

ASSUÉTUDES ET GROSSESSE : comment détruire un projet de naissance

P. EMONTS (1), V. MASSON (2), F. CHANTRAINE (3), F. KRIDELKA (4), M. NISOLLE (5)

RÉSUMÉ : Les femmes enceintes sont conscientes que toute forme d'addiction durant leur grossesse peut être préjudiciable à leur enfant. Pourtant, de nombreuses gestantes continuent de fumer, de boire de l'alcool, de consommer des drogues illicites ou d'absorber des médicaments, car ces dépendances sont particulièrement tenaces. Le quart de tête en termes de préjudice fœtal est composé du tabac, de l'alcool, de la cocaïne et de l'ecstasy. La période de grossesse est le meilleur moment pour mettre fin à ces addictions. Aussi, est-il indispensable de sensibiliser le grand public, les pouvoirs politiques ainsi que les médecins sur le fait que les assuétudes durant la grossesse représentent une inégalité de santé et d'espérance de vie importante pour l'enfant à naître.

MOTS-CLÉS : *Assuétude - Grossesse - Addiction - Tabac - Alcool - Drogue - Préjudice fœtal*

ADDICTIONS AND PREGNANCY : HOW TO RUIN A BIRTH PROJECT
SUMMARY : Pregnant women are well aware that any addiction during pregnancy can be harmful to the child. In spite of this knowledge, many continue to smoke, to drink alcohol, to consume illicit drugs or to absorb medicines because these dependences are particularly strong. Tobacco, alcohol, cocaine and ecstasy represent the most dangerous substances as regards foetal damage. The period of pregnancy is the optimal moment to stop these addictions. It is therefore essential to raise awareness among the general public, policy makers, and physicians of the fact that addictions during pregnancy cause a disparity in terms of future health and life expectancy of the unborn child.

KEYWORDS : *Addiction - Pregnancy - Tobacco - Alcohol - Drug - Foetal damage*

TABAC ET GROSSESSE

Dans nos régions, selon les enquêtes de Santé Publique, environ 30% des femmes en âge de procréer font usage du tabac et la moitié d'entre elles continueront à fumer durant leur grossesse. Il ne fait pourtant plus aucun doute que le tabac a un impact négatif sur la procréation, sur le déroulement de la grossesse, mais aussi sur le devenir de l'enfant né de mère fumeuse. C'est certainement la principale cause évitable de morbidité périnatale.

TABAC ET FERTILITÉ

Le tabac a une incidence négative tant sur la fertilité masculine que sur la fertilité féminine.

1) *Fertilité masculine* : le tabagisme paternel induit non seulement une altération directe de la qualité du sperme par diminution de son pouvoir fécondant dans toutes ses composantes (oligospermie, nécrospermie, asthénospermie, tératospermie), mais également une altération des embryons issus de ces spermatozoïdes avec

répercussion sur la descendance (fragmentation de l'ADN et augmentation de prévalence d'anomalies chromosomiques) (1).

2) *Fertilité féminine* : le tabagisme maternel détériore la qualité de l'ovulation (effet sur les gonadotrophines et l'axe hypothalamo-hypophysaire), la qualité de l'ovule (fécondation déficitaire) ainsi que de la zone d'implantation (hypoxie endométriale) (2). Ces effets du tabac sur la fertilité sont additionnels lorsque les futurs parents sont, l'un et l'autre, tabagiques.

TABAC ET DÉCOURS DE LA GROSSESSE

Au cours du premier trimestre de la grossesse, une relation causale existe entre le risque de grossesse extra-utérine (GEU) et le tabagisme (risque relatif RR x 3). Le tabac, en effet, induit une altération de la fonction tubaire par diminution des battements des cils ainsi qu'une perturbation de la contractilité tubaire avec, pour corrolaire, une incidence négative sur le transport de l'œuf fécondé vers la cavité utérine (3).

D'autre part, la proportion de fausses couches spontanées est également multipliée par 3. Les mécanismes mis en cause sont une diminution du flux sanguin utérin, une hypoxie au niveau de l'endomètre (compétition O₂/CO) le rendant impropre à la nidation, et une qualité ovocytaire déficiente (4).

Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le tabac est responsable de complications placentaires, membranaires, fœtales et maternelles.

(1) Professeur, Université de Liège, Chef de Clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, site NDB et CHR Citadelle.

(2) Professeur de clinique, (3) Chef de clinique, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, site CHR Citadelle.

(4) Professeur, Université de Liège, Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, site NDB.

(5) Professeur, Université de Liège, Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, site Citadelle.

1) *Complications placentaires* : le tabac provoque 20 % de tous les hématomes rétroplacentaires (HRP) ! Il multiplie, en effet, par 3 le risque en provoquant une vasoconstriction des artères placentaires et une nécrose déciduale par anoxie périphérique. Le tabac augmente également par un facteur de 2,5 le risque relatif de placenta *prævia*. Le mécanisme en est discuté, l'hypoxie de l'endomètre jouant un rôle central (4).

2) *Complications membranaires* : le tabac multiplie par 3 le risque de rupture prématurée des membranes (RPM) par fragilisation du collagène, sensibilité accrue aux infections et hypoxie de ces membranes.

3) *Complications fœtales* : le tabac multiplie par 2 à 6 le risque d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) du fœtus. Ce risque est dose-dépendant, entraînant un déficit pondéral harmonieux, estimé entre 150 et 300 grammes. Le tabac provoque, en effet, une hypoxie chronique (HbCO), une vasoconstriction des artères utérines, des effets anorexigènes liés à la nicotine, et une toxicité liée au cadmium (déficit en Zn, déficit en vitamines B12, diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales par inhibition compétitive) (5).

Le tabac augmente également (x 1,6) le risque relatif de mort fœtale *in utero* (MFIU). Il augmente bien entendu le risque de prématurité (RR x 2), de par le fait qu'il induit toute une série de pathologies (RPM, RCIU, HRP, ...) qui nécessiteront, dans l'urgence, la sortie du fœtus dans les périodes de la prématurité. Il est à noter que ce risque relatif de 2 chute à 1,6 si un arrêt du tabac est obtenu au cours du 1^{er} trimestre et redevient égal à 1 si cet arrêt a lieu avant le début de la grossesse !

En ce qui concerne les risques d'embryo-foetopathie liés à l'exposition au tabac, des études épidémiologiques existent, bien que grevées de nombreux écueils méthodologiques (détails et degré de précision dans les descriptions des malformations, puissance statistique, type de témoins, période d'exposition, facteurs socio-économiques, etc.). Elles montrent que le tabac n'a pas d'effet tératogène important, car il n'augmente pas la fréquence globale des malformations; par contre, une différence significative entre fumeuses et non-fumeuses existe pour certains types d'anomalies comme les fentes labiopalatines et les anomalies réductionnelles des membres. Il est donc indéniable que la patiente fumeuse enceinte doit être informée de l'influence embryo-foetopathologique possible du tabac et ce, dès le début de la grossesse,

ou mieux, lors d'une consultation pré-conceptionnelle (6, 7).

4) *Complications maternelles* : le tabac augmente considérablement la survenue des maladies veineuses chroniques pendant la grossesse (RR x 2,0), ainsi que l'apparition de pathologies respiratoires (asthme RR x 1,8), d'eczéma et de prurit de grossesse, de vergetures (RR x 2), d'acné de grossesse et de condylomatose anténatale (RR x 4), d'élargissement des cicatrices de césarienne et de complications des épisiotomies (RR x 1,9); il s'accompagne aussi d'un allongement du temps d'hospitalisation (1,2 jours) (8).

TABAC ET ACCOUCHEMENT

La littérature est, à ce jour, insuffisante pour établir un lien entre asphyxie fœtale per - partum et tabagisme.

En effet, il n'y a pas de modification significative du score d'Apgar, du taux de césariennes, du nombre d'extractions instrumentales (forceps, ventouse). Seules, des diminutions non significatives de la variabilité du rythme cardiaque fœtal (RCF) ont été mentionnées (9).

TABAC ET DEVENIR DE L'ENFANT

Les complications néonatales sont liées à la prématurité induite, aux infections liées à la rupture prématurée des membranes, au retard de croissance intra-utérin et à l'hypoxie fœtale chronique.

Les conséquences à plus long terme de l'exposition *in utero* du fœtus au tabac maternel sont pour le moins interpellantes : elles sont d'ordre pulmonaire (augmentation des morts subites du nouveau-né, des bronchiolites, de l'asthme), vasculaire (altérations préathérosclérotiques de l'intima des artères coronaires), neurologique (difficultés d'apprentissage, de concentration, modifications cognitives et comportementales), néoplasique (incidence augmentée des lymphomes, des tumeurs cérébrales), et immunologique (déficits variés) (10).

TABAGISME PASSIF

Il est important de mentionner que le tabagisme passif comporte globalement les mêmes risques, à degré moindre certes, mais bien présents, tant dans le décours de la grossesse que sur le nouveau-né (11).

TABAC ET IMPLICATION MÉDICO-LÉGALE

L'aide au sevrage tabagique doit être accessible à toutes les femmes enceintes de toutes les maternités et de toutes les structures de suivi de la grossesse.

Le tabagisme de la femme enceinte, direct ou passif, doit faire partie intégrante de l'anamnèse obstétricale et du suivi anténatal. L'utilisation de tous les outils disponibles (approche motivationnelle, surveillance du CO expiré et de la carboxy-Hb fœtale, réseaux d'aide au sevrage) est une obligation de moyens à disposition des gestantes tabagiques.

La non-existence de l'information tabagique et de sa prise en charge pourrait être, à l'avenir, considérée comme une perte de chance pour l'enfant à venir.

TABLEAU I. SYNDROME D'ALCOOLISATION FOETALE (SAF)

1. La dysmorphie crânio-faciale
Espace naso-labial allongé, philtrum convexe, lèvre supérieure fine Nez hypoplasique, ensellure accentuée Ptosis de la paupière supérieure, élévation permanente des sourcils Fentes oculaires étroites (hauteur et largeur), épicanthus, hypertélorisme Hypoplasie de la mâchoire inférieure, microrétrognathisme
2. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU)
Harmonieux, mais touche principalement les os longs Périmètre crânien diminué, microcéphalie dans les formes graves
3. Les malformations
Système nerveux : myéломéningocèles, agénésies du corps calleux, hétérotopies Système ostéo-articulaire : luxations congénitales de hanche, synostoses radio-cubitales (caractéristique), scoliooses, déformation des doigts, atrophies musculaires Anomalies faciales : fentes labiales et/ou palatines, palais ogival, malpositions dentaires Anomaies du tégument : angiomes tubéreux, hirsutisme Anomalies cardiaques : CIV et CIA principalement Anomalies oculaires : microphtalmie, cataracte, microcornée, myopie, hypermétropie, strabismes, ptosis des paupières Anomalies de l'oreille : implantation basse, anomalies du pavillon, surdités de perception Système génito-urinaire : hypospadias, anomalies rénales
4. Le retard mental et les troubles du comportement
Syndrome d'imprégnation néonatal puis syndrome de sevrage Hypotonie et troubles de la motricité (petite enfance) Instabilité psychomotrice, troubles de l'attention, du sommeil (enfance) Anomalies de la motricité fine, troubles du langage, de l'audition Diminution du QI : 7 points à 4 ans, doublement du nombre de QI < 80 Retard mental sévère dans les formes les plus graves

ALCOOL ET GROSSESSE

Les enquêtes périnatales réalisées au cours des dix dernières années rapportent que 3% des femmes enceintes ont une consommation d'alcool à risque. Les conséquences malformatives et neurologiques de l'alcoolisation fœtale sont pourtant connues depuis plus de 40 ans et l'avancée des recherches a montré que les effets de l'alcool durant la grossesse vont bien au-delà de la dysmorphie crânio-faciale et autres malformations visibles à la naissance. Des conséquences neurologiques allant du retard mineur aux anomalies neuro-comportementales sévères font, en effet, toute la gravité de cette intoxication (12).

LE SYNDROME D'ALCOOLISATION FOETALE (SAF)

Le SAF comporte quatre groupes de signes : la dysmorphie faciale, le petit poids de naissance, les malformations et le retard psychomoteur (13).

Ces signes sont d'autant plus graves que la prise d'alcool durant la grossesse a été importante. Seule, la dysmorphie faciale est parfois diagnostiquée dès les premiers jours de vie, à condition que l'examineur possède suffisamment d'expérience pour la repérer. En effet, ce dysmorphisme très léger (philtrum long et convexe, lèvre supérieure fine, hypoplasie nasale, ensellure excessive de la racine du nez, ptosis des paupières, oreilles bas implantées, rétrognathisme, hypertrichose) peut passer totalement inaperçu, ce qui laisse à penser que bon nombre de cas ne sont pas identifiés (tableau I) (14).

Ainsi, trouve-t-on d'ailleurs dans le patrimoine artistique des traces du dysmorphisme lié au SAF (cfr le «Salon Rue des Moulins» de Toulouse-Lautrec, 1894) (fig.1).

Les quantités d'alcool nécessaires pour induire un SAF sont variables d'une femme à l'autre (capacité métabolique de la mère) et différentes selon l'âge gestationnel, le rythme de consommation et la gestité de la patiente. Il est actuellement démontré que, à partir de deux verres d'alcool quotidiens, l'effet tératogène et toxique est présent, avec des conséquences malformatives et comportementales (14).

Les mécanismes impliqués vont de la toxicité cellulaire directe de l'alcool à l'action inhibitrice sur certains neurotransmetteurs et modulateurs comme l'acide rétinoïque, en passant par des troubles graves de la migration neuronale (hétérotopies, anomalies de la giration), des retards de la myélinisation, un déficit de l'ar-



Figure 1. «Salon Rue des Moulins - 1894», Henri de Toulouse-Lautrec (1864/1901). Cette personne semble atteinte d'un SAF avant que ce syndrome ne soit décrit.

borisation dendritique ainsi qu'une agénésie du corps calleux (14).

LES CONSÉQUENCES À LONG TERME

1) Conséquences à long terme de consommations élevées

Ce sont évidemment les enfants les plus atteints qui ont fait l'objet des plus nombreuses études. Les travaux de Lemoine et al. (15), de Streissguth et al. (16), et d'Atali et al. (17) ont apporté des réponses concernant les conséquences à long terme de l'alcoolisme important de la mère : déficit cognitif allant du retard psychomoteur léger au retard mental sévère, risque de dépendance à l'alcool majoré, comportements délictueux, troubles psychiques.

2) Conséquences à long terme de consommations faibles à modérées

Les conséquences potentielles d'une consommation faible, *a fortiori* occasionnelle, d'alcool restent sujettes à polémiques. En effet, de nombreuses études prospectives sur ces consommations faibles d'alcool durant la grossesse sont

alarmistes (18) et conduisent la plupart des obstétriciens à prôner la règle du «zéro alcool pendant la grossesse». Mais la publication récente d'études prospectives (19) montrant que les enfants issus de mères «buveuses légères» ne présentaient pas de majoration de troubles comportementaux a provoqué une controverse scientifique. Il semble toutefois dangereux de parler d'innocuité des faibles doses d'alcool, de nombreux paramètres socio-économiques constituant autant de biais dans ces études, et le risque d'une perception erronée du grand public sur le danger réel de l'alcoolisation maternelle étant médicalement inacceptable.

3) Conséquences de consommations aiguës

Les consommations aiguës d'alcool ont principalement lieu en début de grossesse, lorsque la femme enceinte ignore encore l'existence de celle-ci. La majorité des études à long terme sont rassurantes et doivent permettre de dédramatiser cet excès fortuit et son impact sur la grossesse débutante. Par contre, une consommation aiguë plus tardive en cours de grossesse semble, en revanche, associée à des troubles de la mémoire et de l'attention (20).

DÉPISTAGE DE L'ALCOOLISATION DES FEMMES ENCEINTES

Il est exceptionnel qu'une femme enceinte parle spontanément de sa consommation d'alcool, et, malheureusement, la sensibilité des marqueurs biologiques (GGT, volume globulaire, alcoolémie) ne dépasse pas 50%. L'utilisation de questionnaires spécifiques donnerait une meilleure spécificité, mais le problème est rarement envisagé en consultation prénatale où tant d'autres éléments doivent être contrôlés. N'est efficace à ce jour que la recommandation «zéro alcool pendant la grossesse» comme arme face aux méfaits de l'alcool chez la gestante (14).

DROGUES ILLICITES ET GROSSESSE

S'il est un domaine dans lequel l'épidémiologie est difficile, c'est bien celui des drogues illicites en raison de l'aspect illégal de la toxicomanie. Aux Etats-Unis, environ 10% des enfants naissent de mères toxicomanes; ce taux serait voisin de 2% dans nos régions, bien que ce chiffre soit sûrement sous-estimé (21). L'impact sur la grossesse des drogues illicites est également difficile à démontrer, de nombreuses co-morbidités influençant les résultats (malnutrition, marginalisation, troubles psy-

cho-affectifs, complications infectieuses, poly-toxicomanie,...).

Les effets délétères décrits dépendent de la catégorie de ces drogues, qui passent, toutes aisément de manière passive, la barrière placentaire.

A. LES STUPÉFIANTS = OPIACÉS (EX : HÉROÏNE)

Les stupéfiants ne sont pas à l'origine de foetopathologies, mais ils augmentent le taux de fausses couches de 20%, et le risque de prématurité de 15 à 35% par irritabilité utérine directe ou par co-morbidité. Environ 40% des nouveaux-nés présentent un retard de croissance intrautérin (RCIU). Malheureusement, 60 à 90% de ces mères présentent des infections (hépatites B et C, VIH, maladies vénériennes) qui compliqueront leur grossesse et les suites de couche (21).

B. LES EXCITANTS (EX : COCAÏNE, ECSTASY)

Les excitants représentent la catégorie de drogues la plus toxique : neurotoxicité directe par troubles de la migration neuronale, altération des cellules gliales et vasoconstriction des artères cérébrales (lésions ischémiques et hémorragies cérébrales) (fig 2); toxicité indirecte par hypoxie placentaire induisant un défaut de l'organogenèse et, donc, des malformations fœtales (voies urinaires, membres, cœur, SNC) ainsi que des pathologies obstétricales (RCIU, prématurité, MFIU, HRP, prééclampsie) (21).

C. LES HALLUCINOGENES (EX : CANNABIS, LSD)

Les hallucinogènes n'ont pas d'effets térato-gènes démontrés, ni d'effets délétères prouvés; toutefois peu d'études ont été menées, dans ce domaine, malgré l'importance de cette toxicomanie. Le cannabis est, la plupart du temps, combiné au tabac, qui lui, est beaucoup plus délétère.

La grossesse représente, dans ce cas aussi, une période privilégiée pour prendre en charge la patiente toxicomane qui est très motivée par le bien-être de son enfant considéré comme «salvateur» par rapport à son addiction. L'expérience montre qu'un sevrage complet est toutefois impossible, mais une substitution bien dosée et progressivement dégressive est la meilleure attitude médicale de protection fœtale et le seul chemin de la réussite (21).

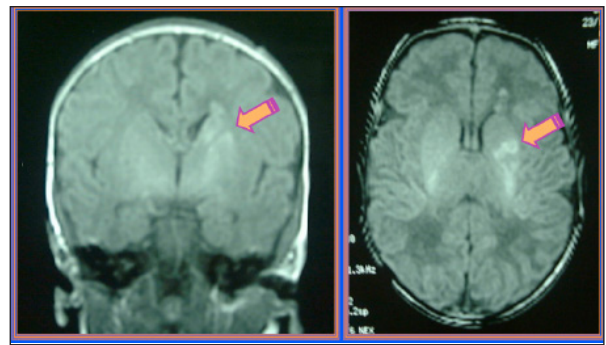


Figure 2. Lésions ischémiques et hémorragiques liées à la prise de cocaïne.

MÉDICAMENTS ET GROSSESSE : SÉDATIFS, ANXIOLYTIQUES ET ANTIDÉPRESSEURS

Peu de médicaments sont véritablement dangereux pendant la grossesse, l'exposition au pire des tératogènes ne donnant pas plus de 30% de malformations fœtales alors que 3% de malformations spontanées sont observées dans la population générale. Les sédatifs, anxiolytiques et antidépresseurs n'ont aucun effet tératogène démontré chez le fœtus. Tout au plus peuvent-ils être à l'origine d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, syndrome lent à régresser et qui peut persister plusieurs mois. Aussi, convient-il de repérer les abus et d'en informer la future mère, y compris par rapport à la possibilité de son allaitement maternel (22).

CONCLUSION

Les quatre assuétudes les plus délétères pour le fœtus sont le tabac, l'alcool, la cocaïne et l'ecstasy. Autant les deux derniers sont perçus comme dangereux et d'ailleurs illicites, autant les deux premiers méritent toute notre attention et la non-banalisation de leur pratique, lourde de conséquences en termes de Santé Publique et de projet de naissance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sepaniak S, Forges T, Monnoer-Barbantino P. Conséquences du tabac sur la fertilité masculine. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 102-111.
2. de Mouzon J, Belaisch-Allart J.— Conséquences sur la fertilité féminine et sur les procréations médicalement assistées. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 112-118.
3. Dekeyser-Boccaro J, Milliez J.— Tabac et grossesse extra-utérine : y a-t-il un lien de causalité ? *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 119-123.
4. Marpeau L.— Tabagisme et complications gravidiques. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 130-134.

5. Collet M, Beillard C.— Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale *in utero*. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 135-145.
6. Cournot MP, Assari-Merabtene F, Vauzelle-Gardier C, Eléfant E.— Quels ont les risques d'embryo-foetopathie liés à l'exposition au tabagisme pendant la grossesse ? *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 124-129.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top 31). <http://www.rcog.org.uk/womens-health/investigation-and-management-small-gestational-age-fetus-green-top-31>
8. Guichenez P, Ramelet AA, Bonte F, Guerrero D.— Quelles sont les données épidémiologiques concernant les conséquences de l'excès de risque lié au tabagisme chez les femmes enceintes ? *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 84-94.
9. Grangé G, Pannier E.— Conséquences fœtales du tabagisme sur les modes d'accouchement, l'hypoxie et l'acidose per-partum. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 146-151.
10. Contal M, Masson G, Boyer C, et al.— Quelles sont les conséquences à court, moyen et long terme du tabagisme pendant la grossesse. *J Gynécol Obstet Biol Reprod*, 2005, **34**, 215-222.
11. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, et al.—World-wide burden of disease from exposure to second-hand smoke : a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*, 2011, **377**, 139-146.
12. Blondel B, Mazaubrun CD, Béart G.— Enquête nationale périnatale 1995, IU 149, Paris, édition 1996.
13. INSERM, Expertise collective.— Exposition prénatale à l'alcool. Effets sur la santé, INSERM 2001, 119-142.
14. Vandendriesche S, Ait-Menguelet S, Pauguet, et al.— Alcool et grossesse, CNGOF 2012, Mise à jour en gynécologie-Obstétrique, Vigot, Paris, 213-239.
15. Lemoine P, Lemoine H.— Avenir des enfants de mères alcooliques. *Ann Pédiat*, 1992, **39**, 226-235.
16. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SR, et al.— Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *JAMA*, 1991, **265**, 161-167.
17. Atali Alati R, Al Mammun A, Williams Gm, et al.— *In utero* alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood : a birth cohort study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**, 1009-1016.
18. Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al.—Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years : I-dose-response effect. *Pediatrics*, 2001, **108**, E34.
19. Kelly YJ, Sacker A, Gray R et al.— Light drinking during pregnancy : still no increased risk for socio-emotional difficulties or cognitive deficits at 5 years of age ? *J Epidemiol Community Health*, 2010, **66**, 41-48.
20. Conover EA, Jones KL.— Safety concerns regarding binge drinking in pregnancy : a review. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012, **94**, 570-575.
21. Lebrun F.— L'enfant de mère toxicomane in Cabrol D, Pons JC, Goffinet F. *Traité d'Obstétrique*, Médecine Sciences Ed., Flammarion, Paris, 2003, 1042-1049.
22. Autret-Leva E, Cessoko H, Jonville-Béra APF.— Conséquences possibles d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse, in Jonville-Bera AP, Vial T. *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*, Elsevier Masson Ed., Issy-les-Moulineaux, 2012, 3-5.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Emonts, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège, Belgique.
Email : patrick.emonts@chu.ulg.ac.be