990 montre l'absence de concordance entre les cotes du système américain et le potentiel tératogène des médicaments évalué par un groupe d'experts en tératologie¹⁷. La consultation du livre de Gerald G. Briggs peut aussi convaincre de la dissension entre le système de la FDA et l'évaluation du risque par des experts, les cotes litigieuses étant suivies d'un astérisque dans cet ouvrage⁸. Enfin, les cotes sont attribuées lors de la mise en marché d'un médicament et sont rarement mises à jour avec la parution de nouvelles données.

La FDA, dans son règlement modifiant la présentation des monographies publié en 2006, reconnaît que les cotes tendent à sur-simplifier les risques associés à la prise d'un médicament durant la grossesse, et que prises isolément, elles peuvent entraîner de la confusion¹⁸. La FDA admet que l'utilisation des cotes n'est pas appropriée pour déterminer rapidement si la prescription d'un médicament est appropriée ou non durant la grossesse, et elle recommande que les décisions relatives à la prescription d'un médicament durant la grossesse ne reposent pas uniquement sur la consultation de la cote¹⁸.

Malgré toutes ces limites connues et décriées par les experts dans le domaine, les faits demeurent : le système de la FDA répond à un besoin des cliniciens par sa simplicité et son accessibilité¹⁹. Le besoin d'un changement est maintenant reconnu par la FDA qui s'est engagée depuis 1996 dans une réévaluation de son système de classification^{1,2,18}.

Les efforts pour apporter un changement

En 1996, en réponse aux pressions de nombreux groupes demandant l'abandon du système et son remplacement par des énoncés descriptifs succincts, la FDA a mis sur pied un groupe de travail, le Pregnancy Labeling Task Force, et organisé une consultation publique sur le sujet^{1,2}. Les conclusions de cet exercice pointent toujours dans la même direction : l'insuffisance du système de classification américain.

Depuis lors, ce groupe de travail s'efforce de concevoir un nouveau format pour la rédaction des monographies des médicaments. Selon les experts en tératologie qui ont eu accès à la dernière proposition sur la table de travail, les changements envisagés présentent de nettes améliorations qui répondent en grande partie aux demandes des cliniciens et des chercheurs! On y retrouve entre autres un résumé descriptif concis des risques associés au médicament, en plus de recommandations cliniques et de

Tableau II
Sources d'information pour l'évaluation des risques d'un médicament durant la grossesse
(adapté de la référence 16)

Sources d'information

LIVRES DE RÉFÉRENCE SPÉCIALISÉS

- Briggs GG, Friedman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. 7^e éd. Baltimore: Williams & Wilkins; 2005.
- Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 2^e éd. Londres: Academic Press (Elsevier); 2007.
- Ferreira E et coll. *Grossesse et allaitement. Guide thérapeutique*. 1^{re} éd. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007.

BASES DE DONNÉES INFORMATIQUES PAYANTES

- TERIS (<http://depts.washington.edu/terisweb/teris>)
- Reprotox (<http://www.reprotox.org>)

SITES INTERNET GRATUITS

- CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes) (<http://www.lecrat.org>)
- OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) (<http://www.otispregnancy.org>)

CENTRES D'INFORMATION SPÉCIALISÉS

- Centre IMAGe (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine/ Université de Montréal (514) 345-2333
Service réservé aux professionnels de la santé

Cas clinique (fin)

En consultant la documentation scientifique, vous notez que la cote « X » attribuée aux contraceptifs oraux ne s'appuie pas sur un risque tératogène documenté, mais bien sur l'absence d'indication de tels médicaments pendant la grossesse. Les contraceptifs oraux ont fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques rigoureuses comptant un grand nombre de patientes exposées durant le début de la grossesse. Jusqu'à présent, l'analyse de ces données ne soutient pas un risque tératogène supérieur au risque de base. Vous rassurez Valérie sur l'exposition qui a eu lieu, et lui recommandez de débiter dès maintenant un supplément d'acide folique conjointement avec un supplément multivitaminique.

données sur les conséquences d'une maladie non traitée, s'il y a lieu.

Cette refonte, engagée depuis plus de 10 ans, n'a toujours pas été présentée au public ou à la communauté scientifique. La FDA estime que la mise en place de son nouveau système de classification ne verra pas le jour avant 2010, soit 13 ans après l'audience publique ayant présenté le projet! Plusieurs jugent ce délai inutilement long, mais la FDA l'explique par le travail laborieux demandé ainsi que les coûts associés.

Quelles sont les solutions de rechange au système américain ?

Si on ne peut se baser sur le système de classification de la FDA, comment évaluer l'innocuité d'un médicament durant la grossesse de façon juste et adéquate ? Il paraît évident que la classification actuelle de la FDA ne devrait en aucune façon être une référence pour guider les choix de la pharmacothérapie durant la grossesse.

Les pharmaciens sont souvent les premiers professionnels consultés sur l'innocuité des médicaments durant la grossesse. La réalité impose des limites de temps à la recherche d'informations et le clinicien doit avoir des outils pratiques, accessibles et à jour à sa disposition pour bien renseigner ses patientes.

Il existe plusieurs références documentaires spécialisées peu coûteuses et facilement accessibles pour renseigner les patientes. Le tableau II en propose quelques-unes. Rappelons qu'avant de se lancer dans une recherche sur l'innocuité d'un médicament durant la grossesse, il est primordial de procéder à une collecte de données complète, qui permettra de cibler la question et les circonstances particulières entourant la prise du médicament par la patiente. Afin de bien évaluer les risques et de pouvoir conseiller une femme, la collecte de données doit apporter des informations sur le stade précis de la grossesse, l'histoire médicale, obstétricale et médicamenteuse ainsi que sur les habitudes de vie.

Les livres de référence ont l'avantage de condenser l'information souvent dispersée et d'émettre des recommandations cliniques pratiques. La consultation de ces références devrait s'assortir d'une vérification des récentes données dans un moteur de recherche comme PubMed (www.pubmed.com), étant donné la recherche active dans le domaine de la tératologie, surtout pour les médicaments plus récents. Plusieurs sites

Internet sont très bien conçus, fréquemment actualisés, référencés et gratuits. Ils peuvent également constituer une bonne base pour débiter une recherche. Les bases de données informatiques payantes présentées dans le tableau II proposent des résumés complets et concis sur les médicaments durant la grossesse. L'avantage de ces références est leur mise à jour régulière. L'abonnement à ces bases de données nécessite un investissement qui peut se justifier dans plusieurs milieux où les femmes en âge d'avoir des enfants constituent une part importante de la clientèle.

Conclusion

Une information erronée ou incomplète sur l'innocuité d'un médicament peut mener à l'arrêt injustifié d'un traitement pourtant nécessaire, à la poursuite d'un traitement non essentiel, à la décompensation d'une maladie, ou même à une interruption de grossesse autrement désirée. Son accessibilité et sa présentation simple font du système de classification de la FDA un outil fréquemment à l'origine de décisions cliniques. Pourtant, ce système ne peut prétendre renseigner de façon appropriée les professionnels de la santé sur les risques et les bienfaits d'un médicament pendant la grossesse. Avec près de 30 ans de recul, il est clair que des changements devraient être apportés rapidement à ce système pour pallier les lacunes de cette classification. Plusieurs autres sources d'informations fiables, complètes et accessibles devraient faire partie de la bibliothèque professionnelle de tout pharmacien désireux de bien conseiller ses patientes sur la pharmacothérapie durant la grossesse. ■

Références

- Public Affairs Committee of the Teratology Society.** Teratology public affairs committee position paper: Pregnancy labeling for prescription drugs: Ten years later. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79(9): 627-30.
- FDA Pregnancy Labeling Taskforce.** Concept paper in pregnancy labeling. Summary of comments from a public hearing and model pregnancy labeling based on recommendations. 1999. [En ligne. Consulté le 1^{er} décembre 2007]; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/transcript/3516r1.doc>.
- Gauthier L, Pellerin A.** Connaissez-vous votre ABCD... X ? *Québec Pharmacie* 1999; 46(9): 840-2.
- Källén B.** Drugs in pregnancy: the dilemma of labeling. *Drug Inf J* 1999; 33: 1135-43.
- Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR et coll.** Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. *Drug Saf* 1996; 14(2): 69-77.
- Bussièrès JF, Cardinal G, Proulx A.** Aspects juridiques de l'utilisation de médicaments chez la femme enceinte ou qui allaite. Dans: Ferreira E et coll. *Grossesse et allaitement: guide thérapeutique*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007: 21-34.
- Hecht A.** Drug safety labeling for doctors. *FDA Consumer* 1979; 13: 12-3.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 7^e éd. Philadelphia: William & Wilkins; 2005.
- Boothby LA, Doering PL.** FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11): 1485-9.
- Merlob P, Stahl B.** Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling. *Teratology* 2002; 66(2): 61-2.
- Brent RL.** Drugs and pregnancy: are the insert warnings too dire ? *Contemp Ob/Gyn* 1982; 20: 42-9.
- Teratology Society Public Affairs Committee.** FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology* 1994; 49(6): 446-7.
- Scially AR, Buelke-Sam J, Chambers CD et coll.** Communicating risks during pregnancy: a workshop on the use of data from animal developmental toxicity studies in pregnancy labels for drugs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 7-12.
- Uhl K, Kennedy DL, Kweder SL.** Risk management strategies in the Physicians' Desk Reference product labels for pregnancy category X drugs. *Drug Saf* 2002; 25(12): 885-92.
- Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A et coll.** Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29(5): 918-26.
- Martin B, Morin C.** Connaissances de base sur l'utilisation des médicaments au cours de la grossesse. Dans: Ferreira E et coll. *Grossesse et allaitement: guide thérapeutique*. Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine; 2007: 35-52.
- Friedman JM, Little BB, Brent RL et coll.** Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 594-9.
- U.S. Food and Drug Administration.** Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products; final rule and notices. 2006. [En ligne. Consulté le 1^{er} décembre 2007]; http://www.fda.gov/cber/rules/label_cf.pdf.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** Classification of drugs for teratogenic risk: an anachronistic way of counseling: a reply to Merlob And Stahl. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67(3): 207-8.
- Pregnancy labeling.** *FDA Drug Bull* 1979; 9(4): 23-4.