



**HAL**  
open science

**Médicaments de substitution aux opiacés, substances psychoactives et grossesse : approche pharmaco-épidémiologique à partir des outils employés en addictovigilance de l'exposition aux substances psychoactives pendant la grossesse**

Liselotte Pochard

► **To cite this version:**

Liselotte Pochard. Médicaments de substitution aux opiacés, substances psychoactives et grossesse : approche pharmaco-épidémiologique à partir des outils employés en addictovigilance de l'exposition aux substances psychoactives pendant la grossesse. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01072494

**HAL Id: dumas-01072494**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072494>**

Submitted on 8 Oct 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

N°88

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2014 à Toulouse par

**Liselotte POCHARD**

Née le 16 mai 1987 à Toulon

**MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES, SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ET  
GROSSESSE : APPROCHE PHARMACO-EPIDEMIOLOGIQUE A PARTIR D'OUTILS  
EMPLOYES EN ADDICTOVIGILANCE DE L'EXPOSITION AUX SUBSTANCES  
PSYCHOACTIVES PENDANT LA GROSSESSE**

Directeur de thèse :

**Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre**

**JURY**

Madame le Professeur Anne Roussin	Président
Madame le Docteur Joëlle Micallef	Assesseur
Madame le Docteur Isabelle Lacroix	Assesseur
Madame le Docteur Marie Baumevieille	Assesseur

# Table des matières

Remerciements .....	2
Prologue .....	11
Chapitre 1 :Pharmacodépendance et mésusage de substances psychoactives .....	13
I. Définitions .....	13
• Usage .....	13
• Mésusage.....	14
• Abus.....	14
• Dépendance et addiction .....	15
II. Pharmacologie de la dépendance .....	17
• Circuit de la récompense.....	17
• Renforcement positif et négatif .....	18
• Physiopathologie et neurobiologie .....	19
• Facteurs favorisants .....	19
III. Substances psychoactives à potentiel d’abus et de dépendance .....	20
IV. Pharmacologie des opiacés et mécanismes de la pharmacodépendance .....	22
Chapitre 2 :Femmes et addictions : spécificités de genre.....	28
I. Histoire, sociologie et prévalence .....	28
II. Facteurs de risques d’abus et de pharmacodépendance : aspects féminins.....	32
• Facteurs liés au produit.....	32
• Facteurs liés à l’individu et sa vulnérabilité.....	33
• Facteurs liés à l’environnement et facteurs sociaux .....	35
Chapitre 3 :Effet des substances psychoactives sur la fertilité, sur le fœtus et sur son développement à long terme .....	37
I. Effet de la prise de substances sur la fonction de reproduction féminine .....	37
II. Effet de la prise de substances sur le développement du fœtus .....	38
• Opiacés .....	40

• Cannabis .....	41
• Cocaïne .....	41
• Amphétamines et dérivés .....	41
• Hallucinogènes : exemple du LSD.....	42
• Tabac et alcool.....	42
• Médicaments psychotropes à potentiel d'abus et de dépendance : exemple des benzodiazépines .....	43
III. Allaitement .....	44
IV. Devenir à long terme .....	44
Chapitre 4 :Stratégies de prise en charge des femmes enceintes dépendantes aux opiacés .....	45
I. Méthadone .....	48
• Méthadone et grossesse .....	49
II. Buprénorphine .....	51
• Buprénorphine et grossesse.....	53
III. Syndrome de sevrage néo-natal : comparaison méthadone/buprénorphine .....	54
IV. MSO et allaitement .....	55
V. Autres stratégies pendant la grossesse : détoxification (ou sevrage assisté médicalement)...	55
VI. Dispositifs de soins .....	56
• Non spécifiques .....	56
• Structures spécifiques à la prise en charge des femmes, à la maternité et à la parentalité	57
Travaux de recherche : introduction .....	60
Partie 1 :Etudes observationnelles de femmes nouvellement substituées par MSO ayant déclaré une grossesse au cours d'un suivi de cohorte entre 2005 et 2010 à partir des données de la CNAM-TS Haute-Garonne.....	63
I. Objectifs.....	63
II. Matériel et méthode .....	63
• Population d'étude .....	64
• Critères d'inclusion.....	64
• Sources de données .....	64
• Données recueillies initialement.....	65
• Variables construites .....	65

• Analyse statistique .....	71
• Aspects réglementaires .....	72
III. Résultats .....	73
A-Principales caractéristiques des patientes de la cohorte .....	73
B-Etudes des patientes ayant déclaré une grossesse au cours du suivi.....	74
IV. Discussion.....	91
Partie 2 :Impact de la grossesse sur le mésusage de substances psychoactives chez une population de femmes pharmacodépendantes interrogées en centre de soin spécialisé : étude multicentrique à partir des données de l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012 .....	
I. Objectifs.....	97
II. Matériel et méthode .....	97
• Variables recueillies.....	98
• Variables construite.....	99
• Analyse statistique .....	99
• Aspects réglementaires .....	100
III. Résultats .....	101
1) Caractéristiques sociodémographiques .....	101
2) Profils de consommations des patientes et conduites addictives .....	103
3) Protocole de substitution aux opiacés .....	105
4) Comorbidités psychiatriques.....	108
5) Mésusage et abus de substances psychotropes .....	108
IV. Discussion .....	114
Conclusion .....	121
Références bibliographiques .....	123
Annexes .....	136
Annexe 1 : Définition de critères de dépendance selon le DSM IV et la CIM 10 .....	136
• DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quatrième édition).....	136
• CIM 10 (Classification Internationale des Maladies, dixième édition).....	136
Annexe 2 : Détermination des dates de début et de fin de grossesse.....	138

Annexe 3 : Représentation graphique de l'évolution des doses quotidiennes estimées pour chaque patiente incluse ayant reçu au moins une délivrance de MSO en cours de grossesse.....	141
Annexe 4 : Questionnaire d'enquête OPPIDUM .....	147
Annexe 5 : Evolution des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM selon le genre entre 2005 et 2012 (tout type de centre d'enquête).....	151
Annexe 6 : Répartition des femmes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012 selon l'âge (tout type de centre d'enquête).....	151



# Remerciements

## **Au président du jury**

**Madame le Professeur Anne Roussin**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Tu me fais l'honneur de présider cette thèse, je t'en remercie beaucoup. Ce fût un plaisir de travailler avec toi au sein du CEIP. Je te remercie de ton accueil et pour tout ce que j'y ai appris.

## **A ma directrice de thèse**

**Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre**

Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir accordé ta confiance. Je te remercie également pour ta gentillesse et tes conseils éclairés. Ce fut un grand plaisir et un enrichissement de travailler avec toi sur ce thème.

## **Aux membres du jury**

**Madame le Docteur Isabelle Lacroix**

Praticien Hospitalier

Tu es la référence en matière de psychotropes et grossesse, je te remercie pour tous tes conseils et tout ce que j'ai appris auprès de toi. Ce fût un plaisir de travailler avec toi en pharmacovigilance. Je suis honorée de te compter parmi les membres de mon jury et te remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

**Madame le Dr Joëlle Micallef**

Maître de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Je vous remercie de m'avoir permis de travailler sur les données OPPIDUM et pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail. Je regrette de ne pas avoir pu effectuer mon dernier stage dans votre service à Marseille. Je vous remercie également d'accepter de juger mon travail. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse.

**Madame le Dr Marie Baumevielle**

Maître de conférences

Je vous remercie de l'intérêt que vous porté à mes travaux de thèse et de l'honneur que vous me faites en acceptant de les juger.

## **A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail de thèse**

### **Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc**

Vous m'avez accueillie dans votre service à trois reprises durant mon internat. Je vous remercie pour tout ce que j'y ai appris et pour votre vision éclairée de la pharmacologie dont j'ai pu profiter.

### **Madame le Docteur Christine Damase-Michel**

J'ai beaucoup appris sur le thème de la grossesse auprès de toi. Je te remercie pour ton soutien et de m'avoir fait confiance pour les cours. Ce fût un grand plaisir de travailler avec toi durant ces années.

### **A ceux sans qui cette thèse n'existerait pas...**

**Julie Dupouy**, je te remercie pour ton aide et tes conseils lors de mes débuts sur les bases de remboursement de l'Assurance Maladie.

**Caroline Hurault-Delarue**, je te remercie pour ton aide dans l'extraction des données EFEMERIS.

**Vanessa Rousseau, Emilie Jouanjus, Charlène Cool** : Je vous remercie pour votre aide et pour vos précieux conseils en termes de statistiques et de SASsification, et pour tout le reste bien sûr !

**Adeline Giocanti et Elisabeth Frauger** : Je vous remercie pour votre aide dans l'extraction des données OPPIDUM.

### **Et bien sûr...**

**A tout le service du laboratoire de Pharmacologie de Toulouse** : Haleh, Geneviève, Agnès, Delphine, Gigi, Julien, Mireille, Sophie, Leïla, Gaëlle, Céline, Babeth, Annabelle, Emmanuelle, Stéphanie et Muriel. Ce fût vraiment chouette de travailler avec vous, tellement que je n'arrivais plus à partir ! Je vous en remercie toutes et tous.

## Je dédie cette thèse

A Stéphane,

Am a famille : Mimi, Loreline, Emilie, Maxime, Chika, Yûta, Gaston, J &J, JMP, Coco et Papi,

A Valérie,

A Didier,

A Laura Ramo,

A Anne-Marie,

A Katia,

A Cécile et à Vincent (et à Zoé),

A Gilles et à Laura,

A Caro et à Fred,

A Guillaume,

A Delphine,

A Laurent et à Mélanie,

Aux Supers Chéris : Aurélie, Emmanuel et Mathilde,

A Nico et à Laeti,

A Jean et à Fanette,

A Charly,

A Julien et à Anne,

Aux familles Groc, Soudes et assimilés

A Mathieu, Nicoch, Nat, Tom, Fiona, Camille et ceux que j'oublie...

Je vous remercie pour votre soutien et pour tout le reste. Je suis très chanceuse de vous avoir un jour rencontré.

Un spécial merci à toutes les banquettes garnies Toulousaines : Gilles, Laura, Cécile, Vincent, Valérie, Laurent, Caroline, Fred, Aurélie, Emmanuel, Delphine. Sans votre hospitalité je n'aurai pas pu finir ma thèse...

# Prologue

Le mésusage de substances psychoactives, envisagé auparavant comme une pratique essentiellement masculine, touche de plus en plus de femmes, majoritairement en âge de procréer [1]. Les femmes consommatrices, d'opiacés notamment, ont de tout temps souffert d'une désapprobation sociale plus forte que les hommes consommateurs. Cela est dû en partie à la fonction de reproduction qu'elles tiennent dans la société mais aussi à la difficulté de concevoir l'image d'une mère abusant de substances psychoactives.

La majorité des substances psychoactives illicites et médicamenteuses traverse la barrière fœto-placentaire et peut avoir des conséquences sur le développement du fœtus ou entraîner des pathologies néo-natales (avortement spontané, souffrance fœtale, retard de croissance intra-utérin, petit poids à la naissance, syndrome de sevrage néo-natal) [2]. En effet la consommation d'héroïne durant la grossesse est associée à la survenue d'un syndrome de sevrage néo-natal dans 50 à 95% des cas [3]. La polyconsommation de substances illicites (et licites comme le tabac et l'alcool) ainsi que la consommation voire le mésusage de médicaments psychotropes comme les benzodiazépines ne sont pas des phénomènes rares chez les femmes dépendantes aux opiacés et peuvent aggraver le pronostic de la grossesse [4]. Par ailleurs, l'abus de substances illicites est très fréquemment associé à un mode de vie délétère pour le fœtus et le développement de l'enfant à naître (précarité, mauvais suivi obstétrical, conséquences liées aux pratiques d'injection, malnutrition, violences...) [2, 5]. La maternité apparaît comme un évènement intercurrent pouvant modifier l'histoire des consommations. C'est un moment clé qui peut être l'occasion d'instaurer une démarche de soin ou d'adhérer d'avantage à une prise en charge addictologique.

La mise sur le marché de médicaments de substitution aux opiacés (MSO) a permis de diminuer la morbi-mortalité liée à la consommation excessive d'opiacés illicites ou détournés de leur usage thérapeutique. En France, méthadone et buprénorphine sont depuis bientôt 10 ans autorisées pour traiter les femmes enceintes dépendantes aux opiacés, avec des bénéfices qui surpassent largement les risques associés à l'abus de

substances au cours de la grossesse. La prescription d'un MSO permet notamment un meilleur suivi obstétrical et une amélioration du pronostic à long terme pour l'enfant.

Cependant, selon la littérature, malgré la prescription de MSO et les conséquences néfastes sur le fœtus, beaucoup de femmes ne parviennent pas à rester abstinentes [2].

Comparativement au nombre de travaux étudiant les risques associés à la prise de substances psychoactives sur l'issue de grossesse (ou les bénéfices d'un type de prise en charge particulier), peu d'études ont cherché à observer l'impact d'une grossesse sur les consommations et sur la prise en charge pharmacologique chez des femmes pharmacodépendantes.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier ces changements à l'aide de différents outils habituellement employés en addictovigilance que sont les bases de remboursement de l'Assurance Maladie (spécifiquement dans le département de la Haute-Garonne) et l'enquête nationale OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux).

Avant cela, nous définirons les phénomènes qui seront étudiés : le mésusage, l'abus, la pharmacodépendance y compris les mécanismes neurobiologiques qu'ils impliquent. Puis nous aborderons la question du genre féminin et de ses spécificités. Nous détaillerons ensuite pour chaque substance d'abus, les risques qu'elles représentent pour le fœtus. Le dernier chapitre sera consacré à la prise en charge des femmes enceintes pharmacodépendantes aux opiacés.

# Chapitre 1

## Pharmacodépendance et mésusage de substances psychoactives

### I. Définitions

Il existe différents types d'usage de substances psychoactives. Leurs définitions peuvent varier et parfois un terme peut en désigner plusieurs selon l'effet recherché et ses conséquences.

- **Usage**

L'usage correspond à une consommation n'entraînant ni complication ni dommage pour l'individu ou son entourage, qu'il soit sanitaire, psychologique, social ou judiciaire. Celle-ci peut varier dans son intensité et peut être qualifiée d'expérimentale (au moins une consommation au cours de la vie), d'occasionnelle (ou récréative, soit par exemple une à neuf fois dans l'année) ou de régulière (usage d'hypnotiques ou anxiolytiques dans la semaine, 10 consommations de cannabis dans le mois). En théorie, l'usage ne relève pas du soin mais de la prévention, car les usages récréatifs et réguliers exposent au danger de passer au stade d'abus et demeurent une conduite à risque.

Au cours de la grossesse, la prise de substances psychoactives représente un risque pour le fœtus. Cette situation fait basculer la notion d'usage vers la notion d'abus ou de mésusage.

- **Mésusage**

Classiquement, le mésusage correspond à l'utilisation d'un médicament non conformément à son RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit d'un médicament). Dans le domaine de l'addictologie, ce mésusage concerne les médicaments psychotropes ayant un potentiel d'abus et/ou de dépendance. Il peut être défini par une posologie plus importante que recommandée, une voie d'administration détournée, une obtention illégale, une automédication mais aussi par l'intentionnalité de l'usage. Selon les sources, ce terme peut également s'appliquer à l'usage de substances psychoactives non médicamenteuses (licites ou illicites). Ainsi désigne-t-on au sens large le « mésusage de substances psychoactives ».

- **Abus**

Selon le CSP (Code de la Santé Publique), l'abus se définit par « une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou mentale, susceptible de mettre la vie en danger, ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation » [6]. Cet usage se fait de manière répétée malgré l'existence de problèmes sanitaires, sociaux ou judiciaires.

Le DSM-IV (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) distingue l'abus de la dépendance [7]. L'abus est défini par un mode d'utilisation inadéquate d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations professionnelles, scolaires ou ménagères
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où ce comportement peut être physiquement dangereux (conduite d'un véhicule, fonctionnement de machine...)

-Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (arrestations pour comportement anormal, violence, agressions...)

-Utilisation de substance malgré l'existence de problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance.

La dernière version du DSM (DSM-V) combine en un seul diagnostic de « trouble d'utilisation de substance » l'abus et la dépendance du DSM-IV [8]. Pour chaque substance, des critères d'intoxication, de sevrage et de troubles induits sont décrits.

L'abus est également appelé usage nocif selon la CIM10 (Classification Internationale des Maladies) [9]

- **Dépendance et addiction**

Comme pour les termes précédents, plusieurs définitions de la dépendance coexistent. Le CSP définit la pharmacodépendance comme « l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente » [6].

En 1969, l'Organisation Mondiale de la Santé définissait la pharmacodépendance comme « un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre les organismes vivants et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation » [10] ;

Cette définition fait appel à plusieurs termes :

- **La tolérance**

Ce terme désigne la nécessité de prendre des quantités croissantes de la substance pour en obtenir les effets initiaux. Ce mécanisme d'adaptation de l'organisme à la substance résulte en une diminution de l'effet et de la toxicité de la substance lors d'administrations répétées.

### **- Le syndrome de sevrage (ou syndrome d'abstinence)**

Il se traduit par des manifestations physiologiques et psychologiques qui suivent l'interruption ou la réduction de la prise habituelle de substance. La nature, la sévérité et la durée du sevrage varient selon le type de substances utilisées, les doses consommées, la fréquence et la durée de la consommation ainsi qu'en fonction des facteurs biologiques et socioculturels propres à l'individu.

### **- La dépendance psychique**

Elle correspond à l'apparition de symptômes psychologiques lors de l'arrêt ou la réduction brutale de la consommation. Ces symptômes sont caractérisés par une préoccupation émotionnelle et cognitive liée aux effets du psychotrope et par un désir obsédant et persistant de reprendre à nouveau la substance. La dépendance psychique peut perdurer longtemps après l'arrêt du produit et peut être à l'origine de rechute même après plusieurs années d'abstinence.

L'OMS définit ce phénomène par « un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise » [10].

### **- La dépendance physique**

Elle résulte de l'usage répété et excessif d'une substance psychoactive. L'organisme s'est adapté physiologiquement à la présence continue d'un psychotrope, à une certaine concentration. La dépendance physique disparaît après quelques jours d'abstinence.

L'OMS la définit comme « un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intense lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique [10].

Lorsque la concentration du toxique diminue au-dessous d'un certain seuil, il se produit un dysfonctionnement du système nerveux qui se traduit par un syndrome de sevrage.

Les critères de dépendance selon le DSM IV et la CIM 10 sont décrits dans l'annexe 1.

Le terme « addiction » définit quant à lui plutôt l'aspect comportemental de la dépendance.

## II. Pharmacologie de la dépendance

- **Circuit de la récompense**

Les mécanismes neurobiologiques impliqués dans le développement de la dépendance font intervenir principalement un neurotransmetteur, la dopamine et un ensemble neuronal particulier, le circuit de la récompense.

Le circuit de la récompense est un ensemble de structures neuronales fournissant la motivation nécessaire pour assurer les fonctions indispensables à la survie (recherche de nourriture, plaisir sexuel et reproduction, évitement des dangers...). Ce système a pour fonction d'évaluer la valeur hédonique des stimuli rencontrés et de prédire la récompense qui devrait leur faire suite. Il permet notamment d'associer les sensations de satisfaction et de plaisir à un comportement. Le circuit de la récompense prend naissance au niveau des corps cellulaires de neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (ATV, située dans le mésencéphale). Ces neurones projettent dans une structure du système limbique : le noyau accumbens. Ce circuit est connecté à l'amygdale, dont le rôle est d'évaluer le caractère plaisant ou non d'une expérience, et à l'hippocampe qui intervient dans l'enregistrement des souvenirs qui y sont associés, ainsi qu'au cortex préfrontal impliqué dans la prise de décision [11, 12].

L'hypothalamus reçoit les informations préalablement traitées par les structures limbiques et corticales qui sont interconnectées entre elles.

La prise de substances psychoactives active le circuit de la récompense par stimulation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens [13].

Lors de la prise de substances addictogènes, les neurones dopaminergiques deviennent plus réactifs à l'anticipation de l'arrivée d'une récompense (cognitivement associée à une expérience, un environnement) qu'à la récompense elle-même, ce phénomène étant fortement impliqué dans la dépendance psychique.

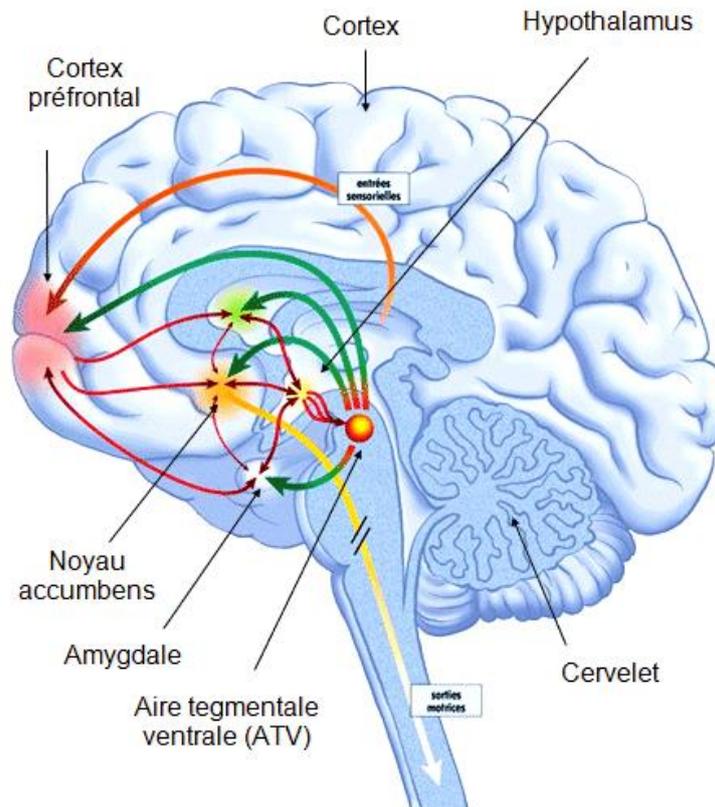


Figure 1 : Le circuit de la récompense

- **Renforcement positif et négatif**

Ces substances vont donc activer « artificiellement » le système de la récompense. L'effet initial et le pouvoir addictif des drogues reposent en grande partie sur la rapidité et l'intensité de cette augmentation du taux de dopamine. L'activation du circuit de la récompense ainsi déclenché induit un effet dit de renforcement positif : l'acte répété de la prise de drogue vise à retrouver l'effet de bien-être procuré par la substance [11].

Dans certains cas, la dépendance est tellement importante que le consommateur ne cherche même plus à retrouver l'effet de bien-être procuré initialement par la substance, mais à se rapprocher de son état normal, devenu inaccessible. La capacité de l'individu à trouver de la satisfaction dans des sources de récompense « naturelles » a disparu ainsi que sa motivation à les rechercher. Seule l'utilisation de la substance est capable d'atténuer temporairement le mal-être ressenti [11].

- **Physiopathologie et neurobiologie**

Les psychotropes usurpent l'action de molécules produites naturellement par le cerveau. Leur présence dans l'organisme en perturbe donc l'équilibre interne. Lorsque la consommation de substances psychotropes devient répétitive, le cerveau s'adapte pour tenter de recréer son équilibre. Au niveau neuronal, ces adaptations se traduisent par la diminution du nombre de récepteurs à la surface des neurones (down-régulation), la modification de la sensibilité de ces récepteurs et la diminution des quantités de neurotransmetteurs libérés. Au niveau cellulaire, des études sur modèles animaux ont mis en évidence deux mécanismes moléculaires d'adaptation :

- A court terme : sur activation, dans le circuit de la récompense, d'une protéine appelée CREB (cAMP Reponse Element Binding). Elle agit en stimulant l'expression de certains gènes, dont un en particulier provoque une inhibition des neurones à dopamine. Elle désactive donc partiellement le système de récompense.

- A plus long terme : surexpression de la protéine delta FosB. Cette protéine est très stable, elle reste active des semaines, voire des mois après une prise chronique de psychotropes. Son action engendre l'activation de gènes qui vont entraîner des modifications structurales des neurones, elles-mêmes responsables de modifications comportementales.

- **Facteurs favorisants**

Il existe de nombreux facteurs pouvant expliquer qu'un sujet abusera ou développera une dépendance vis-à-vis d'une certaine substance. Ces facteurs sont détaillés dans le chapitre suivant selon un abord « féminin » du phénomène.

### III. Substances psychoactives à potentiel d'abus et de dépendance

De nombreuses substances psychoactives peuvent être utilisées à des fins récréatives et engendrer une pharmacodépendance. Elles peuvent être classées selon leurs effets, leur capacité à entraîner une dépendance, leur dangerosité, leur voie d'administration, leur caractère illicite ou médicamenteux. Nous présentons ici une classification des substances psychoactives selon leurs effets sur le système nerveux central (SNC).

#### Les dépresseurs du SNC (ou psycholeptiques) :

- Opiacés naturel et synthétiques\* : héroïne, opium, analgésiques opiacés, médicaments de substitution aux opiacés
- Sédatifs et hypnotiques : Benzodiazépines et apparentés, barbituriques, carbamates, anti-H1
- Anesthésiques généraux (propofol, midazolam)
- Alcool
- GHB (Gaba Hydroxy Butyrate)

#### Les stimulants du SNC (ou psychoanaleptiques) :

- Cocaïne : produit naturel extrait des feuilles d'*Erythroxylon coca*, se présentant sous la forme de sel (chlorhydrate), sniffée voire injectée ou sous forme base (crack ou free base), fumée
- Amphétamines et apparentés : appartiennent à la famille des phénéthylamines et peuvent avoir selon leur structure chimique des propriétés stimulantes (comme le méthylphénidate), entactogènes (comme la MDMA méthylènedioxy-méthylamphétamine ou ecstasy) ou hallucinogènes
- Décongestionnants nasaux (alpha-stimulants)
- Certains antidépresseurs (tianeptine)
- Nicotine, caféine

---

\*La pharmacologie des opiacés est détaillée dans le paragraphe suivant

-Cathinones de synthèse : dérivés de la cathinone, un des principes psychoactifs du khat(*Cathaedulis Forsk*)

### Les hallucinogènes (psychodysléptiques) :

-Cannabis et dérivés : se présentent sous la forme résine, herbe ou huile ;la molécule psychoactive est principalement le tétrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC)

-LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique ; hallucinogène semi-synthétique dérivé de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*)

-Champignon hallucinogènes : contiennent de la psilocybine et de psilocine

-Mescaline (Peyolt)

-Anesthésiques généraux dissociatifs (kétamine)

-Anticholinergiques (Datura, trihexyphénidyle...)

-Autres : solvants (éther, colles), poppers

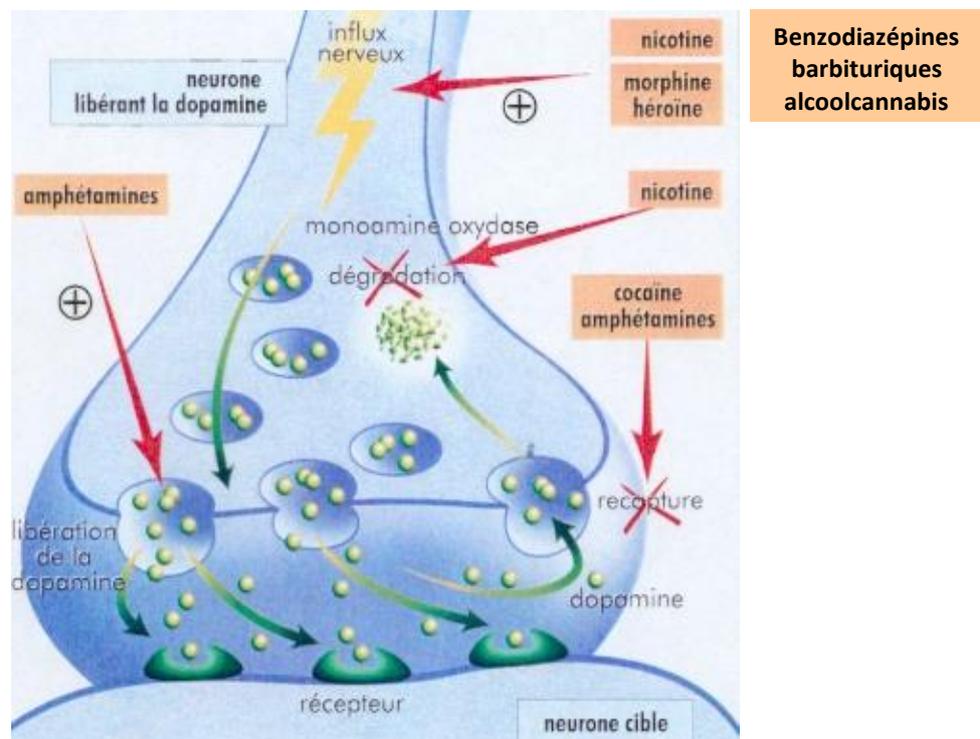


Figure 2 : Mécanismes synaptiques dopaminergiques entrainés par la prise de substances psychoactives

Toutes les substances susceptibles d'entraîner une dépendance chez l'homme augmente la libération de dopamine dans le noyau accumbens [13]. Bien que les taux de dopamine libérée varient en fonction du type de substance, toutes stimulent le circuit de la récompense. Selon le produit, cette augmentation de dopamine passe par un effet sur sa recapture, sur l'activité électrique du neurone ou sur sa dégradation présynaptique.

#### **IV. Pharmacologie des opiacés et mécanismes de la pharmacodépendance**

L'usage de substances opiacées remonte à l'antiquité. C'est à cette époque que les effets analgésiques et psychoactifs de l'opium (obtenus par incision de la capsule du pavot, *papaver somniferum*) sont découverts. L'opium majoritairement cultivé en Asie du Sud-Est sera utilisé pour ses propriétés analgésiques mais parallèlement l'abus et la dépendance vont s'intensifier. Grâce au développement des échanges commerciaux avec cette région du monde, la morphine est pour la première fois isolée au début du 19<sup>e</sup> siècle, viendront ensuite la codéine et l'héroïne à la fin du siècle. L'usage analgésique de ces substances prendra son essor grâce à la mise au point de seringues hypodermiques. En Europe, au 19<sup>e</sup> et au 20<sup>e</sup>, l'on découvre aussi les propriétés récréatives des opiacés ; se multiplient alors les cas de pharmacodépendance à l'opium et à la morphine. L'héroïne, produit semi-synthétique obtenu par acétylation de la morphine, deviendra à partir de la deuxième moitié du 20<sup>e</sup> siècle, l'opiacé illicite le plus consommé mondialement et celui faisant le plus de dégâts. Elle peut être injectée après solubilisation, sniffée ou fumée. A l'heure actuelle, s'observe un phénomène grandissant de pharmacodépendance aux analgésiques opiacés, surtout en Amérique du Nord [14].

En 1975, l'existence de substances opiacées endogènes est mise en évidence dans l'organisme humain [15].

Les opioïdes endogènes regroupent les enképhalines (Leu-enképhalines et Met-enképhaline), les endorphines, les dynorphines, les endomorphines et la nociceptine. Ils

interviennent dans les mécanismes de récompense et de satisfaction, participent à l'équilibre homéostasique et modulent les réponses aux messages nociceptifs. Leurs propriétés analgésiques découlent de l'interaction avec divers neurotransmetteurs et neurorégulateurs (sérotonine, substance P, GABA et noradrénaline).

Les opioïdes endogènes, comme les opiacés (opioïdes exogènes) se fixent sur des récepteurs opioïdes également différenciés selon trois sous-types :  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) et  $\kappa$  (kappa).

Les récepteurs  $\mu$  sont retrouvés préférentiellement dans le cortex, le thalamus, l'hippocampe, la moelle épinière, et dans les noyaux responsables du contrôle de la respiration. Les récepteurs  $\delta$  sont distribués dans le cortex et le système limbique et les récepteurs  $\kappa$  dans le thalamus, l'hypothalamus et la moelle épinière.

La localisation à la fois centrale et périphérique des récepteurs opioïdes rend compte des grandes propriétés des opiacés : la réponse à la douleur, au stress et le contrôle limbique des émotions. Ces récepteurs sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de la récompense tels que l'ATV, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal. Cela explique leur rôle considérable dans le contrôle physiologique du circuit de la récompense.

$\mu$ (mu)	$\delta$ (delta)	$\kappa$ (kappa)
Analgésie centrale, euphorie, motricité gastro-intestinale réduite, myosis, sédation, dépression respiratoire, dépendance physique, hypothermie, bradycardie, diminution de la diurèse	Analgésie, dépression respiratoire	Sédation, dysphorie, analgésie périphérique, dépression respiratoire, ralentissement du transit, diminution de la diurèse

Tableau 1 : Propriétés pharmacologiques des opioïdes en fonction du sous-type de récepteur

Les opioïdes exogènes comme l'héroïne miment l'action des endorphines sur les récepteurs  $\mu$  situés dans l'ATV. A ce niveau, ils lèvent l'inhibition GABAergique dans l'ATV, ce qui a pour effet d'augmenter la libération de dopamine dans le noyau accumbens et de provoquer des sensations d'euphorie et de plaisir.

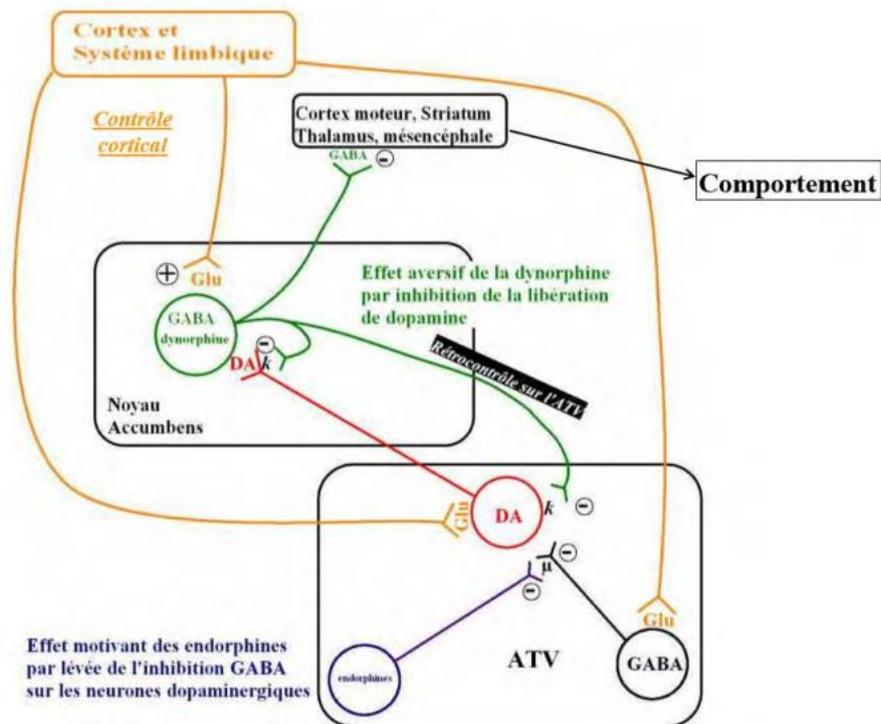


Figure 4 : Mécanisme pharmacologique des opioïdes et effet sur la neurotransmission au niveau du circuit de la récompense

DA : dopamine ; Glu : glutamate ; ATV : Aire Tegmentale Ventrale

On distingue les ligands opiacés par leur action sur les récepteurs opioïdes :

- Les agonistes purs se lient au récepteur pour le stimuler et produisent une action pharmacodynamique alors que les antagonistes purs se fixent au récepteur sans le stimuler et bloquent la fixation des agonistes ;
- Les agonistes antagonistes se comportent comme agonistes sur un récepteur qu'ils stimulent et comme antagonistes sur un autre récepteur de la même famille pharmacologique qu'ils inhibent ;
- Les agonistes partiels sont des agonistes à activité intrinsèque inférieure à 1 par rapport à l'agoniste plein du même récepteur. Ils se comportent donc comme des antagonistes lors d'administration conjointe d'opiacés et comme des agonistes lorsqu'ils sont pris seuls.

Chaque ligand possède une certaine affinité pour un récepteur et une activité intrinsèque propre. La puissance d'action d'un opiacé est conditionnée par son affinité, propriété qui influence aussi sa demi-vie d'élimination.

Par exemple, l'héroïne est un puissant agoniste pur des récepteurs  $\mu$  principalement.

Les récepteurs opioïdes sont tous couplés à une protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire.

Lors d'une exposition aiguë, l'agoniste opiacé se lie sur ses récepteurs, ce qui va entraîner une dissociation des sous unités de la protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire. Cette dissociation induit une inhibition de l'activité de l'adénylyl cyclase, (donc une diminution de l'AMPC), conduisant à une diminution de l'activité d'une protéine kinase, la PKA et à une déphosphorylation des canaux sodiques. De cette PKA dépendent de nombreux processus intracellulaires (cascade de phosphorylation) comme la phosphorylation du facteur de transcription CREB (d'où une action au niveau génomique qui expliquerait en partie les phénomènes de dépendance et de conditionnement environnemental).

L'exposition chronique aux agonistes opiacés induit de nombreuses modifications adaptatives au sein de la cellule (neuro adaptation), principalement au niveau des récepteurs opioïdes. On observe une augmentation du calcium intracellulaire qui semble liée à une modification de la capacité du récepteur à s'associer aux protéines G. On observe également une augmentation de la concentration en protéines G et en AMPC par rétrocontrôle positif. L'augmentation du calcium intracellulaire peut également être le résultat de l'internalisation des récepteurs ou de la réduction de leur synthèse. Ces mécanismes neurobiologiques sont responsables du phénomène de tolérance.

Enfin, l'augmentation de la capacité cellulaire de synthèse de l'AMPC entraînée par la prise chronique d'opiacés, induit une hypersensibilité réactionnelle (par activation massive des canaux sodiques par phosphorylation) qui serait impliquée dans le syndrome de sevrage aux opiacés. Les neurones à enképhalines régulent l'activité des neurones à noradrénaline par les molécules qu'ils sécrètent. La production de noradrénaline est diminuée par la prise aiguë d'opiacés car l'abondance d'opiacés inhibe leur production. Quand l'apport d'opiacés cesse, les neurones à enképhaline ne reprennent pas immédiatement leur activité, induisant un afflux de noradrénaline et les manifestations d'hyperactivité du système sympathique du syndrome de sevrage.

Situation des récepteurs	Effet pharmacologique
Centres respiratoires	Dépression respiratoire, bronchoconstriction (à l'origine des surdoses mortelles)
Centres de la toux (bulbe rachidien)	Dépression : inhibition du réflexe de la toux
Système cardio-vasculaire	Vasodilatation périphérique avec hypotension artérielle, bradycardie sinusale
Fibres musculaires lisses	Spasmes multiples, rigidité musculaire
Thalamus, tronc cérébral, corne dorsale de la moelle épinière	Analgésie, altération du seuil d'équilibre de la régulation thermique, myosis, sédation, altération de la vigilance, euphorie, troubles de l'humeur
Hippocampe	Diminution du seuil épiléptogène
Trigger zone et appareil vestibulaire	Nausées et vomissements
Peau	Prurit
Vessie	Rétention urinaire (effet antidiurétique par augmentation de l'ADH, diminution de la tonicité du détrusor, augmentation du tonus du sphincter vésical, inhibition du réflexe d'évacuation urinaire)
Estomac	Diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique, de la motilité gastrique, augmentation du tonus de repos
Intestin	Diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques, intestinales, augmentation du tonus de repos
Colon	Constipation
Vésicule biliaire	Hausse de la pression vésiculaire, contraction du sphincter d'Oddi

Tableau 2 : Propriétés pharmacologiques des opioïdes selon la location de leurs récepteurs

La dépendance est principalement expliquée par la stimulation des récepteurs  $\mu$  des interneurons inhibiteurs GABAergiques de l'ATV. En effet, les souris mutante  $\mu^{-/-}$  ne développent pas de dépendance à la morphine et ne présentent ni analgésie ni syndrome de sevrage [16].

## Chapitre 2

### Femmes et addictions : spécificités de genre

#### I. Histoire, sociologie et prévalence

L'abus de substances psychoactives a longtemps été considéré comme un phénomène essentiellement masculin, cependant, depuis une quinzaine d'années, la littérature a vu fleurir plusieurs articles abordant la notion de genre dans le domaine de l'addictologie.

Il est difficile de connaître l'histoire exacte de la consommation de substances psychoactives spécifiquement chez les femmes. Il semblerait que son évolution soit parallèle à celle des hommes, mais que ces dernières aient souffert plus que les hommes d'une stigmatisation voire d'un rejet social très important.

Au Moyen-Age, les femmes s'adonnant à l'usage de substances psychoactives, principalement hallucinogènes, furent accusées de satanisme et périrent sur les bûchers de l'Inquisition.

Aussi, contrairement aux hommes, les femmes consommatrices ont été d'avantages décrites (par les hommes) selon certains stéréotypes précis, comme les « Morphinées » à la fin du 19<sup>e</sup> siècle\* [17]. A cette époque, aux Etats-Unis comme en France, les femmes dépendantes étaient plus nombreuses que les hommes.

Au milieu du 20<sup>e</sup> siècle, la commercialisation de médicaments psychotropes sédatifs comme les barbituriques se sont adressés à une clientèle en majorité féminine.

---

\* « Toute la phalange de Cythère et de Lesbos, femmes du monde, artistes, filles de joie de toutes classes, toutes les névrosées, toutes les déséquilibrées, tout cela sacrifie sur l'autel de la déesse Morphine. Le nombre en est incalculable, elles sont légion ! » Paul Rodet, *Morphinisme et Morphinomanie*, Paris, 1897

Jusqu'à la fin du 20<sup>e</sup> siècle, le problème de consommations de substances psychoactives par les femmes était envisagé selon trois stéréotypes : les injectrices, les prostituées et les mères.

Si les femmes consommatrices de drogues ont donc été, et sont encore, perçues comme plus déviantes et immorales que les hommes c'est en partie en raison de leur fonction de reproduction, posant un problème pour la perpétuation de l'espèce. Les mères usagères de drogues ont été considérées comme des destructrices de la morale, de la famille, de la société, leur drogue étant forcément plus forte que leur instinct maternel.

Le statut des femmes enceintes consommatrices n'est cependant pas le même selon les pays, notamment d'un point de vue légal. En 2000 aux Etats-Unis, 30 états disposaient d'une loi sur « l'homicide fœtal » et plus de 18 avaient des lois de protection de l'enfance qui sanctionnaient pénalement l'usage de substances psychoactives en période de maternité [18].

Laurence Simmat-Durant situe donc la mère toxicomane au carrefour de quatre séries de normes : les normes pénales (l'usage de nombreuses substances est illicite), les normes sociales (elles ne correspondent pas à l'image établie de la « bonne mère »), les normes médicales (risques infectieux, mauvais suivi des grossesses) et les normes de genre (la prise de risque associée à l'usage de drogue est considérée comme masculin, viril) [19].

Aujourd'hui, les femmes semblent être moins nombreuses que les hommes à faire usage de substances illicites, cependant, l'harmonisation en cours des rôles sociaux, la marche vers l'égalité des sexes et l'émancipation de la femme se traduit par une augmentation du phénomène dans la population féminine.

Au vu des chiffres récents, au sein des jeunes populations, la consommation de substances psychoactives (licites et illicites) des filles aurait tendance à s'aligner sur celle des garçons [20]. Ceci laisse prévoir pour les années futures une tendance à la hausse concernant la consommation féminine et une prévalence des pathologies addictives de plus en plus importante.

Excepté pour le tabac et l'alcool, peu d'études françaises fournissent des données épidémiologiques précises sur la consommation féminine de substances psychoactives en population générale et chez les femmes souffrant de pharmacodépendance plus spécifiquement.

Le « baromètre santé » prodigue certaines informations sur l'étendue du phénomène. Il s'agit d'une enquête téléphonique réalisée en population générale (échantillon aléatoire) et coordonnée par l'Institut National Pour l'Education à la Santé (INPES) [1, 21].

Les données épidémiologiques concernant la consommation féminine sont présentées dans les tableaux 1 et 2.

	<b>Ensemble</b> n = 21818	<b>18-25 ans</b> n = 2 899	<b>26-34 ans</b> n = 3 872	<b>35-44 ans</b> n = 5 368	<b>45-54 ans</b> n = 4 637	<b>55-64 ans</b> n = 5 042	<b>Hommes</b> n = 9 866	<b>Femmes</b> n = 11 952
Poppers	0,8	2,9	1,0	0,3	0,4	0,1	1,1	0,5
Cocaïne	0,9	2,5	1,8	0,6	0,2	0,0	1,4	0,4
Champ. hall.	0,2	0,9	0,3	0,1	0,1	0,0	0,4	0,1
Ecstasy/MDMA	0,3	1,1	0,6	0,2	0,0	0,0	0,5	0,2
Colles et solvants	0,4	1,3	0,5	0,2	0,1	0,1	0,6	0,2
LSD	0,2	0,6	0,2	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1
Amphétamines	0,2	0,7	0,3	0,1	0,0	0,2	0,3	0,1
Héroïne	0,2	0,6	0,5	0,1	0,1	0,0	0,4	0,1

Source : Baromètre santé 2010, INPES

Tableau 1 : Usage au cours de l'année de drogues illicites autres que le cannabis suivant l'âge des personnes interrogées parmi les 18-64 ans (en %) [1]

	<b>Alcool Quotidien</b> %	<b>Ivresse dans l'année</b> %	<b>Cannabis dans l'année</b> %
<b>18 - 24 ans</b>	<b>0,7</b>	<b>21,2</b>	<b>15,2</b>
<b>25 - 34 ans</b>	<b>1,0</b>	<b>11,4</b>	<b>6,5</b>
<b>35 - 44 ans</b>	<b>3,4</b>	<b>6,9</b>	<b>3,2</b>

Source : Baromètre Santé 2005, INPES, Beck & al, 2009.

Tableau 2 : Consommation d'alcool et de cannabis chez les femmes en âge de procréer (18-44 ans) [21]

Les données de consommation pendant la grossesse en France sont également rares, la plus part des enquêtes déclaratives souffrant de biais de sous-déclaration. Les données sont souvent extrapolées à partir de celles en population générale chez les femmes en âge de procréer [22]. Selon les études internationales, on estime que 90% des femmes consommatrices seraient en âge de procréer [2, 23]. Certaines études ont par ailleurs tenté d'estimer la prévalence de consommation de substances psychoactives pendant la grossesse par analyse du méconium à la naissance [24] ou par étude de prélèvements urinaires.

En 2011, le nombre d'usagers problématiques de drogues a été estimé au niveau national par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) entre 222 000 et 340 000 [25]. Selon l'OFDT toujours, les femmes représentaient en 2008 un peu moins d'un cinquième des files actives des structures spécialisées dans la prise en charge des pharmacodépendances. [26, 27]. Mais leur proportion serait en réalité plus importante, soit environ un tiers. Une très grande majorité serait également en âge de procréer.

Par contre, au niveau des comportements associés, selon les données pénales, en 2001 les femmes représentaient seulement 7% des interpellations pour infraction à la législation sur les stupéfiants [28].

La prévalence des consommations dépend du type de substance. Une différence bien établie réside dans le fait que les femmes sont plus susceptibles que les hommes d'abuser de médicaments psychotropes, particulièrement des anxiolytiques et des hypnotiques [29].

Selon la littérature, les femmes consommatrices diffèrent des hommes quant aux facteurs étiologiques d'abus de substance, à l'évolution de l'addiction et à l'accès aux soins et aux traitements.

## II. Facteurs de risques d'abus et de pharmacodépendance : aspects féminins

Les facteurs intervenant dans le développement d'une pharmacodépendance sont multiples et complexes. Selon Goodman, ils sont à la fois liés au produit lui-même, aux caractéristiques qui définissent l'individu et à son environnement [30]. Nous évoquons ici la spécificité du genre féminin quant à ces facteurs.

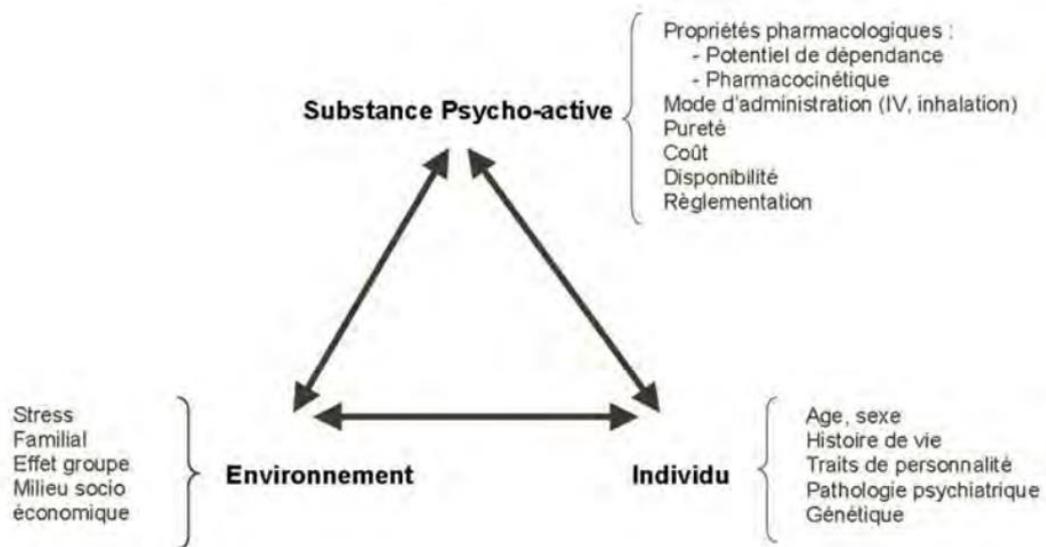


Figure 1 : Pharmacodépendance : interaction substance /individu/environnement [30]

### • Facteurs liés au produit

- La nature chimique et le potentiel de dépendance propre à chaque substance (pouvant être évalué par expérimentation animale)
- Les propriétés pharmacocinétiques : une demi-vie courte et une rapidité d'apparition de l'effet, entraînent des consommations répétées et un risque plus important de développer une dépendance
- La dose consommée et la pureté du produit
- L'affinité avec le récepteur cible qui influence l'intensité de l'effet

- La voie d'administration : une prise par voie IV, nasale ou inhalée supprime l'effet de premier passage hépatique, l'accès de la substance jusqu'aux récepteurs centraux est plus rapide (effet flash)
- La disponibilité
- Le coût
- Le cadre légal

Lorsque le facteur produit est important (par exemple, le tabac induit une dépendance rapide) les paramètres sociaux ou personnels passent au second plan. Ce risque toxicomanogène peut également être apprécié de façon très parlante par le rapport consommateurs dépendants/consommateurs non dépendants.

- **Facteurs liés à l'individu et sa vulnérabilité**

Les études s'accordent sur le fait que l'appartenance au sexe féminin représente en soi un facteur de vulnérabilité au développement de la dépendance.

Certains travaux montrent que les femmes sont plus susceptibles de devenir héroïnomanes dans le mois suivant la première exposition [31]. De plus, les femmes augmentent leur consommation d'héroïne plus rapidement et ont tendance à développer une dépendance plus rapidement que les hommes [32].

Des chercheurs ont tenté d'identifier les facteurs génétiques qui pourraient expliquer ce phénomène. Ces travaux proposent d'envisager l'organisation des systèmes neuronaux comme facteurs différenciant hommes et femmes vis-à-vis des effets des substances addictives.

- **Facteurs génétiques**

Les principales différences génétiques et neurobiologiques entre hommes et femmes qui ont été identifiées sont d'ordre hormonal. Il a été démontré que les œstrogènes et la progestérone pouvaient agir (directement ou indirectement) sur le circuit de la récompense y compris lors des phases les plus précoces du développement structurel et fonctionnel [33].

Les études chez l'animal montrent que l'administration d'œstrogènes augmente la prise de drogue, facilite l'acquisition des comportements permettant d'obtenir le produit et accélère l'escalade de doses. [34]. D'autres études animales démontrent que les taux d'œstrogène et de progestérone influencent les effets de la cocaïne sur le système de récompense. Cela passerait par une altération des taux de dopamine et de sérotonine particulièrement au niveau du VTA. Après ovariectomie, une supplémentation en progestérone aurait des effets plutôt inhibiteurs sur le système de récompense alors que la supplémentation en œstrogènes agirait plutôt en le stimulant. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres substances psychostimulantes [35].

Des données humaines confirment ces données animales. Les femmes ressentent davantage les effets euphorisants et addictifs de la cocaïne et des amphétamines au début de la phase folliculaire du cycle menstruel lorsque la sécrétion d'œstrogène est importante [35].

Des différences d'ordres pharmacocinétiques existent également. En effet le métabolisme de base est plus faible chez les femmes que chez les hommes, tout comme la clairance rénale, la taille, et le rapport eau/grasses. Les taux de protéines plasmatique circulantes sont en général plus faibles et le volume de distribution plus petit. Ces particularités pharmacocinétiques pourraient expliquer le fait que les femmes sont plus souvent surdosées et soient finalement plus exposées aux substances que les hommes (pour des doses consommées identiques) [37]. Il a également été démontré que durant la phase folliculaire les taux plasmatiques de cocaïne étaient plus élevés qu'au cours de la phase lutéale pour une dose identique [36].

Ceci engendrerait des effets psychoactifs plus importants et donc un développement de la dépendance plus rapide.

Plusieurs revues de la littérature publiées récemment recensent toutes les études animales et humaines qui ont été réalisées afin de comprendre les spécificités de genre d'ordre neurobiologiques [35, 38].

#### - **Co-morbidités psychiatriques**

Selon la littérature, les femmes consommatrices de substances psychoactives et pharmacodépendantes présentent plus souvent que leurs homologues masculins des troubles psychiatriques. L'existence de ces troubles semble être plus souvent à l'origine de la

pathologie addictive alors que chez les hommes, il semble que les troubles psychiatriques en soient plus souvent la conséquence.

Les pathologies les plus décrites sont les troubles anxieux et les troubles dépressifs [46].

La prévalence de stress post-traumatique est également élevée, un nombre considérable de femmes entrant en traitement pour une dépendance aux substances psychoactives répondent aux critères du trouble de stress post-traumatique (PTSD) [39].

Enfin, la grossesse et le post-partum sont des périodes de plus grande sensibilité aux troubles psychiatriques qui peuvent compliquer la pathologie addictive [40].

#### - **Histoire personnelle**

Les femmes consommatrices et dépendantes présentent des histoires de vie plus marquées que les hommes (et que les femmes en général) par les violences physiques, psychologiques et sexuelles dans l'enfance et l'adolescence. Celles-ci deviennent dépendantes plus jeunes aux substances [41].

Dans le cadre de certaines études, jusqu'à 70 % des femmes en traitement ont signalé avoir été victimes d'abus avant l'âge de 11 ans. Par exemple, une étude portant sur l'usage de drogues chez les femmes tombées enceintes avant l'âge de 18 ans a révélé que 32 % d'entre elles avaient déjà été victimes de viol ou d'inceste. Celles-ci consommaient d'ailleurs davantage que les autres [42].

### • **Facteurs liés à l'environnement et facteurs sociaux**

#### - **Facteurs socio-économiques**

Certaines situations se retrouvent plus fréquemment chez les sujets usagers de drogues : principalement, la précarité, le chômage et le faible niveau d'étude. Ces situations touchent les femmes comme les hommes.

Les différences de prévalence et de comportement de consommation existant entre hommes et femmes peuvent s'atténuer avec l'augmentation du niveau socioculturel : plus le niveau socioculturel des femmes est élevé, plus les prévalences de consommation s'alignent

sur celles des hommes (phénomène s'observant particulièrement avec l'usage régulier d'alcool et de cannabis) [43, 44].

#### - **Facteurs liés à l'entourage**

Les femmes consommatrices et/ou dépendantes aux substances psychoactives se trouvent souvent sous une influence excessive exercée par les hommes ou par des proches (sur fond de violences conjugales ou intrafamiliales, actuelles ou passées) [45].

Dans une étude menée par l'OFDT au sein de CAARUD en 2012, les femmes étaient plus nombreuses que les hommes à partager le matériel d'injection parmi les usagers des CAARUD ayant pratiqué l'injection au cours des 30 derniers jours [50].

Une grande partie des femmes consommatrices ont un partenaire consommateur ou dépendant, estimée à plus de 50% selon Fischer et al [47]. Des études montrent que la réussite de la prise en charge addictologique de la femme est nettement meilleure si son partenaire est également engagé dans une démarche de soin [47].

Les femmes ont vécu plus fréquemment que les hommes un rejet familial lors de la découverte de leur usage et souffrent d'un plus grand isolement affectif. Cet isolement aggrave leur situation de précarité et accroît leur dépendance économique et affective au conjoint et aux institutions jusqu'à favoriser le recours à la prostitution. Leur trajectoire d'usage se caractérise par un lien plus marqué entre vie affective et usage [48].

Une étude Américaine portant sur près de 2000 paires de jumelles mettait en évidence une influence de l'environnement familial dans l'usage expérimental de substances psychoactives mais seul l'environnement individuel était identifié comme facteurs ayant pu favoriser le développement de mésusages ultérieurs [49].

Pour conclure, les conséquences de l'usage chez les femmes sont plus fréquentes et plus graves que chez les hommes (sur les plans de la santé physique, mentale, sur l'emploi, les relations sociales...). Une conséquence majeure qui ne concerne que les femmes, est, lorsqu'elles sont enceintes l'impact potentiel de leurs consommations sur l'enfant à naître [51].

## Chapitre 3

# Effet des substances psychoactives sur la fertilité, sur le fœtus et sur son développement à long terme

### I. Effet de la prise de substances sur la fonction de reproduction féminine

La consommation et l'abus de certaines substances psychoactives peut entraîner des désordres du cycle menstruel et une dysfonction sexuelle féminine [52].

Cela passe tout d'abord par le mode de vie associé. En effet, le mauvais état nutritionnel engendré par les consommations peut être responsable d'une perte de poids importante et ainsi causer une aménorrhée, voire une anovulation donc une infertilité. Les opiacés ont par ailleurs un effet propre sur la fonction de reproduction. En agissant sur la fonction hypophysaire, leur prise chronique peut entraîner un hypogonadisme [53]. Physiologiquement, les opioïdes endogènes modulent la libération de GHRH par fixation sur des récepteurs au niveau thalamique. En cas de consommation chronique d'opiacés, la libération de GHRH diminue, entraînant une diminution de sécrétion hypophysaire de LH et de FSH et, finalement une baisse d'œstradiol circulant. L'hypogonadisme observé peut être aussi en lien avec une hyperprolactinémie induite par la prise d'opioïdes [54]. Ainsi la prise chronique d'opioïdes peut provoquer des irrégularités menstruelles, une aménorrhée, une diminution de la libido et une infertilité [53].

Dès la deuxième moitié du 19e siècle, les effets néfastes de la prise d'opiacés sur la fonction de reproduction féminine étaient observés en extrême orient où de nombreuses femmes fumaient de l'opium\* [55].

---

\*"Opium has kept, and does now keep down the population : the women have fewer children than those of other countries" Bruce CA, 1938 [55]

La prise de cannabis, de cocaïne, d'alcool et tabac ont également un impact négatif sur la fertilité féminine [56].

L'aménorrhée résultant de consommation chronique de substances psychoactives n'est pas toujours liée à une absence d'ovulation. Ainsi, certaines femmes peuvent se croire infertiles et ne pas utiliser de moyens contraceptifs avec, pour conséquences majeures, des grossesses surprises et non désirées. De la même façon, une femme peut être surprise par l'augmentation de sa fertilité au moment où elle diminue ou cesse sa consommation de substances, ou bien lorsqu'elle s'engage dans un traitement de substitution.

## **II. Effet de la prise de substances sur le développement du fœtus**

Aux Etats-Unis, à partir de la fin du 19e siècle, le terme « d'addiction congénitale » apparaît avec la mise en évidence des effets néfastes sur le développement des enfants de parents consommateurs d'opiacés. C'est à cette époque qu'est décrit pour la première fois le syndrome de sevrage néonatal [57].

Une grossesse présentée par une patiente pharmacodépendante doit à priori être considérée comme une grossesse à risque.

Outre l'effet propre de la substance elle-même, l'impact de la consommation de substances psychoactives au cours de la grossesse sur le développement du fœtus est très fortement influencé par trois éléments :

- l'état de santé dans lequel se trouve la future mère : état nutritionnel, infectieux (lié aux pratiques d'injection), psychiatrique [58]
- les conditions environnementales et socio-économiques dans lesquelles se déroule la grossesse : précarité, violences conjugales (associé à un taux plus élevé de fausses couches, de naissances prématurées et de mort fœtales [59])

- la précocité du diagnostic de grossesse et du suivi de grossesse, l'existence d'un suivi prénatal [60, 61]

La grossesse peut être découverte tardivement d'autant que les premiers symptômes ressentis peuvent être confondus avec ceux du syndrome de manque.

Aussi en raison de la honte, de la culpabilité ressentie et de la peur de placement de l'enfant à naître, les femmes pharmacodépendantes peuvent faire suivre tardivement voire ne pas faire suivre leur grossesse. Dans une étude Américaine, 16,9% des femmes dépendantes avaient amorcé des soins prénataux au troisième trimestre ou n'en avaient pas reçus du tout [62]. Ce taux important était également retrouvé dans une étude française chez des patientes sous MSO [63].

Ces trois éléments peuvent, s'ils ne sont pas contrôlés, biaiser les études cherchant à mettre en évidence une relation entre une exposition intra-utérine spécifique du fœtus à la drogue et ses conséquences sur le développement à court ou long terme du nouveau-né [64]

De par leur caractère lipophile, toutes les substances psychoactives consommées par les femmes enceintes passent aisément la barrière foeto-placentaire et diffusent dans le lait en relative faible quantité [2].

Les effets de la prise de substances pendant la grossesse sur le fœtus et le nouveau-né dépendent principalement du type de substance, de sa dose, de sa pureté, du mode et du nombre de prise ainsi que de la période d'exposition. Une prise en début de grossesse expose à un risque de malformations congénitales alors qu'une prise plus tardive expose surtout à des anomalies du développement (y compris sur la prise de poids) et à la survenue de pathologies néo-natales.

L'irrégularité des prises ou l'arrêt brusque des consommations peut être plus néfaste pour le fœtus que l'effet de la substance elle-même.

Il est toutefois difficile d'identifier le risque propre de chaque substance en raison de polyconsommations fréquentes [65].

- **Opiacés**

Selon la littérature, les substances opiacées ne sont pas tératogènes. Une étude cas-témoins retrouve cependant une augmentation du risque d'anomalies après exposition aux analgésiques opiacés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse (anomalies cardiaques, spina bifida, et gastroschisis) [66].

Chez les patientes consommant des opiacés de façon illicite, les cycles répétés d'intoxication et de sevrage entraînent une instabilité des taux sanguins en opiacés et sont responsables d'une souffrance fœtale [67], d'une augmentation des risques d'avortement spontané, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), de mort fœtale in utero (MFIU), d'insuffisance placentaire, de prématurité, d'émission du méconium in utero et de rupture prématurée des membranes. Le risque principal est la survenue d'un syndrome de sevrage néo-natal (SSNN) pouvant toucher, selon les études jusqu'à 95% des enfants exposés in utero [60].

Le SSNN associe une symptomatologie signant un dysfonctionnement du système nerveux autonome (tremblement, irritabilité, hyperactivité, troubles du sommeil), du tractus gastro-intestinal (vomissement, diarrhée) et du système respiratoire (tachypnée) ainsi qu'une difficulté à prendre du poids [67].

Après exposition in utero à l'héroïne, le SSNN survient en général dans les 24 heures après la naissance (mais peut survenir à n'importe quel moment dans les deux semaines de vie). Il peut persister de quelques jours à quelques semaines. Le type d'opiacés, la capacité du nouveau-né à le métaboliser, la dose reçue et la période de prise influence le SSNN [68].

Il est cliniquement évalué de façon pluriquotidienne par des scores spécifiques comme les scores de Finnegan et de Lipsitz [67, 69]. Sa gravité peut nécessiter un traitement pharmacologique par solution morphinique orale.

Les MSO sont également responsable d'un SSNN, d'apparition retardée par rapport à l'héroïne.

- **Cannabis**

Bien que les données de la littérature soient contradictoires, les taux de malformations congénitales et de naissances prématurées ne semblent pas être augmentés chez les bébés exposés in utéro au cannabis. Une diminution du poids de naissance a été évoquée ainsi qu'un RCIU. Ces effets seraient liés à un défaut d'oxygénation du fœtus, dû à l'augmentation de carboxyhémoglobine, générée par la combustion. Il est difficile de faire la part des choses entre les effets propres du cannabis et les effets liés à la consommation conjointe de tabac [70, 71]. Un risque de leucémie a été suggéré chez les enfants exposé in utero, notamment au premier trimestre [72,73].

- **Cocaïne**

Selon les données de la science, la cocaïne serait foetotoxique ; elle possède une toxicité vasculaire pouvant entraîner des lésions ischémiques ou hémorragiques au niveau cérébral et cardiaques chez le fœtus [74]. De plus, l'activité de la cholinestérase fœtale (enzyme impliquée dans le métabolisme de la cocaïne) étant immature, les taux fœtaux peuvent être plus élevés que les taux maternels. Une augmentation du risque de rupture placentaire, de RCIU et d'accouchement prématuré a été mise en évidence [74].

Le nouveau-né peut présenter un tableau clinique similaire à celui induit par les opiacés (augmentation du tonus musculaire, tremblements, irritabilité, hyperexcitabilité) signe de l'imprégnation et non du manque [75].

L'association fréquente de la cocaïne et de l'alcool entraîne la formation d'un composé chimique, le cocacétylène, qui a également un effet toxique propre sur le fœtus [76].

- **Amphétamines et dérivés**

Selon Chang et al, les amphétamines pourraient être responsables d'effets indésirables chez le fœtus exposé in utéro. En effet, ils retrouvaient un volume sous-cortical plus petit associé à un déficit cognitif chez des nouveau-nés exposés à la métamphétamine, suggérant un effet neurotoxique des amphétamines sur le fœtus [77]. Selon la littérature, les amphétamines ne

seraient pas tératogènes. Une vieille étude rétrospective suggérait que les enfants présentant des anomalies cardiaques appartenaient plus souvent au groupe exposé aux amphétamines pendant l'organogénèse. [78]. Récemment, une synthèse de la littérature retrouvait une augmentation significative du risque de naissances prématurées et de petits poids de naissance [79].

- **Hallucinogènes : exemple du LSD**

La littérature offre peu de données sur les effets du LSD sur le fœtus, la plupart est assez ancienne. Il n'est pas tératogène chez l'animal mais des rongeurs exposés ont présentés des anomalies du système nerveux central et des anomalies oculaires. [80-84]. En clinique, quelques cas d'anomalies des membres, des yeux du SNC ont été rapportées. Compte tenu du peu de grossesses exposées, aucune étude clinique épidémiologique n'a pu identifier de risque malformatif. Deux petites études prospectives publiées dans les années 70 suggéraient une augmentation du risque d'avortement spontané chez des femmes exposées au premier trimestre. [85, 86].

- **Tabac et alcool**

Le fait de fumer du tabac pendant la grossesse expose à un risque d'avortement spontané, d'insuffisance placentaire avec hypoxie fœtale, de RCIU et de petit poids de naissance. [87]. En cas de consommation maternelle importante, un syndrome de sevrage partageant certains symptômes du SSNN lié aux opiacés peut survenir [88].

L'alcool est tératogène (il est la première cause de malformations fœtales évitables). La symptomatologie présentée s'étend des « troubles causés par l'alcoolisation fœtale » jusqu'au syndrome « syndrome d'alcoolisation fœtal » (SAF) », décrit pour la première fois en France par Lemoine à la fin des années 70 [89]. Le SAF se caractérise par un retard de croissance pré-natal et post-natal, une atteinte du système nerveux central (retard de développement, troubles du comportement, d'apprentissage ou autres déficits intellectuels et malformations cérébrales) et des traits faciaux caractéristiques (raccourcissement des fentes palpébrales, minceur de la lèvre supérieure, aplatissement de la région maxillaire et

sillon mal dessiné entre la lèvre supérieure et le nez) [90]. A noter qu'un arrêt soudain de la consommation abusive d'alcool est potentiellement dangereux pour la femme (delirium tremens voire arrêt cardiaque) et peut causer une détresse foétale.

- **Médicaments psychotropes à potentiel d'abus et de dépendance : exemple des benzodiazépines**

Durant la grossesse, les benzodiazépines sont utilisées pour traiter l'anxiété, elles peuvent être prises en automédication par les patientes dépendantes pour gérer les symptômes du manque en opiacés ou être consommées en grandes quantités à des fins non thérapeutiques.

Une méta-analyse d'étude cas-témoin menée par Dolovitch en 1998 retrouvait une augmentation du risque de fentes labio-palatines chez les fœtus exposés à de fortes doses de benzodiazépines en début de grossesse [92] ; ces résultats n'ont pas été confirmés par la suite [93]. Des risques de RCIU et de MFIU voire de prématurité ont aussi été évoqués [94]. Cependant, le sevrage rapide des benzodiazépines pendant la grossesse peut être préjudiciable car il peut conduire à des convulsions chez la femme et à un état de détresse foétale [91].

L'utilisation maternelle de benzodiazépines à proximité du terme peut également se traduire par un « syndrome de la poupée » (amyotrophie spinale ou « floppy infant syndrom »), où le nouveau-né est léthargique, présente un tonus musculaire réduit et une dépression respiratoire. Un syndrome de sevrage peut faire suite à cette phase d'imprégnation. Il associe généralement une hypoventilation, une hyper irritabilité et une hypertonicité. Les complications néo-natales décrites sont d'autant plus graves que la demi-vie de la benzodiazépine consommée est longue [94].

Le SSNN présenté par les nouveaux-nés exposés aux opiacés in utero peut être aggravé par la prise de benzodiazépines en fin de grossesse. Ceci a par exemple été décrit avec la méthadone [4].

### **III. Allaitement**

La plupart des substances psychoactives diffuse dans le lait maternel en quantité plus ou moins importante mais en général à des taux inférieurs à 1% de la dose prise par la mère [95]. L'allaitement représente potentiellement un risque pour le bébé, à fortiori en cas de prise de drogue par voie IV à cause du risque de contamination virale. Le risque majeur est la sédation induite par les substances ingérées via le lait. Par ailleurs, chez les patientes traitées par MSO, l'allaitement peu permettre d'atténuer le SSNN [96]. (Cf. chapitre suivant)

### **IV. Devenir à long terme**

Les conséquences de l'addiction de la mère sur l'enfant sont de deux types ; directes, par effet toxique du produit (prouvé pour la cocaïne [97] et l'alcool [98]) et indirecte par les conditions de vies liées à l'environnement. Ainsi, on peut trouver fréquemment des situations de violence, d'abus sexuel, d'abus de substance dans l'entourage familiale.

La présence de troubles addictifs chez les parents augmente le risque de maltraitance et de placement [99].

Des études longitudinales de suivi sont encore nécessaires concernant les compétences cognitives et les troubles du comportement des enfants pour déterminer les conséquences à long terme de l'exposition prénatale aux drogues.

## Chapitre 4

### Stratégies de prise en charge des femmes enceintes dépendantes aux opiacés

La toxicomanie n'a pas toujours été considérée comme une pathologie à part entière. Longtemps, elle a été influencée par le jugement négatif de la société et par celui du corps médical. Jusque dans les années 80, le sujet consommateur de substances illicites était considéré davantage comme un délinquant que comme un patient à soigner.

La création de la MILDT (Mission Permanente de Lutte contre la Toxicomanie) en 1982 ouvre la voie vers la mise en place d'une politique de réduction des risques. Avec l'épidémie de SIDA qui suivra, les toxicomanes deviennent des vecteurs potentiels de la maladie par leur pratique d'usage de drogue par voie intraveineuse. Cette politique va alors s'intensifier avec un accès facilité au matériel d'injection (seringues et matériel d'injection stériles, qui seront bientôt vendus en pharmacie) et la distribution gratuite de préservatifs.

En décembre 1994, la méthadone obtient une AMM comme médicament de substitution aux opiacés en France (après avoir été expérimentée dans quelques centres parisiens). Sa prescription est alors très restreinte et peu de patients peuvent en bénéficier. En février 1996, la « Buprénorphine Haut Dosage » obtient une indication substitutive avec une prescription possible en médecine de ville encadrée par des conditions de délivrance plus souples\*.

---

\* A l'heure actuelle, la méthadone doit être initialement prescrite par un médecin exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou par un médecin hospitalier, un médecin de ville peut ensuite prendre le relais. La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours. La plupart du temps, la délivrance se fait initialement de façon quotidienne puis hebdomadaire directement par le CSAPA, puis un relai peut être fait en officine de ville. La prescription d'une forme gélule peut être envisagée après stabilisation et si le risque de détournement est faible. Pour la buprénorphine, la durée maximale de prescription est de 28 jours. Dans les deux cas, la délivrance est fractionnée par période de 7 jours maximum (sauf mention « délivrance en une seule fois ») et le nom du pharmacien choisi par le patient doit être mentionné sur l'ordonnance).

La circulaire du 31 mars 1995 de la DGS (Direction Générale de la Santé) redéfinit les trois objectifs principaux de la prescription de MSO (associé à une prise en charge multidisciplinaire) : un axe thérapeutique à visée curative (dans l'objectif de favoriser l'adhésion au processus thérapeutique et à un suivi médical pour la prise en charge des comorbidités), un axe préventif de réduction des risques, et un axe favorisant la réinsertion sociale [100].

L'entrée en traitement suggère une adhésion du patient qui accepte les modalités de la prise en charge associée à la prise du médicament de substitution.

Avant la mise sur le marché de la méthadone et de la buprénorphine comme médicaments de substitution aux opiacés, peu de choix était offert aux femmes pharmacodépendantes lorsqu'elles se retrouvaient enceintes. En 1996, la « circulaire Girard » autorise la prescription de sulfate de morphine dans la substitution aux opiacés dans certaines conditions très limitées\* (mais assez floues et dont la grossesse pouvait faire partie) [203]. Une étude autrichienne réalisée par Fischer et al en 1999, apporte des éléments en faveur de son utilisation chez la femme enceinte dans cette indication [204].

En France, l'utilisation de la méthadone pendant la grossesse est autorisée officiellement depuis 2005 (date de l'AMM dans cette indication), soit une trentaine d'années après les premiers travaux réalisés chez la femme enceinte aux Etats-Unis. La France est par ailleurs l'un des premiers pays à autoriser la prescription de buprénorphine au cours de la grossesse (date AMM : mars 2005), alors que les Etats-Unis ne l'utiliseront que bien plus tard. La France compte d'ailleurs parmi les pays à avoir apporté les premiers éléments de connaissance sur l'utilisation de la buprénorphine pendant la grossesse [101-103].

La grossesse peut être l'occasion de restaurer un contact avec les institutions de soins. Outre le suivi de grossesse, l'accueil spécifique peut contribuer à l'ouverture ou au rétablissement des droits sociaux, à l'accès à l'hébergement ainsi qu'à la mise en place d'une prise en charge thérapeutique. Dans ce cadre, l'intervention des structures d'accueil spécifique

---

\* «A titre exceptionnel en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la Méthadone et au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil » [203]

s'inscrit souvent dans l'urgence pour la stabilisation de situations sanitaires et sociales souvent aggravées.

Une prise en charge des co-morbidités psychiatriques, pouvant être exacerbées à cette période, est primordiale [104].

D'un point de vue pharmacologique, chez les femmes enceintes, l'adhésion à un traitement de substitution aux opiacés minimise les pics et le manque en opioïde (intoxications répétées et syndromes de sevrage) [60]. La longue demi-vie des MSO permet de fournir des taux sanguins stables aux foetus.

Les bénéfices attendus du traitement associant un MSO à une prise en charge multidisciplinaire pendant la grossesse sont :

- le rétablissement des cycles menstruels et de la fertilité [105]
- une diminution du risque de contamination virale (VIH, VHB, VHC,...)
- une amélioration du suivi médical de grossesse (meilleure adhésion aux soins)
- la prévention des rechutes de consommation d'héroïne et d'autres substances
- une diminution des comportements à risque
- une diminution des complications materno-fœtales : prévention de la prématurité et du RCIU
- une diminution des placements à la sortie de la maternité [63, 106]
- une aide à la mise en place du lien mère-enfant
- une amélioration du devenir psycho-comportemental de l'enfant en devenir.

Pour une patiente déjà substituée, selon le consensus international, il est conseillé de maintenir le même MSO\* pendant la grossesse avec certains ajustements posologiques si nécessaire.

Pour les patientes qui ne sont pas encore inscrites dans un protocole, l'instauration d'un protocole de substitution par MSO est recommandée.

---

\* Sauf en cas de traitement par Suboxone®. Cf. ci-après

## I. Méthadone

La méthadone est un dérivé synthétique de la morphine. Le chlorhydrate de méthadone qui est utilisé comme médicament de substitution aux opiacés est commercialisé sous la forme sirop ou gélule. Il s'agit d'un mélange racémique, la forme lévogyre étant huit à 50 fois plus puissante que l'isomère dextrogyre.

La méthadone est un agoniste pur et sélectif des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Elle n'antagonise pas les autres opiacés mais empêche partiellement leur fixation. Ces effets sont similaires à ceux de la morphine mais sont plus prolongés. La méthadone serait plus dépresseur de la fonction respiratoire que la morphine mais moins sédative [16].

Après une prise orale, la méthadone est rapidement absorbée par le tube digestif du fait de son caractère lipophile. Sa biodisponibilité par voie orale est d'environ 90% (contre 20 à 30% pour la morphine). Un premier pic plasmatique survient cinq heures après la prise d'une dose unique puis un second pic quatre heures après (du fait d'un premier passage hépatique). La méthadone est fortement liée aux protéines plasmatiques (de 60 à 90%) et son volume de distribution est d'environ 4 L/kg. Ces deux propriétés font que la diffusion tissulaire de la méthadone est importante. Elle se concentre dans les tissus hépatique, rénal et pulmonaire. La méthadone s'y accumule en cas d'administrations répétées et peut être relarguée dans le plasma, ce qui explique sa longue durée d'action, l'apparition retardée du syndrome de sevrage et sa lente élimination. Elle s'accumule également dans le SNC, où elle se concentre au niveau du système limbique, du thalamus, du striatum, de l'hypothalamus, le mésencéphale et de la moelle épinière. [16]. Elle diffuse dans le placenta et dans le lait maternel.

La méthadone est métabolisée au niveau hépatique principalement par le cytochrome P450 3A4 (2D6 et 2B6 également) par N-déméthylation et cyclisation sans conjugaison. Ces métabolites inactifs sont excrétés par voie urinaire majoritairement et par voie biliaire. Son excrétion rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire. Il semblerait que les femmes métabolisent plus rapidement la méthadone [107]. Sa demi-vie est de 15 heures en

moyenne après administration unique est de 15 à 60 heures à l'équilibre (après administrations répétées).

Ces propriétés pharmacocinétiques permettent une prise quotidienne unique. Le faible pic plasmatique et l'effet plateau des concentrations sanguines n'induisent pas les effets habituellement engendrés par l'héroïne ou les médicaments opiacés détournés de leur usage.

De nombreuses interactions médicamenteuses résultant notamment du métabolisme hépatique de la méthadone peuvent être à l'origine d'un sous ou d'un surdosage.

La méthadone est instaurée en général à une posologie de 10 à 40 mg/j, en augmentant par palier de 10 à 30 mg par semaine jusqu'à atteindre les posologies efficaces qui se situent entre 60 à 100 voire 120 mg/j. Selon les études, son efficacité serait dose-dépendante [108]. Cependant, on observe de fortes variations intra et interindividuelles de concentrations plasmatiques pour une dose constante. Il existe aussi une importante variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement. Les effets indésirables de la méthadone sont en majorité ceux de tous les opiacés, hormis le risque d'allongement de l'espace QT et de torsade de pointe, spécifique à la méthadone. Des effets indésirables d'ordre hormonaux tels qu'une irrégularité des cycles menstruel, des troubles de la libido et des gynécomasties (par hyperprolactinémie) peuvent survenir [109].

Au niveau mondial, la méthadone est le MSO le plus prescrit [110], y compris pendant la grossesse où il est le gold standard [68].

- **Méthadone et grossesse**

- Ajustements posologiques

Les modifications physiologiques s'opérant durant la grossesse peuvent nécessiter un ajustement des posologies de méthadone à la hausse, voire un fractionnement des doses surtout au 2<sup>ème</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre [111]. Ces changements exposent à un risque de

syndrome de sevrage chez la mère ou d'inefficacité favorisant le risque de prise de substances illicites, tous deux néfastes pour le fœtus.

Tout d'abord au niveau d'hormonal, au troisième trimestre, les taux élevés de progestérone augmentent la métabolisation de la méthadone par le cytochrome P450 par induction enzymatique [112]. Une étude récente impliquait de surcroît une induction du CYP 2B6 par augmentation des taux d'œstradiol [113]. La clairance de la méthadone est donc accrue à ce moment-là avec des taux circulant plus bas pour une même posologie [114].

Une diminution de la biodisponibilité orale, une augmentation du volume de dilution, une diminution de la concentration en protéines de liaisons plasmatiques et une augmentation de la clairance pendant la grossesse contribuent également à diminuer les taux de méthadone en fin de grossesse [112, 115].

A l'inverse, dans la période postnatale immédiate, un renversement de ces effets peut conduire à une augmentation des taux plasmatiques de méthadone nécessitant dans ce cas une réduction posologique [116].

#### - Données animales

La méthadone n'est pas tératogène chez le rat et le lapin [117]. A doses maternotoxiques, des anomalies cérébrales et une exencéphalie ont été observées chez le rongeur lors de travaux réalisés dans les années 70 [118, 119].

#### - Données humaines

La prise de méthadone pendant la grossesse entraîne un sur-risque de prématurité, de RCIU, de petit poids de naissance voire de microcéphalie [120, 121]. Des anomalies de types ophtalmiques ont aussi été évoquées [122] ainsi que de altérations de la fonction cardiaque fœtale [123, 124].

Un cas d'allongement de l'espace QT chez un nouveau-né dont la mère avait été traitée par méthadone 50 mg/j pendant sa grossesse a été rapporté [125].

Une étude évoque une incidence plus élevée de troubles neuro-comportementaux qui semble être proportionnelle à la dose reçue durant la grossesse [126]. Une autre ne

retrouvait pas de différence sur le développement mental à 6 mois (ajusté notamment sur le terme et le statut socio-économique) [127].

Une revue de la littérature rapporte que 60 à 87% des enfants nés de mères traités par méthadone présenteraient un SSNN [128]. Il survient de façon retardée par rapport à une exposition in utéro à l'héroïne, en général dans les 48 heures après la naissance.

La relation entre la posologie quotidienne maternelle de méthadone et la survenue d'un SSNN n'est pas claire. Initialement cette relation a été mise en évidence par Madden et al, [129], puis confirmée lors d'une étude rétrospective menée par Dashe et al [130].

D'autres études prospectives et rétrospectives plus récentes ne mettaient pas en évidence cette relation, même avec des doses supérieures à 100 mg/j [131-133], tout comme une méta-analyse rassemblant 67 études sur ce sujet [134].

## **II. Buprénorphine**

La buprénorphine se présente sous la forme de comprimés sublinguaux solubles. La buprénorphine utilisée dans la substitution aux opiacés est aussi appelée « Buprénorphine Haut Dosage » par distinction avec la spécialité commercialisée dans la prise en charge de la douleur et plus faiblement dosée, le Temgesic®. Sa forme galénique n'empêche pas la buprénorphine d'être injectée ou sniffée, posant un réel problème de santé publique. Depuis 2012, la spécialité Suboxone® associant buprénorphine et naloxone (antagoniste opiacé inactivé par voie sublinguale) est commercialisée en France, elle vise à dissuader ces pratiques chez les patients à risque.

La buprénorphine est un dérivé de la thébaïne. C'est un opiacé mixte : elle agit comme agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et comme antagoniste des récepteurs  $\kappa$ . Elle est également agoniste des récepteurs opioïdes  $\delta$ . Elle se fixe avec une affinité très importante sur les récepteurs  $\mu$  et s'en dissocie lentement. L'administration d'un antagoniste opiacé comme la naloxone ne suffit pas à déplacer la buprénorphine de ses sites de liaison. Sa lente dissociation implique qu'une prise ultérieure d'opiacés ne procure pas l'effet positif recherché ; la lente réversibilité de la liaison aux récepteurs  $\mu$  minimiserait de façon prolongée le besoin en opiacés illicites. Par comparaison avec la buprénorphine, l'héroïne a

une activité intrinsèque plus importante mais une affinité pour les récepteurs  $\mu$  plus faible ; la buprénorphine empêche donc sa fixation. L'induction d'un traitement par buprénorphine peut précipiter un syndrome de sevrage chez les patients consommateurs d'opiacés. Ces propriétés d'agoniste-antagoniste confèrent à la buprénorphine un risque de dépression respiratoire plus faible que la méthadone ainsi qu'un potentiel moins important à développer une dépendance. A l'arrêt de la buprénorphine un syndrome de sevrage apparaît de façon retardée dans le temps. Celui-ci serait moins sévère que celui observé avec la méthadone.

Par voie orale, la biodisponibilité de la buprénorphine est faible. Elle subit en effet un important effet de premier passage hépatique. Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 % [135]. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après une administration sublinguale. La buprénorphine est fortement liée aux protéines plasmatiques. Elle traverse la barrière foeto-placentaire et diffuse (bien que faiblement) dans le lait. Elle est métabolisée par N-désalkylation au niveau du CYP3A4 en norbuprénorphine active et en métabolites conjugués par glucuronidation. L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle avec un cycle entéro-hépatique où les dérivés conjugués lipophiles sont réabsorbés après hydrolyse intestinale, contribuant à sa longue durée d'action. La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycoconjugués, le reste étant éliminé par les urines.

Sa demi-vie d'élimination totale après la prise par voie sublinguale varie de 20 à 36 heures.

L'augmentation des doses se traduit par un allongement de la durée d'action de la buprénorphine.

Après instauration d'une posologie initiale de 0,8 à 4 mg/j, les posologies sont augmentées jusqu'aux posologies optimales d'entretien de 8 mg/j, avec un maximum de 16 mg/j. L'AMM de la Suboxone<sup>®</sup>, plus récente, autorise des posologies allant jusqu'à 24 mg/j.

- **Buprénorphine et grossesse**

- Ajustement posologique

Etant donnée la longue demi-vie et la dissociation lente de la buprénorphine des récepteurs opioïdes, des ajustements posologique ne semblent pas forcément nécessaires durant la grossesse. Malgré cela, lors d'une étude, il avait été nécessaire d'augmenter les posologies de buprénorphine tout au long de la grossesse pour maintenir des taux circulants efficaces [136]. Un certain nombre d'essais et d'études observationnelles portant sur des femmes enceintes relatent une augmentation de posologie entre le début et la fin de grossesse [137].

- Données animales

La buprénorphine n'augmente pas le nombre d'anomalies congénitales chez le rat et le lapin [138]. Chez le rat, elle entraîne une diminution du poids maternel et fœtal. A doses maternotoxiques, une augmentation de la mortalité néonatale a été observée [139].

- Données humaines

Compte tenu de l'utilisation plus récente de la buprénorphine (et plus restreinte en Amérique du Nord par exemple), on retrouve dans la littérature beaucoup moins de données concernant ces effets sur le fœtus exposé. Les effets indésirables fœtaux décrits sont du même ordre que ceux décrits avec la méthadone et les opiacés en général (RCIU, prématurité, ...). Aucune anomalie spécifique n'a été rapportée [137]. Cependant, l'instauration de buprénorphine en cours de grossesse chez une patiente consommatrice chronique d'opiacés présente un risque d'apparition précipitée d'un syndrome de sevrage [140], néfaste pour le fœtus.

La plupart des études se sont focalisées sur le syndrome de sevrage néo-natal, avec très souvent comme objectif principal de comparer son incidence et sa gravité par rapport à la méthadone.

Par ailleurs, il semblerait que l'inocuité de la naloxone (associée à la buprénorphine dans la spécialité Suboxone®) soit plus discutable. Tout d'abord, si elle est détournée par voie injectable, cela pourrait induire un syndrome de sevrage. Ensuite, le recul sur ses effets tératogènes sur l'espèce humaine semble insuffisant avec une suspicion d'effet sur l'hormone lutéinisante [141].

### **III. Syndrome de sevrage néo-natal : comparaison méthadone/buprénorphine**

Les deux MSO apportent une efficacité comparable sur la diminution des consommations associées de substances illicite [137]. Cet élément a une importance capitale sur l'issue de grossesse et le SSNN. En 2012 une revue de la littérature calculait qu'un SSNN requérant une prise en charge pharmacologique survenait chez environ 50% des nouveaux-nés exposés in utéro à la méthadone ou à la buprénorphine [137].

Deux essais randomisés, contrôlés et en double-insu (avec des doses flexibles) ont été menés à ce jour chez la femme enceinte pour comparer l'effet de la méthadone et la buprénorphine sur l'incidence et la gravité du SSNN [142, 143]. Au total, seulement 200 grossesses ont été étudiées. Ces études ne retrouvaient pas de différence d'incidence du SSNN mais une gravité moindre dans le groupe buprénorphine. Aussi, le SSNN survenait en moyenne plus tardivement chez les bébés exposés à la buprénorphine et selon l'essai multi-centrique MOTHER publié en 2010. Sa durée était plus courte dans le groupe buprénorphine [143].

Deux études observationnelles prospectives avec le même objectif ont été réalisées en France [103, 144]. La première a été publiée en 2006. Elle comparait 160 grossesses exposées à la buprénorphine et 100 à la méthadone et ne retrouvait pas de différences entre les deux groupes. La seconde a été menée par Lacroix et al à Toulouse et recensait 90 patientes sous buprénorphine et 49 sous méthadone. Après ajustement sur la consommation d'héroïne durant la grossesse (plus importante dans le groupe méthadone), l'incidence du SSNN ne différait pas [144]. Ceci montre la complexité d'interprétation des résultats de ces études, liée notamment à la présence de nombreux facteurs confondants (qui ne sont pas toujours pris en compte).

Dernièrement une étude de cohorte norvégienne regroupant au total 139 nouveaux-nés ne retrouvait pas de différence sur l'incidence de SSNN nécessitant un traitement et sur sa durée. La seule différence portait sur la taille du périmètre crânien, plus élevée en moyenne dans le groupe buprénorphine [145].

#### **IV. MSO et allaitement**

Bien qu'ils diffusent dans le lait maternel (en faible quantité) [146], les MSO ne contre-indiquent pas l'allaitement. Au contraire cette pratique doit être encouragée car elle améliore la mise en place du lien mère-enfant et pour certains auteurs, elle serait un facteur significatif de moindre maltraitance et de moindre risque de placement [147,148].

Selon les études, l'allaitement permettrait de diminuer significativement la gravité du SSNN (avec une fréquence moins élevée de SSNN nécessitant un traitement pharmacologique ou une durée de traitement plus courte chez les enfants allaités) [149].

Ces résultats ont été remis en question notamment pour la méthadone compte tenu en partie de la faible quantité retrouvée dans le lait (estimée par une étude à 2,8% de la dose maternelle avec un ratio lait/plasma de 0,24 [150]). Pour ce qui est de la buprénorphine, il a été calculé que les nourrissons recevraient moins de 1% de la dose maternelle (dose/kg) avec des taux lait/plasma de 1,7 pour la buprénorphine et de 0,7 pour la norbuprénorphine. Il est tout de même recommandé d'employer des doses aussi faibles que possible et de surveiller l'apparition d'effets opiacés.

La prudence est également de mise en cas de polyconsommation et particulièrement en cas de mésusage de benzodiazépines.

#### **V. Autres stratégies pendant la grossesse : détoxification (ou sevrage assisté médicalement)**

La détoxification n'est pas recommandée en raison principalement du risque de rechute [151] et du risque d'apparition d'une souffrance fœtale [152].

Aussi, la prise de médicaments pour compenser les signes du manque, telles que les benzodiazépines, peut entraîner des complications à la naissance. Dans certaines circonstances, le sevrage peut être une bonne alternative chez des patientes très motivées et se sentant capable de rester abstinentes jusqu'à la fin de la grossesse. Il a été montré qu'une détoxification graduelle encadrée par une structure de soin n'aggrave pas l'issue de grossesse [153, 154].

Le sevrage opiacé, normalement effectué en milieu hospitalier, peut être envisagé à n'importe quel moment de la grossesse, mais est plutôt recommandé au 2<sup>ème</sup> trimestre afin d'éviter le risque de fausse couche au 1<sup>er</sup> trimestre ou de travail prématuré au 3<sup>ème</sup> trimestre [154].

La réduction lente des posologies journalières de MSO chez les femmes déjà inscrites dans un protocole de substitution au moment de la grossesse est également envisageable. Les données suggèrent une moindre efficacité par rapport au maintien d'un MSO, notamment avec la méthadone [155]

## **VI. Dispositifs de soins**

- **Non spécifiques**

En France, le dispositif de soin dédié aux patients consommateurs de substances psychoactives ou pharmacodépendants regroupe principalement:

- Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) issus de la fusion des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA) avec les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST). Il s'agit de centres médico-sociaux accueillant des patients pour un traitement en ambulatoire la plupart du temps. Certains CSAPA accueillent également des patients pour des séjours thérapeutiques résidentiels d'une durée de trois mois à deux ans. Depuis quelques années, les CSAPA peuvent être dotés d'une Consultation Jeunes Consommateurs.

-Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) qui intègrent des usagers suivis en accueils fixes, unités mobiles et interventions extérieures. La population fréquentant ce type de structure est souvent plus précarisée.

-Les hôpitaux généralistes, certains hôpitaux psychiatriques et des établissements ayant une activité de Soins de Suite et Réadaptation (SSR). Les équipes de liaison en addictologie (ELSA) et les consultations hospitalières en addictologie se sont développées dans le cadre du plan Addiction adopté en 2007.

- Les médecins généralistes de ville qui prescrivent une part importante de la buprénorphine.

- **Structures spécifiques à la prise en charge des femmes, à la maternité et à la parentalité**

Les structures de soins proposent pour une grande majorité un accueil mixte pouvant représenter un frein pour l'accès aux soins des femmes [156].

Les recherches montrent que les femmes se présentent moins spontanément que les hommes dans les lieux pour personnes dépendantes et sollicitent plus les médecins généralistes [26]. Selon la littérature internationale, les femmes auraient davantage tendance à rechercher de l'aide dans le réseau de la santé physique ou de la santé mentale [156].

Révéler sa dépendance dans le contexte de la grossesse expose au risque du retrait de garde des enfants. Pour lever les obstacles spécifiques que rencontrent les femmes enceintes dans l'accès au soin, des études insistent sur les bénéfices apportés par des stratégies de prise en charge multidisciplinaires (*comprehensive care*), transversales et intensives qui permettent de contrecarrer les effets des stigmates sociaux, à lever les craintes vis-à-vis du placement de leur enfant, à favoriser l'accès à la santé, au droit, à l'emploi, à des possibilités de transport et de mode de garde de l'enfant.

Des études nord-américaines montrent également une efficacité supérieure lorsque les soins en lien avec la pathologie addictive et les soins prénataux sont donnés au même endroit.

Une étude prospective et descriptive, menée entre 1997 et 2002 sur 114 femmes suivies dans le cadre de la Cellule Parentalité et Usage de Drogue (CPUD) de Montpellier, a montré que même lorsque le dispositif de prescription des MSO est peu encadré, la prise en charge des femmes enceintes pharmacodépendantes par une équipe multidisciplinaire permet de

réduire les risques sociaux et médicaux. La consommation d'héroïne au cours du suivi avait diminuée significativement [157].

Ces types de prises en charge spécifiques sont malheureusement très rares sur le territoire français. Quelques réseaux d'accompagnement ou de prise en charge maternité/toxicomanie ou périnatalité/addictologie ont été créés. Ils associent, de façon pluridisciplinaire, différents partenaires aux compétences complémentaires. [158, 159]

Le Réseau Maternité et Addictions créé en 2001 dans le département du Bas-Rhin, se définit comme étant « une structure qui, sur un territoire donné, propose la réponse organisée d'un ensemble d'individus, de structures à un problème de santé précis, prenant en compte les besoins des individus». Grâce à une prise en charge multidisciplinaire, il permet la prévention des risques, le repérage des vulnérabilités et facilite une articulation cohérente de l'offre de soins existante. Il prend « en soin », il s'appuie sur les structures de soins de proximité des femmes enceintes ou des couples ayant des conduites addictives afin de les accompagner sur le plan médical, social et psychologique[159].

Peu de structures intégrées existent en France. Le centre Horizon est un centre d'accueil de type CSAPA pour parents pharmacodépendants et leurs enfants à Paris. Il correspond à ce type de programme intégré. Il regroupe quatre pôles différents (adulte, enfant, soins à domicile et hébergements spécialisés et recherche/évaluation) et prodigue des soins médicaux, psychologiques et socio-éducatifs. Il est également doté d'un accueil parent-enfant et d'un conseil juridique [160].

Le développement de structures spécifiques a été une des priorités du Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011, soutenu par la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) et la Direction Générale de la Santé (DGS). Ce plan prévoyait de subventionner quatre mesures expérimentales dédiées aux femmes dépendances enceintes ou ayant des enfants \* [161].

---

\*-Consultation avancée de CSAPA au sein des Centres d'hébergement et de réinsertion sociale (CHRS) recevant des femmes avec enfants (référéncée comme mesure I-4-1-1, dans les appels d'offres de 2009 et 2010)

-Accueil de femmes avec enfants en CSAPA avec hébergement collectif (mesure I-4-1-2)

-Accueil spécifique pour les femmes en CSAPA ambulatoire et CAARUD (mesure I-4-2)

-Équipe mobile de prise en charge mère-enfant en CSAPA (mesure I-4-3)

## Travaux de recherche : introduction

Compte tenu des multiples risques encourus par la mère et le fœtus exposés à l'abus de substances psychoactives, la survenue d'une grossesse peut représenter une motivation à la diminution des consommations et un levier à l'instauration d'une prise en charge de la pathologie addictive, en faveur d'une protection de l'enfant à naître [162].

Pour les patientes dépendantes aux opiacés, les recommandations orientent vers l'instauration ou le maintien d'un MSO associé à une prise en charge multidisciplinaire [63].

Cela permet, en plus de réduire les consommations associées (substances illicites ou médicamenteuses), un meilleur suivi obstétrical, une amélioration des conditions de vie et un moindre risque de placement de l'enfant à la naissance [9].

La grossesse peut donc être un moment clé pour l'inscription dans un protocole de substitution et pour une adhésion plus grande à la prise en charge addictologique. Au cours des études réalisées chez la femme enceinte, méthadone et buprénorphine ont montré la même efficacité avec toutefois la nécessité d'augmenter les posologies de méthadone en fin de grossesse pour une efficacité optimale [112].

Comme tous les agonistes opiacés, ils peuvent être responsables à la naissance de la survenue d'un syndrome de sevrage néo-natal [127], ne semblant pas dépendre de la dose de MSO reçue mais en grande partie de la prise d'autres substances dans la période du péri-partum [132].

De nombreuses études en population générale montrent une plus faible prévalence de consommation de substances psychoactives pendant la grossesse [128, 163], suggérant une diminution des consommations à l'occasion de cet événement. De fait, ces études décrivent essentiellement l'usage de tabac et d'alcool, voire de cannabis [22,128]. Cette tendance à la réduction des consommations existe-t-elle chez les femmes souffrant de pharmacodépendance ?

En France, plusieurs travaux menés au sein de maternités mettent en évidence une réduction des consommations chez des femmes dépendantes, sous MSO et/ou

consommatrices de substances illicites [157,164]. Cependant, ces travaux avaient pour objectif d'évaluer l'effet de l'exposition à ces substances ou l'efficacité de programmes de soins spécifiques sur les issues de grossesse ; et pouvaient ne pas refléter la réalité des pratiques et des comportements, la prise de MSO étant souvent encadrée et contrôlée. Il existe malgré tout très peu de données françaises en population sur les consommations et l'abus de substances psychoactives par les femmes souffrant d'addiction, à fortiori lorsqu'elles sont enceintes. Peu d'études en vie réelle décrivent les changements dans le traitement par MSO au cours de la grossesse.

En France, le dispositif de soin et d'accueil des toxicomanes se base principalement sur l'existence de trois types de structure : les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), les structures hospitalières et les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques (CAARUD). Avec la mise sur le marché de la buprénorphine dans la substitution aux opiacés en 1996, pouvant être directement prescrite en médecine de ville, les médecins généralistes en sont devenus les prescripteurs majoritaires.

Les bases de remboursement de médicament de l'Assurance Maladie représentent désormais un outil couramment utilisé dans le domaine de l'addictologie, principalement pour décrire les pratiques de prescription de MSO (et de psychotropes associés) et leur détournement d'usage, au moyen d'indices spécifiques. Ces bases de données ont été également utilisées pour étudier l'exposition à différents médicaments au cours de la grossesse et d'en déterminer les effets sur le développement du fœtus par croisement avec des données médicales [165]. Elles ne permettent cependant qu'une analyse restreinte aux médicaments délivrés en officine de ville.

Le dispositif OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Usage Médicamenteux) est un outil de veille sanitaire mis en place par le réseau des CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances-Addictovigilance). Cette enquête étudie chaque année en France les consommations de substances psychoactives et leurs modalités parmi les sujets fréquentant le dispositif spécialisé dans la prise en charge des pathologies addictives.

A travers ces deux approches pharmaco-épidémiologiques de méthodologies très différentes, nous étudions les consommations de MSO et de substances psychoactives au cours de la grossesse afin de mettre en évidence l'évolution de la prise en charge médicamenteuse et celle des comportements que peut engendrer l'arrivée d'une grossesse.

# **Partie 1**

## **Etudes observationnelles de femmes nouvellement substituées par MSO ayant déclaré une grossesse au cours d'un suivi de cohorte entre 2005 et 2010 à partir des données de la CNAM-TS Haute-Garonne**

### **I. Objectifs**

L'objectif principal était, après avoir déterminé un algorithme permettant d'estimer les dates de début et de fin de grossesse, de décrire l'impact de la survenue d'une grossesse sur les prescriptions et les délivrances de MSO de 2005 à 2010 dans une population de femmes nouvellement substituées en 2005 et ayant déclaré au moins une grossesse au cours du suivi.

Les objectifs secondaires étaient de décrire le type de consommation de MSO, les caractéristiques sociodémographiques, les comorbidités ainsi que les consommations de médicaments psychotropes au sein de cette population.

### **II. Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective portant sur des données de remboursement de médicament de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) dans le département de la Haute-Garonne. La méthode et les résultats ont été présentés à l'occasion de plusieurs publications [166, 167].

- **Population d'étude**

La population étudiée est issue de l'ensemble des bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie des travailleurs salariés (c'est-à-dire à l'exclusion des sections locales mutualistes : étudiants et certaines catégories de fonctionnaires) dans le département de la Haute Garonne. L'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés est le principal régime d'assurance médicale en France et couvre 87% de la population générale française [168].

- **Critères d'inclusion**

Etaient inclus dans l'étude les bénéficiaires d'une primo prescription de MSO (buprénorphine ou méthadone) de sexe féminin sur la période du 01/01/2005 au 31/10/2005 (soit une absence de délivrance de MSO au cours des deux mois précédant la période d'inclusion). Parmi ces bénéficiaires, nous avons ensuite sélectionné les femmes ayant déclaré une grossesse au cours du suivi, identifiées par la présence d'au moins un remboursement de médicament sous le régime maternité (droit aux prestations « maternité »).

- **Sources de données**

Les données proviennent du système d'information ERASME (Extraction, Recherche Analyses pour un Suivi Médico-Economique) de l'Assurance Maladie pour le département de la Haute-Garonne. Elles sont extraites par l'Assurance Maladie à l'aide du logiciel SQL+ORACLE. Cette base comporte des informations administratives et comptables sur les prestations remboursées aux assurés sociaux. La base de données du Régime Général d'Assurance Maladie fonctionne grâce à la télétransmission depuis la fin des années 1990. Elle enregistre l'ensemble des soins remboursés aux bénéficiaires (actes, examens, médicaments). Les médicaments enregistrés dans cette base sont uniquement ceux délivrés en ambulatoire, que le prescripteur soit libéral ou hospitalier.

- **Données recueillies initialement**

Pour chaque patiente incluse, les données suivantes ont été recueillies : l'année de naissance, la prise en charge au titre d'une Affection de Longue Durée (et motif et l'ALD : code diagnostic CIM10).

Pour chaque délivrance de médicament remboursé télétransmise les données suivantes étaient fournies : le prescripteur (spécialité, identification par numéro de rang anonymisé, département), l'officine de délivrance (identification par numéro de rang anonymisé, département), le code CIP de la spécialité (dosage, forme pharmaceutique, conditionnement), son code ATC (classification Anatomique Thérapeutique et Chimique), la date de délivrance, la quantité délivrée, la prestation de l'assurance maladie (néant, maladie, maternité\*), l'affiliation à certains régimes [Adulte handicapé, Couverture Maladie Universelle (CMU) base, pénitentiaire, Revenu Minimum d'Insertion (RMI), CMU complémentaire (CMUc)].

- **Variables construites**

1) Dates de début et de fin de grossesse

Pour connaître les dates de grossesse des patientes incluses dans notre étude nous avons confronté certaines de nos données avec les données de la base EFEMERIS (Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques) dans laquelle les dates de grossesses sont renseignées.

---

\* Prestations maternité : Lors du premier examen médical prénatal, le médecin établit une déclaration de grossesse au moyen d'un imprimé où figure la date présumée de début de grossesse qu'il calcule (formulaire n° S4110e). Cet imprimé est ensuite transmis à la CPAM qui calcule la date à partir de laquelle la patiente bénéficiera d'une prise en charge à 100%. Le système enregistre une exonération du ticket modérateur au titre du risque maternité à partir du 1er jour du 6ème mois de grossesse et jusqu'à 12 jours après la date présumée d'accouchement. Lors de l'enregistrement de la date réelle d'accouchement, la période d'exonération est recalculée en fonction de cette date.

Les femmes incluses dans EFEMERIS sont toutes les femmes prises en charge par le régime général de l'assurance maladie ayant accouché ou subi une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) en Haute-Garonne à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2004. Les grossesses pour lesquelles manque une date de début ou de fin de grossesse sont exclues\*.

Afin de connaître les dates de début et de fin de grossesse des patientes incluses dans notre étude, nous avons extrait les données concernant toutes les femmes présentes dans EFEMERIS ayant reçu au moins une délivrance de méthadone et/ou de buprénorphine (toute spécialité - code CIP correspondant) entre 2005 et 2010 : date de début et de fin de grossesse, remboursement de MSO (CIP, nombre de ligne), année de naissance. Les patientes ont été retrouvées en comparant les dates de délivrance de MSO, le code CIP associé et leur année de naissance. On estimait avoir retrouvé une patiente dans EFEMERIS lorsque pour une patiente donnée, toutes les dates de délivrance de MSO (ainsi que le code CIP associé et le nombre de lignes de remboursements par date) étaient identiques à celles de notre suivi de cohorte. L'année de naissance était ensuite vérifiée.

Les patientes qui n'avaient pas reçu de délivrance de MSO pendant ou aux alentours de leur grossesse n'ont pas été recherchées dans la base EFEMERIS, certaines n'ont par ailleurs pas été retrouvées alors qu'elles avaient reçu un MSO pendant leur grossesse. Pour ces patientes, nous avons construit un algorithme permettant d'estimer les dates de début et de fin de grossesse à partir des dates de délivrances de médicaments correspondant aux prestations maternité (Cf. annexe 2)

---

\* La base EFEMERIS est constituée par le croisement de trois sources de données :

-les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de la Haute-Garonne : date de début de grossesse, date d'accouchement, délivrances de médicaments remboursés pendant la grossesse (données extraites à partir de trois mois avant le début de grossesse et jusqu'à la fin de grossesse).

-les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) : interruption de grossesse (fausses couches spontanées, mort fœtale in utero, interruption volontaire de grossesse), date de l'évènement.

-les données de la Protection Maternelle et Infantile (PMI) : date de naissance ; informations des certificats de santé des enfants à 8 jours, 9 mois et 2 ans.

-les données du centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse : interruptions médicales de grossesses, date de l'évènement.

## 2) Age

L'âge à la date d'inclusion était calculé au 1<sup>er</sup> janvier 2005 pour une date de naissance extrapolée au 1<sup>er</sup> janvier de l'année de naissance.

## 3) Perdues de vue – interruption du suivi

Toute patiente dont la dernière délivrance avait lieu plus de 6 mois avant la fin du suivi été considérée comme perdue de vue.

Lorsque le délai entre deux délivrances de médicament (MSO ou autre) était supérieur à 6 mois, cela était considéré comme une interruption de suivi. La durée de suivi calculée pour chaque patiente prenait en compte les durées de chaque interruption.

## 4) Médicament de substitution aux opiacés – indicateurs calculés

Les patientes étaient réparties en deux groupes selon le MSO délivré au cours du suivi : buprénorphine et méthadone

### *a) Types de consommations de MSO :*

Cet indicateur a été évalué sur les six premiers mois de suivi et, lorsque cela était possible, sur les périodes s'étalant de trois mois avant grossesse jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre et du début du 2<sup>ème</sup> trimestre jusqu'à la fin de grossesse.

\*Consommatrices occasionnelles : soit n'ayant reçu qu'une seule délivrance de MSO (date unique de délivrance) ; soit « ponctuelles », pour lesquelles il existait au moins deux délivrances espacées d'un minimum de 70 jours pour la buprénorphine et de 35 jours pour la méthadone.

\*Consommatrices régulières : toutes patientes ne répondant pas à la description des consommatrices occasionnelles était considéré avoir un usage « régulier » de MSO. Parmi elles, on distinguait deux groupes selon le nombre de prescripteurs et d'officines de délivrance recensés :

-les **usagères rationnelles** n'avaient pas plus de deux médecins prescripteurs ni plus de deux officines de délivrance

-les **usagères non rationnelles** avaient des délivrances émanant de plus de deux médecins prescripteurs et/ou plus de deux officines de délivrance.

Le seuil de deux praticiens (ou officine de délivrance) était considéré pour une durée de six mois, le recours à un second praticien pouvant être nécessaire en cas de déplacement géographique, d'absence du praticien habituel, d'un relai entre deux praticiens ou de situation de dépannage.

#### *b) Cycles de MSO [167]*

Un cycle de traitement par MSO était défini par des dates de délivrance espacées d'une durée n'excédant pas 70 jours pour la buprénorphine [(durée de délivrance maximale 28 jours + 7 jours)\*2] et 35 jours pour la méthadone [(14 + 3,5)\*2]. Si l'espacement entre deux délivrances de MSO dépassé ces valeurs, cela était considéré comme un nouveau cycle de traitement par MSO.

#### *c) Doses quotidiennes de MSO*

Les doses quotidiennes de MSO ont été calculées de la façon suivante :

**Quantité totale délivrée à la date A** divisée par le **délai** (en jours) séparant cette délivrance de la prochaine délivrance à la date B.

Une posologie ajustée sur les irrégularités de traitement a également été calculée. Dans le calcul, les durées sans délivrance de MSO ont été retranchées au délai entre deux délivrances lorsqu'elles étaient supérieures à 45 jours pour les patientes sous buprénorphine et supérieur à 25 jours pour la méthadone.

Les doses quotidiennes n'ont pas été calculées pour les cycles ne comprenant qu'une seule délivrance. Pour la buprénorphine, les doses quotidiennes calculées ont été plafonnées à 32 mg/j.

La dose quotidienne de MSO délivrée était ainsi calculée au cours du temps au jour le jour afin de pouvoir étudier leur évolution. Les posologies ont été calculées sur huit périodes spécifiques : entre 6 et 3 mois avant grossesse ; entre 3 mois et le début de grossesse ; au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et troisième trimestre de grossesse ; entre 0 et 3 mois, 3 et 6 mois, 6 et 12 mois après la fin de grossesse.

Les doses quotidiennes ont été calculées en fonction du dosage, du conditionnement et du nombre de boîtes des spécialités délivrées. Elles ont également été converties en nombre de Doses Définies Journalière [170].

### 5) Contraception

Les mesures contraceptives ont été estimées à partir du remboursement de contraceptifs hormonaux à usage systémique (classe ATC : G03A) et de contraceptifs à usage topique (classe ATC: G02B)

### 6) Allaitement

Des informations concernant l'allaitement ont été apportées par le remboursement de médicaments ayant des propriétés inhibitrices de la lactation : classe ATC G02CB (bromocriptine, quinagolide, lisuride) et C04AE (dihydroergocryptine).

### 7) Interruption de grossesse

Nous avons estimé qu'une délivrance de misoprostol Cytotec® (classe ATC) témoignait d'une interruption de grossesse.

## 8) Co-prescription de médicaments psychotropes

Benzodiazépines et apparentées*	N03AE, N05BA, N05CD, N05CF, M03BX07
AntiH1 sédatifs	N05BB, R06AD
Carbamates	N05BC
Antidépresseurs	N06A
Neuroleptiques	N05A
Thymorégulateurs	N03AG01, N03AG02
Médicaments de la dépendance alcoolique	N07BB
Analgésiques opiacés	N02A

Le nombre de Doses Définies journalière a été calculé en fonction du dosage, du conditionnement et du nombre de boîtes des spécialités délivrées. [170] Lorsque les DDJ n'étaient pas définies, la posologie moyenne usuelle selon l'AMM du médicament était prise en compte.

## 9) Pratique d'injection

La délivrance de spécialité à base d'acide fucidique FUCIDINE topique [(antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutané) : D06AX01] a été considérée comme un marqueur indirect d'une pratique d'injection potentielle (proxy).

---

\*Benzodiazépines et apparentées étudiées spécifiquement : flunitrazépam, clonazépam, diazépam, alprazolam, oxazépam

## 10) Coprescription de médicaments en lien avec des carences

Classe ATC : A11 (Vitamines) ; A12 (Suppléments en minéraux) ; B03 (Préparations anti-anémiques) ; V06 (Nutriments)

## 11) Délai entre arrêt d'un médicament et grossesse

Pour les médicaments interrompus avant la grossesse, l'estimation du délai entre la dernière prise et la date de début de grossesse était calculée de la façon suivante :

-Buprénorphine et autres médicaments (excepté les mono prises) : date de début de grossesse - (date dernière délivrance - 28 jours)

-Méthadone (et flunitrazépam): date de début de grossesse - (date dernière délivrance - 14 jours)

- **Analyse statistique**

La comparaison des effectifs a été réalisée à l'aide du test du Chi2 (test exact de Fisher le cas échéant) et la comparaison des variables quantitatives a fait appel au test de Student.

Pour les patientes ayant reçu au moins deux délivrances de MSO pendant leur grossesse, l'évolution des doses quotidiennes moyennes de MSO avant, pendant et après la grossesse ont été comparées, tout d'abord en utilisant un Test ANOVA non paramétrique de Friedman (test d'analyse des variances) pour tester l'existence de différences significatives entre les périodes étudiées (prises toutes ensemble). Puis un test de Wilcoxon (test des rangs appliqué aux échantillons appariés) a été utilisé pour une comparaison spécifique des doses de MSO entre les différentes périodes étudiées (comparées deux à deux). Ce test non paramétrique permet de comparer deux mesures d'une variable quantitative effectuées sur les mêmes sujets lorsque les hypothèses de normalité des variables et d'égalité des variances ne sont pas vérifiées.

Le seuil de significativité était fixé pour tous les tests à 5%.

- **Aspects réglementaires**

Cette étude n'a entraîné aucune extraction de données nominatives ou indirectement nominatives concernant les patients, les prescripteurs ou les pharmaciens d'officine. Cette étude de cohorte a obtenu l'avis favorable de la part du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de santé (CCTIRS) le 9 février 2006 (dossier 05.533) et de la part de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL) le 11 avril 2006 (avis n° 1157884), complété en mai 2007 pour l'accès aux données diagnostiques (codes CIM10) pour le motif des ALD.

### III. Résultats

#### A-Principales caractéristiques des patientes de la cohorte

Parmi les 142 femmes que comptait notre cohorte, 136 étaient en âge de procréer au moment de l'inclusion (95,8%) et 15 (10,6%) ont eu au moins une délivrance de médicament rattaché au régime maternité. Parmi ces 15 femmes, 3 (20%) ont été enceintes à deux reprises entre 2005 et 2010.

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des femmes ayant déclaré une grossesse au cours du suivi de cohorte avec celles des autres femmes en âge de procréer

	Femmes ayant déclaré une grossesse (n=15)	Autres femmes (n=121)	p
Age moyen ( $\pm$ écart type)	29,6 $\pm$ 5,8 [21-37]	31,2 $\pm$ 7,4 [17-44]	> 0,05
Assurance			
Maladie	14 (93,33%)	107 (88,43%)	> 0,05
Accident de travail	0	3 (2,48%)	> 0,05
Régime			
RMI	4 (26,67%)	37 (30,58%)	> 0,05
Adulte handicapé	1 (6,67%)	8 (6,61%)	> 0,05
Pénitentiaire	1 (6,67%)	4 (3,31%)	> 0,05
CMU base	1 (6,67%)	5 (4,13%)	> 0,05
CMU complémentaire	11 (73,33%)	78 (64,46%)	> 0,05
Affection de longue durée	6 (40,00%)	36 (29,75%)	> 0,05

Tableau 2 : Médicament(s) de substitution(s) délivrés au cours du suivi aux femmes incluses dans la cohorte

	Femmes ayant déclaré une grossesse (n=15)	Autres femmes (n=121)	p
Méthadone	3 (20,00%)	17 (14,05%)	> 0,05
Buprénorphine	12 (80,00%)	92 (76,03%)	
Buprénorphine et méthadone	0	12 (9,92%)	

### **B-Etudes des patientes ayant déclaré une grossesse au cours du suivi**

Au total, pour les 15 patientes incluses dans l'étude, 3340 lignes de remboursements ont été enregistrées pendant la durée du suivi (MSO inclus). En moyenne, le nombre de ligne de prescription par patiente était de 222 [31 – 436] ± 139. Le délai séparant deux délivrances était en moyenne de 16,34 jours [1 – 814] ; ± 32,59.

La durée moyenne du suivi par patiente était de 4,1 ans (±1,4 ans). Trois patientes ont été perdues de vue durant le suivi et pour trois patientes plusieurs interruptions de suivi ont été observées.

#### **1) Médicaments de Substitution aux Opiacés**

Douze patientes (80%) ont reçu de la buprénorphine et trois (20%) de la méthadone. Aucune n'a reçu à la fois de la buprénorphine et de la méthadone durant le suivi. Les femmes ayant reçu de la buprénorphine étaient en moyenne plus jeunes (28,41 ans contre 33,33 pour la méthadone)

Trois patientes (20%) ont reçu de la dihydrocodéine (Dicodin LP® 60 mg) durant le suivi, dont deux régulièrement.

Six patientes (46,7%) ont reçu moins de 10 délivrances de MSO pendant le suivi (cinq buprénorphine et une méthadone).

Quatre patientes ont reçu au moins une spécialité générique de la buprénorphine.

Une patiente sous méthadone est passée de la forme sirop à la forme gélule 4,15 ans après l'initiation du traitement.

Le nombre de cycles de traitement par MSO était en moyenne de 1,73 ( $\pm 1,58$  [1-6]).

Parmi les patientes n'ayant eu qu'un seul cycle de MSO, deux seulement étaient encore sous MSO à 60 mois.

Les doses quotidiennes de MSO sont détaillées dans le paragraphe concernant la grossesse.

- Médecins prescripteurs et officines de délivrance

Pour 11 (91,7%) des patientes sous buprénorphine et pour deux (66,7%) des patientes sous méthadone, le premier prescripteur de MSO du suivi était un médecin généraliste. Pour les deux autres, il s'agissait d'un médecin dépendant d'un établissement de soins.

Le nombre moyen de médecins prescripteurs de MSO différents par patient et par année était 3,25 ( $\pm 1,86$ ) et le nombre moyen d'officines de délivrance de 3,25 ( $\pm 2,34$ ). Pour une patiente (n°11), au cours des six premiers mois de suivi, cinq médecins différents (quatre médecins généralistes et un médecin dépendant d'un établissement de santé) avaient prescrit un MSO. Les spécialités des médecins prescripteurs de MSO sont détaillées dans le tableau 9.

- Statut de consommation

Le statut occasionnel concernait six patientes (40,0%). Parmi elles, trois n'ont reçu qu'une seule délivrance de MSO (buprénorphine). Trois patientes avaient un usage occasionnel « ponctuel » (deux sous buprénorphine et une sous méthadone). Le statut régulier concernait neuf patientes (60,0%). Parmi elles, six étaient des usagères rationnelles (trois sous buprénorphine et deux sous méthadone) et trois des usagères non rationnelles (toutes sous buprénorphine). Aucun lien significatif n'était retrouvé entre la nature du MSO consommé et le type de consommation.

Les deux patientes (n°2 et 7) qui étaient enceintes durant la période où était estimé le statut de consommation (en début de suivi) étaient des consommatrices régulières rationnelles.

- Pratique d'injection

Six patientes (40,0%) ont reçu au moins une délivrance de Fucidine® à usage local ; une patiente appartenait au groupe méthadone et cinq au groupe buprénorphine. Cinq patientes ont reçu de la Fucidine® avant grossesse, une pendant la grossesse et trois après leur de grossesse. La majorité des femmes concernées étaient des consommatrices de MSO occasionnelles ponctuelles (n= 3) ou non régulières (n=2).

Tableau 3 : Description des caractéristiques de traitement par MSO chez les femmes ayant déclaré une grossesse au cours du suivi

N° patiente	Nombre de dates de délivrance			Délai moyen entre 2 délivrances (jours)	Nombre et durée de cycle (n ; jours)	Statut de consommation**	durée du suivi (années)	Nombre et durée d'interruptions de suivi (n ; jours)
	Buprénorphine	Méthadone	DHC					
1	40		22	11,33/50,05	1 (512)	régulier N R	4,97	-
2*	81			20,34	1 (1697)	régulier R	4,9	-
3	8			237	2 (70 ; 216)	occasionnel P	4,92	-
4*	24			21,52	1 (565)	régulier R	4,95	-
5		2	24	213/30,26	2 (35 ; 35)	occasionnel P	4,96	-
6*	17			112,44	5 (70 ; 70 ; 70 ; 70 ; 329)	occasionnel P	4,94	-
7*	246			7,83	1 (1898)	régulier R	5	-
8	2			19	1 (89)	régulier R	4,98	2 (448 ; 309)
9	1			-	1 (70)	occasionnel 1D	4,65	4 (252 ; 217 ; 211 ; 195)
10	1			-	1 (70)	occasionnel 1D	4,26	3 (317 ; 814 ; 281)
11*	25			15,46	1 (441)	régulier N R	1,02	-
12	1			-	1 (70)	occasionnel 1D	4,99	-
13*	60			12,56	1 (811)	régulier N R	2,03	-
14*		108		17,02	6 (278 ; 344 ; 35 ; 63 ; 175 ; 694)	régulier R	4,99	-
15*		132		13,95	1 (1863)	régulier R	5	-

DHC : dihydrocodéine ; N R : non rationnel ; R : rationnel ; P : ponctuel ; 1D : une seule délivrance

\* Patiente ayant reçu au moins une délivrance de MSO au cours de la grossesse

\*\* Statut de consommation évalué sur les six premiers mois de suivi

## 1) Grossesse

Parmi les quinze femmes de notre étude, une femme a subi une interruption de grossesse (remboursement de misoprostol Cytotec®) 3,2 ans après l'inclusion dans la cohorte (et 3,67 ans après une première grossesse menée à terme) et trois femmes ont déclaré plusieurs grossesses. Après croisement des données, cinq femmes ont été retrouvées dans la base EFEMERIS (ayant déclaré sept grossesses au total dont deux pour lesquelles aucune ligne de remboursement associée à l'allocation maternité n'était enregistrée dans notre cohorte). Pour ces sept grossesses, les dates de début et de fin étaient issues de la base EFEMERIS et pour les onze autres, nous les avons estimées selon l'algorithme préalablement défini (Cf annexe 2)

Notre analyse porte donc sur l'étude de 18 grossesses.

Le délai moyen entre l'entrée dans la cohorte et le début de grossesse était de 2,38 ans ( $\pm$  1,31) (hors grossesses déjà présentes à l'entrée dans l'étude).

Huit femmes (53,3%) ont eu au moins une délivrance de MSO pendant leur grossesse (soit un total de 10 grossesses (55,6%) exposées à un MSO: huit à la buprénorphine et deux à la méthadone). Parmi ces 10 grossesses, le traitement par MSO était maintenu au cours de la grossesse dans sept cas. Dans deux cas (grossesse n°2(2) et n°4) la dernière prise de MSO avait lieu au cours du 1<sup>er</sup> trimestre (à 13,7 et 9,7 SG), une des deux patientes ne l'a pas repris après la fin de grossesse (n°4) et pour l'autre aucune donnée en post-partum n'était disponible. Dans huit cas, la dernière prise de MSO a eu lieu avant le début de grossesse, en moyenne 23,15 mois avant. Pour les deux patientes ayant reçu régulièrement de la dihydrocodéine, la dernière prise de ce médicament se situait trois semaine avant la grossesse pour l'une (qui l'a repris en fin de grossesse) et environ trois mois avant pour l'autre.

Les données en post-partum étaient inconnues pour quatre grossesses (la dernière délivrance du suivi de cohorte ayant eu lieu pendant la grossesse).

Dans deux cas, la date de début de grossesse était antérieure à l'entrée dans la cohorte (grossesse n°2(1) et n°7(1)), ce qui laisse présumer une initiation du traitement par MSO en cours de grossesse (à 24,9 et 14,7 SG).

Pour les sept autres femmes (soit huit grossesses) la dernière prise de MSO avait lieu avant la grossesse. Six d'entre elles avaient eu moins de 10 délivrances de MSO au long suivi. Parmi elles, une femme (n°3) avait interrompu sa prise de buprénorphine un peu moins d'un an (359 jours) avant le début de grossesse et l'a repris 28 mois et demi (868 jours) après la fin de sa grossesse.

L'évolution du type de consommations de MSO a pu être évaluée pour sept patientes. Les patientes qui présentaient déjà un profil de consommation régulier et rationnel (patiente n°2, 7, 14 et 15) ont conservé ce profil. Par contre pour trois autres patientes le profil de consommation avait changé. La patiente n°6 est passée d'un statut occasionnel ponctuel à un statut régulier rationnel (calculé sur la période s'étalant de trois mois avant grossesse jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre). Les patientes n°11 et 13 qui présentaient un statut de consommatrices régulières non rationnelles en début de suivi, présentaient un statut régulier rationnel évalué au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Cependant durant la période précédant la grossesse et au 1<sup>er</sup> trimestre, leur statut était toujours non rationnel (avec pour chaque patient quatre prescripteurs de MSO et trois officines de délivrances différentes).

Tableau 4 : Description des caractéristiques liées à la grossesse des femmes incluses dans notre étude

	Buprénorphine	Méthadone	Total
<b>Patiente</b>	n=12	n=3	n=15
Age moyen à l'inclusion	29,16 (± 5,90)	33,33 (±6,07)	
Nombre moyen de grossesse durant le suivi	1,42 (±0,67)	1	1,33 (±0,62)
Nombre d'IVG	1	0	0
<b>Grossesses</b>	n=15	n=3	n=18
Age moyen en début de grossesse	30,51 (± 5,55)	35,37 (± 5,62)	31,32 (± 5,36)
Trimestre avec ≥1 remboursement de médicament			
1er trimestre	13 (86,7%)	3 (100,0%)	16 (88,9%)
2ème trimestre	15 (100,0%)	3 (100,0%)	18 (100,0%)
3ème trimestre	11 (73,3%)	3 (100,0%)	14 (77,8%)
Remboursement ≥1 médicament avant grossesse	13 (86,7%)	3 (100,0%)	16 (88,9%)
Remboursement ≥1 médicament après grossesse	11 (73,3%)	3 (100,0%)	14 (77,8%)
Nombre de ligne de délivrance pendant la grossesse	23,57 (± 32,84)	50,66 (± 37,58)	27,06 (± 30,80)
Nombre de principes actifs délivrés pendant la grossesse	13,67 (± 11,88)	20 (± 13,24)	14,72 (± 11,19)
MSO arrêté avant grossesse	7 (46,7%)	1 (33,3%)	8 (44,4%)
Délai moyen arrêt avant grossesse (mois)	24,63 (±13,35 ; [6,36-41,11])	12,75	23,15 (± 13,05)
MSO repris avant grossesse (délai après grossesse en mois)	1 (28,46)	0	1

Tableau 5 : Evolution des doses quotidienne de MSO (ajustées et non ajustées) avant, pendant et après la grossesse pour chaque femme ayant eu au moins une délivrance de MSO durant leur grossesse

N° grossesse	Avant grossesse				Grossesse				Après grossesse				
	6-3 mois	3-0 mois	total mois	6-0	1er trimestre	2ème trimestre	3ème trimestre	total grossesse	0-3 mois	3-6 mois	6-12 mois	total mois	0-12
<b>Buprénorphine</b>													
2(1)	NR	NR	NR		NR	0,12 (1)	0,89	NC	0,81	0,8	3,03	1,92	
2(2)	2	3,35	2,68		3,53 (3,92)	0	0*	NC	NR	NR	NR	NR	
4	7,91 (8,57)	4,52 (8)	6,21 (8,35)		6,51	0	0	2,43	0	0	0	0	
6	0	6,61 (11,06)	3,32(11,06)		13,48	14,76	8,276	13,31	NR	NR	NR	NR	
7(1)	NR	NR	NR		*0	0,62 (0,71)	1,07	NC	2,35	3,72	3,94	3,49	
7(2)	4	4	4		4,16	3,69	3,06	3,67	NR	NR	NR	NR	
11	25,08	18,98	22,01		15,45	16,35	16,00*	NC	NR	NR	NR	NR	
13	12,55 (16,32)	12,52 (13,55)	12,54		18,08	7,69	5,33	10,37	5,63	3,54	4,95	4,71	
<b>Méthadone</b>													
14	17,31 (20,72)	17,17 (24,69)	17,24 (22,38)		21,37	13,76 (18,53)	10,00 (18,57)	15,20 (19,76)	12,86 (18,87)	8,26 (15,2)	11,148 (13,16)	10,85 (14,87)	
15	29,72	30,11	29,92		28,85	24,4	25	26,2	24,5	23,6	23,5	23,77	

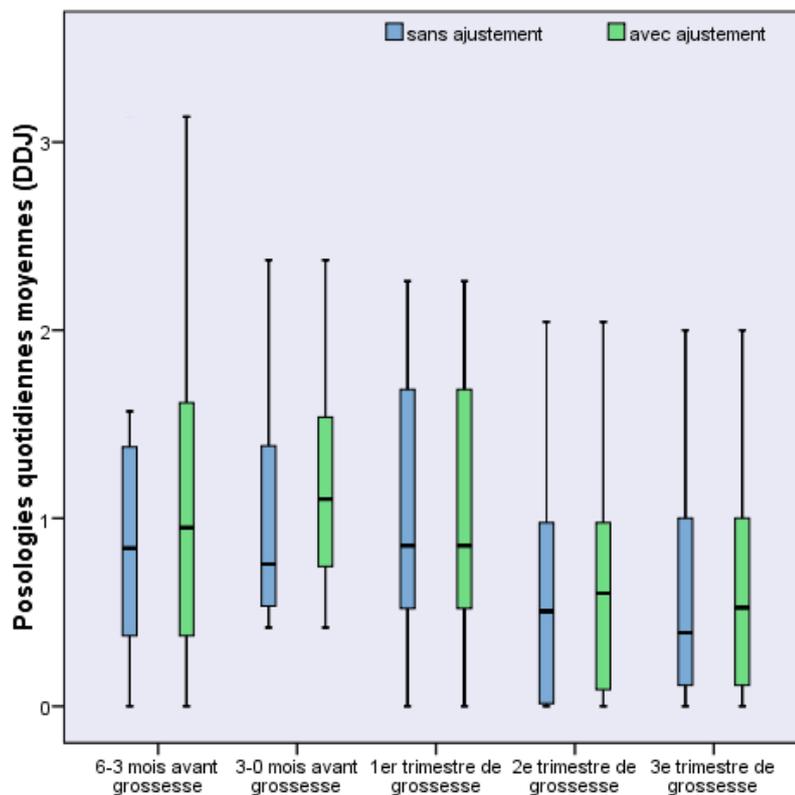
\*durée de suivi incomplète ; NR : non renseigné ; NC : non calculable

( ) posologie ajustée sur les durées de ruptures de traitement [délai entre 2 délivrances ≥ 45 jours (buprénorphine) et ≥ 25 jours (méthadone)]

Tableau 6 : Doses quotidiennes moyennes de MSO avant, pendant et après grossesse avec et sans ajustement sur les durées de ruptures de traitement

	Buprénorphine				Méthadone			
	Sans ajustement		Avec ajustement		Sans ajustement		Avec ajustement	
	mg/j	DDJ/j	mg/j	DDJ/j	mg/j	DDJ/j	mg/j	DDJ/j
Avant grossesse								
6-3 mois	8,59	1,07	9,33	1,17	23,51	0,94	25,22	1,01
3-0 mois	8,33	1,04	9,82	1,23	23,64	0,95	27,40	1,10
Pendant grossesse								
1er trimestre								
1er trimestre	8,74	1,09	9,44	1,18	25,11	1,00	25,11	1,00
2e trimestre								
2e trimestre	5,40	0,68	5,52	0,69	19,08	0,76	21,46	0,86
3e trimestre								
3e trimestre	4,33	0,54	4,33	0,54	17,50	0,70	21,79	0,87
Après grossesse								
0-3 mois	2,20	0,27	2,20	0,27	18,68	0,75	21,68	0,87
3-6 mois	2,02	0,25	2,02	0,25	15,93	0,64	19,40	0,78
6-12 mois	2,98	0,37	2,98	0,37	17,32	0,69	18,33	0,73

Graphe 1 : Doses quotidiennes moyennes de MSO en DDJ (buprénorphine et méthadone confondues) avant et pendant la grossesse avec ou sans ajustement sur les durées de ruptures de traitement



Pour augmenter la puissance du test, les posologies de buprénorphine et de méthadone ont été analysées ensemble en utilisant la DDJ.

Test ANOVA de Friedman : sans ajustement :  $p=0,009$  ; avec ajustement :  $p=0,006$

Test de Wilcoxon : On retrouvait une différence significative dans les posologies calculées avec et sans ajustement sur les arrêts de traitement entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse ( $p = 0,021$  dans les deux cas) et entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre, avec les posologies calculées sans ajustement uniquement ( $p = 0,043$ ) [non retrouvée lorsque les posologies étaient ajustées sur les arrêts de traitement ( $p = 0,225$ )].

Aucune différence significative n'était retrouvée entre les périodes avant/pendant grossesse et pendant/après grossesse).

#### - Contraception

Cinq patientes (n°2, 3, 4, 8, 9) soit six grossesses (33,3%) s'étaient vues délivrer un médicament contraceptif entre le début du suivi et leur grossesse. Deux patientes ont eu une ou plusieurs délivrances de pilule contraceptive d'urgence (levonorgestrel Norlevo®) avant leur grossesse. A la suite de neuf grossesses (soit huit patientes), une délivrance de médicament contraceptif était retrouvée. Au cours du suivi, deux patientes ont eu un remboursement d'implant contraceptif (etonogestrel Implanon® ou Nexplanon®).

#### - Allaitement

Une délivrance de médicament inhibiteur de la lactation était retrouvée en post-partum pour six grossesses (33,3%) [n°9(2) : une semaine avant accouchement ; n°7(1) : 9,8 mois après ; n° 8, 10 et 14 : le jour de l'accouchement ; n°15: 17 jours après]. Les deux patientes traitées par méthadone pendant leur grossesse n'ont vraisemblablement pas allaité leur bébé. La délivrance d'un inhibiteur de la lactation près de 10 mois après la fin d'une grossesse exposée à la buprénorphine, laisse penser que la patiente a allaité son bébé, les doses quotidiennes semblaient avoir été augmentées en post-partum pour cette patiente.

Pour deux grossesses (n° 2(1) et 13) pour lesquelles les doses de buprénorphine en post-partum étaient connues, une augmentation des doses quotidiennes moyennes six mois après la fin de grossesse laissent également penser que l'allaitement a été possible en post-partum.

## 2) Médicaments psychotropes

Tableau 7 : Médicaments psychotropes délivrés au cours du suivi

Médicaments psychotropes (≥ 1 délivrance)	n	%
Benzodiazépines	12	80,0%
AntiH1 sédatifs	3	20,0%
Carbamates	3	20,0%
Antidépresseurs	8	53,3%
Neuroleptiques	4	26,7%
Thymorégulateurs	2	13,30%
Médicaments de la dépendance alcoolique	1	6,7%
Antalgiques opiacés	4	26,7%

Durant la totalité du suivi, 12 patientes (80%) ont eu une délivrance de benzodiazépines (ou apparentés) : zolpidem (n=6); alprazolam (n=3) ; oxazépam (n=3) ; bromazépam (n=6); diazépam (n=2); clonazépam (n=5) et flunitrazépam (n=2). Le flunitrazépam a été délivré à deux patientes qui n'ont reçu qu'une seule délivrance de buprénorphine en début de suivi (patientes n°10 et 12). Une patiente a reçu trois fois du flunitrazépam aux alentours de la seule délivrance de buprénorphine et l'autre une seule fois, prescrite par le même praticien que la buprénorphine.

Tableau 8: Comparaison de la délivrance de médicaments psychotropes pendant la grossesse selon l'exposition à un MSO

	Grossesses avec délivrance de MSO (n=10)	Absence de délivrance de MSO pendant la grossesse (n=8)
<b>Grossesse avec délivrance de psychotropes (nombre de DDJ par grossesse exposée)</b>	<b>2 (20, 0%)</b>	<b>4 (50,0%)</b>
Benzodiazépines anxiolytiques	2 (15 ; 553)	3 (130 ; 18 ; 128)
Benzodiazépines hypnotiques	0	1 (182)
Benzodiazépines antiépileptiques	1 (220)	0
Antidépresseurs	0	2 (14 ; 140)
Autres opiacés	0	1 (24)
Carbamate	0	1 (10)
Sédatif anti-H1	0	1 (200)

Au moins cinq grossesses ont été exposées à une benzodiazépine (27,8%), la plupart au 1<sup>er</sup> trimestre :

- Grossesse n°1 : diazépam (1<sup>er</sup> trimestre) et lorazépam (3<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°6 : alprazolam (1<sup>er</sup> trimestre)
- Grossesse n°9(1) : bromazépam (3<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°12 : bromazépam et zopiclone (1<sup>er</sup> trimestre et 2<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°13 : bromazépam (1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre), clonazépam (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre), alprazolam et clorazépate dipotassique (1<sup>er</sup> trimestre).

D'autres médicaments psychotropes ont été délivrés au cours de quatre grossesses :

- Grossesse n°9(1) : minalcipran (3<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°12 : fluoxétine (1<sup>er</sup> trimestre et 2<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°1 : dihydrocodéine et méprobamate + acéprométazine (3<sup>ème</sup> trimestre)
- Grossesse n°5 : hydroxyzine (2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre).

### 3) Comorbidités et coprescriptions

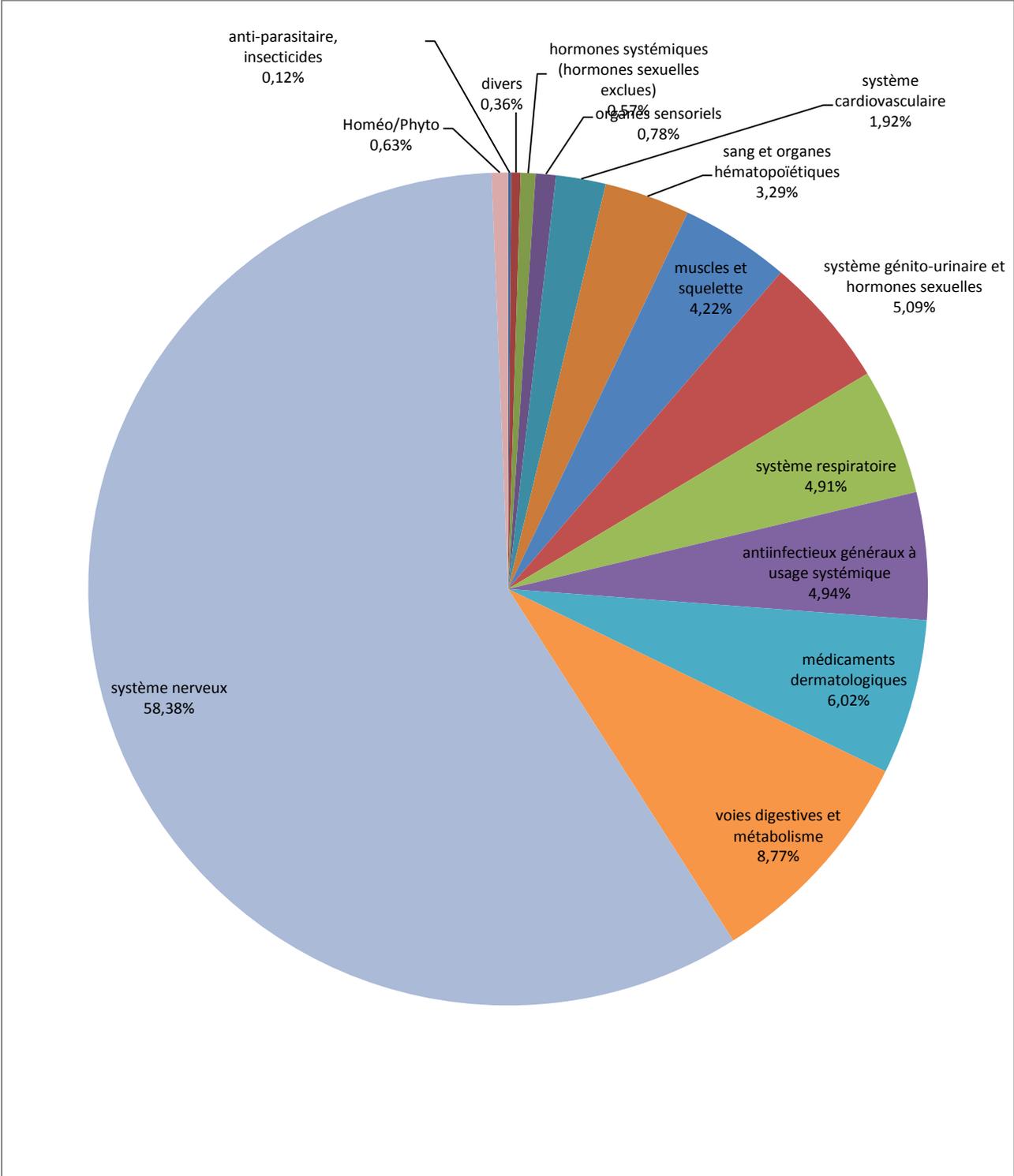
Six patientes (40%) étaient reconnues comme souffrant d'une affection de longue durée (ALD).

n° patiente	Nature ALD
1	Troubles spécifiques de la personnalité
4	Atteintes non rhumatismales de la valvule aortique
5	Maladies de plusieurs valvules (rhumatismales)
10	Troubles spécifiques de la personnalité
12	Inconnue
13	Troubles spécifiques de la personnalité

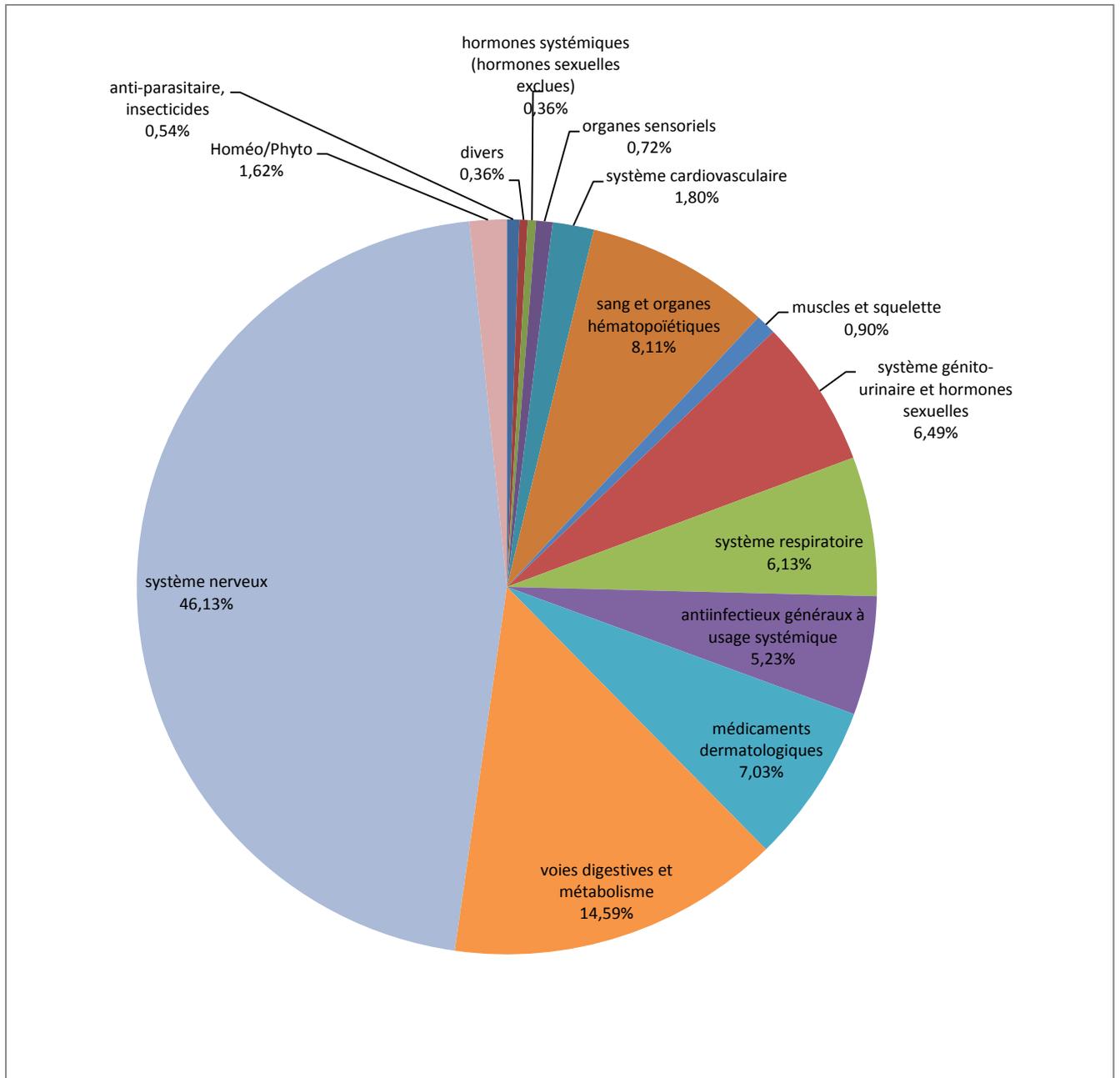
Aucune délivrance d'antirétroviraux ou de médicaments de l'hépatite C n'était enregistrée au cours du suivi.

Les graphes 2 et 3 décrivent la répartition des lignes de remboursement de médicaments durant le suivi pour toutes les patientes en fonction de la classe ATC.

Graphe 2 : Répartition des médicaments remboursés selon la classe ATC au cours du suivi (n = 3340 lignes de remboursements)



Graphe 3 : Répartition des médicaments remboursés au cours de la grossesse selon la classe ATC (n=555 lignes de remboursements)



La répartition des médicaments remboursés au cours de la grossesse était significativement différente de celle des médicaments remboursés tout au long du suivi ( $p < 0,0001$ )

Au total, 555 lignes de médicaments ont été délivrées au cours de la grossesse. La répartition selon les différents trimestres de grossesse était sensiblement la même : 192 lignes au cours du premier trimestre, 180 au deuxième et 183 au troisième.

Les médicaments en lien avec des carences représentaient au total 105 lignes de remboursement. Les 15 patientes de l'étude ont reçu chacune au moins une délivrance de ce type de médicament. Elles étaient huit à en avoir reçu avant et après la grossesse (soit respectivement 37 et 23 lignes de remboursement) et 13 pendant leur grossesse (soit 45 lignes de remboursement).

Deux patientes ont reçu du Renutryl® (nutrition orale : mélange hyperprotéique et hyperénergétique) dont une au cours de la grossesse.

Tableau 9 : Description des médecins prescripteurs et des officines de délivrance des médicaments remboursés aux femmes incluses (nombre de médecins et d'officines différents)

N° patiente	Médecine générale	Médecin exerçant en établissement	Gynécologie obstétrique/ médicale	Psychiatrie générale/ neuropsychiatrie	Chirurgien-dentiste	Autres spécialistes	Total	Total par année de suivi (par années de traitement par MSO)	Nombre d'officine de délivrance
1	15 (6)	5	1(1)	3	1	2	27 (7)	5,42 (4,99)	8 (5)
2	16 (12)	6 (4)	3		4		29 (16)	5,91 (3,44)	8 (5)
3	19 (2)	2	1	2	2	7	33 (2)	6,69 (2,55)	24 (2)
4	8 (2)	3			1	2	14 (2)	2,82 (1,29)	4 (1)
5	6	4 (1)	2		2	6	20 (1)	4,02 (5,07)	5 (1)
6	12 (3)	8	4	3	1	6	34 (3)	6,87 (1,80)	14 (4)
7	2 (1)	2	2		1	3	10 (1)	2 (0,19)	7 (4)
8	5 (1)		2				7 (1)	2,4 (4,10)	9 (2)
9	5 (1)	2	2		2	2	13 (1)	5,74 (5,22)	5 (1)
10	6 (1)	2					8 (1)	19,86 (5,22)	9 (1)
11	4 (4)	2 (1)					6 (5)	5,87 (4,14)	6 (6)
12	3 (1)	1					4 (1)	0,8 (5,22)	10 (1)
13	26 (8)	4 (1)	1		1		32 (9)	15,73 (4,05)	27(6)
14	5 (3)	1			1	3 (1)	10 (4)	2 (0,93)	8 (3)
15	8 (3)		3		1	2	14 (3)	2,79 (0,59)	6 (2)

( ) Nombre de prescripteurs/officine de délivrance de MSO

Autres spécialités : Anesthésiologie/réanimation chirurgicale ; chirurgie générale ; dermatologie/vénérologie ; gastroentérologie/hépatologie ; ORL ; rhumatologie ; pédiatrie ; stomatologie ; chirurgie dentaire ; chirurgie orthopédique et traumatologie ; endocrinologie et métabolisme ; vaccination

Le nombre moyen de médecins prescripteurs différents par patiente et par année de suivi était de 5,93 ( $\pm 5,24$ ). Le nombre moyen d'officines de délivrance différentes par patiente et par année de suivi était en moyenne de 2,87 ( $\pm 3,21$ ).

Deux tiers des patientes avaient reçu une prescription émanant d'un médecin gynécologue ou obstétricien et seulement trois patientes une prescription émanant d'un psychiatre.

## IV. Discussion

Cette étude est la première étude pharmaco-épidémiologique qui s'appuie sur des données de remboursement de l'Assurance Maladie pour explorer, de façon prospective, des patientes ayant initié un traitement par MSO et ayant déclaré une grossesse au cours de ce suivi. D'autres études ayant exploité le même type de données se sont focalisées uniquement sur la période de grossesse [170, 171].

Ce travail nous a permis d'évaluer sur quelques points, le contexte et l'impact de la survenue d'une grossesse sur l'évolution de la prise en charge médicamenteuse de ces patientes pharmacodépendantes aux opiacés en Haute-Garonne.

Les patientes suivies ont reçu pour la plus part (80,0%) un traitement de substitution à base de buprénorphine. Cela s'explique par le fait que seule la buprénorphine peut être initiée et prescrite par un médecin généraliste. L'initiation d'un traitement par méthadone est quant à elle réservée aux centres spécialisés (CSAPA) et aux services hospitaliers (y compris en milieu pénitentiaire). En théorie, une fois que le dosage est stabilisé, le primo-prescripteur a la possibilité de déléguer la responsabilité du protocole de substitution à un médecin de ville (« méthadone relai ») avec une délivrance en pharmacie de ville. Cela semblait être le cas pour deux des trois patientes de notre étude sous méthadone. Aussi, la part de patientes substituées par méthadone dépend de l'offre de soin et de la répartition des centres habilités sur le département d'étude. Toutefois la notion de primo-substitution est à nuancer, il pouvait s'agir d'une nouvelle prescription à la suite d'un arrêt supérieur à deux mois. On peut cependant considérer que ces patientes se retrouvaient à l'entrée de la cohorte, dans un nouveau cadre de soin ou dans une nouvelle dynamique de traitement.

Parmi les 15 femmes et les 18 grossesses que nous avons étudiées, huit patientes (53,3%) ont été exposées à un MSO durant leur grossesse, parmi elles, deux l'ont initié en cours de grossesse.

Plusieurs cas de figure ont été observés et peuvent être discutés. Tout d'abord, trois patientes ont initié leur traitement par MSO (méthadone n=1 ; buprénorphine n=2) et l'ont

poursuivi sans interruption, puis ont présenté une grossesse tout en continuant de prendre leur MSO.

Deux d'entre elles ont continué leur MSO après la grossesse et la troisième a été perdue de vue. Ensuite, deux patientes ont initié un traitement par buprénorphine en cours de grossesse, au 2<sup>ème</sup> trimestre. Elles l'ont poursuivi sans rupture de cycle jusqu'à leur deuxième grossesse mais une l'a alors arrêté au cours du 1<sup>er</sup> trimestre et l'autre l'a continué au moins jusqu'à son terme.

Une autre patiente s'étant engagée de façon régulière dans un cycle à base de buprénorphine, l'a interrompu définitivement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Deux patientes ont reçu des délivrances régulières de dihydrocodéine (plus d'une vingtaine). Une patiente l'a arrêté en début de grossesse et l'a repris en fin de grossesse (sans recevoir de prescription de MSO), l'autre a reçu la dernière prise près de trois mois avant le début de sa grossesse. Pour la première, le traitement par dihydrocodéine faisait suite à un cycle de traitement par buprénorphine et avait reçu en même temps deux fois de la méthadone. Il est difficile de savoir si ces prescriptions de dihydrocodéine étaient à visées substitutives ou non, ce médicament étant parfois employé dans une telle indication dans d'autres pays [172].

Une patiente a reçu une seule délivrance de buprénorphine quelques mois avant la grossesse et s'est réengagée dans un cycle plus long après le terme. Une patiente a reçu plusieurs cycles courts de traitement par buprénorphine avant de s'engager dans un cycle plus long trois mois environ avant de devenir enceinte. Le MSO a été prolongé pendant la grossesse. Aussi, une patiente sous méthadone, a eu des délivrances tout au long du suivi avec toutefois des interruptions (six cycles au total), la méthadone ayant été poursuivi durant la grossesse et après. Quatre femmes (dont une a déclaré deux grossesses aux cours du suivi) ont reçu seulement une ou deux délivrances de buprénorphine en début de suivi puis ont présenté une grossesse quelques années après. Toutefois on ne pouvait pas savoir en cas d'interruption, si la patiente n'était pas en réalité hospitalisée (pour un sevrage ou la prise en charge de complications obstétricales, somatiques ou psychiatriques) ou prise en charge dans une structure de soin assurant la délivrance du MSO.

On ne peut exclure que ces délivrances uniques correspondent à un sevrage en ambulatoire, assisté par la prise de buprénorphine. Cela pouvait être le cas pour deux patientes qui ont reçu une seule délivrance de buprénorphine à 8 mg en début de suivi et qui ont été vues en consultation à cette période respectivement quatre fois en l'espace de 10 jours et trois fois en l'espace de deux semaines.

Compte tenu du délai moyen important entre l'initiation du MSO et la survenue de la grossesse (supérieur à deux ans), il ne semble pas que l'instauration ait été directement motivée par un désir de grossesse.

Les éléments observés concernant les délivrances de MSO et la grossesse parmi nos patientes témoignent d'une part d'une meilleure adhésion au traitement (avec un statut de consommation ayant tendance à se stabiliser) et d'autre part d'une baisse moyenne des posologies quotidiennes tout au long de la grossesse (baisse significative entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre et le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre), voire d'un arrêt total. Ceci peut être le reflet d'une volonté des patientes de protéger le fœtus de l'exposition au MSO. Une étude sur les forums sociaux internet menée par Simmat-Durand sur le thème « buprénorphine et grossesse » retrouvait une part très importante de questions dédiée à la dose avec un idéal de diminution, associé à la crainte du SSNN [173]. Les données à ce propos divergent mais, la dose de MSO reçue au moment de l'accouchement n'aurait pas d'impact sur l'incidence ou la gravité du SSNN [47, 142]. Deux études évaluant l'incidence du SSNN selon la quantité de buprénorphine ou de norbuprénorphine dans les urines du nouveau-né [174] ou dans le méconium [175], retrouvaient cependant une corrélation positive, remettant en cause la relation dose-SSNN.

Du fait du faible nombre de grossesses étudiées et de données relatives à cette période, nous avons choisi d'analyser ensemble buprénorphine et méthadone pour la comparaison des doses quotidiennes au cours du temps, ceci afin d'en augmenter la puissance statistique. Cela peut sembler être une erreur car les données de la littérature indiquent qu'en fin de grossesse les posologies de méthadone peuvent nécessiter, pour des raisons

pharmacocinétiques, un ajustement à la hausse [112]. En réalité, pour la méthadone la tendance était aussi à la baisse.

Dans une étude de cohorte Irlandaise qui se basait également sur des données de remboursement de méthadone au cours de la grossesse, 58 femmes sur 89 (soit 65,2%) avaient vu leur posologie diminuer ou inchangée entre le début et la fin de grossesse [171].

Deux patientes sous buprénorphine semblaient avoir reçu leur dernière prise de MSO au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, correspondant certainement avec la découverte de grossesse. Il se peut aussi que, compte tenu de la situation (une grossesse à risques) ces patientes aient été prises en charge en centre spécialisé ou en milieu hospitalier (en quel cas aucune délivrance n'est enregistrée). Selon les études et les recommandations, le sevrage opiacé peut être envisagé à n'importe quel moment de la grossesse, mais il est normalement recommandé au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, afin d'éviter tout risque de fausse couche au 1<sup>er</sup> trimestre et de travail prématuré au 3<sup>ème</sup> trimestre [154].

Enfin, même cela n'était pas significatif, il semblait que les patientes ayant suivi un traitement par MSO pendant leur grossesse avaient moins de délivrance associées de psychotropes, notamment des benzodiazépines.

Le travail sur cette base de données permet d'utiliser des données pré enregistrées qui correspondent à des données réelles, de vraie vie et qui ne sont pas modifiées par le déroulement d'études. Les points forts de l'utilisation des bases françaises de données de remboursement sont : la puissance, la représentativité, et la concordance avec les données de prises réelles médicamenteuses. Nous pouvons nous attendre à des données plus fiables que celle se basant sur l'auto-déclaration, ces deux méthodes étant toutefois complémentaires. Aussi, l'initiation du traitement par MSO comme critère d'inclusion dans la cohorte et non la survenue d'une grossesse permettait une approche de la grossesse comme élément intercurrent ce qui est rare parmi les études traitant ce sujet.

Les limites de cette étude étaient tout d'abord inhérentes au type de données exploitées. L'étude des bases de remboursement de l'Assurance Maladie ne permet pas de connaître

l'ensemble des médicaments pris par les patientes. Ainsi n'étaient pas portés à notre connaissance : les médicaments pris en auto-médication, les médicaments non remboursables et les médicaments délivrés par une structure hospitalière ou une autre structure de soin. Aussi, pour des médicaments à potentiel d'abus comme les MSO, les opiacés et les benzodiazépines, il est possible que dans certains cas ces médicaments aient été payés directement au comptoir (sans demande de remboursement par crainte d'un contrôle de l'Assurance Maladie), ce qui entraînerait une sous-estimation des quantités délivrées. En addictologie particulièrement, la méconnaissance du devenir du médicament est un biais important. En effet tout ou partie peuvent être revendus ou échangés, ou peuvent être pris à des fins non thérapeutiques (non observance de la prescription, voies d'administration détournées). L'usage non rationnel en est possiblement le témoin [176]. Par exemple, dans une étude menée par Lejeune, 16% des patientes enceintes sous buprénorphine se l'étaient déjà injectée au moins une fois [63].

Des indicateurs tels que la quantité polyprescrite qui reflète un phénomène de « doctor shopping » est un bon moyen d'estimer le détournement de certains médicaments psychotropes [176]. Le profil de consommation que nous avons évalué pour chaque patiente permet en partie de pallier ce biais.

Nous ne disposons pas des données des patients dans leur parcours préalable en centre de soins si celui-ci délivrait la méthadone et observons donc seulement le relai entre le centre de soins spécialisé (ou l'hôpital) et la médecine de ville. Dans tous les cas, nous ne disposons pas de données médicales permettant de qualifier ces arrêts de sevrages ou d'arrêts impromptus ou d'hospitalisation ou prise en charge en CSAPA.

De nombreuses études portant sur la prise en charge de patientes dépendantes aux opiacés pendant la grossesse montrent l'impact primordial des soins associés au traitement médicamenteux. Une prise en charge multidisciplinaire associée à des soins prénatals de qualité apporte les résultats les plus satisfaisants sur les issues de grossesse et une meilleure adhésion au traitement par MSO. Ces éléments étaient bien évidemment inconnus dans notre étude.

Un autre biais résidait dans la façon d'estimer les dates de début de fin de grossesse (lorsqu'elles n'étaient pas fournies par EFEMERIS). La méthode mise au point souffre d'une imprécision potentiellement grande. Pour calculer des dates les plus proches de la réalité il aurait fallu que la première et la dernière délivrance sous régime « maternité » corresponde respectivement au premier jour du sixième mois de grossesse et au douzième jour après l'accouchement. En réalité, même si cela avait le cas, les données sur lesquelles se basent le calcul de la période donnant droit au régime « maternité » (ou le calcul lui-même) peuvent être tout à fait imprécises. De plus, notre méthode d'estimation qui se basait sur un terme de grossesse idéal à 41 semaines d'aménorrhée ne prenait pas non plus en compte le fait que la prise d'opiacés pendant la grossesse est associée à un risque de prématurité [60].

Notre étude présentait enfin une limite conséquente, à savoir le petit nombre de patientes incluses, et à fortiori de patientes ayant reçu plus d'une délivrance de MSO ou ayant été exposées pendant la grossesse. Une des difficultés que présentait notre étude résidait dans l'absence de standardisation des périodes de suivi avant, pendant et après grossesse ; seulement deux ont pu être suivies sur une période allant de six mois avant jusqu'à 12 mois après la fin de grossesse. Ceci découle du fait que la grossesse pouvait survenir à n'importe quel instant du suivi entre 2005 et 2010. Les méthodes et les indicateurs ayant servi à l'exploitation de ces données de remboursement pourraient être utilisés sur des cohortes de tailles plus grandes.

## **Partie 2**

# **Impact de la grossesse sur le mésusage de substances psychoactives chez une population de femmes pharmacodépendantes interrogées en centre de soin spécialisé : étude multicentrique à partir des données de l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012**

### **I. Objectifs**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer, à partir de l'enquête OPPIDUM, le caractère « protecteur » que peut représenter l'état de grossesse sur l'usage abusif de substances psychoactives (illicites ou médicamenteuses détournées de leur usage thérapeutique) dans une population de femmes pharmacodépendantes en âge de procréer et prises en charge dans une structure de soins spécialisée. L'objectif secondaire est de décrire le profil sociodémographique et addictologique ainsi que le protocole de substitution et les consommations associées de cette population en comparant les femmes déclarant être enceintes au moment de l'enquête aux autres femmes.

### **II. Matériel et méthode**

L'enquête OPPIDUM est une étude pharmaco-épidémiologique nationale, multicentrique, répétée chaque année depuis 1995 au mois d'octobre. La méthode et les résultats de l'enquête OPPIDUM ont déjà été publiés de nombreuses fois depuis sa mise en place [177-182]. Elle concerne tous les centres de soins recrutés par le réseau des CEIP au sein desquels

sont interrogés les patients présentant une pharmacodépendance, un abus ou sous MSO. Lors d'un entretien, les informations sont recueillies anonymement au moyen d'un questionnaire. Les données concernent le patient (fiche patient) et ses consommations lors de la semaine précédant l'enquête (une fiche produit par substance consommée). Le questionnaire de l'enquête OPPIDUM (fiche patient et fiche produit) est présenté dans l'annexe 4.

Notre étude portait sur les femmes âgées de 15 à 44 ans incluses dans le programme OPPIDUM entre 2005 et 2012, à l'exception des patientes incluses par des médecins généralistes et par des structures de nature inconnue. Pour chaque femme les variables utilisées étaient les suivantes (telles que disponibles dans l'enquête ou construites pour l'étude à partir de des données recueillies initialement):

- **Variables recueillies**

- les caractéristiques sociodémographiques : la présence d'une grossesse, l'âge, l'exercice d'une profession, la situation familiale (couple, enfant), la situation financière, la présence d'un logement stable et le niveau d'étude.

- la nature de la structure sanitaire dans laquelle la femme était vue au moment de l'enquête (CAARUD, CSAPA, milieu hospitalier ou pénitentiaire) et s'il s'agissait du premier contact du sujet avec la structure.

- la consommation de tabac, la dépendance éthylique, l'âge et le produit de la première consommation ainsi que l'âge et le produit ayant entraînant la première dépendance.

- la participation à un protocole de substitution, le MSO prescrit, sa posologie, la fréquence des prises, son ancienneté, l'existence d'une augmentation de la dose au cours des six mois précédant l'enquête ainsi que la structure ayant la responsabilité du protocole.

Pour chaque substance psychoactive consommée (MSO, produits illicites ou détournés de leur usage médicamenteux ou susceptible d'entraîner une dépendance), les variables recueillies étaient : la voie d'administration, le mode d'obtention, la fréquence de prise, le

type d'usage (usage simple, usage abusif, suspicion ou certitude d'une pharmacodépendance) et la prise concomitante d'alcool.

- **Variabes construite**

- le profil addictologique défini par le type de substances consommées. Appartenaient au profil « opiacé » les patientes ayant consommé au moins une substance opiacée (illicite ou médicamenteuse) dans les sept jours précédant l'enquête ou dont le premier produit ayant entraîné la dépendance était un opiacé. Les autres femmes pouvaient avoir un profil de consommation de drogues psychostimulantes et/ou hallucinogènes si elles déclaraient avoir pris récemment de tels produits, de cannabis si elles n'avaient consommé aucune autre substance illicite que le cannabis, et de médicaments psychotropes (détournés ou non) si elles ne consommaient pas de substances illicites.

- la présence d'une pathologie psychiatrique traitée définie par la prise de médicament antidépresseur, anxiolytique, hypnotique, thymorégulateur ou neuroleptique, non détournée de son usage thérapeutique : absence d'abus, d'obtention illégale, d'une voie d'administration différente de celle de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Pour explorer la relation entre état de grossesse et type d'abus de substances psychoactive, nous avons créé deux groupes de femmes. Les consommatrices de substances illicites (quel que soit le type d'usage) et celles ayant consommé une substance médicamenteuse dans un but non thérapeutique, c'est-à-dire obtenue illégalement et/ou avec un usage abusif et/ou administrée par une voie autre que celle recommandée par l'AMM. Etait considérée comme « consommatrice » toute patiente appartenant au premier et/ou au deuxième groupe.

- **Analyse statistique**

Une analyse descriptive bi variée a été conduite pour comparer les caractéristiques des femmes enceintes à celles des femmes non enceintes. Le test du Chi<sup>2</sup> (ou de Fisher le cas échéant) et le test de Student ont été utilisés pour comparer respectivement les effectifs et

les moyennes. Puis une analyse multivariée de type régression logistique a été conduite dans le but d'explorer les variables associées aux différentes catégories d'abus en fonction de la présence d'une grossesse. Les données ont été stratifiées par année d'enquête afin de s'acquitter d'éventuelles variations au cours du temps. Après vérification, les variables d'interaction n'ont pas été intégrées au modèle. Pour tous les tests, le seuil de significativité a été fixé à 5%. L'analyse des données a été effectuée sur le logiciel SAS v9.2.

- **Aspects réglementaires**

S'agissant d'une enquête d'observation transversale répétée, les données recueillies n'étaient pas directement ni indirectement nominatives. Ce programme n'est donc soumis ni aux dispositions de la loi relative aux sujets impliqués dans la recherche biomédicale, ni à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

### **III. Résultats**

Au cours des huit d'enquêtes menées entre 2005 et 2012, 6863 femmes en âge de procréer ont été vues et interrogées au sein des différentes structures de soin réparties sur 68 départements différents. Parmi elles, 518 (7,6%) ont déclaré être enceinte au moment de l'enquête. Au total, 14 274 fiches produit ont été recueillies dont 978 auprès de femmes enceintes.

L'évolution du nombre de femmes interrogées par rapport au nombre d'hommes entre 2005 et 2012 ainsi que la pyramide des âges de toutes les femmes interrogées (dans tout type de centre) sont présentés respectivement dans les annexes 5 et 6. La part de femmes ne différait pas significativement selon les années d'étude ( $p=0,246$ ).

#### **1) Caractéristiques sociodémographiques**

Par rapport aux femmes non enceintes, les femmes enceintes étaient en moyenne plus jeunes  $28,53 \pm 5,93$  ans contre  $30,23 \pm 7,20$  ans. Elles étaient plus souvent en couple et avaient plus souvent un enfant à charge. Elles avaient un niveau d'éducation plus faible et étaient moins nombreuses à avoir un emploi. Dans les deux groupes, 43% des femmes disposaient à la fois d'un logement stable et de revenus réguliers. La majorité des femmes étaient recrutée en CSAPA en ambulatoire (79,6%). Près d'une femme enceinte sur quatre était vue en milieu hospitalier (contre 4,7% des autres femmes). Les femmes enceintes étaient plus nombreuses à fréquenter pour la première fois le centre d'enquête, à fortiori lorsqu'elles étaient vues en milieu hospitalier (46,6%) (Tableau 1).

Tableau 1 : Description des caractéristiques sociodémographiques et structure d'enquête des femmes en âge de procréer enceintes et non enceintes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012

	femmes enceintes (n=518)		femmes non enceintes (n=6345)		Total (n=6863)		P
	n	%	n	%	n	%	
<b>Age</b>							
15-19 ans	18	3,47	328	5,17	346	5,04	< 10 <sup>-4</sup>
20-24 ans	121	23,36	1244	19,61	1365	19,89	
25-29 ans	168	32,43	1576	24,84	1744	25,41	
30-34 ans	118	22,78	1265	19,94	1383	20,15	
35-39 ans	68	13,13	1053	16,60	1121	16,33	
40-44 ans	25	4,83	879	13,85	904	13,17	
Activité professionnelle	150	28,96	2291	36,11	2441	35,57	0,0015
Vie en couple	352	67,95	2582	40,69	2934	42,75	< 10 <sup>-4</sup>
Enfant(s)	264	50,97	2160	34,04	2424	35,32	< 10 <sup>-4</sup>
<b>Principales ressources</b>							
Grande précarité	29	5,60	456	7,19	485	7,07	0,2404
Précarité avec compensations sociales	231	44,59	2648	41,73	2879	41,95	
Revenus réguliers	237	45,75	2993	47,17	3230	47,06	
Non renseigné	21	4,05	248	3,91	269	3,92	
Logement stable	429	82,82	5151	81,18	5580	81,31	0,6514
<b>Niveau d'étude</b>							
Primaire	52	10,04	473	7,45	525	7,65	0,0008
CAP/BEP	255	49,23	2852	44,95	3107	45,27	
BAC	134	25,87	1885	29,71	2019	29,42	
Supérieur	51	9,85	936	14,75	987	14,38	
Non renseigné	26	5,02	199	3,14	225	3,28	
<b>Structure d'enquête</b>							
Centre bas seuil ou CAARUD	7	1,35	170	2,68	177	2,58	< 10 <sup>-4</sup>
CSAPA	373	72,01	5705	89,91	6078	88,56	
Ambulatoire	327	63,13	5133	80,90	5460	79,56	
Hébergement collectif	0	0,00	35	0,55	35	0,51	
Unité de consultation	46	8,88	537	8,46	583	8,49	
Hôpital	133	25,68	297	4,68	430	6,27	
Unité d'hospitalisation	109	21,04	97	1,53	206	3,00	
Unité d'accueil des Urgences	0	0,00	4	0,06	4	0,06	
Equipe de liaison	24	4,63	196	3,09	220	3,21	
Unité en milieu carcéral	5	0,97	173	2,73	178	2,59	
Premier contact avec la structure	128	24,71	1211	19,09	1339	19,51	0,0025

## 2) Profils de consommations des patientes et conduites addictives

87,3% des femmes enceintes et 91,1% des autres femmes fumaient du tabac. La population de femmes enceintes comptait plus de fumeuses modérées, cependant la part de femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour était aussi élevée dans les deux groupes. Un peu plus d'une femme enceinte sur huit avait consommé de l'alcool dans la semaine précédent l'enquête. La proportion de femmes enceintes alcoolo-dépendantes ne déclarant aucune consommation d'alcool était à peu près la même dans les deux groupes de femme (20,4% chez les femmes enceintes et 23,5% chez les autres). Les femmes enceintes étaient plus nombreuses à avoir initialement expérimenté l'héroïne et dans une moindre mesure la cocaïne. Tout produit confondu, le délai moyen entre l'âge de la première consommation et l'âge de la consommation de premier produit ayant entraîné la dépendance était de  $3,72 \pm 4,48$  ans. L'installation de la dépendance avait été plus rapide pour l'héroïne ( $0,52 \pm 2,98$  ans ; n=882) que pour le cannabis ( $1,16 \pm 2,66$  ans ; n=904). Une grande partie des femmes (45,9% ; n=3152) avait consommé initialement du cannabis en moyenne à l'âge de 15,11 ans, puis était devenue dépendantes suite à la prise d'héroïne à l'âge de 19,81 ans en moyenne (Tableau 2).

Tableau 2 : Description des conduites addictives des femmes en âge de procréer enceintes et non enceintes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012

	femmes enceintes (n=518)		femmes non enceintes (n=6345)		Total (n=6863)		P
	n	%	n	%	n	%	
<b>Tabac</b>							
Non consommatrices	61	11,78	498	7,85	559	8,15	< 10 <sup>-4</sup>
5-10 cigarettes/j	136	26,25	1137	17,92	1273	18,55	
10-20 cigarettes/j	164	31,66	2787	43,92	2951	43,00	
>20 cigarettes/j	152	29,34	1854	29,22	2006	29,23	
Non renseigné	5	0,97	69	1,09	74	1,08	
Dépendance éthylique	55	10,62	958	15,10	1013	14,76	0,007
Prise concomitante d'alcool	71	13,71	1283	20,22	1354	19,73	0,0004
<b>Premier produit consommé</b>							
Héroïne (et autre opiacés illicites)	130	25,10	842	13,27	972	14,16	
Cannabis	314	60,62	4405	69,42	4719	68,76	
Cocaïne (et crack)	20	3,86	172	2,71	192	2,80	
Amphétamines	14	2,70	194	3,06	208	3,03	
Autre substances non médicamenteuses	2	0,39	129	2,03	131	1,91	
Benzodiazépine	15	2,90	188	2,96	203	2,96	
MSO	3	0,58	45	0,71	48	0,70	
Antalgique opiacés	9	1,74	90	1,42	99	1,44	
Autre médicament	2	0,39	53	0,84	55	0,80	
Non renseigné	9	1,74	227	3,58	236	3,44	
Age moyen de la première consommation	16,63 (± 3,84)		16,28 (± 4,02)		16,31 (± 4,17)		0,089
<b>Premier produit ayant entraîné une dépendance</b>							
Héroïne (et autre opiacés illicites)	386	74,52	4172	65,75	4558	66,41	
Cannabis	58	11,20	934	14,72	992	14,45	
Cocaïne (et crack)	21	4,05	292	4,60	313	4,56	
Amphétamines	2	0,39	82	1,29	84	1,22	
Autre produit	1	0,19	15	0,24	16	0,23	
Benzodiazépine	8	1,54	127	2,00	135	1,97	
Antalgique opiacés	10	1,93	173	2,73	183	2,67	
MSO	10	1,93	108	1,70	118	1,72	
Autre médicament	2	0,39	86	1,36	88	1,28	
Non renseigné	21	4,05	356	5,61	377	5,49	
Ancienneté moyenne de la dépendance	9,22 (± 5,71)		10,65 (± 6,79)		10,54 (± 6,72)		< 10 <sup>-4</sup>
Pratique d'injection	41	7,92	545	8,59	586	8,54	0,655

Les patientes incluses dans l'enquête appartenaient majoritairement à un profil de consommation opiacé (avec une polyconsommation fréquente). Ces dernières étaient âgées en moyenne de 30 ans et représentaient un peu moins de neuf femmes accueillies sur 10. Les femmes consommant uniquement du cannabis, plus jeunes en moyenne représentaient environ 8% de la population d'étude (Tableau 3).

Tableau 3 : Profil addictologique des femmes en âge de procréer enceintes et non enceintes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012

	Femmes enceinte	Femmes non enceintes	moyenne d'âge (écart type)
Substance opiacée (illicite ou médicamenteuse)	466 (89,96%)	5467 (86,16%)	30,41 (± 6,86)
Cannabis	40 (7,72%)	565 (8,90%)	26,67 (± 8,28)
Médicaments psychotropes	9 (1,74%)	157 (2,47%)	33,78 (± 7,25)
Drogues psychostimulantes et/ou hallucinogènes	3 (0,58%)	156 (2,46%)	27,74 (± 7,51)

### 3) Protocole de substitution aux opiacés

La plupart des patientes enceintes était incluse dans un protocole de substitution aux opiacés, elles étaient d'ailleurs proportionnellement plus nombreuses à en bénéficier que les autres femmes (85,3% contre 77,7%). Les femmes enceintes recevaient le plus souvent un protocole à base de méthadone, avec une part de patiente sous buprénorphine plus faible que chez les femmes non enceintes (sans que cela ne soit significatif). Une très petite part recevait un protocole à base d'autres médicaments opiacés. Ainsi, trois femmes enceintes étaient sous sulfate de morphine (Skénan®) et 40 autres femmes sous divers opiacés : morphine (n=29), dérivés codéinés (n=6), fentanyl (Durogesic®) (n=3) et buprénorphine à visée antalgique (Temgesic®) (n=2). Notons que 16,3% d'entre elles étaient vues en CAARUD et 9,3% en milieu hospitalier.

Les posologies de méthadone ne différaient pas entre les deux groupes bien que, chez les femmes enceintes, les posologies de méthadone avaient plus souvent été augmentées aux cours des six derniers mois. Cependant l'instauration de la méthadone était en moyenne plus récente (quelques semaines ou quelques mois) chez les femmes enceintes, alors que ce

n'était pas le cas pour la buprénorphine. En effet dans le groupe méthadone, deux femmes enceintes sur cinq avaient débuté leur protocole dans les semaines ou les mois précédant l'enquête. La posologie moyenne de buprénorphine semblait être un peu plus faible chez les femmes enceintes, et moins nombreuses étaient celles recevant plus de 16 mg/j.

Que ce soit pour les femmes enceintes sous méthadone ou sous buprénorphine, la structure sanitaire responsable du protocole était, plus souvent que pour les autres femmes, différente du centre où elles étaient interrogées, la responsabilité étant souvent détenue par un médecin généraliste (d'autant plus pour la buprénorphine). Les femmes enceintes n'étaient pas plus observantes que les autres, la part de MSO pris quotidiennement se situant dans les deux groupes entre 95 et 97% (Tableau 4).

Tableau 4 : Description du protocole de substitution aux opiacés des femmes en âge de procréer enceintes et non enceintes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012

	femmes enceintes (n=518)		femmes non enceintes (n=6345)		Total (n=6863)		P
	n	%	n	%	n	%	
Protocole de substitution aux opiacés	<b>442</b>	<b>85,33</b>	<b>4889</b>	<b>77,05</b>	<b>5331</b>	<b>77,68</b>	< 10 <sup>-4</sup>
Méthadone	312	70,59	3278	67,05	3590	67,34	0,320
Buprénorphine	127	28,73	1571*	32,13	1698*	31,85	
Autres médicaments opiacés**	3	0,68	40	0,82	43	0,81	
Protocole méthadone							
Posologie moyenne	57,29 (±31,09)		58,03(±31,87)		57,96 (±31,80)		0,705
<20 mg/j	29	9,29	215	6,56	244	6,80	0,256
[20-60[ mg/j	110	35,26	1306	39,84	1416	39,44	
[60-100[ mg/j	125	40,06	1261	38,47	1386	38,61	
≥100 mg/j	29	9,29	324	9,88	353	9,83	
Non renseigné	19	6,09	172	5,25	191	5,32	
Prise quotidienne	303	97,12	3188	97,25	3491	97,24	0,313
Augmentation au cours des 6 derniers mois	115	36,86	634	19,34	749	20,86	< 10 <sup>-4</sup>
Méthadone gélule	52	16,67	616	18,79	668	18,61	0,279
Début de consommation							
Quelques semaines	28	8,97	239	7,29	267	7,44	0,141
Quelques mois	94	30,13	892	27,21	986	27,47	
>1 an	162	51,92	1910	58,27	2072	57,72	
Responsabilité du protocole							
Centre d'enquête	230	73,72	2849	86,91	3079	85,77	< 10 <sup>-4</sup>
Médecin généraliste	45	14,42	143	4,36	188	5,24	
Autre centre	31	9,94	177	5,40	208	5,79	
Protocole buprénorphine							
Posologie moyenne	6,88 (±4,29)		7,86 (±6,21)		7,78 (±6,08)		0,091
<4 mg/j	27	21,26	332	21,13	359	21,14	0,286
[4-8[ mg/j	36	28,35	376	23,93	412	24,26	
[8-16[ mg/j	48	37,80	521	33,16	569	33,51	
≥16 mg/j	10	7,87	204	12,99	214	12,60	
Non renseigné	6	4,72	138	8,78	144	8,48	
Prise quotidienne	124	97,64	1501	95,54	1625	95,70	0,509
BHD générique	38	29,92	474	30,17	512	30,15	0,953
Augmentation au cours des 6 derniers mois	32	25,20	292	18,59	324	19,08	0,0714
Début de consommation							
quelques semaines	6	4,72	104	6,62	110	6,48	0,202
quelques mois	20	15,75	336	21,39	356	20,97	
>1 an	88	69,29	989	62,95	1077	63,43	
Responsabilité du protocole							
Centre d'enquête	65	51,18	1004	63,91	1069	62,96	0,006
Médecin généraliste	49	38,58	409	26,03	458	26,97	
Autre centre spécialisé	8	6,30	76	4,84	84	4,95	

\* dont 15 patientes sous Suboxone® (buprénorphine + naloxone) en 2012\*\* sulfate de morphine, codéine, dihydrocodéine, fentanyl, buprénorphine à visée antalgique

#### **4) Comorbidités psychiatriques**

Un total de 1793 (26,1%) femmes déclaraient avoir consommé au moins un médicament psychotrope prescrit non détourné. Il s'agissait de 72 (13,9%) femmes enceintes et de 1721 (27,1%) femmes non enceintes.

Les psychotropes les plus prescrits étaient les benzodiazépines (73,6% des femmes enceintes et 66,6% des femmes non enceintes traitées) et les antidépresseurs (environ 38% dans les deux groupes). Un quart des femmes non enceintes traitées étaient sous neuroleptiques contre 18% chez les femmes enceintes et 6,4% recevaient un traitement thymorégulateur contre 1,4% (n=1) chez les femmes enceintes présentant une pathologie psychiatrique traitée. Les femmes traitées étaient plus âgées en moyenne que celles qui ne l'étaient pas (33 ans contre 29 ans).

#### **5) Mésusage et abus de substances psychotropes**

Au total 51,2% (n=265) des femmes enceintes étaient consommatrices contre 59,2% (n=3758) des femmes non enceintes. Près de neuf femmes sur 10 consommaient une substance illicite et près d'une sur quatre faisait mésusage de médicaments psychotropes ; 7,1% des femmes enceintes et 10,1% des autres femmes faisaient mésusage à la fois de produits illicites et de médicaments. Les femmes non enceintes étaient moins nombreuses à abuser de médicaments (Tableau 5).

Notons que les patientes vues en milieu hospitalier étaient plus souvent consommatrices (70,7% toutes femmes confondues et 79,7% des femmes enceintes) et étaient moins nombreuses à bénéficier d'un protocole de substitution (60,9%).

Tableau 5 : Description des substances consommées par les femmes enceintes et les femmes non enceintes appartenant au groupes « consommatrices » en fonction du protocole de substitution aux opiacés

	Femmes enceintes (n=265)					Autres femmes (n=3758)				
	Sans protocole (n=68)	Méthadone (n=141)	Buprénorphine (n=55)	Autre (n=1)	Total n(%)	Sans protocole (n=1281)	Méthadone (n=1670)	Buprénorphine (n=785)	Autre (n=22)	Total n(%)
Substances illicites	66	133	42	0	<b>241 (90,94)</b>	1168	1512	589	15	<b>3284 (87,39)</b>
Cannabis	50	90	26	0	<b>166 (62,64)</b>	852	951	389	10	<b>2202 (58,59)</b>
Cocaïne (et crack)	6	38	13	0	<b>57 (21,51)</b>	268	381	140	4	<b>801 (21,31)</b>
Héroïne (et opiacés illicites)	21	79	27	0	<b>127 (47,92)</b>	340	571	219	3	<b>1133 (30,15)</b>
Amphétamines	2	7	1	0	<b>10 (3,77)</b>	64	51	29	3	<b>147 (3,91)</b>
Hallucinogènes (synthétiques et naturels)	0	2	1	0	<b>3 (1,13)</b>	34	19	16	0	<b>69 (1,84)</b>
Poppers et solvants	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	4	0	1	0	<b>5 (0,13)</b>
Médicaments détournés de leur usage thérapeutique	11	25	24	1	<b>61 (23,02)</b>	312	379	404	18	<b>1113 (29,62)</b>
Benzodiazépine	7	14	7	0	<b>28 (10,57)</b>	110	185	95	1	<b>391 (10,40)</b>
Méthadone	3	9	1	0	<b>13 (4,91)</b>	95	120	7	2	<b>224 (5,96)</b>
Buprénorphine	2	1	21	0	<b>24 (9,06)</b>	73	9	333	0	<b>415 (11,04)</b>
Antalgique opiacé pallier III	1	2	1	1	<b>5 (1,89)</b>	28	59	11	14	<b>112 (2,98)</b>
Antalgique opiacé pallier II	0	2	0	0	<b>2 (0,75)</b>	15	14	4	1	<b>34 (0,90)</b>
Carbamates	0	0	0	0	<b>0 (0)</b>	6	9	5	0	<b>20 (0,53)</b>
Anti-H1	0	1	0	0	<b>1 (0,38)</b>	11	13	7	0	<b>31 (0,82)</b>
Kétamine	0	1	0	0	<b>1 (0,38)</b>	5	13	6	0	<b>24 (0,64)</b>
Autres médicaments	0	1	0	0	<b>1 (0,38)</b>	16	14	9	0	<b>39 (1,04)</b>

La proportion de consommatrices de cannabis ne différait pas entre les femmes enceintes et les autres femmes (32,1% contre 34,7% ; ns), il en était de même pour la cocaïne (11,0% contre 12,6% ; ns). Les femmes enceintes étaient plus nombreuses à consommer de l'héroïne : 24,5% contre 17,8% ( $p=0,0001$ ). Cependant, la part de patientes présentant un profil de consommation d'opiacés était plus importante parmi les femmes enceintes (90,0 contre 86,2% ;  $p = 0,006$ ). Aussi, les femmes enceintes étaient moins nombreuses à consommer uniquement du cannabis (sans mésusage de médicament par ailleurs) 18,3% contre 22,1% ( $p= 0,046$ ). Au total, 1443 fiches produit médicament répondaient aux critères de mésusage. Les médicaments les plus détournés de leur usage thérapeutique étaient la kétamine (100%), les antalgiques opiacés (66,7%) et le méthylphénidate (66,7%). Les benzodiazépines étaient en nombre ( $n=492$ ) les plus abusées mais, une sur quatre seulement était détournée de son usage thérapeutique. Les plus détournées étaient dans les deux groupes de femmes, le bromazépam et le diazépam. La buprénorphine était le médicament dont la voie d'administration était le plus souvent détournée. La proportion de femmes mésusant un médicament était de 27,1% chez les femmes au profil de consommation de médicaments psychotropes, 18,5% chez les femmes ayant un profil de consommation d'opiacés, 4,6% chez les consommatrices uniques de cannabis et 2,6% chez les patientes usagère d'autres drogues récréatives.

Chez les patientes appartenant au groupe consommatrice, le nombre moyen de substances illicites par patiente était plus important parmi les femmes enceintes ( $1,51 \pm 0,83$  [1-5] contre  $1,33$  [1-7]  $\pm 0,64$  ;  $p<10^{-4}$ ). Cette supériorité n'était pas retrouvée pour l'abus de médicament psychotropes ( $1,23 \pm 0,66$  [1-4] contre  $1,28 \pm 0,66$  [1-7] ; ns). Parmi les consommatrices de substances illicites, la poly consommation (deux produits ou plus) touchait plus de femmes enceintes (34,4% contre 26,1%), cette différence était d'autant plus marquée pour des consommations de trois produits ou plus (12,5% contre 5,7%). La part de substances illicites et de médicaments abusés pris quotidiennement ne différait pas entre femmes enceintes et non enceintes (environ 70% pour les médicaments et 43% pour les substances illicites, chutant à environ 12% en excluant le cannabis).

Parmi les femmes enceintes, 141 femmes (27,2%) déclaraient n'être pharmacodépendantes à aucune des substances consommées ; 58 (41,1%) d'entre elles appartenait au groupe consommatrice. Cette proportion était plus importante (56,8%) parmi les autres femmes qui

déclaraient ne pas être pharmacodépendantes, ce qui suggère une plus grande part d'usage récréatif chez les femmes non enceintes. Concernant les modes de consommation, 7,9% (n=41) des femmes enceintes étaient injectrices contre 8,6% (n=545) et 24,9% (n=129) contre 20,1% (n=1274) consommaient au moins une substance par voie nasale (sniff). Soixante-sept patientes fumaient du crack et 229 de l'héroïne dont respectivement deux et 16 femmes enceintes. Quatorze femmes avaient consommé une ou plusieurs drogues de synthèse (amphétamines et LSD) alors qu'elles étaient enceintes, 12 d'entre elles étaient hospitalisées au moment de l'enquête.

Les modes d'obtention principaux des substances illicites étaient majoritairement le deal dans les deux groupes (79,6% et 82,3%) et le don (9,6% et 11,7%). Soixante et une femmes enceintes consommaient au moins un médicament dans un but non thérapeutique. Parmi elles, 77,1% les avait obtenus illégalement, 36,1% utilisaient une voie d'administration non recommandée et 26,2% déclaraient un usage abusif. Par comparaison, ces chiffres étaient respectivement de 71,4%, 43,9% et 30,9% parmi les 1113 femmes non enceintes faisant également mésusage de médicaments. Les médicaments pris à des fins non thérapeutiques étaient le plus souvent prescrits par un médecin mais dans une moindre mesure chez la femme enceinte (50,0% contre 60,3%), ce qui semblait être compensé par une part achetée au marché noir ou donnée plus importante (44,9% contre 31,8%).

Parmi les patientes inscrites dans un protocole de substitution aux opiacés, 53,9% appartenaient au groupe consommatrices, soit 44,6% (n=197) des femmes enceintes et 54,7% (n=2674) des femmes non enceintes substituées. La part de consommatrices selon le type de MSO ne différait pas. Les consommatrices recevaient plus souvent une posologie élevée (supérieure à 100 mg/j pour la méthadone et 16 mg/j pour la buprénorphine), avaient initié plus récemment leur MSO, étaient moins souvent interrogées dans une structure responsable de leur protocole, et avaient plus souvent vu leur posologie augmenter dans les six mois précédant l'enquête.

L'analyse multivariée mettait en évidence une diminution du risque de mésusage d'une ou de plusieurs substances psychoactives, illicites et médicamenteuses (Tableau 6). Ainsi, une femme enceinte au moment de l'enquête avait 1,50 fois moins de risque de consommer une ou plusieurs substances illicites et/ou d'abuser de médicaments psychotropes qu'une

femme qui ne l'était pas ; après ajustement sur l'âge, le niveau de ressource, la situation parentale, la présence d'une pathologie psychique traitée, la consommation d'alcool et de tabac, l'ancienneté de la dépendance, le protocole de substitution aux opiacés et le type de structure de soin. Le fait d'être en couple était positivement associé avec le risque d'abus de substances illicites uniquement. Pour ce qui était de l'usage non thérapeutique de médicaments, le risque était alors plus important si la patiente ne disposait pas d'un logement stable.

L'âge apparaissait comme un facteur protecteur sauf pour l'abus de médicaments où il représentait un facteur de risque. Les trentenaires étaient 1,6 fois plus à risque de faire mésusage de médicaments et 3,3 fois de consommer une substance illicite. Le faible niveau de ressources, avec ou sans compensation sociale, était un facteur de risque, sauf pour la consommation de produit illicite où le risque était légèrement plus élevé chez les femmes précaires bénéficiant d'une aide sociale.

Le tabagisme représentait un facteur de risque augmentant avec la quantité de cigarettes consommée. La prise concomitante d'alcool multipliait par deux le risque d'abuser d'une substance. Les patientes souffrant d'une pathologie psychiatrique traitée avaient presque deux fois moins de risque d'être consommatrice.

L'ancienneté de la dépendance représentait un facteur de risque lorsqu'elle était de 10 ans ou plus, sauf dans le groupe d'usage abusif de médicament où elle n'intervenait pas.

L'inscription dans un protocole de substitution aux opiacés n'avait pas le même bénéfice sur l'abus de substance en fonction du MSO et du type de produit abusé. En effet, comparativement à la méthadone, un protocole à base de buprénorphine réduisait davantage le risque d'abus de substance illicite alors qu'elle entraînait un risque 2,5 fois plus important d'abus de médicaments. Les patientes suivant un protocole à base d'autre opiacé étaient 5,6 fois plus à risque de consommer un médicament à des fins non thérapeutiques. Par rapport aux femmes interrogées en CSAPA, les femmes vues en milieu pénitentiaire, en CAARUD et à l'hôpital avaient respectivement 4,3, 3,2 et 1,7 fois plus de risque d'appartenir au groupe de consommatrices abusives. Ce risque était nettement inférieur chez les femmes incarcérées concernant l'abus de substances illicites.

	Abus de substances psychoactives		Abus de substances illicites		Abus de substances médicamenteuses	
	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P	OR [IC 95%]	P
<b>Grossesse</b>	<b>0,668 [0,535-0,835]</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,656 [0,526-0,818]</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,676 [0,493-0,929]</b>	<b>0,0157</b>
<b>Age (référence : 15-19 ans)</b>						
20-24 ans	0,602 [0,396-0,914]	0,0172	0,605 [0,419-0,875]	0,0076	1,248 [0,857-1,819]	0,2485
25-29 ans	0,464 [0,306-0,705]	0,0003	0,417 [0,289-0,602]	<10 <sup>-4</sup>	1,418 [0,972-2,069]	0,0697
30-34 ans	0,391 [0,253-0,603]	<10 <sup>-4</sup>	0,336 [0,229-0,494]	<10 <sup>-4</sup>	1,641 [1,112-2,421]	0,0125
35-39 ans	0,329 [0,211-0,514]	<10 <sup>-4</sup>	0,263 [0,177-0,390]	<10 <sup>-4</sup>	1,693 [1,136-2,524]	0,0097
40-44 ans	0,193 [0,123-0,305]	<10 <sup>-4</sup>	0,160 [0,106-0,240]	<10 <sup>-4</sup>	1,084 [0,711-1,654]	0,7074
<b>Ressource (référence : revenus réguliers)</b>						
Grande précarité	1,484 [1,150-1,914]	0,0024	1,191 [0,941-1,509]	0,1464	1,871 [1,417-2,471]	<10 <sup>-4</sup>
Précarité + compensations sociales	1,415 [1,253-1,597]	<10 <sup>-4</sup>	1,230 [1,092-1,385]	0,0006	1,865 [1,592-2,184]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Enfant(s) à charge</b>	0,753 [0,664-0,855]	<10 <sup>-4</sup>	-	-	0,671 [0,569-0,792]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Vie en couple</b>		-	1,126 [1,004-1,263]	0,0423	-	-
<b>Logement stable</b>		-	-	-	0,723 [0,598-0,874]	0,0008
<b>Pathologie psychiatrique traitée</b>	0,513 [0,449-0,587]	<10 <sup>-4</sup>	0,603 [0,529-0,688]	<10 <sup>-4</sup>	0,561 [0,469-0,670]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Tabagisme (référence : non fumeuse)</b>						
5-10 cigarettes/j	2,014 [1,571-2,582]	<10 <sup>-4</sup>	2,298 [1,794-2,943]	<10 <sup>-4</sup>	1,061 [0,754-1,493]	0,7356
10-20 cigarettes/j	2,205 [1,751-2,775]	<10 <sup>-4</sup>	2,324 [1,847-2,924]	<10 <sup>-4</sup>	1,319 [0,966-1,800]	0,081
>20 cigarettes/j	2,473 [1,945-3,143]	<10 <sup>-4</sup>	2,410 [1,899-3,059]	<10 <sup>-4</sup>	1,710 [1,247-2,346]	0,0009
<b>Prise concomitante d'alcool</b>	2,183 [1,851-2,574]	<10 <sup>-4</sup>	1,692 [1,457-1,966]	<10 <sup>-4</sup>	1,958 [1,665-2,301]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Ancienneté de la dépendance (référence : &lt; 10 ans)</b>						
≥ 10 ans	1,248 [1,070-1,455]	0,0047	1,196[1,030-1,387]	0,0186	-	-
<b>Protocole de substitution (référence : méthadone)</b>						
Absence de protocole	6,932 [5,615-8,560]	<10 <sup>-4</sup>	4,308 [3,615-5,135]	<10 <sup>-4</sup>	1,767 [1,464-2,133]	<10 <sup>-4</sup>
Buprénorphine	0,838 [0,734-0,957]	0,0089	0,606 [0,530-0,693]	<10 <sup>-4</sup>	2,552 [2,158-3,019]	<10 <sup>-4</sup>
Autre médicament opiacé	1,208 [0,584-2,497]	0,6107	0,690 [0,337-1,413]	0,3101	5,667 [2,820-11,390]	<10 <sup>-4</sup>
<b>Structure de soin (référence : CSAPA)</b>						
CAARUD	3,185 [1,960-5,177]	<10 <sup>-4</sup>	2,247 [1,521-3,319]	<10 <sup>-4</sup>	3,069 [2,188-4,304]	<10 <sup>-4</sup>
Hôpital	1,692 [1,288-2,223]	0,0002	1,870 [1,445-2,421]	<10 <sup>-4</sup>	1,136 [0,847-1,521]	0,3947
Pénitenciaire	4,275 [2,546-7,175]	<10 <sup>-4</sup>	1,904 [1,289-2,812]	0,0012	2,637 [1,848-3,763]	<10 <sup>-4</sup>

Page précédente : Tableau 6 : Modèle de régression logistique multivariée explorant les variables associées aux différentes catégories d'abus de substances psychoactives chez les femmes en âge de procréer incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012

#### **IV. Discussion**

Notre étude rassemblait des données inédites portant sur un important échantillon d'une population féminine généralement peu étudiée. Il s'agissait d'une étude multicentrique qui couvrait, sur une grande partie du territoire français, une population « tout venant » de femmes usagères de drogues. Contrairement aux études menées en population générale (ou en maternité pour les femmes enceintes), l'enquête OPPIDUM explore plus largement le mésusage en appréhendant les finalités d'usage, les voies d'administration, les modes d'acquisition.

Notre étude confirme tout d'abord la part importante de femmes en âge de procréer parmi les femmes pharmacodépendantes fréquentant le dispositif de soins spécialisés français, s'élevant à 88,1% dans notre enquête. En population générale, les études internationales estiment cette part à environ 90% [2]. La plupart des femmes présentait un profil d'addiction aux opiacés et près de quatre sur cinq étaient inscrites dans un protocole de substitution aux opiacés.

L'analyse multivariée confirme l'hypothèse avancée, à savoir un moindre mésusage de substances psychoactives chez les femmes enceintes avec un odds ratio ajusté de 0,668 [0,535-0,835]. Des facteurs de risques associés à ce mésusage ont été identifiés.

L'OR associé à la présence d'un enfant à charge montrait également un effet protecteur, suggérant un effet bénéfique à long terme même après l'accouchement.

Ainsi, l'âge avait un effet différent sur l'abus de substances qu'elles soient illicites ou médicamenteuse. Les femmes jeunes âgées de moins 20 ans étaient 2,4 fois plus à risque de consommer une substance illicite que celles âgées de 25 à 29 ans. Ces chiffres s'expliquent en partie par le nombre important de femmes jeunes consommatrices de cannabis (estimées

à 23% en population générale chez les femmes entre 18 et 25 ans [1]). L'abus de médicaments augmentait avec l'âge avec un risque maximal chez les femmes âgées de 35 à 39 ans. Ce phénomène, davantage observé dans la population féminine, est connu pour s'accroître avec l'âge [183]. Une dépendance ancienne toutes substances confondues, signe de la sévérité de la pathologie addictive, était associée à un usage plus fréquent.

De faibles niveaux de revenus représentaient également un risque mais l'absence de logement n'intervenait que sur l'abus de médicaments. Des consommations de tabac et alcool étaient plus fréquemment associées au mésusage des substances étudiées, illustrant un phénomène important de poly addiction dans cette population. Ces résultats s'expliquent en partie par la consommation nécessairement conjointe de cannabis et de tabac et, par une possible recherche de potentialisation par l'alcool des effets psychoactifs des substances.

Le fait d'être en couple représentait un facteur de risque de consommation de substances illicites (OR 1,126 [1,004-1,263]). Une étude portant sur 150 femmes enceintes bénéficiant d'une prise en charge multidisciplinaire montrait un taux d'interruption précoce plus important chez les femmes ayant un partenaire également consommateur [184]. Dans une autre étude portant sur des femmes enceintes dépendantes aux opiacés, plus de 50% avaient un partenaire toxicomane et la réussite de la prise en charge de la femme était d'autant plus fréquente que le partenaire était également inclus dans une démarche de soin [47].

La présence d'une pathologie psychiatrique traitée apparaissait comme un facteur protecteur vis-à-vis de l'abus de substances. Compte tenu de la construction de cette variable, il s'agissait de patientes qui devaient adhérer à leur traitement psychotrope, donc probablement équilibrées du point de vue de leur pathologie psychiatrique et logiquement plus enclines à adhérer à un protocole de soin. Ceci explique également le faible taux de comorbidités psychiatriques mesuré dans notre étude, estimé entre 56 et 73% selon les études publiées chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés [185]. Alors que des études en population féminine montrent un risque plus élevé de mésusage de substances psychoactives en cas de comorbidités psychiatriques [186], notre étude montre que lorsqu'elles sont diagnostiquées et pris en charge, cela apporte un bénéfice sur les pratiques d'abus.

Au regard de la prévalence, la proportion de femmes consommatrices différait peu selon la présence d'une grossesse en cours. En effet, les femmes enceintes étaient seulement 1,15 fois moins nombreuses à abuser de substances illicites et/ou de médicaments. Les enquêtes réalisées en population générale s'appuyant sur l'auto-déclaration de consommation montraient une réduction de la prévalence plus importante entre femmes enceintes et non enceintes. Une étude américaine réalisée à la fin des années 90 montrait une prévalence de consommation de substances illicites (et/ou l'abus de médicaments) divisée par 2,3 [201]. Parmi les consommatrices, un quart étaient abstinents au premier trimestre et 93% au troisième trimestre. Dans une autre étude plus récente, 5% des femmes enceintes contre 10,8% des autres femmes en âge de procréer, avaient fait usage de substances illicites le mois précédant l'enquête. La prévalence était d'autant plus importante que les femmes enceintes étaient jeunes allant jusqu'à 20,9% entre 15 et 17 ans [163]. La population de notre étude comptant des femmes enceintes plus jeunes que les autres femmes pouvait en partie expliquer la part importante de femmes consommatrices de substances illicites (le cannabis en grande partie) et la plus faible proportion de mésusage médicamenteux, phénomène qui s'accroît avec l'âge.

Dans notre étude, bien que les femmes enceintes fussent moins nombreuses à avoir fait usage de substance illicite, celles qui continuaient à en prendre pendant la grossesse semblaient en consommer d'avantage. Cette supériorité concernait le cannabis et l'héroïne. Les modes de consommation associés (injection, sniff), aussi répandus dans les deux groupes, ne témoignaient pas d'un effet protecteur de la grossesse sur ces comportements à risque. L'abus de médicaments était par ailleurs moins fréquent. L'abus de benzodiazépines, habituellement fréquent chez cette population [187] ne touchait qu'une femme enceinte sur 20 (et presque autant chez les femmes non enceintes). Concernant la consommation de tabac et d'alcool, on pouvait noter une moindre consommation de ces substances par les femmes enceintes au moment de l'enquête. Une étude française en population générale, réalisée chez des femmes recrutées en maternité, montrait que le risque de continuer à fumer du tabac pendant la grossesse était lié à l'existence d'une dépendance au tabac avant la grossesse [188]. Moore et al ont mis en évidence parmi un groupe de femmes consommatrices de drogues récréatives un arrêt de la prise d'ecstasy et une réduction de la

consommation d'alcool au moment de leur grossesse, sans arrêt de la consommation de tabac et de cannabis [189].

L'arrêt ou la diminution de la prise de certaines substances pendant la grossesse dépend aussi de la perception du risque qu'elles représentent pour le fœtus. Aux Etats-Unis, Murphy et Rosenbaum ont interviewé en 1999 des femmes toxicomanes à ce sujet. Les consommatrices de crack avaient très peur des effets néfastes potentiels sur le fœtus, les consommatrices d'héroïne considéraient ce produit comme sûr et les femmes qui prenaient des psychostimulants ne connaissaient pas les risques [190]. Une autre étude mettait en évidence une crainte des conséquences physiques et psychiques de l'abstinence mais aussi de l'impact sur les relations sociales. A noter, que les patientes interviewées avaient en majorité un partenaire souffrant de polytoxicomanie [191]. Une étude norvégienne parmi des femmes enceintes en population générale mettait en évidence une forte tendance à la surestimation du risque médicamenteux au moment de la grossesse [192], ce qui pourrait expliquer en partie la faible part de femmes enceintes abusant de médicaments dans notre enquête. Selon les données actuelles de la science, le risque tératogène associé à la prise de substances psychoactives semble faible [2]. De par un effet sympathomimétique, la cocaïne peut entraîner une hypertension chez la mère et le fœtus avec un risque de décollement placentaire. Aussi elle peut être à l'origine d'une prématurité, d'un retard de croissance intra-utérin et d'un petit poids à la naissance [74]. La consommation de cannabis, qui concernait 32% des femmes enceintes, peut, selon la littérature, augmenter le risque d'hypotrophie et de prématurité [70]. Bien qu'il soit difficile de distinguer le risque lié au cannabis et celui lié au tabac (connu pour entraîner de telles manifestations), une étude mettait en évidence une augmentation du risque indépendamment de la consommation de tabac [193]. Notons que dans notre étude, 92,9% des femmes qui avaient fait usage de substance illicite étaient fumeuses et 20,7% avaient aussi consommé de l'alcool. La prise de MDMA a été suspectée d'entraîner une augmentation du risque de malformations cardiaques chez les fœtus exposés pendant la grossesse [65]. En plus de la difficulté d'identifier l'effet propre de chaque substance souvent prises ensemble [2], le développement de l'enfant à court et long terme semble être fortement lié au contexte dans lequel se déroulent la grossesse et la période post-partum [194].

Parmi les patientes inscrites dans un protocole de substitution, la part de femmes consommatrices de produits ne dépendait pas du MSO (méthadone ou buprénorphine). Par ailleurs, la plus grande part de patientes non consommatrices de substances parmi les femmes enceintes par rapport à celles qui ne l'étaient pas témoigne d'une meilleure adhésion au traitement par MSO à cette occasion. Les patientes enceintes sous méthadone étaient rentrées plus récemment en moyenne dans un protocole de substitution, alors que ce phénomène n'était pas observé chez les patientes sous buprénorphine. Cela va dans le sens d'une préférence de la méthadone lorsqu'un MSO doit être instauré en cours de grossesse ; le risque de syndrome de sevrage, nocif pour le fœtus, pouvant être précipité par l'instauration de buprénorphine de par ses propriétés agoniste partiel [140], pourrait en partie expliquer ces résultats.

Une étude française multicentrique portant sur 259 femmes enceintes sous MSO retrouvait autant de consommation de substances addictives chez les patientes sous méthadone que sous buprénorphine [103]. Durant leur grossesse, 16% avaient consommé de l'héroïne, 9% de la cocaïne et 33% du cannabis. Par comparaison, elles étaient respectivement 24%, 11,5% et 26,2% parmi les femmes enceintes de notre étude. Les patients sous buprénorphine étaient plus à risque d'avoir abusé d'un médicament, cela s'explique en partie par le fait que la buprénorphine était beaucoup plus souvent.

Notre étude présentait cependant plusieurs limites, inhérentes tout d'abord à la méthodologie de l'enquête.

L'identification de la consommation de produit était basée sur l'auto-déclaration, ce qui pose la question de la sous-déclaration. Plusieurs études ont évalué ce phénomène, estimé entre 24% et 38% par comparaison avec d'autres modes d'identifications (prélèvements urinaires, analyse du méconium à la naissance) [195-197]. Aux Etats-Unis, l'évaluation de la sous-déclaration a pu être amplifiée du fait du caractère répréhensible que peut représenter l'abus de substance de produit illicite pendant la grossesse [18]. Cependant dans une étude réalisée au sein d'une maternité française, où seules des femmes consommatrices étaient recrutées, seuls 3,3% des résultats discordaient [103]. Du fait d'un recrutement de la population de notre étude en structure de soins pour toxicomanes, on peut également supposer un taux de sous-déclaration moins important. Cependant, la déclaration d'abus par des patientes inscrites dans un protocole de substitution aux opiacés pouvait être dissimulée

par peur de mettre à mal l'alliance thérapeutique passée avec l'équipe soignante. Dans ce sens, on pouvait noter que 71,5% des patientes vues pour la première fois déclaraient avoir abusé d'un produit alors qu'elles étaient 55,0% lorsqu'elles étaient connues de la structure d'enquête.

De plus, le recrutement des centres d'enquêtes étant basé sur le volontariat, nous pouvions craindre un manque de représentativité de la population que nous étudions. Leur répartition géographique sur 68 départements semblait cependant satisfaisante.

La définition de l'abus que nous avons choisi d'adopter peut être discutée ; avec une définition pour les produits illicites plutôt large s'appliquant systématiquement du fait du caractère illicite, et une définition de l'abus de médicament plutôt restrictive, ne considérant pas la dose consommée par exemple. Aussi, la frontière entre usage, pharmacodépendance et abus de médicament a pu être difficile à définir pour les patientes répondant au questionnaire. Une autre limite résidait dans l'hétérogénéité de la population d'étude et du groupe de femmes consommatrices. Les femmes enceintes non abstinences semblaient être de plus lourdes consommatrices que les autres femmes. Ceci pouvait être dû au fait qu'une partie des femmes enceintes avaient pu intégrer une démarche de soin plus récemment, du fait même de la survenue d'une grossesse. Une étude réalisée au sein du Réseau Maternité et Addiction comptait près de 40% de femmes n'ayant aucune prise en charge préalable de leur addiction avant grossesse [159]. Aussi pouvait-on s'attendre à des problèmes de pharmacodépendance plus graves chez ces patientes, d'autant que les femmes enceintes étaient plus nombreuses à avoir été interrogées en milieu hospitalier et qu'elles étaient moins nombreuses à consommer uniquement du cannabis.

Un certain nombre d'informations très liées à la prise ou non de substances psychoactives pendant la grossesse n'étaient pas connues. Tout d'abord le trimestre de grossesse n'était pas renseigné, alors que des études montrent une diminution de la prévalence de consommation tout au long de la grossesse [198, 201, 164, 103]. De plus, la prévision et le désir de grossesse peuvent aussi influencer le changement de comportement et favoriser une prise en charge plus précoce de la grossesse et de la pathologie addictive. Une revue de la littérature réalisée par Alto et al retrouvaient de nombreux facteurs de risque d'abus au cours de la grossesse : antécédents judiciaires, multiples rendez-vous manqués, pathologies somatiques liées aux pratiques associées, antécédents familiaux de toxicomanie ou d'alcoolisme, enfant ne vivant pas avec la mère, antécédents de complications

obstétricales, soins prénatals tardifs [199]. Il aurait été intéressant de pouvoir explorer ces éléments au sein de notre population de femmes enceintes. Aussi, nous n'avions pas d'information sur l'existence d'un suivi prénatal, ni sur la nature de la prise en charge de la pathologie addictive, des études ayant montré une plus grande efficacité d'une approche multidisciplinaire, notamment sur la réduction des consommations [200]. Enfin, s'agissant d'une étude transversale, nous ne pouvions pas savoir à quel moment de l'histoire de la pathologie addictive la maternité se situait, notamment chez les femmes qui n'appartenaient pas au groupe de consommatrices. Certaines avaient pu envisager une grossesse à la suite du bénéfice obtenu par l'instauration d'une prise en charge (tant sur les plans physique, psychique et socio-économique), ou avoir été surprise par une fertilité retrouvée grâce à la mise en place d'un protocole de substitution [202]. D'autres avaient pu être contraintes de réduire leur consommation du fait de la survenue non programmée d'une grossesse ou de la présence de complications médicales mettant en jeu la survie de l'enfant à naître.

## Conclusion

Dans ce travail de thèse nous avons pu mettre en évidence grâce à deux approches distinctes des évolutions significatives dans la prise en charge par MSO pendant la grossesse et une prévalence de l'abus de substances psychoactives plus faibles chez les femmes enceintes principalement dépendantes aux opiacés.

L'une, à l'échelle du département correspondait plutôt à des patientes vues en médecine de avec 80% d'entre elles ayant reçu un MSO à base de buprénorphine et l'autre, nationale, portaient sur des patientes fréquentant le dispositif de soins spécialisé (dont 70% était inscrite dans un protocole méthadone).

Lors de la première étude portant sur 15 femmes ayant initié un MSO, nous avons pu estimer que la survenue d'une grossesse chez des femmes recevant un MSO avait dans plusieurs cas amélioré la régularité du traitement, signe d'une adhésion plus importante. Parmi les 10 grossesses exposées à un MSO (huit sous buprénorphine et deux sous méthadone), une tendance à la baisse de la posologie quotidienne (voire à l'arrêt pour deux patientes) a été significativement mise en évidence tout au long de la grossesse. Aussi, les délivrances de médicaments psychotropes étaient moins nombreuses au moment de la grossesse (notamment les benzodiazépines), cette diminution était d'autant plus grande que les patientes recevaient un MSO durant cette période. Malgré tout, cette étude se limitait à l'analyse des remboursements de médicaments en officine de ville et rien ne nous permettait de connaître les consommations de substances illicites ou psychotropes achetés au marché noir.

La deuxième étude réalisée permettait d'offrir une vision différente de la question. Elle montrait une prévalence de consommation plus faible chez les femmes enceintes avec une diminution du risque d'abuser de substances psychoactives par rapport aux femmes

interrogées non enceintes avec un odds ratio ajusté de 0,668 [0,535-0,835]. Cependant, les femmes enceintes semblaient consommer abusivement autant voire plus ; 29% des patientes sous MSO ayant déclaré avoir consommé de l'héroïne dans la semaine précédant l'enquête. Cela pouvait s'expliquer par le fait qu'elles étaient plus récemment entrées dans une démarche de soins, du fait justement de la survenue d'une grossesse. Aussi, les femmes enceintes étaient plus nombreuses à avoir été interrogées en milieu hospitalier. Les femmes enceintes présentaient également un profil socio-économique plus défavorable, près de la moitié souffrant de précarité. Basées sur des données moins objectives que la première, cette étude pouvait cependant être limitée par un biais de sous-déclaration.

# Références bibliographiques

- [1] Beck F et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Tendances OFDT n°76 juin 2011.
- [2] Keegan J, Parva M, Finnegan M et al. Addiction in pregnancy. *J Addict Dis* 2010; 29:175-191.
- [3] Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice* Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009.
- [4] Seligman NS, Salva N, Hayes EJ et al. Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(4):396.e1-7.
- [5] Bauer CR, Shankaran S, Bada HS et al. The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(3):487-495.
- [6] Code de la Santé Publique. Article R. 5219-1, 31 mars 1999.
- [7] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4<sup>th</sup> edition, 1996.
- [8] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5<sup>th</sup> edition, 2013.
- [9] World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*, 1992.
- [10] Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance: seizième rapport. Genève 1969.
- [11] Reynaud M. *Addiction et psychiatrie*, édition Masson, Paris, 2005.
- [12] Bartolami S. *Mécanismes moléculaires de la dépendance*. Faculté des sciences de Montpellier. 2012, 114p
- [13] Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85(14):5274-8.
- [14] Gouvernement du Canada. *Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues*. 2008
- [15] Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 18; 258(5536):577-80.
- [16] Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10<sup>th</sup> edition, 2001.
- [17] Paul Rodet, *Morphinisme et Morphinomanie*, Paris, 1897.
- [18] Paltrow, L. M. *Governmental Responses to Pregnant Women Who Use Alcohol or Other Drugs*. *DePaul J. Health Care L.*, 2004;8, 461.

- [19] Simmat-Durand, L. La mère toxicomane, au carrefour des normes et des sanctions. *Déviance et société* 2007; 31(3): 305-330.
- [20] OFDT, *Drogues et addictions, données essentielles*, OFDT, 2013, Saint-Denis, 399 p.
- [21] Beck F, Legleye S, Spilka S, Briffault X et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *Tendances*, (48).
- [22] Lamy S, Thibaut F. Etat des lieux de la consommation de substances psychoactives par la femme enceinte. *L'Encéphale* 2010; 36: 33-38.
- [23] Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19: 578-585.
- [24] Pichini S, Puig C, Zuccaro P et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic Sci Int*. 2005; 4;153(1): 59-65.
- [25] OFDT, *Drogues, Chiffres clés*, 5<sup>ème</sup> édition, juin 2013 [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
- [26] OFDT/ DGS, *Enquête nationale sur les CAARUD 2006, 2008*, [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
- [27] OFDT, *Recueil commun sur les addictions et les prises en charge 2008, 2009*, [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
- [28] *Toxicomanie, police, justice : trajectoires pénales*, Cesdip/OFTD, 2001.
- [29] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2005. : House of Commons Home Affairs Committee. *Drugs: new psychoactive substances and prescription drugs. Twelfth Report of Session 2013-14.*
- [30] Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict*. 1990; 85(11): 1403-8.
- [31] Hernandez-Avila CA, Rounsaville BJ, Kranzler HR. Opioid, cannabis and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2004; 74(3): 265-272.
- [32] Anglin MD, Hser YL, McGlothlin WH. Sex differences in addict careers. 2. Becoming addicted. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 1987; 13(1-2): 59-71.
- [33] Carroll ME, Lynch WJ, Roth ME et al. Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 273–279.
- [34] Anker JJ, Carroll ME. Females are more vulnerable to drug abuse than males: evidence from preclinical studies and the role of ovarian hormones. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011; 8: 73-96
- [35] Becker JB, Perry AN, Westenbroek C. Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biol Sex Differ*. 2012 Jun 7; 3(1): 14.

- [36] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48: 143–157.
- [37] Lukas SE, Sholar M, Lundahl LH et al. Sex differences in plasma cocaine levels and subjective effects after acute cocaine administration in human volunteers. *Psychopharmacology* 1996; 125(4): 346-354.
- [38] Fattore L, Melis M, Fadda P et al. Sex differences in addictive disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35(3): 272-284.
- [39] Covington SS. Women and addiction: A trauma-informed approach. *Journal of Psychoactive Drugs* 2008; 40(sup5): 377-385.
- [40] Martin PR, Arria AM, Fischer G et al. Psychopharmacologic management of opioid-dependent women during pregnancy. *Am J Addict.* 2009; 18(2): 148-156.
- [41] United Nations International Drug Control Programme, United Nations Office for Drug Control, Crime Prevention, & United Nations Office on Drugs. *World drug report (2004) (1)*. United Nations Office on Drugs and Crime.
- [42] National Institute on Drug Abuse, 2010
- [43] Beck F, Legleye S, Maillachon F et al. Femmes influentes sous influence? *Med Sci (Paris)*.2010; 26: 95-97.
- [44] Beck F, Legleye S, Maillachon F et al. Le rôle du milieu social dans l'usage des substances psychoactives des hommes et des femmes. In : INSEE, Femmes et hommes - Regards sur la parité, Paris, La Documentation française, 2008.
- [45] OFDT, Accueil addictologique et médicosocial des femmes toxicodépendantes expérience en 2010-2011, [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
- [46] Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264(19): 2511-2518.
- [47] Fischer G. Treatment of opioid dependence in pregnant women. *Addiction* 2000; 95: 1141–4.
- [48] Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, et al. Trajectoires de vie et prises de risques chez les femmes usagères de drogues. *médecine/sciences*, 2008; 24:111-121.
- [49] Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA et al. Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *Br J Psychiatry*.1999; 175: 351-6.
- [50] OFDT, ENa-CAARUD, 2012, [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)
- [51] Kay A, Taylor TE, Barthwell AG et al. Substance use and women's health. *Journal of addictive diseases* 2010; 29(2): 139-163.

- [52] Hepburn M. Substance abuse in pregnancy. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14(6): 419-425.
- [53] Reddy RG, Aung T, Karavitaki N et al. Opioid induced hypogonadism. *BMJ* 2010; 341: 446-2.
- [54] Katz N, Mazer NA. The Impact of Opioids on the Endocrine System. *Clinical Journal of Pain* 2009; 25 (2): 170-175.
- [55] Bruce CA. An account of the manufacture of the black tea, as now practised at Sudeya in Upper Assam, by the Chinamen sent thither for that purpose: with some observations on the culture of the plant in China, and its growth in Assam. Calcutta: GH Huttman, Bengal Military Orphan Press, 1838.
- [56] Cook PS, Petersen RC, Moore DT et al. Alcohol, Tobacco, and other Drugs may harm the unborn. *Govt Reports Announcements & Index*, issue 15, 1991.
- [57] Kandall SR. Substance and shadow: Women and addiction in the United States, 1999, Harvard University Press.
- [58] Bonari L, Pinto N, Ahn E et al. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 726-735.
- [59] Hedin LW, Janson PO. Domestic violence during pregnancy: The prevalence of physical injuries, substance use, abortions and miscarriages. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2000; 79(8): 625-630.
- [60] Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy: effects and management. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 1998; 25(1): 139-151.
- [61] Fischer G, Bitschnau M, Peternella et al. Pregnancy and substance abuse. *Arch Womens Ment Health* 1999; 2: 57-65.
- [62] Brady TM, Visscher W, Feder M et al. Maternal drug use and the timing of prenatal care. *Journal of Health Care for the poor and Underserved*. 2003 ; 14(4): 588-607.
- [63] Lejeune C, Simmat-Durand L. Grossesse et substitution-Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés. OFDT, Paris, 2003.
- [64] Frank DA, Augustyn M, Knight WG et al. Growth, Development, and Behavior in Early Childhood Following Prenatal Cocaine Exposure: A Systematic Review. *JAMA* 2001; 285(12): 1613-1625.
- [65] McElhatton PR. Fetal effects of substances of abuse. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38:194-5.
- [66] Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk birth defects. *Am J ObstetGynecol* 2011; 204 (4): 314e1–e11.
- [67] Finnegan LP. Treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period. *J Psychoactive Drugs* 1991; 23(2): 191-201.

- [68] ACOG Committee on Health Care for Underserved Women & American Society of Addiction Medicine : ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119(5): 1070-1076.
- [69] Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants a pragmatic evaluation of its efficacy. *Clinical Pediatrics*, 1975; 14(6): 592-594.
- [70] Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res*. 2012; 71(2): 215-9.
- [71] Van Gelder MM, Reefhuis J, Caton AR et al. Characteristics of pregnant illicit drug users and associations between cannabis use and perinatal outcome in a population-based study. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Jun 1;109(1-3):243-7.
- [72] Robinson LL, Buckley JD, Daigle AE et al: Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer* 1989; 63: 1904-1911.
- [73] Bluhm EC, Daniels J, Pollock BH et al. Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 663-669.
- [74] Gouin K, Murphy K, Shah. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet and Gynecol* 2011; 204 (4): 340.e1-340.e12.
- [75] Addis A, Moretti ME, Ahmed Syed F et al. Fetal effects of cocaine: an updated meta-analysis. *ReprodToxicol* 2001; 15(4): 341-69.
- [76] Plessinger MA, Woods JR. Cocaine in pregnancy: Recent Data on Maternal and Fetal Risks. *J Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25 (1): 99-118.
- [77] Chang L, Smith LM, LoPresti C et al. Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2004; 132(2): 95-106.
- [78] Nora JJ et al. Dexamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations. *Lancet* 1970; 1:1920.
- [79] Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205(3): 219.e1-7.
- [80] Warkany J, Takacs E. Lysergic acid diethylamide (LSD): no teratogenicity in rats. *Science* 1968; 159: 731-2.
- [81] Roux C et al. LSD: no teratogenic action in rats, mice and hamsters. *Science* 1970; 169: 588-8.
- [82] Fabro S, Sieber SM. Is lysergic acid a teratogen? *Lancet* 1968; 1:639.

- [83] Auerbach R, Rugowski JA. Lysergic acid diethylamide: effects on embryos. *Science* 1967; 157: 1325-6.
- [84] Hanaway JK. Lysergic acid diethylamide: effects on the developing mouse lens. *Science* 1969; 164: 574-5.
- [85] Aase J, Laestadius N, Smith D. Children of mothers who took LSD in pregnancy. *The Lancet* 1970; 296(7663): 100-101.
- [86] Cohen MM. The effect of LSD-25 on the chromosomes of children exposed in utero. *Pediatr Res* 1968; 2: 486-492.
- [87] Law KL, Stroud LR, LaGrasse LL et al. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2003; 111: 1318-23.
- [88] Vagnarelli F, Amarri S, Scaravelli G et al. TDM grand rounds: neonatal nicotine withdrawal syndrome in an infant prenatally and post natally exposed to heavy cigarette smoke. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 585—8.
- [89] Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP et al. Les enfants de parents alcooliques. Anomalies observées. À propos de 127 cas. *Ouest Médical* 1968; 8 : 476-482.
- [90] Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* 2003; 290: 2996-9.
- [91] Einerson A, Selby P, Koren G et al. Discontinuing antidepressants and benzodiazepines upon becoming pregnant. Beware of the risk of abrupt discontinuation. *Canadian Family Physician* 2001; 47: 489-490.
- [92] Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839.
- [93] Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans? *J ClinPsychopharmacol*. 2011; 31(3): 356-9.
- [94] Wikner BN, Stiller CO, Bergman U et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(11): 1203-10.
- [95] Hale TW (2004). Medications and mothers' milk. *Pharmasoft Medical Pub*, 2004.
- [96] Ballard JL, D'Apolito K. Shortened length of stay for neonatal abstinence syndrome from methadone using mother's milk as therapy. *Pediatr Res* 2001; 49: 354A.
- [97] Ackeman JP, Riggins T, Black MMA. Review of the effects of prenatal cocaine exposure among school-aged children. *Pediatrics* 2010; 125 (3): 554-65.
- [98] Grant TM, Huggins JE, Sampson PD et al. Alcohol use before and during pregnancy in western Washington, 1989-2004: implications for the prevention of fetal alcohol spectrum disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 278-(e1-e8).

- [99] Chaffin M, Kelleher K, Hollenberg J. Onset of Physical Abuse and Neglect: Psychiatric, Substance Abuse and Social Risk Factors From Prospective Community Data. *Child abuse & neglect*, 1996; 20(3): 191-203.
- [100] Circulaire, D. G. S. SP3/95 no. 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution de la toxicomanie pour les toxicomanes dépendants aux opiacés: détermination du cadre de mise en œuvre des traitements de substitution. Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie.
- [101] Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C et al: Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: first results of a prospective study. *Addiction* 2004; 99: 209-14.
- [102] Jernite M, Viville B, Escande B et al. Buprenorphine and pregnancy. Analysis of 24 cases. *Arch Pediatr* 1999; 6(11): 1179-118.
- [103] Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L et al. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug and alcohol dependence* 2006; 82(3): 250-257.
- [104] Evans J, Heron J, Francomb H et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323: 257-60.
- [105] Schmittner J, Schroeder JR, Epstein DH et al. Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction* 2005; 100 (6): 829-836.
- [106] Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 404: 36-9.
- [107] Baselt RE, Casarett LJ: Urinary excretion of methadone in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 64.
- [108] Strain EC, Bigelow GE, Liebson IA et al: Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 1000-1005.
- [109] Trajanovska AS, Vujovic V, Ignjatova L et al. Sexual dysfunction as a side effect of hyperprolactinemia in methadone maintenance therapy. *Med Arh.* 2013; 67(1): 48-50.
- [110] Mattick RP, Breen C, Kimber J et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 3:CD002209.
- [111] DePetrillo PB, Rice JM. Methadone dosing and pregnancy: impact on program compliance. *Substance Use & Misuse* 1995; 30(2): 207-217.
- [112] Pond SM et al. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 233: 1-6.
- [113] Dickman LJ, Isoherranen N. Quantitative prediction of CYP2B6 induction by estradiol during pregnancy : potential explanation for increased methadone clearance during pregnancy. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(2): 270-4.

- [114] Archie C. Méthadone in the management of narcotic addiction in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10(6): 435-440.
- [115] Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ et al. The effects of maternally administered methadone, buprenorphine, and naloxone on offspring: review of human and animal data. *Current Neuropharmacol* 2008; 6 (2): 125-150.
- [116] Wolff K, Boys A, Rostami-Hodjegan A et al. Changes to methadone clearance during pregnancy. *European journal of clinical pharmacology*, 2005; 61(10): 763-768.
- [117] Markham JK et al. Teratogenicity studies of methadone HCl in rats and rabbits. *Nature* 1971; 233: 342-3.
- [118] Geber WF, Schramm LC. Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 123: 705-13.
- [119] Jurand A. Teratogenic activity of methadone hydrochloride in mouse and chicken embryos. *J Embryol Exp Morph* 1973; 30: 449-58.
- [120] Arlettaz R et al. Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II): neonatal outcome and social resources. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 145-50.
- [121] Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD et al. Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(2): 139.e1-9.
- [122] Gill AC, Oei J, Lewis NL et al. Strabismus in infants of opiate-dependent mothers. *Acta Paediatr*. 2003; 92(3): 379-8.
- [123] Ramirez-Cacho WA, Flores S, Schrader RM et al. Effect of chronic maternal methadone therapy on intrapartum fetal heart rate patterns. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(2): 108-111.
- [124] Jansson LM, Dipietro J, Elko A. Fetal response to maternal methadone administration. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1):611-617.
- [125] Hussain T, Ewer AK. Maternal methadone may cause arrhythmias in neonates. *Acta Paediatr* 2007; 96: 768-9.
- [126] Woodward LJ, Quick ZL, Spencer C et al. Early neurobehavioral development of the infant exposed to methadone during pregnancy. *Pediatric Res* 2006; (2006 PAS Annual Meeting):3571.318.
- [127] Kaltenbach K, Finnegan LP. Perinatal and developmental outcome of infants exposed to methadone in-utero. *Neurotoxicol Tetratol* 1987; 9: 311-313.
- [128] Dumas A, Lejeune C, Simmat-Durand L et al. Grossesse et substances psychoactives : étude de prévalence de la consommation déclarée. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008; 37: 770-778.
- [129] Madden JD et al. Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 199-201.

- [130] Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA et al: Relationship between maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(6 Pt 2): S106.
- [131] McCarthy JJ et al. High-dose methadone maintenance in pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 606-10.
- [132] Berghella V, Lim PJ, Hill MK et al. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 312-7.
- [133] Jones HE, Jansson LM, O'Grady KE et al. The Relationship Between Maternal Methadone Dose at Delivery and Neonatal Outcome: Methodological and Design Considerations. *Neurotoxicology and Teratology* 2013; 39: 110–115.
- [134] Cleary BJ, Eogan M, O'Connell MP et al. Methadone and perinatal outcomes: a prospective cohort study. *Addiction*. 2012;107(8): 1482-92
- [135] Nath RP et al. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J ClinPharmacol* 1999; 39: 619-23.
- [136] Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE et al Urinary excretion of buprenorphine, norbuprenorphine, buprenorphine–glucuronide in pregnant women receiving buprenorphine maintenance treatment. *Clinical chemistry*, 2009; 55(6): 1177-1187.
- [137] Jones HE, Heil SH, Baewert A et al. Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review. *Addiction*. 2012; 107 Suppl 1: 5-27.
- [138] Heel RC et al: Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
- [139] Mori N et al: Toxicological studies of buprenorphine. II. Teratogenicity in rat. *IyakuhinKenkyu* 1982; 13: 509-531.
- [140] McCarthy JJ. Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(2): 109-12.
- [141] Jones HE, Chisolm MS, Jansson LM, et al. Naltrexone in the treatment of opioid-dependent pregnant women: the case for a considered and measured approach to research 2013; 108(2): 233-47.
- [142] Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K et al. Methadone vs. Buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006; 101(2): 275-281.
- [143] Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2320–31.
- [144] Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid dependent women: a prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67:1053-9.

- [145] Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE et al. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug Alcohol Depend.* 2013; 127(1-3): 200-6.
- [146] American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108: 776-89.
- [147] Ip S, Chung M, Raman G et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 153: 1–186.
- [148] Tharner A, Luijk MP, Raat H et al. Breastfeeding and its relation to maternal sensitivity and infant attachment. *J Dev Behav Pediatr* 2012; 33: 396–40.
- [149] Jansson LM, Choo R, Velez ML et al: Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics.* 2008; 121(1) :106-14.
- [150] Begg EJ, Malpas TJ, Hackett LP et al. Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 681-5.
- [151] Jones HE, Martin PR, Heil SH et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women : clinical and research issues. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35(3): 245-259.
- [152] Zuspan FP, Gumpel JA, Meija-Zelaya A. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122 (1): 43-46.
- [153] Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA et al. Opioid detoxification in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92(5): 854-858.
- [154] Luty J, Nikolaou, V Bearn J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? *J Subst Abuse Treat* 2003; 24 (4): 363-367.
- [155] Jones HE, O'Grady KE, Malfi D et al. Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Addict.* 2008; 17(5): 372-8.
- [156] Greenfield SF, Brook AJ, Gordon SM et al. Substance abuse treatment entry, retention, and outcome in women: A review of the literature. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 86(1): 1-21.
- [157] Brulet C, Chanal, Ravel P et al. Suivi multidisciplinaire et un soutien psychosocial diminuent les complications de la dépendance aux opiacés chez les femmes enceintes : 114 grossesses suivies en 5 ans. *La Presse Médicale*, 2007; 36(11): 1571-1580.
- [158] Lejeune C. L'évolution de la prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants, 2002.
- [159] Reichert M, Weil M, Lang JP. Prendre en soin une femme enceinte usagère de substances psycho-actives en Alsace : le réseau maternité et addictions. *Psychotropes* 2010; 16 (3-4): 33-46.
- [160] OFDT, Maternité, interaction mère-enfant et toxicomanie, Aout 2001.

- [161] Circulaire n°DGS/MC2/MILDT/2009/63 du 23 février 2009 et Circulaire n° DGS/MC/MILDT/2010/242 du 2 juillet 2010.
- [162] Bell J, Harvey-Dodds L. Pregnancy and injecting drug uses. *BMJ* 2008; 336 (7656): 1303-1305.
- [163] Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of national findings, 2011, série NSDUH H-41, publication DHHS n° SMA 11-4658, Rockville (MD), chez l'auteur.
- [164] Simmat-Durand L, Toutain S, Vellut N et al. Analyse des données maternelles et obstétricales dans une cohorte rétrospective de 170 nouveau-nés de mères polyconsommatrices, Île-de-France, 1999-2008. *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2010; 39: 647-655.
- [165] Lacroix I, Hurault C, Sarramon et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65(8): 839–846.
- [166] Biboulet M, Gardette V, Lapeyre-Mestre M. Comparison of abuse potential of benzodiazepines among a cohort of buprenorphine-maintained patients. *Fundamental & Clin Pharmacol* 2009; 23: 96-96.
- [167] Dupouy J, Bez J, Barsony J et al. Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire. *Thérapie* 2013 68(3), 155-161.
- [168] Micallef J, Pradel V, Thirion X et al. Use of the health insurance database by the center for evaluation and information on pharmacodependance: examples, interests and future prospects. *Thérapie* 2004; 59(6): 581-588.
- [169] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.net/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.net/atc_ddd_index/)
- [170] Lund IO, Skurtveit S, Engeland et al. Prescription drug use among pregnant women in opioid Maintenance Treatment. *Addiction* 2012; 108(2): 367-376.
- [171] Cleary BJ, Reynolds K, Eogan M et al. Methadone dosing and prescribed medication use in a prospective cohort of opioid-dependent pregnant women. *Addiction*. 2013 ;108(4)762-70.
- [172] Swadi H, Wells B, Power R. Misuse of dihydrocodeine tartrate (DF118) among opiate addicts. *BMJ*. 1990; 300(6735): 1313.
- [173] Simmat-Durand L. S'informer sur Internet: l'exemple des grossesses sous Subutex. *L'information psychiatrique*, 2010 ; 86(9): 763-770.
- [174] Hytinantti T, Kahila H, Renlund M et al. Neonatal outcome of 58 infants exposed to maternal buprenorphine in utero. *Acta Paediatr* 2008; 97: 1040–4.
- [175] Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE et al. Correlations of maternal buprenorphine dose, buprenorphine, and metabolite concentrations in meconium with neo-natals outcome. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 604–12.

- [176] Pradel V, Thirion X, Ronfle E et al. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; 13(7): 473-481.
- [177] Frauger E, Pauly V, Pradel V et al. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol*. 2011; 25(5): 633-41.
- [178] Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R et al; French CEI PA-A Network. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013; 27(6): 672-82.
- [179] Nordmann S, Frauger E, Pauly V et al. Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21(2): 184-90.
- [180] Frauger E, Nordmann S, Orleans V et al; réseau des CEIPs. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012; 26(4): 549-56.
- [181] Barrau K, Thirion X, Micallef J et al. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction*. 2001;96(10): 1433-41.
- [182] Thirion X, Micallef J, Barrau K et al. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *Eur Addict Res*. 2001;7(1): 32-6.
- [183] Simoni-Wastila L, Strickler G. Risk Factors Associated With Problem Use of Prescription Drugs. *American Journal of Public Health* 2004; 94(2): 266-268.
- [184] Tuten M, Jones HE. A partner's drug-using status impacts women's drug treatment outcome *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 70: 327-330.
- [185] Unger A, Jung E, Winklbaur B et al. Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women : buprénorphine. *J Addict Dis* 2010; 29(2) : 217-230.
- [186] Greenfield SF, Back SE, Lawson K et al. Substance abuse in women. *PsychiatrClin North Am*. 2010; 33(2): 339-55.
- [187] Laqueille X et al. Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature. *L'Encephale* 2009; 35(3): 220-225.
- [188] Chassevent-Pajot, A et al. Étude de prévalence des conduites addictives chez les femmes enceintes dans une maternité universitaire. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011; 40(3): 237-245.
- [189] Moore DG, Turner JD, Parrott AC et al. During pregnancy, recreational drug-using women stop taking ecstasy (3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine) and reduce alcohol consumption, but

continue to smoke tobacco and cannabis: initial findings from the Development and Infancy Study. *J Psychopharmacol* September 2010; 24: 1403-1410.

[190] Murphy and Rosenbaum. *Pregnant women and drugs. Combating stereotype and stigma.* New Brunswick : Rutgers University Press, 2009.

[191] A Leppo « Subutex is safe »: Perceptions of risk in using illicit drug during pregnancy. *International Journal of Drug Policy.*2012; 23: 365-373.

[192] Nordeng H, Ystrøm E, Einarson A. Perception of risk regarding the use of medications and other exposures during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 207–214.

[193] Gray TR, Eiden RD, Leonard KE et al. Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem.* 2010; 56(9): 1442-50.

[194] Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health* 2008; 85: 858–73.

[195] Lester BM, elSohly MA, Wright LL et al. The Maternal Lifestyle Study: Drug Use by Meconium Toxicology and Maternal Self-Report. *Pediatrics* 2001; 107(2): 309-317.

[196] Harrison L. The validity of self-reported drug use in survey research: an overview and critique of research methods. *NIDA Res. Monogr.*1997; 167: 17–36.

[197] Frank DA, Zuckerman BS, Amaro H et al. Cocaine Use During Pregnancy: Prevalence and Correlates. *Pediatrics* 1988; 82(6): 888-895.

[198] Havens JR, Simmons LA, Shannon LM et al. Factors associated with substance use during pregnancy: results from a national sample. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 99(1-3): 89-95.

[199] Alto WA, O'Connor AB. Management of women treated with buprénorphine during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* October 2011; 302-308.

[200] Jones HE, Haug N, Silverman K et al. The effectiveness of incentives in enhancing treatment attendance and drug abstinence in methadone-maintained pregnant women. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 297–306.

[201] Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-Related Substance Use in the United States During 1996-1998. *Obstetrics and gynecology* 2003; 101(2): 374-379.

[202] Bell J, Harvey-Dodds L. Pregnancy and injecting drug uses. *BMJ* 2008; 336 (7656): 1303-1305.

[203] Note d'information sur les traitements de substitution dont les sulfates de morphine dite "circulaire Girard" (27 juin 1996)

[204] Fischer G, Jagsch R, Eder H et al. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction.* 1999; 94(2): 231-9.

# Annexes

## **Annexe 1 : Définition de critères de dépendance selon le DSM IV et la CIM 10**

- **DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quatrième édition)**

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Tolérance (quantité ou effet)
2. Sevrage (syndrome)
3. Substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée
4. Désir persistant
5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance
6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées
7. Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent

- **CIM 10 (Classification Internationale des Maladies, dixième édition)**

Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
2. difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
3. syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;

4. mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
5. abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
6. poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

## Annexe 2 : Détermination des dates de début et de fin de grossesse

Deux méthodes ont été proposées pour estimer la Date de Début de Grossesse (DDG1 et DDG2) et de Fin de Grossesse (DFG1 et DFG2):

Soit **x** le délai (en jour) séparant la date de dernière délivrance sans prestations Maternité (avant grossesse) et la date de première délivrance avec prestations Maternité ;

Soit **y** le délai (en jour) séparant la date de la dernière délivrance avec prestations Maternité et la date de première délivrance sans prestations Maternité (après grossesse)

Comme le droit aux prestations maternité pour le remboursement des médicaments débute le premier jour du sixième mois de grossesse et se termine 12 jours après la date d'accouchement, nous avons pu estimer :

**Date de début de grossesse 1 (DDG 1)** = [(date de 1<sup>ère</sup> délivrance avec prestations Maternité - date de dernière délivrance avec prestations Maternité)/2]-153 jours<sup>1</sup>

**Date de fin de Grossesse 1(DFG 1)** = [(date de la première délivrance sans prestations Maternité -date de dernière délivrance avec prestations Maternité)/2]-13 jours<sup>1</sup>

**Date de début de grossesse 2 (DDG 2)** : DFG 1 - 273 jours<sup>3</sup>

**Date de fin de Grossesse 2 (DFG 2)** : DDG 1 + 273 jours<sup>3</sup>

Estimation des dates de début et de fin de grossesse selon l'algorithme suivant :

**Si  $x < y$  (ou  $y$  non calculable): date de début et de fin de grossesse estimée par DDG 1 et DFG 2**

**Si  $x > y$  (ou  $x$  non calculable): date de début et de fin de grossesse estimée par DDG 2 et DFG 1**

Les valeurs de  $x$  et de  $y$  n'étaient pas calculables si, respectivement le suivi commençait ou s'arrêtait alors que la patiente avait déjà ou avait encore droit aux prestations Maternité.

---

<sup>1</sup>Soit une date moyenne entre la date de dernière délivrance sans prestation maternité et la date de première délivrance avec ces prestations à laquelle on retranche 5 mois (153 jours)

<sup>2</sup>Soit une date moyenne entre la date de dernière délivrance avec prestation maternité et la date de première délivrance avec ces prestations (après accouchement) à laquelle on retranche 13 jours

<sup>3</sup>On estimait alors que la grossesse était arrivée à terme : terme théorique de 39 semaines de grossesses (273 jours) soit 41 semaines d'aménorrhées

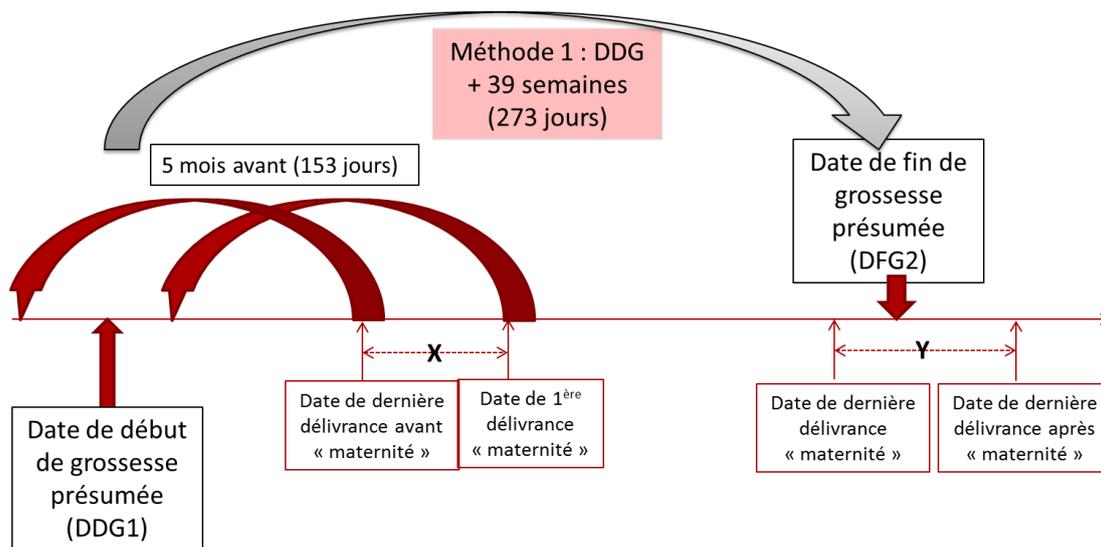
Afin de tester cette méthode, nous avons comparé les dates de grossesses calculées grâce à cet l’algorithme avec les dates enregistrées dans la base EFEMERIS.

Cinq grossesses ont été retrouvées dans EFEMERIS dont trois pour lesquelles, dans notre cohorte, la dernière date de délivrance du suivi correspondait aux prestations Maternité (donc avec une valeur de y non calculable)

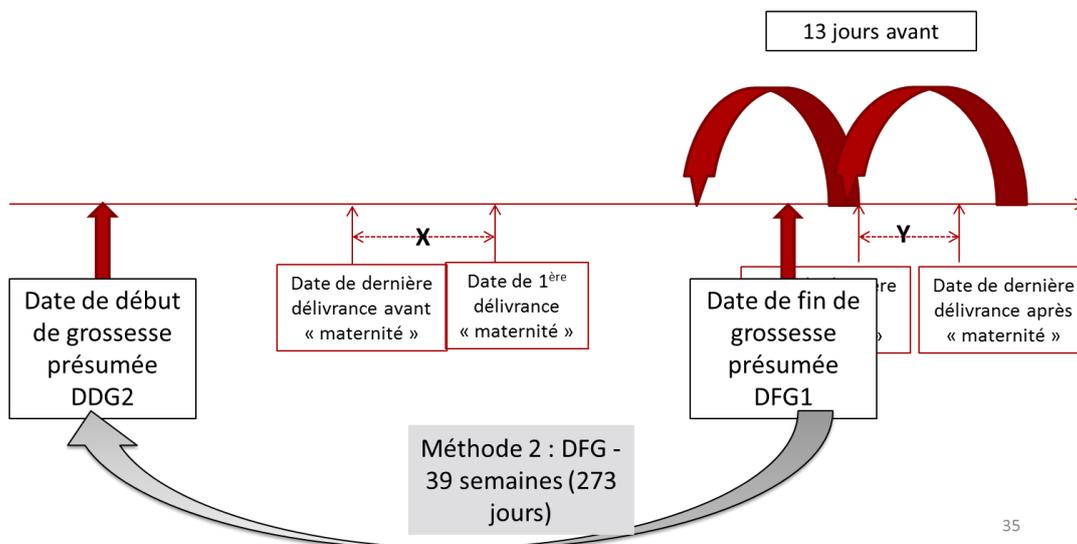
n° grossesse (DDG et DFG données par EFEMERIS)	x	y	$\Delta$ DDG 1 - EFEMERIS	$\Delta$ DDG 2 - EFEMERIS	$\Delta$ DFG 1 - EFEMERIS	$\Delta$ DFG 2 - EFEMERIS	$\Sigma \Delta$ DDG 1 + DFG 1	$\Sigma \Delta$ DDG 2 + DFG 1	$\Sigma \Delta$ DDG 2 + DFG 2	$\Sigma \Delta$ DDG 1 + DFG 2
2(2)	<u>43</u>	NC	<u>19</u>	NC	NC	<u>16</u>	NC	NC	NC	<u>35</u>
4	35	<b>16</b>	54	<b>3</b>	<b>33</b>	84	87	<b>36</b>	87	138
6	<u>15</u>	NC	<u>2</u>	NC	NC	<u>3</u>	NC	NC	NC	<u>5</u>
7(2)	<u>7</u>	NC	<u>2</u>	NC	NC	<u>11</u>	NC	NC	NC	<u>13</u>
15	12	<b>10</b>	76	<b>12</b>	16	104	92	<b>28</b>	116	179
moyenne	22,4	13	30,6	7,5	24,5	43,5	89,25	32	101,5	74
écart-type	15,68	4,24	32,92	6,36	12,02	46,62	3,18	5,66	20,51	79,25

$\Delta$  différence en jours (valeur absolue) ;  $\Delta\Sigma$  somme des différences en jour (valeur absolue) ; x et y exprimés en jours ; NC : non calculable

### Algorithme d'estimation des dates de grossesse



#### Estimation date de début de grossesse



#### Estimation date de fin de grossesse

Cet algorithme a permis d'estimer pour ces cinq grossesses une date de début de grossesse avec une précision moyenne de 7,60 jours ( $\pm 7,64$ ) et une date de fin de grossesse avec une précision moyenne de 15,8 jours ( $\pm 10,99$ ) ; soit une précision pour l'estimation des dates de grossesse de 11,7 jours ( $\pm 9,91$ ).

Onze grossesse ont été identifiées dans notre suivi de cohorte par la présence d'un remboursement avec les prestations maternité, mais n'ont pas été retrouvée dans la base EFEMERIS. Pour ces grossesses, nous avons utilisé notre algorithme afin d'estimer les dates de début et de fin de grossesse.

Valeurs de x et y :

n° grossesse	x	y
1	38	<u>20</u>
3	<u>41</u>	87
5	<u>3</u>	5
<b>8</b>	<b>120</b>	<b>117</b>
9(1)	<u>22</u>	36
9(2)	64	<u>15</u>
<b>10</b>	<b>281</b>	<b>NC</b>
11	<u>26</u>	NC
12	98	<u>25</u>
13	15	<u>6</u>
14	41	<u>26</u>

Dans deux cas, les valeurs de x et de y étaient trop élevées (ou non calculables) pour permettre une estimation précise des dates de grossesse (grossesses n°8 et 10). Nous avons donc dû ajuster l'algorithme de la façon suivante :

**-Si x et y ont des valeurs élevées :** les dates de débuts et de fin de grossesse ont été estimées en prenant aussi en compte la date de première délivrance de médicament inhibiteur de la lactation aux alentours du post-partum (DdellL)\* (afin de gommer le risque d'erreur d'approximation), dans ces cas-là :

**Date de Début de Grossesse :**  $[DDG\ 1 + DDG\ 2 + (DdellL - 273\ \text{jours})]/3$

**Date de Fin de Grossesse :**  $[(DFG\ 1 + DFG\ 2 + DdellL)]/3$

**-Si x a une valeur élevée et y inconnu (ou x inconnu et y a une valeur élevée):** Les dates de débuts et de fin de grossesse ont été estimées uniquement à partir de la DdellL :

**Date de Début de Grossesse :** DdellL-273 jours

**Date de Fin de Grossesse :** DdellL

---

\* Cf. partie 1 : Matériel et méthode – Variables construites : Allaitement

### **Annexe 3 : Représentation graphique de l'évolution des doses quotidiennes estimées (en mg/j) pour chaque patiente incluse ayant reçu au moins une délivrance de MSO en cours de grossesse**

#### **Méthode de calcul pour l'estimation des doses quotidiennes :**

**Quantité totale délivrée à la date A** divisée par le **décalai** (en jour) séparant cette délivrance et la prochaine B.

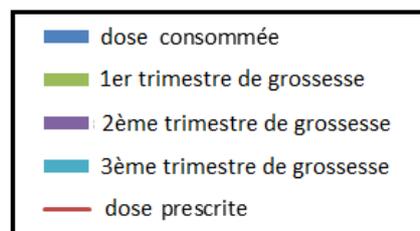
-Posologie quotidienne **consommée** (plafonnée à 32 mg/j pour la buprénorphine) :

Si le décalai entre 2 délivrances était supérieur à 28 jours pour la buprénorphine et à 14 jours pour la méthadone, on calculait la dose quotidienne en divisant par 28 ou par 14 et on considérait que la dose consommée au de-là était de 0 mg/j ; si ce décalai était inférieur à 4 jours la dose quotidienne estimée entre les deux dates était recalculée sur 7 jours (sauf en début de traitement où cela pouvait correspondre à un fractionnement des délivrances)

-Posologie quotidienne **prescrite** (plafonnée à 24 mg/j pour la buprénorphine) :

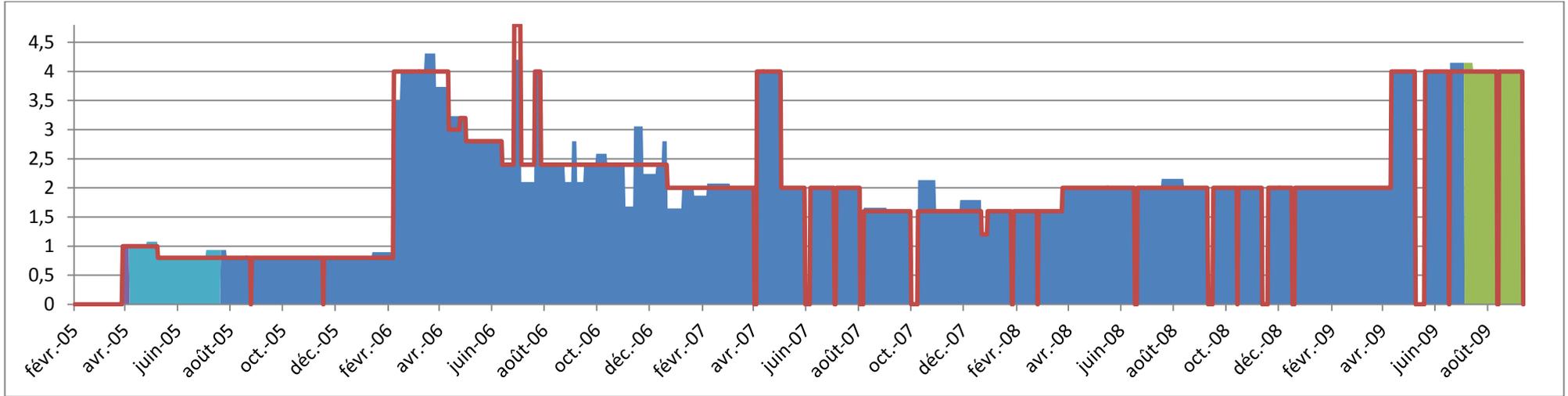
La méthode était la même que celle décrite ci-dessus mais pour le calcul des doses quotidiennes, le décalai entre chaque délivrance était redéfini par le multiple de 7 approchant : 7, 14 et 28 pour la buprénorphine uniquement (exemple : décalai de 9 jours : recalculé sur 7 jours ; décalai de 11 jours : recalculé sur 14 jours).

Les aires correspondent à la dose consommée en dehors et au cours de la grossesse

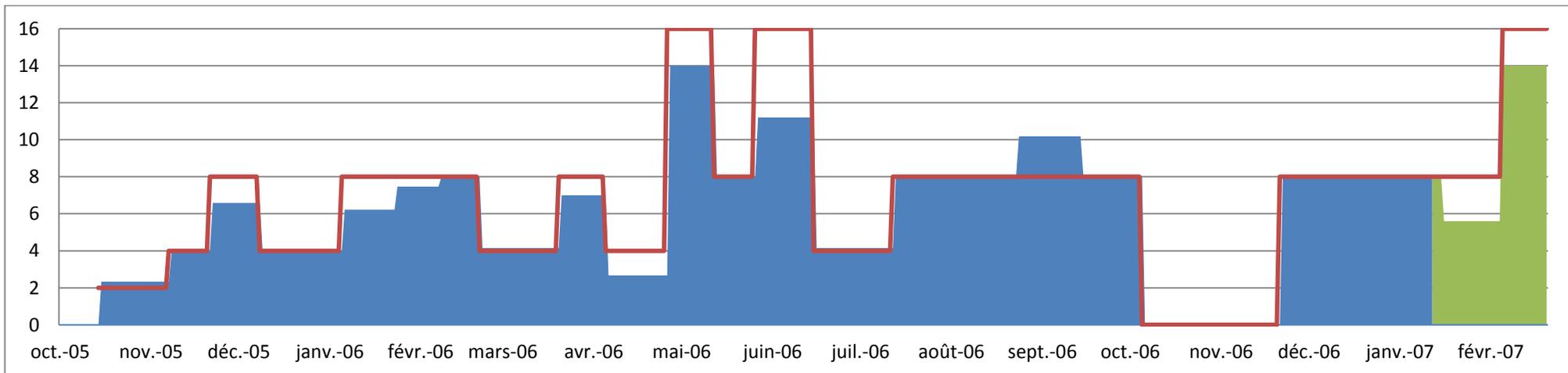


L'axe des ordonnées représente les doses quotidiennes en mg/j

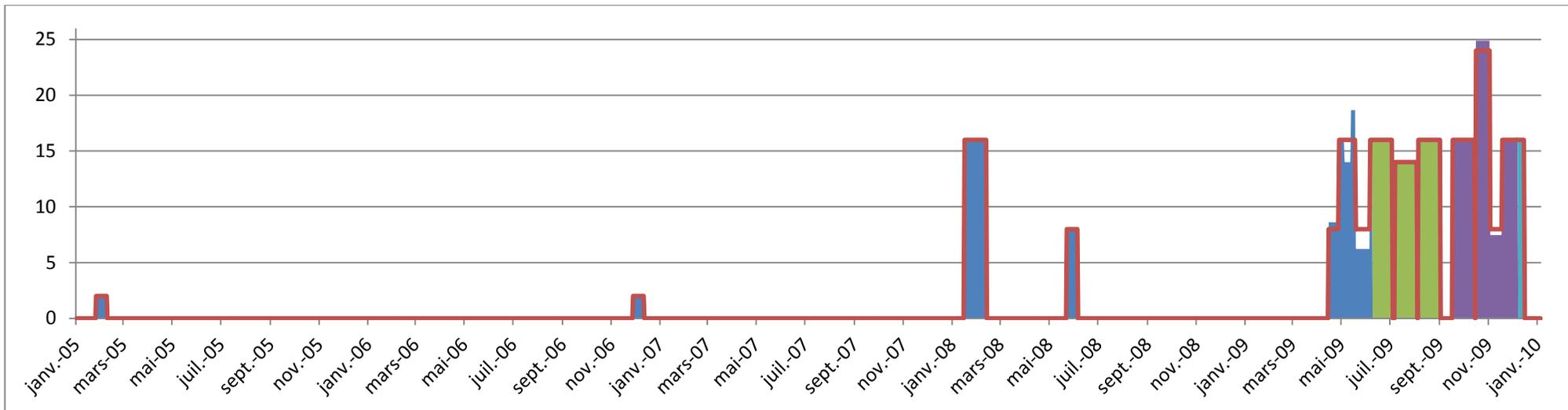
1) Patientes sous buprénorphine (n=6 patientes - 8 grossesses exposées)  
**Patiente n°2 (2 grossesses)**



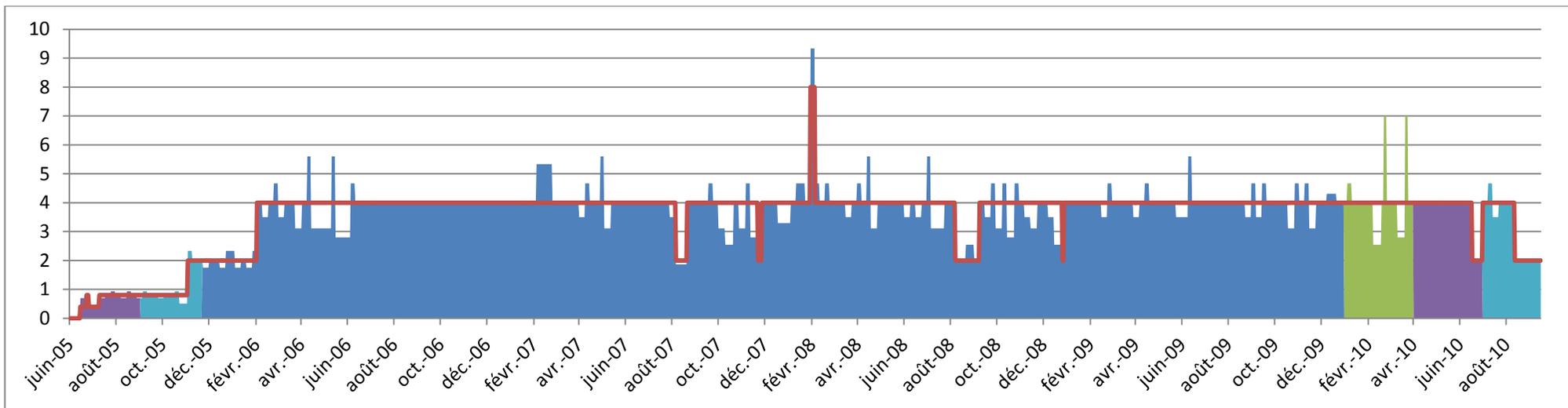
**Patiente n°4**



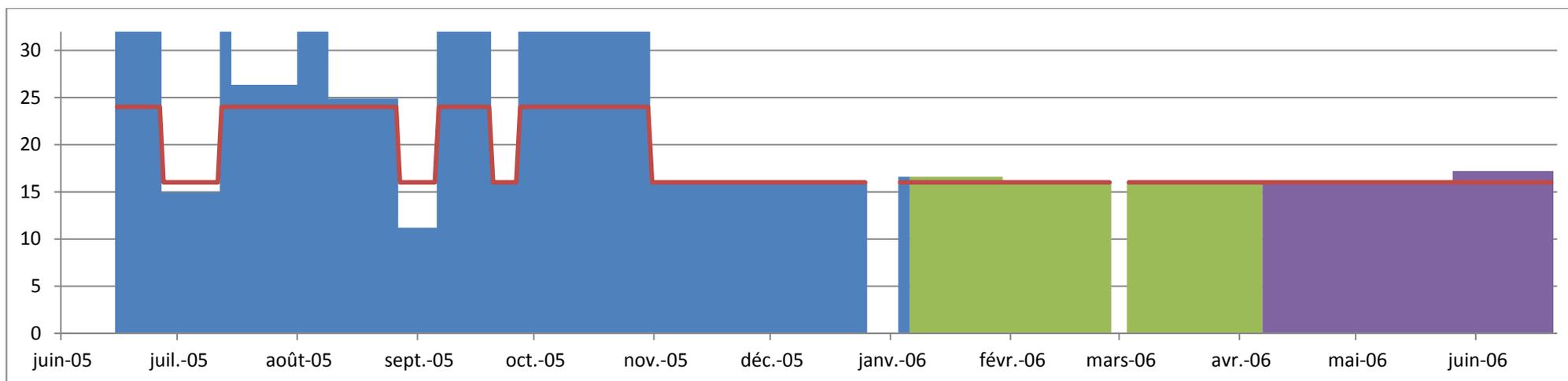
**Patiente n°6**



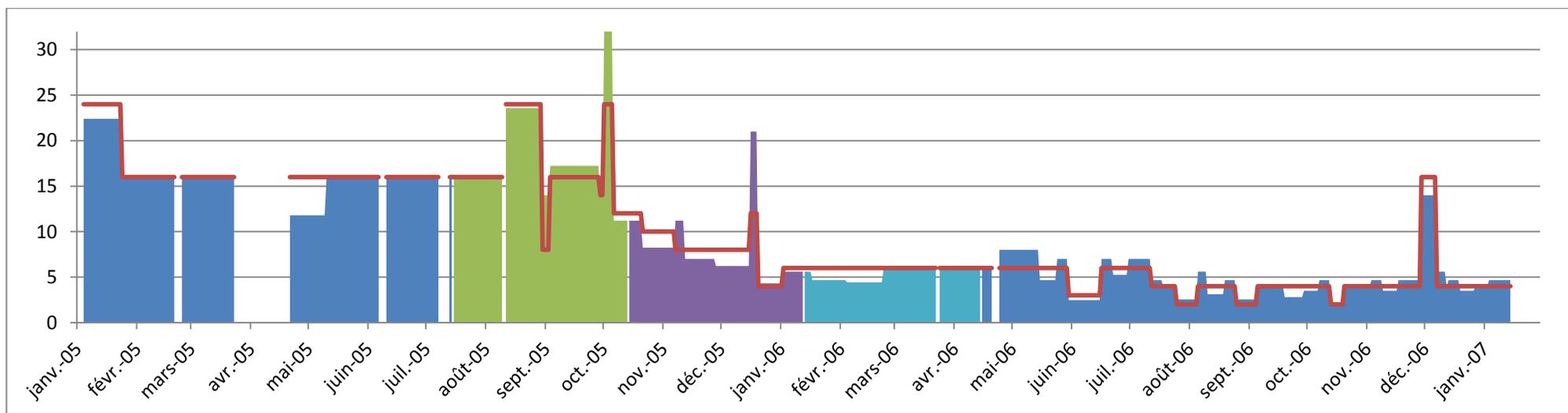
**Patiente n°7 (2 grossesses)**



**Patiente n°11**

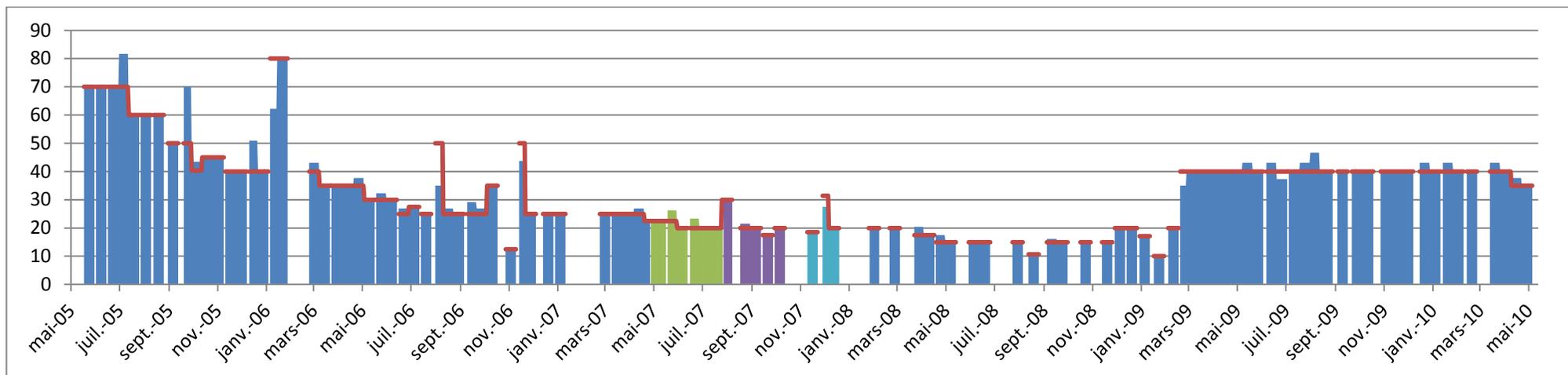


**Patiente n°13**

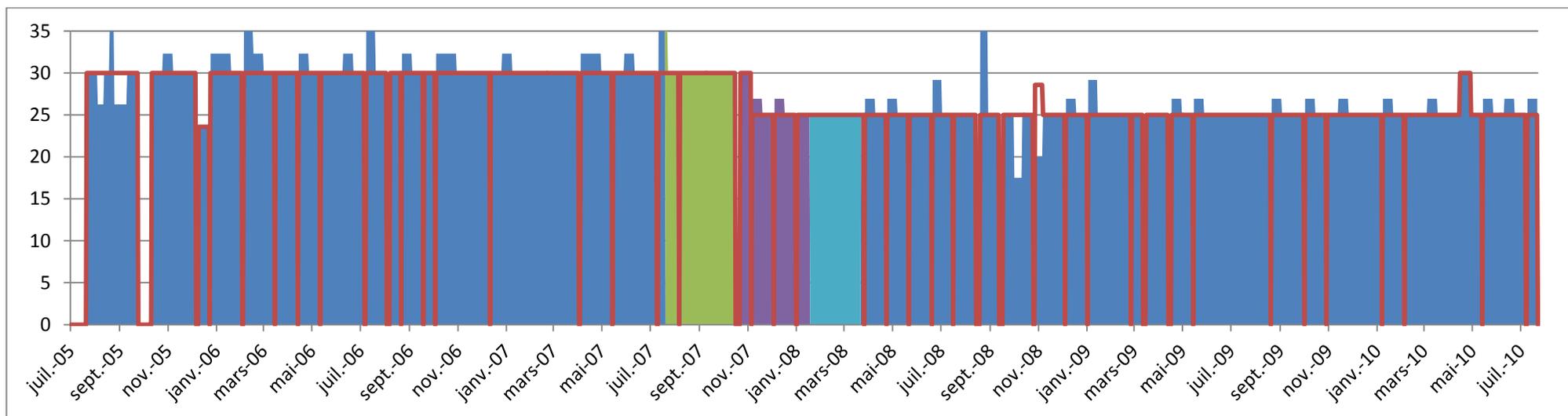


2) Patientes sous méthadone (n=2 patientes - 2 grossesses exposées)

**Patiente n°14**



**Patiente n°15**



## Annexe 4 : Questionnaire d'enquête OPPIDUM



**Tampon du service**  
(Adresse complète si possible)

- Cette enquête est **strictement anonyme**.
- Son **objectif** est de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes. Il est donc indispensable :
  - ▶ **de définir au mieux les produits** : nom de la spécialité ou nom de la molécule pour les génériques ou nom du produit
  - ▶ **de limiter la recherche aux produits consommés DANS LA SEMAINE PRECEDENTE.**

- Merci de votre participation -

### Données socio-économiques

▶ <b>Premier contact avec le patient</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
▶ <b>Age</b> ____ ans	▶ <b>Grossesse en cours</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ <b>Sexe</b> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	▶ <b>Activité professionnelle</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ <b>Vie en couple</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ <b>Logement stable</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ <b>Enfant(s) à charge</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ <b>Ressources</b>
▶ <b>Niveau d'étude</b>	<input type="checkbox"/> Grande précarité
<input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> CAP / BEP	<input type="checkbox"/> Précarité avec compensation sociale
<input type="checkbox"/> Lycée / BAC <input type="checkbox"/> Supérieur	<input type="checkbox"/> Revenus réguliers

### Tabac et Alcool

▶ <b>Dépendance alcoolique</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ <b>Consommation de tabac</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	⇒ Si OUI, préciser le nombre de cigarettes fumées par jour :
	<input type="checkbox"/> 1-4 <input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> 11-20 <input type="checkbox"/> > 20

### Premiers produits psychotropes consommés [médicament ou autre, sauf tabac & alcool]

▶ <b>1<sup>er</sup> produit psychotrope consommé</b> ..... ⇒ A quel âge ?      ____ ans	▶ <b>1<sup>er</sup> produit psychotrope ayant entraîné une dépendance</b> ..... ⇒ A quel âge ?      ____ ans
---	--

## TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO)

Merol de préciser le TSO **CONSOMMÉ LA SEMAINE PRÉCÉDANT L'ENQUÊTE** (et non pas prescrit)  
Si switch la semaine précédant l'enquête, garder le TSO le plus ancien

### ① SPÉCIFIER LE TSO CONSOMMÉ

<p>► <b>Protocole de substitution</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>⇒ Si « OUI », lequel ? (1 seule réponse)      ↶      ↓</p> <p style="text-align: center;">↓ (Si NON : aller page suivante)</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Méthadone</b> → Préciser la forme galénique :</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> sirop</td> <td><input type="checkbox"/> Inconnu/autre</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> gélule</td> <td>→ Préciser : .....</td> </tr> </table> <p><input type="checkbox"/> <b>Buprénorphine haut-dosage [BHD]</b>. → Préciser :</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Inconnue</td> <td><input type="checkbox"/> BHD générique. → Préciser :</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Subutex®</td> <td><input type="checkbox"/> BHD Arrow®    <input type="checkbox"/> BHD Blogaran®</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Suboxone®</td> <td><input type="checkbox"/> BHD Mylan®    <input type="checkbox"/> BHD Sandoz®</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> BHD Teva®    <input type="checkbox"/> GNR Inconnue</td> </tr> </table> <p><input type="checkbox"/> <b>Autre médicament</b> → Préciser : .....</p>	<input type="checkbox"/> sirop	<input type="checkbox"/> Inconnu/autre	<input type="checkbox"/> gélule	→ Préciser : .....	<input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> BHD générique. → Préciser :	<input type="checkbox"/> Subutex®	<input type="checkbox"/> BHD Arrow® <input type="checkbox"/> BHD Blogaran®	<input type="checkbox"/> Suboxone®	<input type="checkbox"/> BHD Mylan® <input type="checkbox"/> BHD Sandoz®		<input type="checkbox"/> BHD Teva® <input type="checkbox"/> GNR Inconnue	<p>► <b>Début de consommation</b></p> <p>① du TSO <b>actuellement</b> consommé</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques mois</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques années. → Préciser l'année : _____</p> <p>② de la <b>molécule</b> (si date de début différente)**</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques mois</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques années. → Préciser l'année : _____</p>
<input type="checkbox"/> sirop	<input type="checkbox"/> Inconnu/autre												
<input type="checkbox"/> gélule	→ Préciser : .....												
<input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> BHD générique. → Préciser :												
<input type="checkbox"/> Subutex®	<input type="checkbox"/> BHD Arrow® <input type="checkbox"/> BHD Blogaran®												
<input type="checkbox"/> Suboxone®	<input type="checkbox"/> BHD Mylan® <input type="checkbox"/> BHD Sandoz®												
	<input type="checkbox"/> BHD Teva® <input type="checkbox"/> GNR Inconnue												
<p>** Pour les sujets ayant consommé une autre spécialité de la même molécule avant celle consommée actuellement.</p> <p>(ex1 : Sujet consommant de la méthadone gélule depuis 2008 mais auparavant sous sirop depuis 2000 ; ex2 : Sujet sous BHD générique depuis 2007 mais auparavant sous Subutex® depuis 1998)</p>													
<p>► Protocole sous la responsabilité de :</p> <p><input type="checkbox"/> Votre centre    <input type="checkbox"/> Autre centre spécialisé    <input type="checkbox"/> Médecin généraliste    <input type="checkbox"/> Autre structure → Préciser : .....</p>													

### ② DÉCRIRE SA CONSOMMATION

#### 1 - TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES SOUS PROTOCOLE

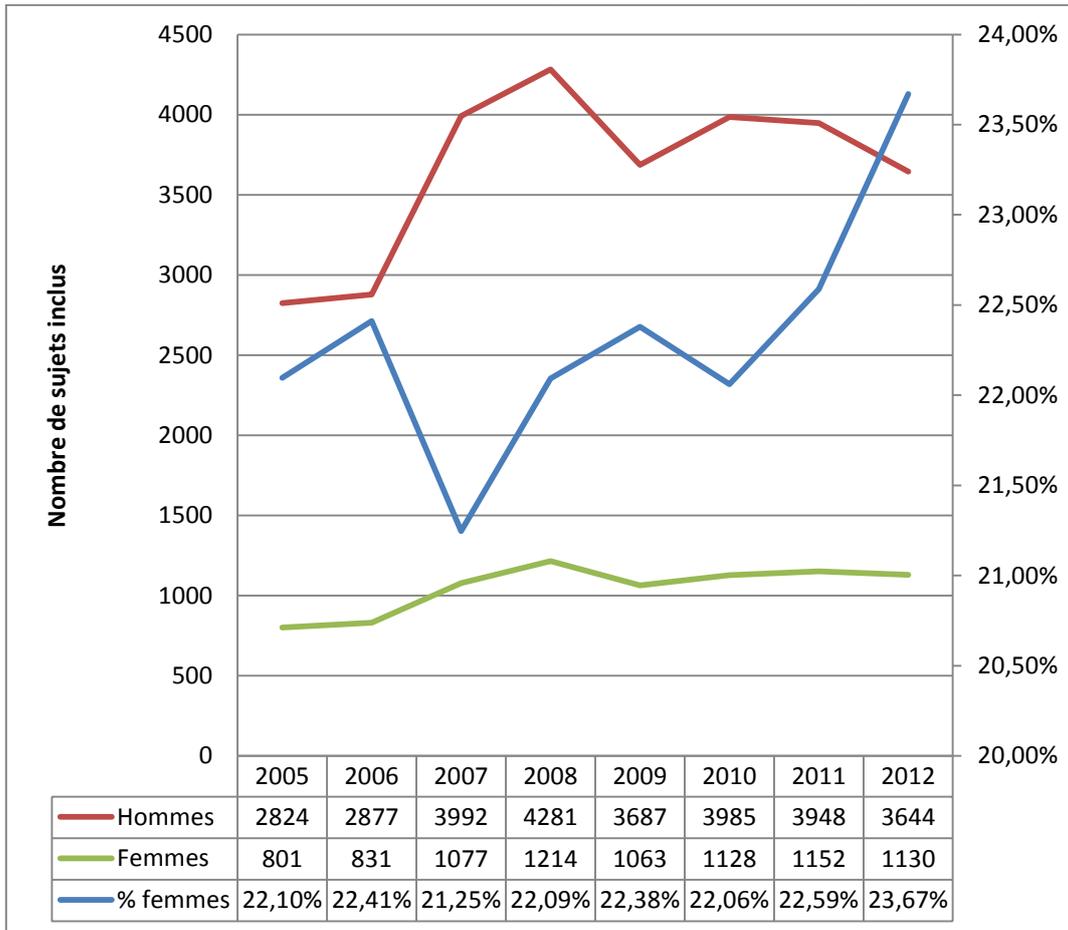
Réservé	Réservé																											
<p><b>Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour</b></p> <p><input type="checkbox"/> Occasionnelle</p> <p><input type="checkbox"/> Hebdomadaire</p> <p><input type="checkbox"/> Quotidienne → Si quotidien, préciser la posologie totale journalière (mg/j) = _____</p>																												
<p>► <b>Voie(s) d'administration</b> (plusieurs choix possibles)</p> <p><input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale</p> <p><input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé)</p> <p><input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé)</p> <p><input type="checkbox"/> Intra veineuse</p> <p><input type="checkbox"/> Autre → Préciser : .....</p>	<p>► <b>Mode(s) d'obtention</b></p> <table style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Principal (1 seul choix)</th> <th style="text-align: center;">Secondaire (plusieurs choix)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prescription médicale</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Prescripteurs multiples</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Fausse ordonnance</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Deal (acheté dans la rue)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Donné</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Volé</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Internet</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Autre → .....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		Principal (1 seul choix)	Secondaire (plusieurs choix)	Prescription médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prescripteurs multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fausse ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Deal (acheté dans la rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Donné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Volé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Internet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autre → .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Principal (1 seul choix)	Secondaire (plusieurs choix)																										
Prescription médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Prescripteurs multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Fausse ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Deal (acheté dans la rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Donné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Volé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Internet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
Autre → .....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
<p>► <b>Augmentation de la dose depuis 6 mois</b></p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> Non</p>																												
<p>► <b>Prise concomitante d'alcool (simultanée)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> Non</p>																												
<p>► <b>Effet recherché</b> (1 seul choix)</p> <p><input type="checkbox"/> Positif    <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif</p>	<p>► <b>Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit</b> (morale, physique)</p> <p><input type="checkbox"/> Oui    <input type="checkbox"/> Non    <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté</p>																											
<p>► <b>Commentaire</b> .....</p>																												



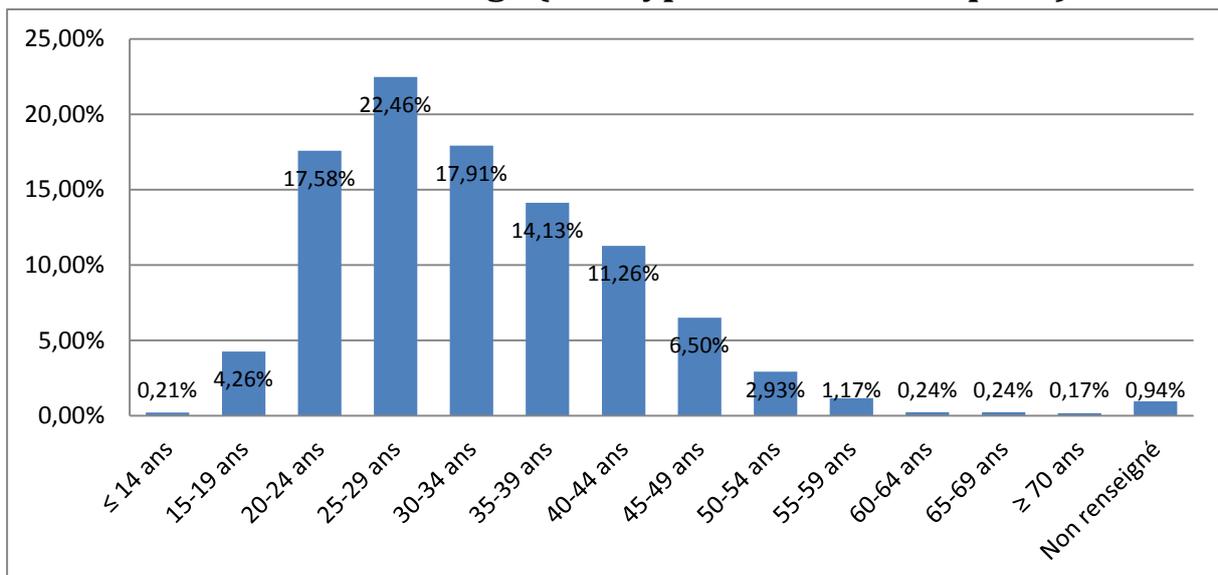
4 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE					
Nom :				Forme galénique (Que pour les médicaments : cp, pilule, shrap, ampoule...):	Réservé
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour					
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne → Si médicament et quotidien : Préciser la <u>posologie totale journalière (mg/j)</u> = _____					
<b>▶ Voie d'administration</b> (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre → Préciser : _____		<b>▶ Début de consommation</b> <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années → Préciser l'année de début : _____		<b>▶ Mode(s) d'obtention</b> principal (1 seul choix)      secondaire (plusieurs choix)	
<b>▶ Augmentation de la dose depuis 6 mois</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prescription médicale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Voie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Autre → ..... <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté		
<b>▶ Effet recherché</b> (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		<b>▶ Modalités d'usage</b> (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance			
<b>▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée)</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
<b>▶ Commentaire</b> _____					

5 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE					
Nom :				Forme galénique (Que pour les médicaments : cp, pilule, shrap, ampoule...):	Réservé
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour					
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne → Si médicament et quotidien : Préciser la <u>posologie totale journalière (mg/j)</u> = _____					
<b>▶ Voie d'administration</b> (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre → Préciser : _____		<b>▶ Début de consommation</b> <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années → Préciser l'année de début : _____		<b>▶ Mode(s) d'obtention</b> principal (1 seul choix)      secondaire (plusieurs choix)	
<b>▶ Augmentation de la dose depuis 6 mois</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prescription médicale <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Voie <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté		
<b>▶ Effet recherché</b> (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		<b>▶ Modalités d'usage</b> (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance			
<b>▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée)</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
<b>▶ Commentaire</b> _____					

## Annexe 5 : Evolution des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM selon le genre entre 2005 et 2012 (tout type de centre d'enquête)



## Annexe 6 : Répartition des femmes incluses dans l'enquête OPPIDUM entre 2005 et 2012 selon l'âge (tout type de centre d'enquête)



**TITLE:** Opiate substitution treatment and psychoactive substance use during pregnancy: Pharmacoepidemiology approach using addictovigilance tools for psychoactive substance exposition among pregnant women

---

**ABSTRACT:**

From two different approaches, we have highlighted significant changes in the pharmacologic treatment of opiate dependence during pregnancy and a lower prevalence of psychoactive substances abuse among pregnant opiate dependent women. One study, conducted in the Haute-Garonne area, considered patients attending general practice care with 80% who were under buprenorphine and the other, a national study, focused on patients interviewed in specialized care center with 70% under methadone. In the first study, 15 women initiating opiate substitution were included. Among 10 pregnancy exposed to opiate substitution treatment (OST), a trend toward decrease of daily dosage (even interruption) was observed throughout pregnancy. Delivery of psychotropic drugs like benzodiazepine was fewer during pregnancy, especially in women who still taking OST. This study analyzed prescription drugs delivered in pharmacy and was not able to evaluate illicit drug use. The second study provided a different vision. It showed a lower prevalence rate of drug abuse among pregnant women and a risk diminution with an adjusted odds ratio of 0,668 [0,535-0,835]. However, pregnant women who misused drugs seemed to have consumed more psychoactive drugs than non-pregnant women; 29% of pregnant women under OST have used heroine during the week prior the survey. It could be explained by an earlier treatment initiation linked to the occurrence of pregnancy. Moreover, pregnant women were more often interviewed in hospital setting and about a half lived in precarious condition. Based on more objective data, this study could be limited by an underreporting bias.

---

**KEY WORDS:** Addiction, opioid, women, pregnancy, psychoactive drugs, opiate substitution treatment, pharmacodependence

**AUTEUR :** Liselotte Pochard

**TITRE :** Médicaments de substitution aux opiacés, substances psychoactives et grossesse : Approche pharmaco-épidémiologique à partir des outils employés en addictovigilance de l'exposition aux substances psychoactives pendant la grossesse

---

**RESUME :**

Dans ce travail de thèse nous avons mis en évidence grâce à deux approches distinctes des évolutions significatives dans la prise en charge par médicaments de substitution aux opiacés (MSO) pendant la grossesse et une prévalence de l'abus de substances psychoactives plus faible chez les femmes enceintes pharmacodépendantes. L'une, à l'échelle départementale correspondait plutôt à des patientes vues en médecine de ville avec 80% de femmes sous buprénorphine et l'autre, nationale, portait sur des patientes fréquentant le dispositif de soins spécialisé dont 70% étaient sous méthadone. La première étude portait sur 15 femmes ayant initié un MSO. Parmi les 10 grossesses exposées à un MSO, une tendance à la baisse de la dose quotidienne (voire à l'arrêt) était observée tout au long de la grossesse. Aussi, les délivrances de médicaments psychotropes étaient moins nombreuses au cours de la grossesse (notamment les benzodiazépines), d'autant plus si les patientes étaient traitées par MSO durant cette période. Cette étude, limitée à l'analyse des médicaments délivrés en officine de ville ne permettait pas d'évaluer les consommations de substances illicites. La deuxième étude réalisée offrait une vision différente. Elle montrait une prévalence de consommation plus faible chez les femmes enceintes avec une diminution du risque d'abus de substances psychoactives par rapport aux femmes interrogées non enceintes avec un odds ratio ajusté de 0,668 [0,535-0,835]. Cependant, les femmes enceintes semblaient consommer autant voire plus ; 29% des patientes enceintes sous MSO déclaraient avoir consommé de l'héroïne la semaine précédant l'enquête. Cela pouvait s'expliquer par une entrée plus récente dans une démarche de soins, du fait justement de la survenue d'une grossesse. Aussi, les femmes enceintes étaient plus souvent vues en milieu hospitalier et la moitié souffrait de précarité. Basées sur des données moins objectives, cette étude pouvait présenter un biais de sous-déclaration.

---

**DISCIPLINE :** Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** Addiction, opioïdes, femmes, grossesse, psychotropes, médicaments de substitution, pharmacodépendance

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :** Université de Bordeaux II, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex