



**HAL**  
open science

## Les TSO chez la femme enceinte : effets sur la grossesse et l'enfant

Lucie Kueny

► **To cite this version:**

Lucie Kueny. Les TSO chez la femme enceinte : effets sur la grossesse et l'enfant. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01140733

**HAL Id: dumas-01140733**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01140733>**

Submitted on 9 Apr 2015

**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.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

**THESE**  
**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mars 2015

par

*KUENY Lucie*

Née le 29 novembre 1989 à Mantes-la-jolie

***LES TSO CHEZ LA FEMME ENCEINTE : EFFETS  
SUR LA GROSSESSE ET L'ENFANT***

Président du jury : *Costentin Jean, professeur émérite*

Membres du jury : *Coquerel Antoine, professeur de pharmacologie*

*Dubuc Isabelle, maître de conférences*

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2015

**THESE**  
**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 mars 2015

par

*KUENY Lucie*

Née le 29 novembre 1989 à Mantes-la-jolie

***LES TSO CHEZ LA FEMME ENCEINTE : EFFETS  
SUR LA GROSSESSE ET L'ENFANT***

Président du jury : *Costentin Jean, professeur émérite*

Membres du jury : *Coquerel Antoine, professeur de pharmacologie*

*Dubuc Isabelle, maître de conférences*

## Remerciements

### **Aux membres du jury**

Je remercie Monsieur Jean Costentin, professeur émérite et spécialiste des addictions, pour avoir accepté de présider ma thèse.

Je remercie Monsieur Antoine Coquerel, chef de service de pharmacologie-addictologie à Caen, pour avoir gentiment accepté de diriger ma thèse, de lire et de juger mon travail. Merci pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

Je remercie également Madame Isabelle Dubuc, maître de conférences, pour m'avoir aidée à trouver ce sujet et de m'avoir épaulée tout au long de ce travail. Merci pour tout le temps que vous m'avez consacré.

### **À mes maîtres de stage et pharmacies**

Je remercie Monsieur Kieffer et Madame Pinguet, mes maîtres de stage de 6<sup>e</sup> année, pour m'avoir transmis vos compétences. Merci pour votre gentillesse, votre écoute et votre soutien.

Merci particulièrement à la pharmacie Maupas, vos connaissances pharmaceutiques et votre relationnel m'ont transmis votre passion de la pharmacie. M'avoir permis de travailler au sein de votre équipe officinale m'a confortée dans mon choix professionnel et m'a ouvert les yeux sur l'officine. J'espère un jour pouvoir transmettre cette vocation comme vous l'avez fait pour moi.

### **À ma famille**

Je souhaite remercier mes parents, qui m'ont toujours soutenue et poussée à aller de l'avant. Vous m'avez apportée tout ce que d'excellents parents ont à offrir et vous m'avez armée pour faire face aux différentes facettes de la vie.

À Alex, mon compagnon, constamment à mes côtés dans les bons comme les mauvais moments. Je te remercie pour ton soutien moral et ton amour.

Merci aussi à ma belle famille pour leur bonne humeur et leur gentillesse, c'est toujours un agréable instant de partager un repas succulent tous réunis !!

### **À mes amis**

À mes copains pharma et particulièrement Julie, que je remercie pour leur joie de vivre et leur folie ! Ces années d'études où nous avons tellement rigolé, sont encore imprégnées de soirées et de vacances mémorables que l'on aime tant se remémorer ! J'espère que l'on empêchera le temps et la distance nous séparer ! ... Yes, we can...

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015  
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition

Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>urnombre</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>urnombre</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie



Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>sumombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCO</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique
Mme Caroline <b>LAUGEL</b>	Chimie organique
Mr Souleymane <b>ABDOUL-AZIZE</b>	Biochimie
Mme Maité <b>NIEPCERON</b>	Microbiologie

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>21</b>
<b>PARTIE I : La femme enceinte sous traitement substitutif aux opiacés .....</b>	<b>23</b>
<b>1. Généralités sur la toxicomanie .....</b>	<b>23</b>
1.1. Définitions .....	23
1.2. Les opiacés .....	24
1.2.1. Pharmacologie des opiacés .....	26
1.2.2. Phénomène d'addiction .....	28
1.3. Poly-consommation .....	30
1.4. Conséquences : une population hors normes.....	32
1.4.1. Facteurs aggravants .....	32
1.4.2. Risque de désocialisation.....	33
1.4.3. Risque judiciaire et délinquance .....	34
1.4.4. Risque sanitaire .....	34
1.4.5. Troubles psychologiques .....	35
<b>2. Les traitements substitutifs aux opiacés.....</b>	<b>35</b>
2.1. Présentation des trois traitements substitutifs aux opiacés.....	35
2.2. Pharmacologie .....	37
2.2.1. La méthadone chlorhydrate .....	37
2.2.2. La buprénorphine .....	37
2.2.3. Risques de morbi-mortalités liés aux TSO .....	38
2.2.4. Tableau récapitulatif.....	39
2.3. Réglementation .....	41
2.4. Avantages des traitements substitutifs aux opiacés .....	42
2.4.1 Une voie de sortie pour les toxicomanes .....	42
2.4.2. Amélioration du pronostic de la grossesse .....	43
2.4.3 Adaptations posologiques des TSO.....	44
<b>3. Une grossesse à risque.....</b>	<b>45</b>
3.1 Le suivi de ces grossesses .....	46
3.2. Problèmes psycho-sociaux .....	47
3.3. Complications obstétricales .....	48
3.4. Consommations associées .....	49

3.4.1. Le tabac.....	49
3.4.2. L'alcool.....	50
3.4.3. Le cannabis .....	51
3.4.4. La cocaïne.....	52
3.4.5. L'ecstasy.....	52
3.4.6. Les benzodiazépines.....	53
3.4.7. Les nouvelles drogues de synthèse.....	54
<b>PARTIE II : Effets des TSO sur le nouveau-né.....</b>	<b>56</b>
<b>1. Paramètres étudiés à la naissance .....</b>	<b>56</b>
1.1. Coefficient d'Apgar .....	56
1.2. Mesures du nouveau-né.....	57
1.2.1 La prématurité.....	57
1.2.2 Le poids de naissance .....	59
1.2.3 La taille du nouveau-né .....	60
1.2.4. Le périmètre crânien.....	61
1.3. Retard de croissance in utero.....	62
1.4. Recherches pour améliorer ces paramètres .....	62
1.4.1 Quel TSO choisir ? Buprénorphine vs méthadone.....	62
1.4.2. Effets des variations de doses .....	63
<b>2. Pathologies néonatales .....</b>	<b>63</b>
2.1. Transmission de pathologies infectieuses .....	63
2.2. Troubles respiratoires.....	64
2.3. Troubles alimentaires .....	65
<b>3. Syndrome de sevrage .....</b>	<b>66</b>
3.1. Définition.....	66
3.2. Symptômes .....	67
3.3. Mesure de la gravité et de l'évolution du SSNN .....	69
3.3.1 Le score de Finnegan.....	69
3.3.2 Le score de Lipsitz .....	70
3.3.3 Corrélation entre dosage TSO et intensité SSNN .....	71
3.4. Diagnostic précoce du SSNN .....	72
3.5 Les traitements du syndrome de sevrage.....	75
3.5.1 Traitements symptomatiques .....	75

3.5.2. Traitements médicaux .....	77
3.5.2 Temps de traitement du SSNN .....	81
3.6 Buprénorphine vs méthadone concernant le SSNN .....	81
<b>4. L'allaitement .....</b>	<b>83</b>
4.1 L'aliment le plus adapté .....	83
4.2 Un acteur essentiel dans l'attachement maternel .....	85
4.3. Passage des TSO dans le lait maternel .....	86

## **PARTIE III : CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION PRENATALE DES TSO CHEZ L'ENFANT .....**

<b>1. Répercussions sur le développement somatique et psychologique des enfants .....</b>	<b>88</b>
1.1. Les paramètres du développement somatique .....	88
1.1.1. Croissance staturale .....	88
1.1.2. Circonférence crânienne .....	89
1.1.3. Croissance pondérale .....	90
1.2. L'anxiété .....	90
1.3. Les troubles du comportement .....	91
1.3.1. Comportement d'évitement .....	91
1.3.2. Hyperactivité seule .....	92
1.3.3. TDAH .....	93
1.4. Le stress .....	95
1.4.1. Rôle de la fonction endocrinienne .....	95
1.4.2. Le stress par retrait du produit .....	97
<b>2. Influence sur le développement cognitif .....</b>	<b>97</b>
2.1. La prématurité .....	98
2.2. Étude des fonctions exécutives et des mémoires .....	98
2.2.1. Définition et rôles .....	98
2.2.2. Études réalisées .....	100
2.3. Le rôle des neurotransmetteurs .....	103
2.3.1. Définition et rôles .....	103
2.3.2. La sérotonine .....	103
2.3.3. L'acétylcholine (Ach) .....	104
2.3.4. Les catécholamines .....	105
2.3.5. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) .....	105

2. 4. La myélinisation.....	106
2.5. Les troubles visuels.....	108
2.5.1. L'étude de la latence des potentiels évoqués visuels .....	108
2.5.2. Les neurones miroirs .....	109
<b>3. Les relations sociales de ces enfants .....</b>	<b>110</b>
3.1. La situation familiale.....	110
3.1.1. Un facteur inévitable à prendre en compte .....	110
3.1.2. La psychologie de la mère .....	111
3.1.3. La protection infantile .....	113
3.2. Les stimulations extérieures .....	115
3.2.1 A l'origine d'un retard mental .....	115
3.2.1 Le milieu scolaire .....	116
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>120</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>126</b>
<b>Serment de galien .....</b>	Erreur ! Signet non défini.



## **Liste des tableaux**

Tableau 1 - La spécificité des récepteurs opioïdes

Tableau 2 - Classification des opioïdes selon leur activité intrinsèque

Tableau 3 - Rapprochement entre la méthadone et la buprénorphine

Tableau 4 - Réglementation de la méthadone et buprénorphine

Tableau 5 - Utilisation des benzodiazépines chez la femme enceinte

Tableau 6 - Données de notation du score d'Apgar

Tableau 7 - Caractéristiques selon la maturité du nouveau-né

Tableau 8 - Répartition des poids des bébés selon le score de produits de la mère

Tableau 9 - Répartition de la taille des bébés selon le score de produits de la mère

Tableau 10 - Pathologies du nouveau-né à la naissance

Tableau 11 - Répartition des nouveau-nés en fonction du score maximum de Lipsitz

Tableau 12 - Récapitulatif du sulfate de morphine pour traiter un SSNN

Tableau 13 - Évolution du poids des enfants

Tableau 14 - Devenir de la toxicomanie maternelle 5 ans après l'accouchement

## Liste des figures

Figure 1 - Représentation topologique de l'héroïne

Figure 2 - Représentation topologique de la morphine

Figure 3 - Représentation topologique de la méthadone

Figure 4 - Représentation topologique de la buprénorphine

Figure 5 - Coupe sagittale du cerveau

Figure 6 - Circuit méso-limbique

Figure 7 - Signes de la dysmorphie faciale caractéristique d'un enfant SAF

Figure 8 - Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

Figure 9 - Schéma d'une fente synaptique

Figure 10 - Schéma d'une connexion neuronale

Figure 11 - Organisation de la protection de l'enfance

## Glossaire

Ach : Acétylcholine

ASE : Aide sociale à l'enfance

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATV : Aire tegmentale ventrale

BHD : BUP : Buprénorphine haute dose

BZD : Benzodiazépines

CSAPA : Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

DA : Dopamine

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HAS : Haute autorité de santé

IV : Intraveineuse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MTD : Méthadone

MILDECA : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

NAc : Noyau accubens

NBUP : Norbuprénorphine

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMI : Protection maternelle et infantile

RCIU : Retard de croissance intra-utérine

SA : Semaine d'aménorrhée

SFA : Souffrance fœtale aigue

SNC : Système nerveux central

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec (ou sans) hyperactivité

TSO : Traitement substitutif aux opiacés

OT : Ocytocine

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# INTRODUCTION

La toxicomanie est un fléau de plus en plus répandu dans le monde. En 2010, l'Europe compte 1,3 à 1,4 millions de consommateurs d'opiacés problématiques. Les conséquences sont aussi bien de l'ordre médical, qu'économique, social et juridique. On dénombre 210 000 héroïnomanes « problématiques » en France dont 80 % sont sous traitements substitutifs aux opiacés (TSO) (OFDT, 2014). Cette addiction à l'héroïne touche majoritairement les hommes, mais aussi les femmes, quels que soient leur milieu social et leur âge. Depuis 1990, le gouvernement français a mis en place la mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT), maintenant devenue la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA). Le plan d'action s'étalant jusqu'en 2017 suit de grands axes comme : « prévenir et communiquer », « accompagner et prendre en charge », « réduire les risques sanitaires et dommages sociaux », « agir contre les trafics », « renforcer la formation »....(La MILDECA, 2013). Actuellement en France, les femmes représentent le quart des patients suivis dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). La tranche d'âge féminine étant comprise entre 24 et 35 ans, elle correspond en plein à la période de procréation. Ces grossesses sous dépendance aux opiacés sont considérées à risques. Un problème de taille se surajoute, car il faut souvent parler de « poly-intoxication » ce qui augmente les complications et rend les études plus difficilement exploitables pour savoir quel produit est responsable de tel effet.

Bien que les morphiniques diffusent passivement dans le placenta sans entraîner d'effet tératogène macroscopique (CRAT, 2013), ils peuvent provoquer des problèmes obstétricaux et des pathologies néonatales variées. Malheureusement, les traitements substitutifs aux opiacés ne sont pas un remède miracle, mais ils permettent d'améliorer la qualité de vie, la santé et de stimuler une réinsertion tant sociale que familiale. Ces traitements ont pour finalité de diminuer, voire arrêter, la consommation d'opiacés illicites. Pour aboutir à un sevrage complet de toute substance, ces traitements peuvent être maintenus à vie.

Un peu moins de 3 000 femmes sous Subutex® sont enceintes chaque année (Simmat-Durand, 2005). La substitution a permis d'énormément diminuer la mortalité et la morbidité périnatale, mais ni la méthadone, ni la buprénorphine haut dosage (BHD) n'évitent le syndrome de sevrage, pouvant être plus sévère qu'avec l'héroïne (Ferraro, 1998). Le SSNN n'est pas systématique et nécessite d'être évalué pour adapter le traitement, médicamenteux

ou non, au cas par cas. La place de l'allaitement a longtemps été controversée, a-t-il un effet sur le nouveau-né ? Soigne-t-il le syndrome de sevrage ?

Peu de choses sont encore connues sur les conséquences de l'exposition prénatale des TSO sur les enfants. Sans être tératogène, ces médicaments restent des substances étrangères susceptibles d'agir sur le cerveau en formation. Au cours de la grossesse, le moindre changement environnemental pendant la création du SNC peut mener à des anomalies si subtiles qu'elles ressortiront bien plus tard, lors du développement de l'enfant (Monk et al., 2001). Il est logique de penser que la méthadone et la buprénorphine administrées lors de la grossesse peuvent, vu leurs mécanismes d'action, agir sur le cerveau en perturbant, entre autres, le développement cognitif et psychologique de l'enfant.

Sur le plan social, la mère toxicomane prend le risque de perdre la garde de son enfant bien que la loi stipule que, dans la mesure du possible, l'enfant doit être maintenu dans son milieu familial biologique (article 375 du Code civil).



# **PARTIE I : La femme enceinte sous traitement substitutif aux opiacés**

## **1. Généralités sur la toxicomanie**

### 1.1. Définitions

Ce n'est pas tant le produit qui fait le toxicomane, mais plutôt le contexte de son usage. En ce sens, la toxicomanie est une question de régulations et de rapports à ces régulations. On ne souligne pas assez ce fait : le toxicomane n'est pas un « simple » consommateur de drogues, mais c'est un consommateur qui ne gère pas ou ne gère plus sa consommation (Castel et Coppel, 1991). Pour certains auteurs, l'usage de certaines drogues « dures » peuvent être convenablement gérés et être intégrés dans la vie active. Cependant, les morphiniques génèrent une tolérance très rapidement et donc une dépendance quasi immédiate, contrairement à la cocaïne. Il y a une distinction à faire entre l'usage *simple* où la consommation est contrôlée, et la consommation problématique qui reflète la toxicomanie.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la définition de la toxicomanie fait appel à quatre éléments :

- l'addiction qui est une envie irrésistible de consommer le produit
- la tolérance qui dépeint une tendance à augmenter les doses pour garantir l'effet
- la pharmacodépendance qui marque la dépendance psychique et parfois physique
- et des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (psychologiques, sociales, économiques)

Il y a plusieurs étapes qui mènent à la toxicomanie-addictologie. La phase d'initiation ou « lune de miel » est récréative, l'utilisateur recherche le plaisir ou le soulagement. Puis vient la phase d'utilisation chronique, où l'usage du produit devient abusif. Il y a alors une dissociation entre le plaisir et le comportement. Une fois l'addiction installée, l'individu perd totalement le contrôle de son comportement, l'usage devient dangereux et nocif, commence alors la conduite compulsive afin de rechercher la substance, l'incapacité à contrôler sa consommation en dépit de la connaissance des conséquences négatives (Traité d'Addictologie, 2006).

Des outils ont été mis en place pour aider les professionnels de santé à qualifier et à noter les troubles d'utilisation de substance. Notamment grâce au manuel de diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'association américaine de psychiatrie DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) qui est un livre de référence pour classer les critères d'abus et de dépendance, et le DSM-5 qui est plus récent. Le DSM-5 combine les critères du DSM-IV de l'abus et de la dépendance en un seul trouble évalué de léger à sévère. (Annexe 1)

La dépendance psychique entraîne une compulsion à prendre des drogues en vue d'un plaisir ou pour éviter un déplaisir. La fréquence des prises est rythmée par la demi-vie d'élimination du produit. Elle peut entraîner des angoisses si le produit n'est pas pris à temps. Tout l'univers du toxicomane gravite alors autour de la drogue, il lui est extrêmement difficile de ne plus en consommer, ou même d'y penser.

La dépendance physique est un état dans lequel l'organisme assimile à son propre fonctionnement la présence d'un produit et développe des troubles physiques (somatiques) parfois graves en son absence. Si l'individu diminue ou stoppe sa consommation, il va ressentir des symptômes, c'est le syndrome de sevrage. De plus, l'organisme développe des mécanismes d'adaptation en cas de une consommation prolongée, c'est cela qui peut entraîner une accoutumance ou tolérance, c'est-à-dire la nécessité d'augmenter les doses pour éprouver le même effet (Traité d'Addictologie, 2006).

Les produits pouvant entraîner une toxicomanie sont appelés des psychotropes. Ils peuvent être légaux, illégaux ou mêmes prescrits par des médecins. Les psychotropes agissent sur le système nerveux central (SNC) et sont classés en trois catégories selon leurs effets :

- Les perturbateurs : cannabis, hallucinogènes, solvants et produits volatils
- Les stimulants : nicotine, caféine, cocaïne, amphétamines
- Les dépresseurs : opiacés, alcool, benzodiazépines

Nous allons tout d'abord présenter les opiacés, puis les autres produits susceptibles d'être utilisés en association, ce qui entraîne alors une poly-consommation.

## 1.2. Les opiacés

Les opiacés dérivent de l'opium, présent dans le latex du pavot indien (*Papaver somniferum*). L'opium est utilisé depuis l'antiquité pour ses effets sédatifs puis comme antitussif, antidiarrhéique et antalgique. Dès 1810, l'opium est reconnu comme psychotrope

induisant une dépendance et s'est développé en tant que drogue. La famille des opiacés se compose : -d'alkaloïdes naturels actifs extraits de l'opium, comme la morphine découverte en 1805, la codéine isolée en 1832 et l'hydrocodone.

-de dérivés synthétiques ou « opioïdes ». Ces opioïdes peuvent être semi-synthétiques, c'est le cas de l'héroïne synthétisée en 1875, de l'oxycodone et de la buprénorphine. Ils peuvent être aussi totalement synthétiques comme la méthadone, le fentanyl et le tramadol. C'est en 1903 que les autorités prirent conscience de la dépendance induite par l'héroïne et qu'elle fut donc inscrite sur la liste des substances toxicomanogènes en 1916. La consommation d'héroïne est signalée dès le début des années 20 en Asie puis gagne les Etats-Unis pour s'y généraliser dans les années 30. Elle devient élitiste et courante en Europe dans les années 70 puis gagne le sous-continent indien dans les années 80 (Hostettmamm, 2002). Toute administration thérapeutique était interdite depuis 1962.

Les opiacés sont tous dépresseurs du système nerveux central. À faible dose, ils entraînent une euphorie avec une déshinhibition et, à forte dose un effet sédatif. Les voies d'administrations dites « récréatives » sont le plus souvent la voie intraveineuse, orale et nasale (Kalant, 1997). L'héroïne administrée par voie intraveineuse (IV) a une demi-vie de 2 à 3 heures. Elle est métabolisée dans le foie où elle se transforme en 6-monoacétylmorphine puis en morphine. Son élimination est principalement urinaire et rapide (moins de 24 h).

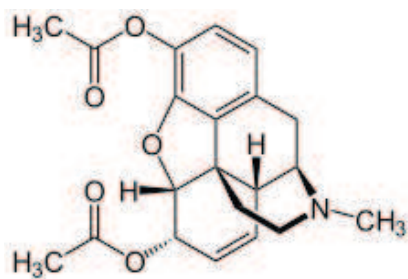


Figure 1- Représentation topologique de l'héroïne

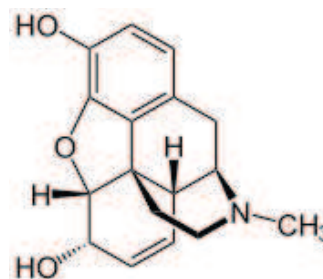


Figure 2- Représentation topologique de la morphine

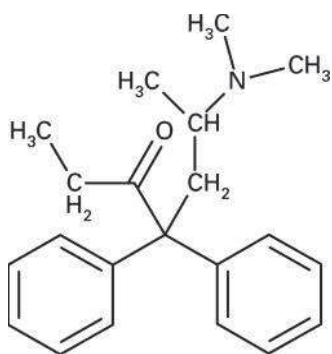


Figure 3- Représentation topologique de la méthadone

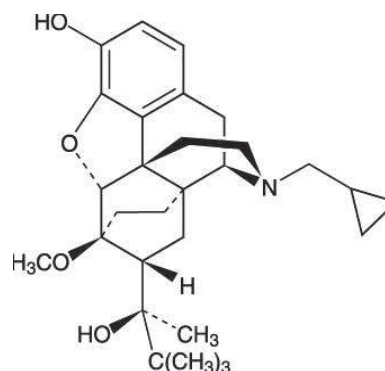


Figure 4- Représentation topologique de la buprénorphine

### 1.2.1. Pharmacologie des opiacés

L'existence dans le cerveau de récepteurs membranaires spécifiques des opiacés a été montrée pour la première fois en 1973 (Pert et Snyder, 1973). Ces récepteurs se retrouvent aussi dans des tissus périphériques. Cela suppose donc l'existence de substances endogènes, intrinsèques, qui sont similaires aux opiacés. Ces substances sont nommées les *endomorphines* ou peptides (ensemble d'acides aminés) opioïdes endogènes. Les endomorphines se divisent en trois groupes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines, qui dérivent de trois précurseurs : la pro-enképhaline A, la pro-enképhaline B ou prodynorphine et la pro-opiomélanocortine. Ces peptides opioïdes endogènes sont inactivés par un mécanisme de dégradation enzymatique via l'endopeptidase et l'aminopeptidase (Roques et al., 1993).

Il existe trois différents types de récepteurs opioïdes : mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) et kappa ( $\kappa$ ). Ces récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines G (Law et al., 2000). Un quatrième récepteur opioïde a été cloné en 1994 : le récepteur nociceptine/orphanine FQ (ORL1) (Mollereau et al., 1994), mais il n'a pas d'affinité pour les ligands classiques, malgré une forte homologie avec les autres récepteurs opioïdes (Zeilhofer et Calò, 2003). Ces récepteurs neuronaux sont localisés au niveau post-synaptique.

	Lieu de distribution des récepteurs	Affinité préférentielle	Effets pharmacologiques des opioïdes
Récepteur $\mu$	-Cerveau : thalamus, striatum, locus coeruleus et noyau du tractus solitaire -Moelle épinière -Système digestif	Endorphines (béta-endorphine)	-Sous type $\mu_1$ : Analgésie supraspinale et périphérique - Sous type $\mu_2$ : Analgésie spinale, myosis, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, diminution de la motilité gastrique
Récepteur $\delta$	-Cerveau : cortex, striatum et noyaux du pont	Enképhalines (met- et leu-enképhaline)	-Analgésie spinale
Récepteur $\kappa$	-Cerveau : hypothalamus, noyau accumbens (NAc), substance noire, aire tegmental ventral (ATV) et noyau du tractus solitaire -Moelle épinière	Endorphines (dynorphines et néoendorphines)	- Sous type $\kappa_1$ : Analgésie spinale, myosis - Sous type $\kappa_2$ : Dysphorie, psychotomimesis <sup>1</sup> - Sous type $\kappa_3$ : Analgésie supraspinale

Tableau 1- La spécificité des récepteurs opioïdes d'après Florian et al. 1997

<sup>1</sup> Psychotomimesis : désorientation et/ou impression de dépersonnalisation.

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde (Roth-Deri et al., 2008). Et chaque récepteur à une activité pharmacologique propre.

Les substances exogènes, comme l'héroïne se fixent sur les mêmes récepteurs que les endomorphines avec une affinité variable. Lorsqu'un opioïde se fixe sur un récepteur, il se produit alors une réaction en chaîne. La protéine G, couplée au récepteur, est activée et va diminuer la synthèse d'AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique), fermer les canaux calciques voltage-dépendant excitateurs et ouvrir les canaux potassiques inhibiteurs. Les opiacés ont un rôle inhibiteur sur les neurones post-synaptiques, notamment les neurones GABAérgiques sécréteurs de GABA (Acide gamma-aminobutyrique). Le GABA inhibe les neurones dopaminergiques, ce qui réduit la concentration de dopamine (DA). La diminution du GABA par les opiacés permet donc l'augmentation de la production de DA. Les opiacés ont donc la capacité de stimuler la production de dopamine, neurotransmetteur du plaisir. Les morphiniques peuvent aussi entraîner un blocage de la libération d'autres neuromédiateurs stimulants, comme la noradrénaline, ce qui bloque alors la sensation douloureuse.

Les opioïdes ont des affinités spécifiques avec les récepteurs opioïdes. Ils peuvent être agonistes purs, agoniste/antagoniste (partiels) ou antagonistes :

<b>Agonistes purs puissants</b>	<b>Agonistes purs faibles</b>	<b>Agonistes-antagonistes (partiels)</b>	<b>Antagonistes</b>
Morphine Hydromorphone Oxymorphone Fentanyl Oxycodone Méthadone Héroïne	Codéine Hydrocodone Tramadol (structure non morphinique)	Nalbuphine Buprénorphine	Naloxone Naltrexone

Tableau 2- Classification des opioïdes selon leur activité intrinsèque

L'agoniste partiel donne un effet moindre que l'agoniste pur. Les agonistes-antagonistes ont la particularité de se lier à plusieurs récepteurs, ils seront agonistes pour certains et antagonistes pour d'autres. Les antagonistes empêchent la fixation des agonistes sur leurs récepteurs associés, ils créent pour les récepteurs opioïdes un syndrome de sevrage.

### 1.2.2. Phénomène d'addiction

Le phénomène d'addiction des drogues est possible car il active les circuits de récompense du cerveau (Koob et Le Moal, 1997) : le système méso-limbique et le système opioïde endogène. Les récepteurs et peptides opioïdes sont très présents dans les structures cérébrales associées aux circuits de récompense et motivation comme l'ATV, le NAc, l'amygdale et le cortex préfrontal (Zadina et al., 1997).

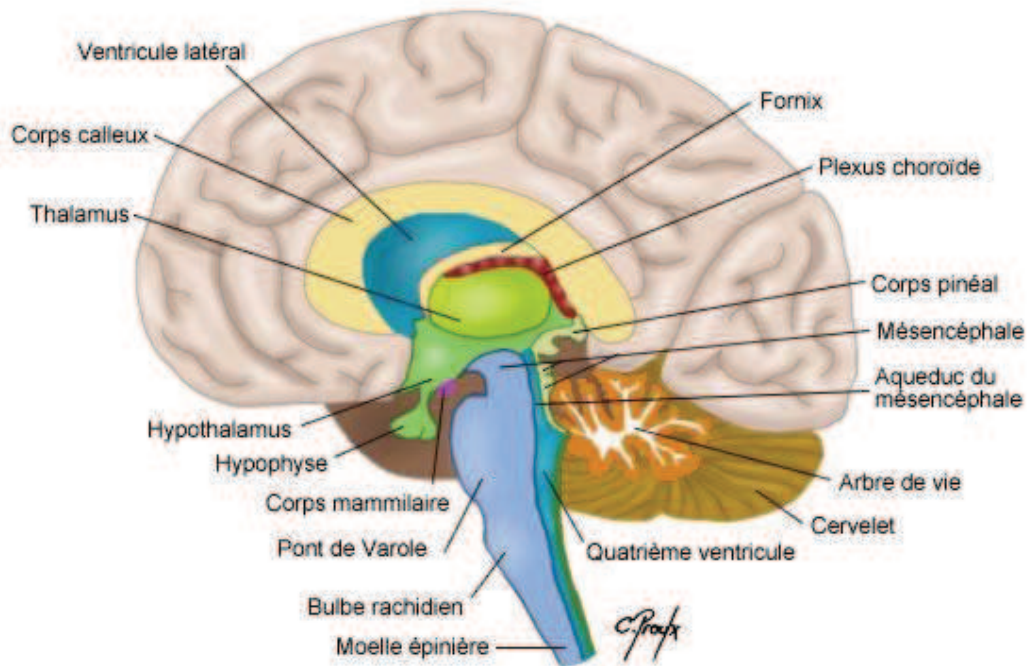


Figure 5- Coupe sagittale du cerveau *d'après Chantal Proulx*

#### - Système dopaminergique méso-limbique

Ce système regroupe les voies allant du mésencéphale au système limbique. Les projections dopaminergiques qui trouvent leur origine dans l'ATV du mésencéphale ont pour cible le NAc, la stria terminalis, les tubercules olfactifs, le septum, l'amygdale et l'hippocampe. Ce réseau neuronal, qui représente le système de récompense / renforcement participe au contrôle des processus motivationnels et est impliqué dans les phénomènes de dépendances et d'addiction (Nestler, 2001). Ainsi, tous les psychotropes qui induisent un comportement addictif, augmentent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et les niveaux extracellulaires de DA dans le NAc (Di Chiara et al., 2004).



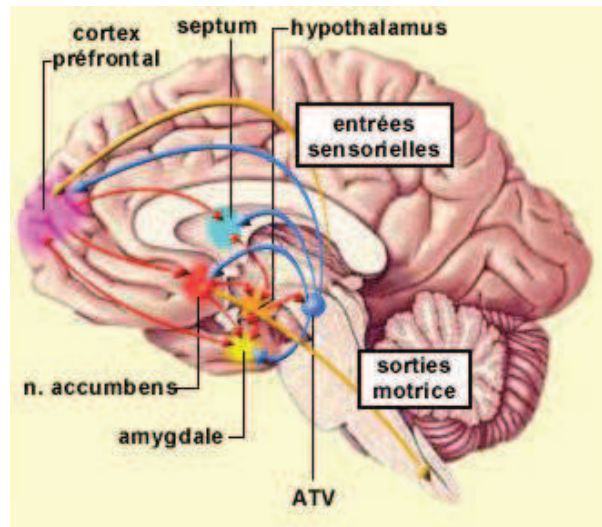


Figure 6- Circuit méso-limbique

Ce circuit méso-limbique est en permanence freiné par des neurones inhibiteurs GABAergiques qui diminuent la libération de dopamine : le neurotransmetteur GABA permet le contrôle de la dopamine. Ces neurones inhibiteurs portent sur leur membrane des récepteurs opioïdes, ainsi lors d'un contact avec des opiacés l'inhibition est partiellement levée et la dopamine est libérée en plus grande quantité car la concentration de GABA libérée a diminué. Une sensation de plaisir est alors ressentie.

Donc, les opiacés augmentent la libération de DA dans le système limbique par l'activation des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  dans le NAc (Hirose et al., 2005) et par l'inhibition de l'activité GABAergique induite par les récepteurs  $\mu$  au niveau de l'ATV (Johnson et North, 1992).

### - Le système opioïde endogène

Plusieurs études ont montré que les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$  jouent un rôle différent dans les effets renforçants des opiacés. Ainsi, les agonistes  $\mu$  (dont la morphine) sont ceux qui ont la plus forte efficacité pour induire ces effets renforçants (Devine et Wise, 1994). Les agonistes  $\delta$  ont un effet renforçant beaucoup plus faible par rapport aux agonistes  $\mu$ . Et certaines études ont souligné que le renforcement induit par un agoniste  $\delta$  est dû à une réactivité croisée avec les récepteurs  $\mu$  (Hurcheson et al., 2001). La tolérance aux effets locomoteurs de la morphine est diminuée chez la souris knockout<sup>2</sup> en récepteurs  $\delta$  (Chefer et

<sup>2</sup> déficiente



Shippenberg, 2009) et la diminution de la formation d'hétérodimères entre les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  diminue la tolérance aux effets antinociceptifs de la morphine (Xie et al., 2009).

Les récepteurs opioïdes  $\kappa$  semblent jouer un rôle opposé à celui des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ . Les niveaux extracellulaires de DA sont diminués au niveau du NAc chez la souris knockout en récepteurs  $\kappa$  (Chefer et al., 2005), ce qui suggère que le système dynorphine/récepteur opioïde  $\kappa$  inhibe la transmission dopaminergique dans le système mésolimbique et diminue de cette façon les effets renforçants induits par les opiacés et par d'autres drogues (Shippenberg et al., 2007).

En conclusion, les récepteurs  $\mu$  sont les principaux responsables du développement de la tolérance et la dépendance physique induites par les opiacés (Chefer et Shippenberg, 2009). Cependant, les récepteurs  $\delta$  semblent jouer un rôle modulateur de cette réponse. L'administration répétée des drogues produit des altérations dans les circuits de récompense, ce qui entraîne des modifications progressives du comportement et finalement conduit au développement de l'addiction.

### 1.3. Poly-consommation

Les toxicomanes associent très souvent plusieurs produits. Toutes ces substances ont des toxicités propres qui peuvent s'ajouter entre elles. Elles peuvent être légales comme l'alcool, le tabac ou certains médicaments, mais elles peuvent aussi être illicites, c'est le cas du cannabis, de la cocaïne, de l'ecstasy...

-85 % des usagers de drogues ont consommé du cannabis dans le mois écoulé. C'est une consommation habituelle pour beaucoup. L'association du cannabis et des opiacés augmente les effets analgésiques, sédatifs et euphorisants par accumulation des substances.

- L'usage de benzodiazépines est très répandu parmi les héroïnomanes dans le cadre de « défonce », de gestion de manque ou pour supprimer leur anxiété. En 2002, 21 % des patients sous buprénorphine et 22 % sous méthadone déclaraient consommer des benzodiazépines (OFDT, 2002). Plus de la moitié des médecins prescrit des benzodiazépines anxiolytiques en plus des TSO, et particulièrement pour les patients sous buprénorphine car elle est anxiogène. L'usage de ces psychotropes peut être détourné, compte tenu de leur accès relativement facile et pris comme agent toxicomanogène, c'est le cas du diazépam Valium®, flunitrazépam Rohypnol®, clorazépate dipotassique Tranxène® et oxazépam Seresta®. Le

Rohypnol®<sup>3</sup> utilisé en association avec l'héroïne a pour effet : une déshinibition, une excitation, une sensation d'être encore plus « défoncé », l'impression d'être tout puissant et invincible (Conférence de consensus, 2004). Des études ont démontré que l'association de Tranxene® et de la BHD peut avoir des conséquences cliniques. D'un côté, cette association a un impact sur les comportements d'abus de drogues et les mésusages des TSO car elle diminue la « down regulation » des récepteurs  $\mu$  en utilisation aiguë (ce qui accroît la pharmacodépendance) et entraîne une désensibilisation accrue en utilisation chronique, ce qui nécessite des doses plus fortes qui en cas d'usage discontinu exposent aux overdoses. Et d'autre part, elle amplifie des effets de la buprénorphine (hédonique et toxique). Cette association induit des effets équivalents à ceux de la morphine (Debruyne et al., 2005). D'autres études considèrent que le Valium® perturbe de façon significative la réponse au traitement de méthadone et de buprénorphine (Lintzeris et al., 2006). Plus la demi-vie est courte, plus l'effet est intense et augmente le risque de dépendance. Cette volonté de « défoncer » grâce aux benzodiazépines n'est heureusement pas une généralité. L'association entre dépresseurs du SNC, comme les benzodiazépines et les opiacés, augmente l'altération de la vigilance et le risque de dépression respiratoire, qui peut être mortelle en cas de surdosages (ANSM, 2014). Entre 1996 et 2001, 150 décès ont été déclarés en rapport avec une association BHD et autres médicaments ceux-ci étant des benzodiazépines dans 2/3 des cas (Kintz, 2001, 2002).

En 2002, le dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) montre que 61 % des héroïnomanes et 70 % des sujets consommateurs de buprénorphine présentent une polydépendance, et que 7 % des héroïnomanes en centre de soins sont dépendants à l'alcool et 5 % aux benzodiazépines (OFDT, 2002). Les dépendances à l'alcool et aux benzodiazépines sont une complication fréquente des traitements de substitution aux opiacés. Elles touchent environ 30 % des patients des CSAPA et sont un facteur de gravité. Elles sont associées à une plus grande ancienneté et une plus grande sévérité du trouble, une moindre compliance dans les soins, plus de pathologies psychiatriques, des personnalités antisociales et complications somatiques (Laqueille et al., 2009).

L'alcool potentialise les effets dépresseurs du SNC des opiacés et TSO, la dépression respiratoire et l'hépatotoxicité.

---

<sup>3</sup> arrêt de commercialisation le 30 septembre 2013

## 1.4. Conséquences : une population hors normes

Certains facteurs peuvent être mis en cause comme incitant ou favorisant une consommation problématique de psychotropes.

### 1.4.1. Facteurs aggravants

Il est toujours possible que l'association observée résulte d'un tiers facteur, comme un milieu familial chaotique (ex : entre les antécédents héréditaires et le risque de toxicomanie). Mais, les chercheurs peuvent faire fausse route en présumant qu'un facteur donné précède et cause un second facteur, alors qu'il se peut que ce soit l'inverse. Par exemple, les caractéristiques comportementales des toxicomanes sont considérées comme la source du problème, alors qu'elles en sont plutôt une conséquence. Les toxicomanes préfèrent passer du temps avec leurs pairs, mais les chercheurs pourraient avancer que cette affiliation est, en fait, causée par leur toxicomanie (Centre canadien de lutte contre les toxicomanies (CCLT), 2014).

*-Facteurs sociétaux* : les drogues deviennent un effet de mode. Il s'ajoute à cela un hédonisme actuel, consistant à rechercher seul le plaisir, c'est l'hyperindividualisme. Utiliser des produits pour atteindre des performances de plus en plus strictes, que ce soit dans le milieu professionnel, scolaire ou sportif. Les drogues peuvent être aussi vu par certains comme un moyen acceptable de résoudre leurs problèmes.

*-Contexte environnemental* : l'environnement joue un rôle important dans le façonnement du fonctionnement cérébral. L'exposition à un stress important en bas âge, comme la maltraitance ou la violence, peut modifier l'expression génique et le développement du cerveau, ce qui augmente le risque de toxicomanie et de problèmes de santé mentale (Mc Ewen, 2012).

Une situation familiale difficile : comme des conflits familiaux, des parents trop stricts ou au contraire trop laxistes. La naissance prématurée, le poids insuffisant à la naissance, l'exposition prénatale à l'alcool et aux drogues, la famille éclatée et le jeune âge de la mère peuvent jouer en faveur de l'apparition d'une toxicomanie. La dépression de la mère biologique ou adoptive, actuelle ou recrudescence, augmente le risque que les enfants développent des problèmes d'adaptation, de dépression, de personnalité antisociale, une toxicomanie ou d'autres problèmes de santé (CCLT, 2014). Des études ont montré qu'une forte proportion des femmes, ayant un problème de consommation, étaient ou avaient été victimes de violence conjugale, d'inceste, de viol, d'agression sexuelle, ou encore de violence

physique pendant l'enfance (Brems et coll., 2002). Les comportements antisociaux parentaux sont aussi un très bon indicateur prévisionnel de toxicomanie chez l'enfant, et semblent résulter à la fois d'influences génétiques et environnementales (Jaffee et al., 2012).

Une facilité d'accès aux produits ou avoir des proches déjà utilitaires, va banaliser le produit et son utilisation.

*-Troubles psychologiques* : comme le manque de satisfaction par rapport à autrui. 20 à 40 % des toxicomanes souffrent de troubles de personnalités.

Certains problèmes de santé mentale chez les enfants se manifestent extérieurement (l'agressivité) et d'autres intérieurement (l'anxiété, troubles de l'humeur) : ces voies peuvent mener à des troubles liés aux substances. Des chercheurs ont démontré que ce n'est pas un trouble précis qui est à l'origine de ces risques, mais plutôt le trait de personnalité inhérent (Kushner et al., 2012). Les « extériorisés » semblent rechercher l'activation par la drogue du système de récompense du cerveau, tandis que les « intériorisés » consommeraient plutôt dans le but de modérer l'hyperactivité du système de traitement de la peur et de l'anxiété du cerveau (CCLT, 2014).

*-Facteurs génétiques* : Les gènes intervenant dans le développement et le fonctionnement du système nerveux ont également une incidence sur les comportements, dont la tendance à abuser des drogues. La plupart des estimations attribuent la vulnérabilité à la toxicomanie à des facteurs génétiques dans 40 à 60 % des cas, mais les gènes responsables n'ont toujours pas été identifiés avec précision.

Une étude de suivi de neuf bases de données d'enfants adoptés a révélé que le risque de toxicomanie double lorsque l'un des parents biologiques est toxicomane. Les enfants les plus à risque sont ceux dont les parents biologiques abusaient de plusieurs drogues et qui ont dû s'intégrer à une famille d'adoption difficile (Kendler et al., 2012).

*-Le sexe* : Des études ont montré que les femmes qui abusent d'un opioïde développent une toxicomanie plus rapidement que les hommes. Elles sont plus susceptibles de devenir héroïnomanes dans le mois suivant la première exposition (Hernandez-Avila, 2004).

#### 1.4.2. Risque de désocialisation

Les psychotropes modifient la perception de la réalité, ce qui altère les échanges avec l'extérieur. La première priorité du toxicomane est de satisfaire son besoin et de rechercher son produit continuellement. Au fur et à mesure que sa toxicomanie avance, il ne va se limiter

qu'au milieu qui est lié à son produit et se couper du reste. C'est la dépendance qui entraîne une désocialisation.

#### 1.4.3. Risque judiciaire et délinquance

La justice pénalise l'usage et/ou la possession de psychotropes illicites, ce qui est le cas de l'héroïne. Le détenteur s'expose à des sanctions pénales : obligation de soins, inscription au casier judiciaire, emprisonnement ou amende. Le marché noir de Subutex® et méthadone est aussi puni par la loi. La délinquance est plus présente chez les usagers toxicomanes (héroïne, cocaïne, alcool), cependant on ne sait pas vraiment si c'est une conséquence ou une cause. Serait-ce l'addiction qui pousse les usagers à commettre ces infractions dans le but d'obtenir l'argent pour payer leur drogue ? Ou bien est-ce l'action désinhibitrice fournie par les substances ? Les délits effectués par les héroïnomanes sont plus des vols et de la prostitution.

#### 1.4.4. Risque sanitaire

Comme nous l'avons vu précédemment, la toxicomanie entraîne dépendance et accoutumance ce qui engendre un problème de santé majeur. Le mode de consommation IV est le plus dangereux. En 2011, la contamination par usage de drogues en IV représente 1,4 % des découvertes de séropositivité du VIH (Virus d'immunodéficience humaine) (Rapport national à l'OEDT, 2013). Dans cette population, pratiquement tous les usagers séropositifs pour le VIH le sont également pour le VHC (Virus de l'hépatite C). La prévalence biologique sanguine de l'infection à VHC chez les usagers ayant déjà sniffés ou s'étant injectés au cours de la vie s'élève à 59,8 % (Jauffret-Roustide *et al.*, 2009). Ce type de toxicomanie permet aussi la propagation des hépatites virales B, d'infections cutanées ou des tissus mous, d'atteintes ostéo-articulaires, d'endocardites à staphylocoques, de candidoses disséminées, du tétanos, de la tuberculose, de la syphilis ...

Le surdosage, le mélange de certains produits incompatibles, la pureté inconnue de l'héroïne peuvent entraîner la mort. Certains produits de coupe sont très délétères et favorisent le surdosage et les incompatibilités chimiques. Les toxicomanes ont 5 à 10 fois plus de risques de décéder par rapport à une population non-consommatrice. Les opiacés restent les principales substances à l'origine des décès par surdose (76 % en 2006). En 2010 et 2011, alors que la part de l'héroïne diminue après un pic en 2009, celle des opiacés médicamenteux

(méthadone surtout) est en nette augmentation. Ces substances sont responsables de près de 8 surdoses mortelles sur 10 en 2011, contre 4 sur 10 en 2006 (Cadet-Taïrou et Dambélé, 2013). La tolérance augmente la consommation nécessaire de drogues, ce qui peut conduire à une overdose. Après une période d'abstinence, la tolérance peut baisser, et la dose anciennement « habituelle » peut être fatale.

Les psychotropes déforment la perception sensorielle, modifient l'attention et le jugement, ce qui peut causer de véritables situations à risques quand à leur sécurité (accidents de route...)

#### 1.4.5. Troubles psychologiques

Les psychotropes agissent sur le SNC, notamment le néocortex qui est le siège de la perception des sens, de la mémoire et sur le système limbique responsable des sentiments et des émotions. L'usage abusif et régulier de ces produits peuvent entraîner des troubles de conduite et personnalité comme l'agressivité, la violence. Ils peuvent causer aussi des problèmes de concentration et d'apprentissage.

## **2. Les traitements substitutifs aux opiacés**

Ces traitements sont destinés aux patients dépendants aux opiacés. Le TSO va avoir une activité pharmacologique similaire à celle du psychotrope. Ce traitement quotidien permet d'assurer un équilibre à l'héroïnomanie. Environ 145 000 personnes bénéficient du remboursement des TSO par la Sécurité Sociale au premier semestre 2011 : 70 % pour la BHD et 30 % pour la méthadone (Brisacier et Collin, 2013).

### 2.1. Présentation des trois traitements substitutifs aux opiacés

En 1937, la méthadone est synthétisée en Allemagne comme analgésique central et sera commercialisée dans ce cadre en 1949. Dès les années 60, elle est employée aux Etats-unis comme agent de substitution aux opiacés. En France, elle ne sera utilisée qu'en 1973 dans le cadre hospitalier sous forme de sirop, et dans la confidentialité. Il faudra attendre 1995 pour que la méthadone soit commercialisée en tant que substitut et distribuée en ville (Le

quotidien du pharmacien, 2012). En 2013, elle correspond à 30 % des TSO et augmente un peu.

En France, la buprénorphine est commercialisée en 1984 comme antalgique sous forme de Temgésic® injectable. C'est en 1996, qu'elle recevra l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) comme substitut aux opiacés en tant que Subutex®, en 2005 elle acquiert l'AMM de TSO chez les femmes enceintes et sera génériquée. La BHD est majoritairement prescrite en France (70 % des prescriptions en 2013) mais il existe un potentiel de détournement de ce médicament. Les utilisateurs ne prennent pas les comprimés par voie sublinguale, mais se l'injectent en intraveineuse.

L'association buprénorphine et naloxone : Suboxone® est commercialisée depuis 2012 en France pour contrer le mésusage de la BHD. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Lorsque la naloxone est administrée par voie sublinguale, son métabolisme est quasiment complet lors de son premier passage hépatique donc elle n'a que très peu ou pas d'effets pharmacologiques. Cependant en cas d'administration intraveineuse, la naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage, elle va se fixer sur le récepteur opioïde avant la buprénorphine. Cela permet de dissuader l'utilisation du produit par voie intraveineuse ou intramusculaire. Peu de données concernant la femme enceinte sont disponibles sur cette association. Des études sur l'animal ont suggéré que la naloxone causerait des modifications hormonales maternelles, et par conséquent fœtales. Une étude rétrospective menée sur dix femmes enceintes traités par Suboxone® n'a pas relevé d'effets indésirables maternels significatifs. Mais les paramètres de naissance physiques sont plus faibles pour le groupe de nouveau-nés avec la naloxone que ceux qui sont sous buprénorphine seule (Debelak et al., 2013). Il faut que d'autres études soient réalisées pour connaître l'innocuité de la naloxone, pour l'instant ce médicament est contre indiqué lors d'une grossesse.

Seuls la méthadone et la buprénorphine possèdent l'AMM pour la substitution aux opiacés des femmes enceintes.



## 2.2. Pharmacologie

### 2.2.1. La méthadone chlorhydrate

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes  $\mu$ , ayant donc les effets de tous les opiacés (analgésique, antitussif, dépresseur respiratoire, inducteur de myosis et de dépendance) avec des effets euphorisants faibles.

-Profil ADME :

- Absorption : une fois administrée par voie orale, son caractère liposoluble lui permet d'être bien absorbée par le tube digestif (90 %). Son pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 h.
- Distribution : la méthadone se lie à l'albumine et aux protéines plasmatiques, son taux de fixation assez important (60 à 90 %) peut expliquer ses effets cumulatifs et sa longue demi-vie. La concentration tissulaire de méthadone (poumons, foie, reins) est supérieure à sa concentration plasmatique. Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées chez les toxicomanes ce qui est difficile pour équilibrer les posologies selon les corpulences ou lors de la grossesse. Sa demi-vie est en moyenne de 15 h, mais pour certains patients elle peut être de 13 à 47 h, suite à des doses répétées. La molécule passe à travers le placenta et est excrétée dans le lait.
- Métabolisation : elle est principalement hépatique (via le cytochrome P450 3A4 : CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19). Les dérivés formés sont inactifs.
- Élimination : 20 à 50 % par les urines, 10 à 45 % dans les selles, mais aussi dans la salive et la sueur. (Dictionnaire Vidal, 2014 p1531)

-La méthadone est classée comme produit non tératogène d'après le CRAT. Aucune étude n'a identifié d'augmentation de malformations sur plus de 600 grossesses (Arlettaz et al., 2005).

### 2.2.2. La buprénorphine

La buprénorphine est un agoniste partiel  $\mu$  qui va limiter l'effet dépresseur cardio-respiratoire et un antagoniste  $\kappa$  et  $\delta$ . Ce médicament supprime le manque et le désir obsédant de la drogue, en entraînant un effet de bien être sans effet euphorisant, ni sensation de flash.

-Profil ADME :

- Absorption : La voie orale est inappropriée à cause de la dégradation du médicament par l'intestin grêle et un trop important effet de premier passage hépatique. La

buprénorphine doit être administrée par voie sublinguale. Sa biodisponibilité est alors estimée à 30-50 %. Son pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 90 minutes. Par voie IM, la biodisponibilité est de 90 % (Bullingham et al., 1980).

- Distribution : elle est très rapide. Sa demi-vie est de 2 à 5 h. La molécule passe à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Elle se lie aux protéines plasmatiques à 96 %.
- Métabolisation : purement hépatique par le CYP3A4
- Élimination : elle peut être très longue et atteindre 25 h. Ce temps est dû en partie par la grande lipophilie de la molécule. Elle est éliminée via les selles (70 %) et les urines (20 %). (Dictionnaire Vidal, 2014 p2342)

-La buprénorphine est classée comme agent non tératogène d'après le CRAT et plusieurs études menées sur plusieurs centaines de patientes exposées au 1<sup>er</sup> trimestre (Lejeune 2001 ; Lacroix et al, 2011).

Son potentiel d'usage abusif est inférieur aux autres opioïdes car l'intensité de l'effet euphorique est moindre et atteint un plateau même à des doses plus élevées (Walsh et al., 1994). Cet effet « plafond » est principalement dû au fait que ce soit un agoniste partiel et qu'il soit agoniste sur le récepteur ORL1 (opioid receptor-like) qui développe une tolérance aux agonistes des récepteurs  $\mu$  (Lutfy et Cowan, 2004).

### 2.2.3. Risques de morbi-mortalités liés aux TSO

Le risque principal des TSO est celui de décès par surdose, risque majoré par la consommation concomitante de benzodiazépines ou d'alcool. En 2012, 60 % des décès par surdose sont liés au moins en partie aux TSO : 45 % pour la méthadone et 15 % pour la BHD selon les résultats de l'enquête DRAMES (ANSM- CEIP-A de Grenoble, 2014). En 2006, l'ANSM met en place un plan de gestion des risques des TSO avec un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance. L'augmentation du nombre de décès impliquant la méthadone est alors mis en parallèle avec l'augmentation du nombre de mésusages (liés à l'obtention illégale, au sniff de la gélule, à la prise occasionnelle ou par des sujets naïfs) (ANSM, 2013). L'injection IV de BHD entraîne des complications circulatoires liées à la poudre (thromboses, phlébites) et infectieuses (hépatites B et C, VIH, bactériennes ou fongiques comme des abcès cutanés, septicémies, endocardites, arthrites...). Si elle est associée à des BZD, elle peut causer des apnées sévères. En 2011, le réseau français des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance

(CEIP-A) a été alerté par des signalements de lésions cutanées pouvant évoluer vers la nécrose suite à l'injection par voie artérielle de comprimés écrasés de BHD destinées à la voie sublinguale. Les génériques ont été incriminés à cause de leurs excipients (talc et silice) non présents dans le princeps. La BHD peut être aussi sniffé, méthode prisée par les personnes non substituées, mais peut entraîner des hémorragies nasales très importantes, voire des décès (Ferrant et al., 2011). D'autres effets secondaires, peuvent altérer la qualité de vie de ces patients et être aggravés par une mauvaise hygiène de vie plus fréquente parmi cette population :

- entraîner un manque de salive,
- des problèmes dentaires et de gencives,
- une prise de poids,
- une hypersudation,
- une constipation,
- des troubles de la libido,
- des troubles du sommeil...

#### 2.2.4. Tableau récapitulatif

	Méthadone	Buprénorphine
<b>Formes galéniques</b>	Sirop unidose prêt à emploi (5mg, 10 mg, 20mg, 40mg, 60mg) Gélules (1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg)	Comprimés sublinguaux 0.4mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, 8mg
<b>Action pharmacologique</b>	Agoniste pur des récepteurs $\mu$	Agoniste partiel des récepteurs $\mu$ et antagoniste des récepteurs $\kappa$ et $\delta$
<b>Temps de demi-vie</b>	13 à 47 h	2 à 5 h
<b>Délai d'action</b>	30 minutes à 1 h	
<b>Durée d'action</b>	36 - 48 h	30 h
<b>Biodisponibilité</b>	60 à 90 %	30 à 50 %
<b>Effets indésirables</b>	- <i>Initiaux</i> : hypersudation, somnolence, vomissements, constipation, vertiges, sédation, hypotension, euphorie, dysurie, oedèmes  - <i>Entretien</i> : hypersudation, pharmacodépendance, nausées, constipation	-Hépatites cytolytiques rares  - <i>Initiaux</i> : hypersudation, somnolence, vomissements, constipation, vertiges, sédation, hypotension, euphorie, dysurie, oedèmes  - <i>Entretien</i> : hypersudation, nausées, constipation

		-Usage détourné
<b>Contres indications</b>	-Insuffisance respiratoire sévère -Sujet < 15 ans	-Antécédents d'atteinte hépatique due au produit -Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère -Intoxication alcoolique aiguë -Sujet < 15 ans
<b>Interactions médicamenteuses</b>	-Médicaments dépresseurs respiratoires et SNC Agonistes-antagonistes morphiniques  -Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, notamment du CYP3A4	-Benzodiazépines (à forte posologie) et autres médicaments dépresseurs du SNC  -Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, notamment du CYP3A4 (mais moindre par rapport à la méthadone) -Alcool, méthadone
<b>Grossesse</b>	Innocuité démontrée	
<b>Allaitement</b>	Passage dans le lait à dose faible	
<b>Surdosage</b>	Myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, bradycardie, apnée, rhabdomyolyse	Risque de dépression respiratoire mortelle faible, mais augmentée avec les benzodiazépines
<b>Surveillance particulière du traitement</b>	Une première analyse urinaire vérifiera la réalité de la prise de méthadone et l'absence de consommation récente d'opiacés Un ECG peut être réalisé en cas de troubles connus d'allongement QT ou d'association de médicaments l'allongeant (Bourquin et al. 2002).	-Un bilan hépatique doit être fait avant l'instauration du traitement -Surveillance des transaminases
<b>Dangerosité</b>	Risque de surdosage mortel	Peu de risque de surdosage mortel
<b>Toxicité</b>	Risque d'atteinte rénale	Risque d'atteinte hépatique (surtout en IV)
<b>Satisfaction</b>	Bonne satisfaction, peu d'anxiété	Moindre satisfaction, risque de consommation associée

Tableau 3 - Rapprochement entre la méthadone et la buprénorphine

## 2.3. Réglementation

	Méthadone	Buprénorphine
<b>Liste</b>	Stupéfiant	Liste I, assimilé stupéfiant
<b>Prescription initiale</b>	Médecin exerçant dans les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou par un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.	Tout prescripteur
<b>Prescription suivante</b>	Médecin de CSAPA ou médecin de ville	Tout prescripteur
<b>Ordonnance</b>	Sécurisée (mentionnant le nom de la pharmacie) écrite en toutes lettres	
<b>Délai de présentation de l'ordonnance</b>	3 jours, sinon le pharmacien décompte les unités de prises	3 mois
<b>Durée de prescription</b>	Max : 14 j	Max : 28 j
<b>Dispensation</b>	1 à 7 jours (14 j maximum à titre dérogatoire)	7 jours (28 jours à titre dérogatoire)
<b>Fractionnement</b>	Oui	
<b>Renouvellement</b>	Non	
<b>Chevauchement</b>	Non, sauf si mention express du prescripteur	
<b>Mentions sur l'ordonnance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• timbre de l'officine</li> <li>• numéro d'enregistrement à l'ordonnancier</li> <li>• date d'exécution</li> <li>• dénomination du médicament</li> <li>• quantité délivrée en unités de prise</li> </ul>	
<b>Transcription à l'ordonnancier</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PIH</li> <li>• nom, adresse du prescripteur</li> <li>• nom et adresse du patient</li> <li>• nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade, les références d'une pièce justifiant son identité</li> <li>• date de délivrance</li> <li>• dénomination du médicament</li> <li>• quantité délivrée</li> </ul>	
<b>Archives</b>	Conservation pendant 3 ans de la copie de l'ordonnance	

Tableau 4 - Réglementation de la méthadone et buprénorphine (*d'après Meddispar*)

## 2.4. Avantages des traitements substitutifs aux opiacés

### 2.4.1 Une voie de sortie pour les toxicomanes

Les TSO constituent un des fondements de la politique de réduction des risques. Ils s'inscrivent dans une prise en charge médicale, psychologique et sociale, et ont contribué à favoriser l'accès aux soins des usagers de drogues dépendants aux opiacés et à diminuer morbidité, mortalité et dommages sociaux (Conférence de Consensus, 2004). Sous TSO, la dépendance est contrôlée et le toxicomane peut reconstruire sa vie sur le plan social.

À court terme, le TSO doit permettre l'arrêt de la consommation d'héroïne ou au pire permettre un mode de consommation plus stable. La sensation de manque est supprimée et le toxicomane n'est plus dans l'optique incessante de la recherche de son produit. Cette abstinence le maintient dans un mode « non dépendant » et va permettre une nette amélioration de sa santé physique, une stabilisation de sa vie sociale et une diminution de ses activités délictueuses. Si le traitement est pris régulièrement, le patient aura un suivi pluridisciplinaire : médical, social et psychologique. Ce suivi est primordial pour que le traitement réussisse. Le patient pourra reprendre une vie professionnelle et une vie familiale plus « normale ».

Le but final est que le toxicomane ne soit plus dépendant de quoique ce soit, y compris du TSO. Le patient doit se défaire du monde de la drogue, de toutes ces relations qui peuvent l'entraîner de nouveau vers la consommation. Pour cela, le traitement doit être suffisamment long pour éviter les risques de rechutes. Certains disent que c'est un traitement correctif et non curatif pour la dépendance à l'héroïne, et qu'il devrait être prescrit pour une durée indéterminée (Joseph et coll., 2000). Cependant, il faut garder à l'esprit et croire qu'il est possible d'arrêter toute drogue et traitement avec un suivi adapté, un environnement favorable et surtout une volonté ferme du patient. En France, les TSO ont permis de sauver 3 500 vies en 8 ans, le nombre de décès par overdose a été divisé par 5 entre 1994 et 2002 (Conférence de Consensus, 2004). Les pratiques d'injection IV ont aussi chuté, elles sont passées de 70 - 80 % en 1995 à 14 - 20 % en 2003 et avec elles le risque de transmission de pathologies infectieuses (VIH, hépatites...).

#### 2.4.2. Amélioration du pronostic de la grossesse

Depuis 20 ans, la substitution mise en place pendant la grossesse des héroïnomanes a permis de diminuer considérablement la mortalité et la morbidité périnatale. Les TSO vont :

- réduire l'usage de drogues illicites
- améliorer l'alimentation de la mère
- augmenter la quantité de soins prénatals reçus
- permettre la création d'un environnement intra-utérin plus stable et diminuer les risques d'hypoxie fœtale
- diminuer le retard de croissance intra-utérine (RCIU) et augmenter le poids de naissance
- prévenir de la prématurité du nouveau né
- stabiliser les activités quotidiennes de la mère et l'aider à se préparer physiquement et psychologiquement à l'accouchement
- diminuer les complications obstétricales
- aider à extraire la femme dépendante du contexte de consommation et à éliminer les comportements illégaux associés (prostitution) et à augmenter l'estime de soi
- prévenir la transmission de pathologies virales en évitant la voie IV
- prévenir des rechutes de consommation d'héroïne et d'autres produits d'addiction
- offrir à ces femmes la chance de réorganiser leur vie et d'entretenir la stabilisation après la grossesse (Ward, 1999 ; CSAT, 2005).

Les TSO maintiennent des taux sanguins stables d'opiacés ce qui évite l'alternance d'épisodes de pics et de manque chez la mère. Par exemple, la méthadonémie résiduelle doit être comprise entre 400-500 ng/mL, cette concentration évite les signes cliniques de manque, et les risques d'overdose (Formation méthadone, 2005). Les périodes de manque sont à l'origine de souffrance fœtale (Umans, 1985), c'est pourquoi il faut à tout prix l'éviter.

Mark Parrino (1994) estime néanmoins qu'une substitution à la méthadone ne peut être envisagée que dans un protocole strict évaluant la balance bénéfique/risque et un accompagnement rapproché de la patiente, car il précise que le produit n'est pas suffisant en soi. Dans le même esprit, une étude de M. Jernite et al. (1999) a démontré que le traitement seul était insuffisant comme facteur de bon pronostic materno-fœtal. Il a comparé deux séries historiques de femmes enceintes substituées par la BHD :

Groupe I = 13 femmes substituées en cours de grossesse et sans prise en charge structurée ;



Groupe II = 11 femmes sous BHD prises en charge par une équipe pluridisciplinaire et en réseau ville hôpital, dont 8 étaient déjà substituées avant la grossesse.

<b>Observations</b>	<b>Groupe I</b>	<b>Groupe II</b>
prématurité	30 %	9 %
RCIU	46 %	9 %
souffrance fœtale aigue (SFA)	23 %	0 %
SSNN	69 %	63 %
durée moyenne de traitement plus courte	16 jours	9 jours
durée d'hospitalisation du nouveau-né	19,5 jours	10,2 jours
taux de placement du nouveau-né	15,3 %	0 %
taux d'abandon	7,6 %	0 %

Le traitement substitutif doit être suivi avec une prise en charge globale, à la fois sur le plan médical, mais aussi sur le plan psycho-social.

Chez une patiente enceinte déjà substituée, il n'y a pas d'arguments pour modifier le traitement équilibré par la méthadone ou la buprénorphine. La BHD ne semble entraîner aucune augmentation du risque pour la mère ou le fœtus par rapport à la méthadone (Fisher et coll., 2006). Il est conseillé de garder le traitement habituel, cependant les doses devront être adaptées tout au long de la grossesse. Pour la plupart des auteurs, le sevrage de la mère est peu indiqué pendant la grossesse, car il fait courir des risques de manque à l'origine convulsions pouvant être fatales...

#### 2.4.3 Adaptations posologiques des TSO

La grossesse provoque chez la femme plusieurs modifications physiologiques, notamment une hémodilution. L'aldostérone et les œstrogènes vont augmenter la rétention hydrosodée et entraîner une hypervolémie, ce qui augmente le volume plasmatique. La grossesse augmente aussi le flux sanguin rénal et certains prennent en compte la métabolisation possible du CYP3A7 du fœtus des médicaments pris par la mère.

À mesure que la grossesse avance, une dose de méthadone donnée entraîne une concentration plasmatique de méthadone plus faible, car sa concentration va être plus diluée et/ou elle va être éliminée plus vite. Il arrive souvent que les femmes ressentent des

symptômes de sevrage en fin de grossesse, il faut donc augmenter la dose de méthadone afin de conserver une concentration sanguine suffisamment élevée pour éviter ça (Whittmann, 1991). L'administration de doses élevées a aussi été associée à une augmentation de la prise de poids, à une croissance fœtale plus normale, à une diminution de la consommation de drogues illicites, à un meilleur respect du traitement prénatal, et à une amélioration globale des résultats pour le bébé (à l'exception du risque de SSNN) (Kandall et coll., 1976). En conclusion, les doses doivent être adaptées au cours de la grossesse pour éviter un manque maternel associé à une souffrance fœtale qui peut entraîner un accouchement prématuré et pour éviter que la maman n'use d'autres substances, comme les BZD qui accentueraient le SSNN. Cependant certaines études montrent que beaucoup de futures mamans n'ont eu aucune adaptation posologique.

La mise en place ou bien le maintien d'un TSO pendant la grossesse peut donc améliorer le pronostic fœto-maternel. Cependant, la grossesse chez une femme toxicomane, même substituée, reste compliquée. Il faudrait que les médecins généralistes les orientent au plus tôt vers des centres spécialisés. Ce qui n'est pas toujours le cas, puisque seulement 37 % des femmes enceintes sous Subutex® ont été suivies par un centre spécialisé contre 78 % de celles sous méthadone (Lejeune et al., 2003).

### **3. Une grossesse à risque**

Une grossesse sous addiction aux opiacés, souvent de découverte tardive, est considérée comme une grossesse à risque. Les mères vont fréquemment présenter des problèmes obstétricaux graves qui sont d'origines complexes, liés tantôt à la prise ou à la suspension brutale de l'addiction aux morphiniques, tantôt à des toxicomanies associées ou à d'autres types de complications intercurrentes (infections, décompensation psychiatrique ...). Même sous TSO, les femmes peuvent continuer à utiliser de l'héroïne et très régulièrement du tabac, de l'alcool et du cannabis.

### 3.1 Le suivi de ces grossesses

#### **-Un dysfonctionnement sexuel**

La plupart des études médicales présentent que les femmes toxicomanes subissent des modifications hormonales notamment une aménorrhée et que la vie organisée autour de la quette du produit désorganise le cycle ovulatoire. Les nausées, pouvant être un signe de grossesse sont interprétées comme un état de manque et les opiacés exerçant un effet antalgique, certaines douleurs annonciatrices ne sont pas ressenties. La prise de conscience de leur grossesse peut donc être tardive, et dépasser le délai légal autorisant l'IVG (interruption volontaire de grossesse) (14 SA). Leur rapport à la contraception et à la maternité montre également une faible maîtrise de leur fécondité puisque près de la moitié n'avait pas prévu la grossesse en cours et plusieurs ont déjà connu des IVG à répétition. De même, pour celles qui ont des enfants, la moitié des enfants ne vivent pas avec elles, dont un quart est placé (Lejeune et al., 2003).

Il a été démontré que la méthadone et la buprénorphine ont pour effets indésirables un dysfonctionnement sexuel. Le trouble relevé le plus fréquent est une baisse de la libido, une dysfonction orgasmique et une irrégularité menstruelle (comme l'oligoménorrhée et aménorrhée) (Deglon et Imer, 2004).

La littérature à ce sujet chez les femmes sous TSO est rare, surtout en ce qui concerne la buprénorphine. Une étude a indiqué que la moitié des femmes passant de l'héroïne à la méthadone a remarqué une amélioration de la fonction sexuelle (Abel, 1984). La méthadone abaisse le taux de testostérone sérique chez les femmes (Cofrancesco et al., 2006) ; et augmente le taux de prolactine sérique (Shinderman et Maxwell, 2000). Près de 50 % des femmes sont confrontées à une irrégularité menstruelle pendant le traitement à la méthadone. L'effet semble être dose dépendant et diminuer au fil du temps, avec une possibilité de reprise des menstruations normales sans changement de dose de méthadone (Schmittner et al., 2005).

#### **-Suivi de la grossesse compliqué**

Le début de suivi de la grossesse chez les femmes toxicomanes est par conséquent lui aussi tardif : il peut débuter au deuxième voire troisième trimestre. Selon la HAS, le nombre de visites prénatales s'établit à sept ou huit, dont la première doit être faite avant la conception, ensuite à la 10<sup>e</sup> SA puis une par mois dès le 4<sup>e</sup> mois de grossesse. Au minimum, trois échographies doivent être réalisées, la première vers la 12<sup>ème</sup> SA, puis 20-25<sup>ème</sup> SA et 30-

35<sup>ème</sup> SA (HAS, 2007). Chez les toxicomanes, la première échographie est faite à plus de 22 SA (fin du second trimestre), soit un délai observé deux fois plus souvent par rapport aux non-toxicomanes.

### **-Difficulté de l'évaluation du risque**

Il est difficile de connaître le rôle de la substance consommée, du mode de vie et d'autres facteurs de risques chez les utilisatrices de psychoactifs. Il est souvent impossible de connaître la quantité et la nature exacte des substances consommées. La toxicomanie de la mère est identifiée comme facteur de danger pour l'enfant à naître car elle peut entraîner une négligence ou une maltraitance.

### 3.2. Problèmes psycho-sociaux

Ce sont généralement des femmes fragiles psychologiquement, au parcours de vie chaotique et douloureux. Leur enfance a souvent été entrecoupée de sévices corporels, psychologiques et d'abus sexuels. Les deux tiers des femmes dépendantes aux drogues ou à l'alcool présentent des troubles psychiatriques, comme l'anxiété, la dépression, un état de stress posttraumatique et le trouble panique. De plus, lors de la grossesse, les femmes peuvent connaître d'importantes fluctuations émotionnelles. Cette période représente une période de vulnérabilité accrue susceptible d'exacerber des troubles préexistants (Evans et coll., 2001). Confirmant cette observation, un examen rétrospectif sur 276 femmes enceintes dépendantes aux opiacés a révélé que 42 % d'entre elles avaient été diagnostiquées dépressives et 42 % possédaient un trouble anxieux (Wachman et coll., 2010). Benningfield (2010) a révélé que les femmes présentant des troubles concomitants de santé mentale étaient plus incommodées sur les plans médical et social que les autres. Chez le nouveau-né, la dépression maternelle augmente le risque de pré éclampsie, de complications lors de l'accouchement, d'un faible poids à la naissance. Et chez la mère, la dépression peut entraîner une prise de poids insuffisante, une dépression post-partum, un suicide, une diminution de la sensibilité maternelle nuisant au fonctionnement et au développement socio-affectif de l'enfant.

Un autre aspect psychologique semble être associé à la toxicomanie, c'est le trouble de l'alimentation. En effet, 55 % des femmes boulimiques présenteraient également un problème d'abus de consommation, et 15 à 40 % des femmes avec une consommation abusive de drogues seraient atteintes de frénésie alimentaire (Gosnell et Krahn, 2010).

L'héroïne a des effets néfastes sur les fonctions cérébrales, elle diminue la durée d'attention, de la mémoire, la fluidité verbale, les capacités d'analyse oculo-spatiale, la capacité de planification mentale et altère le contrôle des impulsions (Kamboj et coll., 2005 ; Prosser et coll., 2006). Pour les femmes qui continuent de consommer de l'héroïne, et qui peuvent difficilement veiller à leur propre santé, il est difficile de concevoir qu'elle sera apte à s'occuper de celle de l'enfant à naître. Les cohortes décrivant les femmes héroïnomanes font état de conditions socio-économiques très dégradées, aboutissant à des situations de grandes précarités. Ces conditions sociales défavorables sont en grande partie à l'origine de grossesses mal suivies, de prématurité et de décès infantiles (Lejeune et al., 2003).

### 3.3. Complications obstétricales

D'après Aubert et Lejeune (2000), les principales complications obstétricales des femmes héroïnomanes sont :

- Un retard de croissance intra-utérin causé par une diminution du transport actif des acides aminés, ce qui entraîne notamment un faible poids de naissance (touche 30 % des nouveau-nés) et des hypotrophies
- Une insuffisance placentaire induite par une alternance de phases d'imprégnation et de sevrage répétées. In utero, ces épisodes de sevrage peuvent entraîner une hypercontractilité utérine et être à l'origine de souffrance fœtale aiguë ou chronique, voire de mort fœtale (Fajemirkun-Odudeyi et al. 2006).
- Un accouchement prématuré (augmentation des contractions utérines dues aux périodes de manque)
- Une augmentation du taux d'avortement spontané (variable entre 20 et 56 %)
- Un syndrome de sevrage intra-utérin qui s'accompagne d'émission méconiale, d'agitation fœtale, d'augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique et parfois de mort fœtale in utero.
- Une asphyxie néonatale : insuffisance respiratoire causée par un apport insuffisant en oxygène. Des injections de corticoïdes peuvent être envisagées avant l'accouchement suspecté prématuré pour éviter une détresse respiratoire.
- Une mortalité périnatale multipliée par 2-3 notamment à cause d'inhalation méconiale
- Un risque de mort subite du nourrisson plus élevé chez les fœtus exposés aux opiacés que chez les non exposés (Madgula et al., 2011)

- Un syndrome de sevrage à la naissance qui se présente dans 60 à 90 % chez les bébés héroïnes (Madgula et al., 2011)

Comme l'a démontré Jernite (1999), la substitution des femmes enceintes pendant la grossesse ainsi que la prise en charge multidisciplinaire sont des facteurs importants dans la réduction des complications. Une nette diminution des complications a été trouvée dans le groupe prospectif par rapport à celles observées dans le groupe rétrospectif ; 9 versus 30 % de prématurité, 9 versus 46 % de RCIU et 0 versus 23 % de souffrance foetale aiguë. En effet, ces complications sont considérablement réduites grâce aux TSO, mais le risque n'est toujours pas nul. Les résultats de la buprénorphine restent comparables à ceux de la méthadone.

### 3.4. Consommations associées

Les femmes toxicomanes n'échappent pas au risque de poly-intoxications. Seules les substances psychoactives les plus consommées par les femmes enceintes sont illustrées ici.

#### 3.4.1. Le tabac

Le tabagisme durant la grossesse est le facteur de risque modifiable de morbidité et de mortalité périnatale le plus important des pays industrialisés (Benowitz et Dempsey, 2004). Au Canada, en 2011, 19 % des femmes de plus de 15 ans fument (Adalf et al., 2005). Les fumeuses fument 13,2 cigarettes par jour (Santé Canada, 2011). Le taux d'arrêt tabagique lors de l'annonce d'une grossesse est de 50 % (Pickett et al., 2003). 10,5 % des femmes avaient fumé la cigarette quotidiennement ou à l'occasion au cours des trois derniers mois de grossesse (Agence de la santé publique du Canada, 2009). Le monoxyde de carbone va se lier à l'hémoglobine et donc empêcher le transport de l'oxygène. La nicotine est un analogue de l'acétylcholine et peut donc se lier aux récepteurs nicotiques, son action est vasoconstrictrice et peut diminuer le flot sanguin utero-placentaire. L'exposition chronique aux composants de la fumée de cigarette provoque une hypoxie pathologique du placenta. Un effet dose-réponse est observé et l'impact est plus important lors de l'exposition au premier trimestre (Zdravkovic et al., 2005).

Les complications obstétricales les plus fréquentes sont la grossesse ectopique, un avortement spontané, un risque accru d'anomalies structurelles du fœtus, un placenta prævia<sup>4</sup>, une naissance prématurée, un RCIU et une augmentation de la mortalité périnatale. Quand les nouveau-nés sont exposés au tabagisme en fin de grossesse, on observe un syndrome de sevrage (de l'irritabilité, de l'hypertonie, des tremblements et des coliques) (Godding et al., 2004). L'atteinte du développement pulmonaire et du contrôle de la respiration secondaire à une exposition in utero à la fumée de cigarette pourrait expliquer l'augmentation du risque de syndrome de mort subite du nourrisson. Des études montrent que ce risque de mort subite est deux à quatre fois plus élevé chez les enfants exposés par rapport aux enfants non exposés à la fumée de cigarette anténatale (Andres et Day, 2000).

#### 3.4.2. L'alcool

Dans le monde, jusqu'à 60 % des femmes consomment de l'alcool à un moment de leur grossesse (Tough et al., 2006). C'est la substance tératogène la plus communément consommée par les femmes en âge de procréer et de ce fait la première cause de malformations évitable. En 2004, 77 % des femmes canadiennes âgées de 15 ans et plus ont consommé de l'alcool au moins une fois dans les 12 mois précédents (Adalf et al., 2005). Sachant que 50 % des grossesses ne sont pas planifiées, il y a là un réel risque. 10,5 % indiquent avoir consommé de l'alcool durant leur grossesse (Agence de la santé publique du Canada, 2009).

Les complications de l'alcool sur la grossesse peuvent être un avortement spontané, des anomalies placentaires, des accouchements prématurés et une mortalité périnatale. La tératogénicité peut entraîner des troubles au niveau des fonctions cérébrales, des retards de croissances, des déficiences intellectuelles, des anomalies congénitales et des dysmorphies faciales. À la naissance le nouveau-né peut souffrir d'un syndrome d'imprégnation ou même de sevrage si de l'alcool a été consommé au cours du troisième trimestre (dépression du SNC, hyperexcitabilité, trémulations, troubles de suctions, troubles du sommeil, convulsions). Ces risques varient selon la quantité consommée, la fréquence et la période d'exposition durant la grossesse (Nulman et al., 2001). Le risque le plus grand est le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) qui associe retard de croissance, atteinte du SNC (retard mental, troubles cognitifs, troubles du comportement) et faciès particulier.

---

<sup>4</sup> Localisation anormale du placenta qui entraîne des hémorragies importantes lors du troisième trimestre



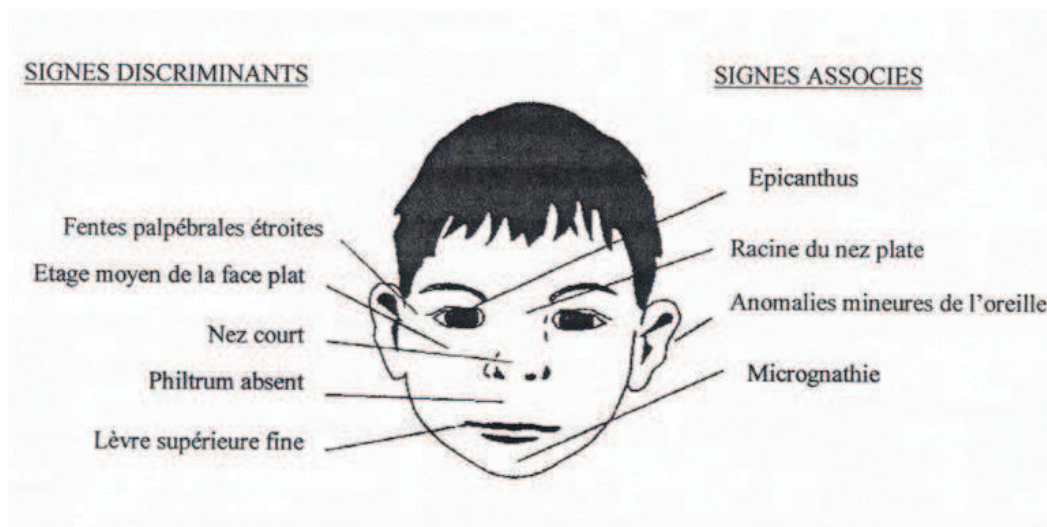


Figure 7 - Signes de la dysmorphie faciale caractéristique d'un enfant SAF, d'après Streissguth et Little, 1994

### 3.4.3. Le cannabis

Le cannabis, de son nom latin *Cannabis sativa*, est principalement consommé sous forme de marijuana (mélange de feuilles, tiges, sommités fleuries) ou haschich (résine des sommités florales). Son principe actif, le delta-9-tétrahydro-cannabinol (THC) interagit avec les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) au niveau du SNC et du type 2 au niveau du système immunitaire (Grotenhermen, 2003). Une forte consommation de cannabis a été associée à une diminution de la fertilité chez l'homme comme chez la femme, ainsi qu'à un risque plus élevé d'échec de grossesse (Finnegan CCLT, 2013). Le cannabis est la substance illicite la plus consommée par les femmes enceintes et crée une dépendance psychique. En 2010, lors d'une enquête nationale canadienne, 7,1 % des femmes âgées de 15 ans et plus interrogées ont admis avoir consommé du cannabis au cours de l'année ayant précédé l'enquête (Adalf, 2005). Le THC passe la barrière placentaire.

Son usage régulier est associé à un RCIU en fonction de la quantité consommée (Hayatbakhsh et al., 2012). Des troubles du sommeil ont été décrits à 3 ans, des problèmes d'attention, d'apprentissage et altérations de la fonction exécutive jusqu'à 14 ans. Certains troubles neurologiques ont été décrits dans les premières semaines de vie du nourrisson comme des trémulations, une raideur musculaire, des sursauts exagérés et l'augmentation du réflexe de Moro (Bauer, 1999). Ces observations s'atténuent au bout de 30 jours. Cela dit, on peut difficilement associer ces effets à un syndrome de sevrage compte tenu de la demi-vie longue du THC.

À 14 ans, les adolescents exposés au THC in utero ont un risque accru de consommation de cannabis par rapport à ceux non exposés, mais ces résultats doivent être pondérées par l'effet environnemental (Goldschmidt et al., 2012).

#### 3.4.4. La cocaïne

Cette drogue est un alcaloïde extrait de la feuille d'*Erythroxylon coca*. Elle peut être sniffée, injectée par intraveineuse ou fumée sous forme de « crack ». Les produits de coupe ont aussi parfois des effets actifs (Lévamisole, Hydroxyzine ATARAX®). La plupart des utilisatrices de cocaïne sont polytoxicomanes. L'association la plus fréquente étant l'alcool : 65-85 %, cette combinaison crée le cocaéthylène, qui a sa toxicité propre (Pennings et al, 2002).

La cocaïne entraîne une vasoconstriction placentaire, une diminution du flux sanguin utérin et une hypercontractilité utérine. Il y a donc un risque accru de RCIU, d'hypertension gestationnelle, de décollement placentaire, d'hématome rétroplacentaire et d'accouchement prématuré (Gouin et al., 2011). Cette drogue est considérée comme tératogène (lésions du SNC, ischémique et cardiaque) et des cas de fentes palatines ont été recensés. À sa naissance le nouveau-né peut présenter des signes neurologiques (trémulations, hypo ou hypertonie), des troubles gastro-intestinaux et des signes cardio-vasculaires. Il semble que ces signes sont liés à la toxicité de la cocaïne sur le système nerveux plutôt qu'à un sevrage.

#### 3.4.5. L'ecstasy

Le MDMA (3,4-méthylène-dioxy-méthamphétamine) ou ecstasy est une drogue synthétique qui à faible dose donne un effet euphorisant et stimulant, et qui à forte dose donne un effet hallucinogène. Elle présente beaucoup de similitudes avec les amphétamines. À des doses toxiques, la MDMA peut provoquer une hyperthermie, une déshydratation, une rhabdomyolyse, des atteintes hépatiques et des convulsions. Cette drogue est populaire auprès des jeunes en discothèques et raves party. Seule une dépendance psychologique est possible chez cette drogue, l'envie de renouveler ce plaisir.

Une étude réalisée sur 127 femmes qui ont consommé de l'ecstasy au cours du premier trimestre a révélé une augmentation du risque de pied bot et de malformations cardiaques (McElhatton et al., 1999). Une autre étude a mis en avant que les propriétés vasoconstrictrices

de l'ecstasy au premier trimestre pouvaient augmenter les gastroschisis<sup>5</sup> (Draper et al., 2008). L'ecstasy est contre indiquée lors de l'allaitement, mais reste possible suite à une dose exceptionnelle avec un délai de 24 à 48 h entre la prise de la drogue et l'allaitement.

### 3.4.6. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes, potentialisant la transmission gabaergique, à l'origine d'effets inhibiteurs. Elles sont prescrites en tant qu'anxiolytiques, hypnotiques, antiépileptiques ou myorelaxants. Elles peuvent entraîner une amnésie antérograde et surtout l'apparition d'une dépendance suite à un usage prolongé. Elles peuvent créer une toxicomanie (voire une polytoxicomanie), en raison des effets rencontrés immédiatement après la prise (euphorie, sensation ébrieuse, désinhibition...) (Tracqui et Ludes, 1998). En 2012, 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine dont 64,2 % de femmes. Les patients substitués par la BHD ressentiraient plus d'angoisses que ceux sous MTD, c'est pourquoi les médecins leur prescrivent des BZD.

	Utilisation possible		À éviter par prudence (peu de données, mais pas d'éléments inquiétants)	Déconseillé (données insuffisantes ou suspicion d'effets nocifs)	Contre-indiqué
	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention			
Benzodiazépines anxiolytiques	Oxazépam	Alprazolam Chlordiazépoxyde Clobazam Diazépam Lorazépam	Bromazépam Chlordiazépoxyde <sup>6</sup> Chlorazépate Clotizépam Diazépam Loflazépate Nordazépam Prazépam	×	×
Benzodiazépines et apparentés hypnotiques		Témazépam Zopiclone Zolpidem	Estazolam Loprazolam Lormétazépam Nitrazépam	×	×

Tableau 5 – Utilisation des benzodiazépines chez la femme enceinte

<sup>5</sup> Gastroschisis : malformation consistant en une fermeture incomplète de la paroi abdominale. Les intestins passent à travers cette fente abdominale.

<sup>6</sup> à éviter en fin de grossesse car demi-vie très longue

Les BZD sont très liposolubles et traversent facilement le placenta dès la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse (Jorgensen et al., 1988). Des études ont démontré que les BZD ne sont pas tératogènes lors d'administration au 1<sup>er</sup> trimestre (Enato et al., 2011). Cependant le doute d'augmentation d'apparition de fentes palatines persiste (Dolovich et al. 1998). S'ils sont pris sur le long terme, on observe une augmentation du risque de prématurité et de petits poids de naissance (Calderon-Margalit et al., 2009). Des posologies importantes prises lors du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestre entraîneraient une diminution des mouvements actifs et de la variabilité cardiaque du fœtus (Stahle et al., 2003).

À la naissance, le nouveau-né peut subir un risque d'imprégnation dans 50 % des cas et/ou de syndrome de sevrage si les BZD ont été poursuivis jusque-là (Swortfiguer et al., 2005). Les signes d'imprégnations sont l'hypotonie axiale, une diminution de réactivité, des troubles de succion, une courbe pondérale faible, des troubles de thermorégulation, une hypoventilation, voire une dépression respiratoire. La durée des signes dépend de la demi-vie de la benzodiazépine et de l'immaturation du nouveau-né. Le flumazénil peut être donné pour traiter les apnées persistantes (Dixon et al, 1998). Le syndrome de sevrage est indépendant des signes d'imprégnations, il s'observe aussi bien lors d'un traitement maternel chronique que lors de l'utilisation de fortes posologies en fin de grossesse. Ce syndrome est constitué d'une hypertonie, hyper-réflexivité, une irritabilité, une agitation, une hypersensibilité aux stimulations, des troubles du sommeil, des cris persistants, des tremblements, des diarrhées, des vomissements, des bradycardies, des cyanoses, voire des convulsions. On ne peut déterminer la fréquence de survenue du syndrome de sevrage, mais elle semble être favorisée par l'association d'un autre psychotrope (Swortfiguer et al., 2005).

#### 3.4.7. Les nouvelles drogues de synthèse

Les « nouveaux produits de synthèse » (NPS) regroupent un grand nombre de substances hétérogènes qui imitent les effets de différents produits illicites (cannabis, amphétamines, ecstasy...). Leurs structures moléculaires se ressemblent, sans être tout à fait identiques. Cette spécificité leur permet de contourner la législation sur les stupéfiants au moins pendant un certain temps. Quelques NPS sont maintenant étiquetés, comme les dérivés des cathinones (inspirés des alcaloïdes de la plante *Catha edulis* « Khat »). Ces nouvelles drogues sont généralement achetées sur internet et sont actuellement en plein essor. Depuis 2010, une nouvelle substance est identifiée par mois... En Europe, on dénombre plus de 200 nouvelles substances depuis 1997, dont plus de la moitié est apparue depuis 2008.

Les principaux NPS présents en France sont :

- les cannabinoïdes synthétiques qui imitent les effets du cannabis,
- les cathinones (méphédrone, 4-méthyléthylcathinone 4-MEC, pentédrone, méthylènedioxyprovalérone MDPV...),
- les dérivés de l'amphétamine (phénéthylamines 2C-B, benzylpipérazine),
- les tryptamines (diméthyltryptamine) qui ont un effet hallucinogène tout comme des produits plus anciens tels l'acide lysergique diéthylamide (LSD) ou la phéncyclidine (PCP).

Très peu d'études sanitaires sont à ce jour publiées sur les risques causés par la consommation des NPS. Les symptômes les plus cités sont d'ordre sympathomimétique (hyperthermie, tachycardie, hypersudation, mydriase, sentiment de mal-être) et d'ordre psychiques (hallucinations, effets dissociatifs, paranoïa). De plus, on sait que les quantités nécessaires, le délai et la durée d'action varient grandement par rapport aux produits imités. Le plus grand danger est que la prise de ces produits est souvent associée à d'autres substances, comme l'alcool. Les risques à long terme ne sont pas connus, mis à part le développement de pharmacodépendance. Plusieurs cas mortels ont été recensés concernant les cathinones. Il n'existe pas non plus de données sur les effets d'une exposition prénatale aux NPS (OFDT, Nouveaux produits de synthèse et internet, 2013).

## PARTIE II : Effets des TSO sur le nouveau-né

L'arrêt brutal de la prise d'un opiacé est vivement déconseillé en cas de grossesse. Cela entraîne un sevrage in utero qui pourrait augmenter le risque de prématurité et de souffrance fœtale aigüe (tachycardie, émission de méconium dans le liquide amniotique...), voire de mort fœtale (Wong et al., 2011). Les recommandations à ce sujet sont soit d'instaurer ou de poursuivre le TSO. Mais quels vont être les effets de ces traitements de substitution sur le nouveau-né ?

### 1. Paramètres étudiés à la naissance

Dans cette partie, nous allons nous appuyer sur une étude clinique comparative multicentrique réalisée par Lejeune et al. en 2003 et publiée par l'OFDT. Elle porte sur une cohorte de 260 bébés de mères sous TSO, dont 158 sont traités par BHD et 101 sous MTD.

#### 1.1. Coefficient d'Apgar

Ce coefficient permet d'évaluer la vitalité du nouveau-né au moment même de sa naissance. Si la vitalité est jugée insuffisante, il faut entreprendre les gestes de réanimations adaptés. Le coefficient d'Apgar est formulé grâce à cinq éléments spécifiques qui sont notés de 0 à 2 au bout d'une minute, 5 minutes et 10 minutes de la vie du bébé :

<b>Cotation</b>	<b>Battements cardiaques</b>	<b>Respiration</b>	<b>Coloration</b>	<b>Tonus musculaire</b>	<b>Réactivité à la stimulation</b>
0	Absents	Absente	Bleue ou pâle	Nul	Nulle
1	< 100/min	Quelques mouvements spontanés	Cyanose des extrémités	Hypotonie	Grimaces
2	>100/min	Normale	Rose	Tonus normal	Cris

Tableau 6 - Données de notation du score d'Apgar (Sources : Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2007)

Un bébé en excellente santé obtient donc un score de 10. Un score bas (à partir de 7) reste corrélé à un risque de mortalité néonatale augmenté (Iliodromiti et al., 2014). Les risques de handicap et de séquelles neuro-développementales sont alors accrus. À partir d'un score de 4, le nouveau-né est transféré en réanimation.

Les nouveau-nés de la cohorte de Lejeune et al. (2003) ont un score d'Apgar à 10 : dans 76,5 % des cas à 1 minute, dans 92,4 % des cas à 5 min et dans 95,5 % des cas à 10 min.

## 1.2. Mesures du nouveau-né

Les nouveau-nés de mères sous opiacés sont souvent hypotrophiques avec un poids, une taille et un périmètre crânien inférieurs à la normale (Fajemirkun-Odudeyi et al., 2006). Les valeurs normales du périmètre crânien, du poids et de la taille de naissance sont présentées dans l'annexe 2.

### 1.2.1 La prématurité

Le temps de gestation normal est de 41 SA. Un bébé est prématuré quand il naît avant le terme normal d'une grossesse, soit avant 37 semaines d'aménorrhées (OMS, 2013). C'est la principale cause de décès chez les nouveau-nés. Les prématurés sont accueillis en service de néonatalogie où des soins vitaux et de nutrition leur sont fournis. Certains, sans problèmes médicaux graves, sont pris en charge par la méthode « Kangourou » que nous détaillerons plus tard. Les causes d'accouchements prématurés sont multiples, mais les principales sont : les grossesses multiples, les infections génito-urinaires ou généralisées, les anomalies utéro-placentaires, l'hypertension artérielle maternelle, la pré-éclampsie, le RCIU, le diabète ... Les facteurs de risque sont importants à connaître pour permettre une meilleure prise en charge préventive : femme de moins de 18 ans ou supérieur à 35 ans, tabagique, alcoolique, aux grossesses rapprochées, aux mauvaises conditions socio-économiques avec fatigue excessive ou aux conditions familiales difficiles, avec des déplacements quotidiens, des positions debout prolongées, dénutrie, dépressive, d'ethnie noire...

Différents niveaux de maternités existent selon les risques d'accouchements prématurés :

- Les maternités de niveau 1 : C'est le cas de la plupart des maternités qui peuvent accueillir les futures mamans dont la grossesse est, a priori, sans risque.



- Les maternités de niveau 2 : possèdent un service de néonatalogie et de soins intensifs néonataux sur place ou à proximité. Elles peuvent accueillir les prématurés dès 33 SA.
- Les maternités de niveau 3 : disposent d'un service de réanimation néonatale et sont spécialisées dans le suivi des grossesses pathologiques (hypertension artérielle sévère, diabète...) ou multiples. Ces établissements accueillent des prématurés de moins de 33 SA (HAS, 2009).

### **Observations d'après l'étude de Lejeune et al. (OFDT, 2003)**

Les nouveau-nés prématurés représentent 12,3 % des naissances dans la cohorte de l'étude contre 6,9 % dans l'enquête nationale, soit quasiment deux fois plus. Attention, ce résultat est très positif par rapport aux femmes héroïnomanes sans TSO qui ont un taux de prématurité de 25 à 55 % (Ferraro, 1998).

#### *Recherches des causes de cette prématurité :*

L'âge de la mère n'a pas d'influence sur la prématurité dans cette étude, bien que les femmes de moins de 25 ans soient surreprésentées. Le pourcentage de prématurés varie sensiblement selon la région. Le taux de prématurés est deux fois plus élevé dans le Nord et la Picardie (25 %) alors qu'elle est un peu plus faible en Normandie (8 %) et encore moins dans les Pays de Loire et Alsace (4 à 5 %). Il faut prendre en compte les aléas d'équipements insuffisants de certaines maternités pour prendre en charge les femmes à haut risque d'accouchement prématuré. L'étude compare ses prématurés (n=32) à ses bébés à terme (n=224) sur des variables caractérisant : le profil de la mère, le suivi de la grossesse et ses consommations. Tous les indicateurs jugés défavorables, soit au niveau social, soit dans l'histoire de la mère ou ses consommations (séropositivité, longue durée de toxicomanie), ainsi que le mauvais suivi de grossesse est plus fortement représenté pour les mères ayant accouché d'un prématuré, même si toutes les variations ne sont pas significatives.

Caractéristiques	Prématuré n = 32	À terme n = 224	Total n = 260
<b>Profil de la mère (en %)</b>			
○ Mère vivant seule	44,1	37,6	38,5
○ Moins de 25 ans	26,5	19,0	20,0
○ Ressources = aides	61,8	58,0	58,5
○ Rang 2 et +	79,4	56,6	59,6
○ Méthadone	50,0	36,7	38,5
○ Séropositive	11,8	5,3	6,2
○ > 10 ans toxicomanie	41,2	32,3	33,5
<b>Suivi de grossesse</b>			
○ mauvais suivi	38,2	26,5	28,1
○ Pas de visite avant 15 sem.	44,1	35,0	36,2
○ Moins de 3 échographies	26,5	7,1	9,6
○ N'ayant pas rencontré la sage-femme	38,2	25,2	26,9
<b>Consommations</b>			
○ Cocaïne fréquente	11,7	8,0	8,6
○ Benzodiazépines	29,4	21,2	22,3

Tableau 7 - Caractéristiques selon la maturité du nouveau-né (d'après Lejeune, 2003)

Les TSO augmentent le risque d'avoir un bébé prématuré comparé aux femmes non dépendantes et sans aucun traitement. Mais ils réduisent aussi le risque de prématurité par rapport aux héroïnomanes non substituées (Ferraro, 1998).

### 1.2.2 Le poids de naissance

Selon Roques (1999), les études montrent que 50 % des nouveau-nés de mère héroïnomane pèsent moins de 2 500 g à la naissance. On note une amélioration de ce pourcentage qui est alors de 33 % pour les nouveau-nés de mère sous méthadone. Les nouveau-nés exposés à la méthadone ont un plus petit poids de naissance que ceux exposés à aucune drogue (3 600 g en moyenne) , cette différence peut aussi être liée à un âge gestationnel moindre et/ou un RCIU, qui sont deux facteurs essentiels à prendre en compte (Farid et al., 2008).

Dans la cohorte de Lejeune et al. (2003), les bébés pèsent 880 à 4 150 grammes soit un poids moyen de 2 822 grammes (écart-type : 504 g). Dans l'enquête de périnatalité, les bébés considérés de faible poids pèsent moins de 2 500 grammes et représentent 7,2 % de l'effectif. Il est évident que les bébés de l'étude montrent des poids faibles ou moyens bien plus souvent qu'en moyenne car ils représentent 23,7 % de l'effectif. La comparaison de ces bébés de faible poids en dépit d'un âge gestationnel correct est révélatrice des différences de consommation des mères (tabac, alcool, benzodiazépines, héroïne...).

Score de consommation de produits	Petits bébés	Tous bébés
< 2 produits	8,7 %	11,9 %
2-5 produits	47,8 %	51,35 %
5 produits et plus	43,5 %	36,5 %
Total	100,0 %	100,0 %

Tableau 8 - Répartition des poids des bébés selon le score de produits de la mère d'après Lejeune et al. (2003)

Les bébés de faible poids ont moins souvent une mère abstinente sur les différentes consommations associées et plus fréquemment une mère atteignant un score de 5 ou plus, dont le tabac et le TSO. Comparés à l'ensemble des nouveau-nés de la cohorte, ces petits bébés ont près de deux fois plus souvent que les autres une mère qui fait un usage abusif de médicaments (19 % contre 10,5 %) ou une mère qui consomme régulièrement de l'alcool (31,6 % contre 24,6 %) ou des benzodiazépines (33,3 % contre 23,5 %). Bien qu'il s'agisse ici de petits effectifs, les consommations plus élevées des mères semblent assez déterminantes dans l'observation de ces faibles poids, à âge gestationnel correct.

Une autre étude a comparé l'analyse d'urine de femmes révélant la présence d'héroïne ou de méthadone (principalement des femmes suivant un traitement à la MTD et recevant des soins prénatals) à celles de femmes ne consommant aucune drogue. Les résultats ont révélé une diminution non significative de 130 grammes du poids du nouveau-né, mais n'ont pas mis en évidence une différence statistiquement significative par rapport au faible poids de naissance, à la prématurité ou à l'âge gestationnel (Gillooley et coll., 1990).

Pour Bakstad et al. (2009), les nouveau-nés exposés à la buprénorphine ou à la méthadone ont un poids de naissance similaire aux nouveau-nés témoins.

### 1.2.3 La taille du nouveau-né

La taille du bébé à la naissance est un indicateur de son développement intra-utérin. Les bébés de la cohorte de Lejeune et al. (2003) mesurent entre 31 et 53 cm ce qui fait en moyenne 47,04 cm (écart-type 3,09) et une médiane également à 47 cm. La taille du nouveau-né est bien ajustée sur l'âge gestationnel, mais certains bébés à terme sont beaucoup plus petits que la moyenne qui est de 50 cm.

Score de consommation de la mère	> 10 <sup>e</sup> percentile Taille normale	< 10 <sup>e</sup> percentile Taille diminuée	< 3 <sup>e</sup> percentile Taille très faible	Total	n
Moins de 2 produits	58,6	31,0	10,3	100,0	<b>30</b>
de 2 à moins de 5	68,2	18,6	13,2	100,0	<b>129</b>
5 et plus	53,1	19,8	27,1	100,0	<b>95</b>
TOTAL	61,4	20,5	18,1	100,0	<b>254</b>
n	<b>156</b>	<b>52</b>	<b>46</b>	<b>254</b>	

Khi2 :  $p = 0,028$  (Significatif) (6 non réponses exclues)

Tableau 9 - Répartition de la taille des bébés selon le score de produits de la mère d'après Lejeune et al. (2003)

27 % des enfants dont la mère a un score supérieur à 5 (consommations quotidiennes de tabac et/ou d'un autre produit) ont une taille très inférieure à la moyenne, contre seulement 10 % des enfants dont la mère ne consomme rien ou très épisodiquement. Les nouveau-nés dont les mères consomment de l'alcool fréquemment ou du tabac tous les jours mesurent 2 cm de moins que la moyenne.

#### 1.2.4. Le périmètre crânien

La méthadone causerait une plus petite circonférence crânienne à la naissance d'après Brown (1998). Les enfants exposés à la méthadone ont un plus petit périmètre crânien que ceux exposés à la buprénorphine  $33,7 \pm 2,2$  cm vs  $34,7 \pm 2,1$  cm (Welle-Strand et al., 2013). Ces valeurs sont normales, bien qu'elles soient faibles, car le périmètre crânien de naissance doit être compris entre 32 et 38 cm.

Welle-Strand et son équipe (2013) comparent les variables permettant de définir le devenir du nouveau-né (âge gestationnel, poids de naissance, taille, circonférence crânienne et durée du traitement du SSNN) en confrontant la buprénorphine à la méthadone. Les nouveau-nés exposés à la buprénorphine ont un âge gestationnel correct, un poids de naissance, une taille et une circonférence crânienne supérieure par rapport aux nouveau-nés exposés à la méthadone, mais seul le périmètre crânien est retenu significatif.

### 1.3. Retard de croissance in utero

La combinaison de la durée de gestation, du poids, de la taille et du périmètre crânien du nouveau-né permet de définir l'existence ou non d'un retard de croissance in utero (RCIU). Le RCIU est irréversible et peut avoir des conséquences à court et à long terme. S'il est confirmé, la possibilité de décès périnatal devient préoccupante. Il faut qu'une surveillance étroite soit mise en place (ACOG, 2007). Ce retard peut être établi pour un poids inférieur d'au moins 10 % par rapport à la normale avec ou non une taille et/ou un périmètre crânien également inférieurs.

Les enfants de femmes héroïnomanes ont un taux de RCIU dans 27 à 32 % des cas, alors que la normale est plutôt de 3 à 5 % (Lejeune, 1997). Auriacombe et al. rapportent une diminution de RCIU chez les femmes substituées par rapport aux héroïnomanes non traitées (Auriacombe et al., 2001). Dans la cohorte étudiée, 92 enfants sur 260 ont un RCIU, soit 35 % (Lejeune et al., 2003). Ce taux est donc très important, et est due en grande partie aux consommations associées des femmes étudiées. 86 % consomment du tabac quotidiennement, or le monoxyde de carbone qui est vasoconstricteur provoque des thromboses des vaisseaux placentaires et à terme engendre une hypotrophie.

### 1.4. Recherches pour améliorer ces paramètres

#### 1.4.1 Quel TSO choisir ? Buprénorphine vs méthadone

L'étude MOTHER (Maternal Opioid Treatment : Human Experimental Research) a comparé la méthadone et la buprénorphine, sans consommation associée, parmi de nombreux paramètres. Elle ne révèle aucune différence significative entre les deux cohortes des paramètres étudiés, notamment la prise de poids, le nombre de consultations prénatales, l'accouchement par césarienne, la présentation anormale, le recours à l'analgésie, la révélation par le dépistage de la consommation d'opioïdes illicites et les complications à l'accouchement. L'étude MOTHER conclue à une innocuité et à une efficacité pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les femmes enceintes (Jones et coll., 2012).

Mais une fois de plus, les études présentent des points du vue divergents. Pour Brogly et al. (2014), les nouveau-nés exposés à la buprénorphine ont un poids, une taille, et un

périmètre crânien à la naissance plus grand que ceux exposés à la méthadone. Les femmes traitées par la buprénorphine utilisent moins d'opioïdes illicites à l'approche de l'accouchement (ratio de risque = 0,44, IC 95 % : 0,28-0,70). L'exposition prénatale à la buprénorphine par rapport à la méthadone pourrait améliorer les résultats néonataux. Kakko et al. (2008) semblent en accord avec Brogly et al. car pour lui, le poids, la taille et le périmètre crânien de naissance sont inférieurs pour les enfants dont les mères étaient sous méthadone que ceux traités par buprénorphine.

Pour certain, le problème ne vient pas du tout du traitement, mais des facteurs de risques associés à la toxicomanie (Liu et al., 2010). Que la mère soit substituée à la méthadone ou à la BHD, les complications obstétricales ou fœtales observées sont probablement plus dues à la toxicomanie qu'à des effets néfastes spécifiques du traitement de substitution (Farid et al., 2008).

#### 1.4.2. Effets des variations de doses

Il n'y a pas de relation entre la dose de méthadone prise à l'accouchement et le devenir du nouveau-né. Ce devenir du nouveau-né est étudié en 9 points : pic du SSNN, besoin total de morphine pour le sevrage, durée d'hospitalisation, durée de traitement du SSNN, estimation de l'âge de naissance, score d'Apgar à 5 min, circonférence crânienne à la naissance, taille et poids de naissance (Jones et al., 2013).

## **2. Pathologies néonatales**

### 2.1. Transmission de pathologies infectieuses

Ces maladies sont contractées lors des injections IV de drogues, de partage des seringues et de rapports sexuels. Le manque de suivis gynécologiques réguliers et de dépistages d'agents infectieux avant la grossesse des toxicomanes accroissent ce type de pathologies.

### **-Les maladies vénériennes :**

La chlamydie est une pathologie très fréquente causée par *Chlamydiae trachomatis*, qui passe souvent inaperçue. Elle peut causer un accouchement prématuré et être transmise au nouveau-né lors de l'accouchement provoquant une pneumonie et une conjonctivite. Des troubles oculaires jusqu'à une éventuelle cécité peuvent perdurer.

La gonococcie, dont l'agent pathogène est *Neisseria gonorrhoeae*, peut aussi entraîner un risque d'accouchement prématuré. Le nouveau-né peut être contaminé lors de l'accouchement et développer une conjonctivite grave.

La syphilis, l'herpès, et les condylomes peuvent aussi être transmis au nouveau-né.

- **La séropositivité au VIH** atteint près de 30 % de la population des femmes enceintes toxicomanes. L'infection par le VIH est une contre indication à l'allaitement.

- **Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C** qui, à leur risque propre, surajoutent un risque accru de transmission materno-foetale du VIH. 90 % des nourrissons nés de mères porteuses du VHB développeront une infection chronique, d'où l'importance d'un dépistage pour vacciner le nouveau né. 5 % des bébés de mères porteuses du VHC risquent de contracter le virus, et ce pourcentage augmente en cas d'absence de traitement (par IgG spécifiques).

Le remplacement des seringues usagées tend actuellement à diminuer le risque de VIH et hépatites. Mais, une fois de plus, les patientes pouvant suivre un traitement de substitution se protègent un peu plus de ce type de pathologies et ont moins de risque de devenir séropositives. Un traitement régulier permet de diminuer les conduites à risques.

## 2.2. Troubles respiratoires

-**L'asphyxie périnatale** se diagnostique via des anomalies du rythme cardiaque fœtal, une acidose fœtale (pH < 7 ou 7,05) et un score d'Apgar bas. Ce manque d'oxygène est à l'origine d'une souffrance fœtale aigüe.

-**L'inhalation du méconium** : Le méconium<sup>7</sup> peut se retrouver dans le liquide amniotique. Les principaux facteurs associés à la survenue de liquide amniotique méconial pendant le

---

<sup>7</sup> Le méconium constitue les premières selles du bébé. Il est composé de 72 à 80 % d'eau, de cellules épithéliales, de mucus, de bile, de protéines inflammatoires, de sang et de toute substance à laquelle le fœtus a été exposé dès la vingtième semaine de gestation (Finnegan et Kandall, 2005).



travail sont le terme avancé après 37 SA, la détresse fœtale, l'ethnie noire et la grossesse multiple. La présence de méconium en intra-utérin pourrait favoriser la survenue d'une chorioamniotite. La modification de couleur du liquide en cas de rupture prématurée des membranes doit être considérée comme un facteur de risque d'infection périnatale. Les germes pathogènes se développant dans le liquide méconial sont : *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, Streptocoques du groupe B, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Listeria monocytogenes* (Eidelman et al., 2002). La complication la plus redoutée du liquide amniotique méconial est l'inhalation méconiale. Parmi les enfants qui présentent un liquide amniotique méconial pendant le travail, 10 % présentent un syndrome d'inhalation méconiale (Ghidini et Spong, 2001). Le nouveau-né va alors être en détresse respiratoire et être atteint de pneumopathie.

### 2.3. Troubles alimentaires

- La **malnutrition**, voire la dénutrition maternelle, a des répercussions sur le développement du fœtus. Des carences fœtales en vitamines, oligo-éléments, en calcium, en fer qui peuvent entraîner des anémies (Benos, 1999).

Dans l'étude de Lejeune et al. (2003), aucun nouveau-né n'est décédé à la naissance. Une petite fille est décédée à l'âge de 2 mois de mort subite. 7 enfants ont été décrits comme souffrant d'une malformation (microcéphalie, laryngomalacie, syndrome de Pierre Robin, dysplasie de la hanche, problème d'yeux ...).

Voici un tableau regroupant les différentes pathologies des nouveau-nés de mères sous TSO à la naissance d'après Lejeune et al. (2003):

Pathologies	Effectifs
Dépression respiratoire	6
Hypocalcémie	3
Ictère	3
Infection néonatale	1
Infection urinaire	1
Inhalation méconiale	4
Insuffisance rénale	1
Allo immunisation rhésus	1
Lésions cérébrales	1
Oesophagite	4
Pneumopathie	1

Prématurité	3
Souffrance fœtale aigue	2
Syndrome alcoolisation fœtale	1
Troubles alimentaires	5
VIH	1
TOTAL	38

Tableau 10 - Pathologies du nouveau-né à la naissance

Le risque de dépression respiratoire reste faible avec les TSO, cependant le risque est vivement augmenté en cas d'association aux BZD.

Certaines pathologies peuvent être directement causées par les TSO, par exemple la méthadone allonge significativement l'espace QT au cours des deux premiers jours de vie chez 26 nouveau-nés à terme. Cela reste asymptomatique et se normalise aux 4<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> jours de vie (Parikh et al., 2011).

### 3. Syndrome de sevrage

#### 3.1. Définition

Pour les bébés de mères héroïnomanes, le risque de subir un SSNN est de 60 à 95 % (Roques, 1999). Les signes de manque se manifestent dans les 48 h après l'accouchement. Le syndrome d'abstinence néonatal apparaît même si la mère toxicomane est sous TSO, c'est un des effets secondaires possibles de ces médicaments. Le bébé d'une femme toxicomane sous TSO s'habitue au médicament que prend sa mère, et en devient dépendant. À la naissance, cet apport de drogue cesse et se manifeste donc par un manque associé à des symptômes de sevrage reflétant la dérégulation du système sympathique. Tout comme l'héroïne, les signes cliniques ne se manifestent pas tout de suite après la naissance. La majorité des symptômes apparaissent dans les 72 h et peuvent durer jusqu'à 1 mois (Hudak et Tan, 2012).

Pour la méthadone, la fréquence du SSNN est de 50 à 80 % (Finnegan et Kandall, 2005) et apparaît dans les 48 à 72 h après la naissance. Ce syndrome de sevrage est même jugé plus grave qu'avec l'héroïne d'après Ferraro (Ferraro, 1998). Comme la demi-vie de la

méthadone est très longue, il se peut que le SSNN ne survienne qu'au bout de deux semaines après l'accouchement.

Pour la buprénorphine, la fréquence d'apparition d'un SSNN est de l'ordre de 50 % à 65 % et apparaît plus précocement, mais dans les 48 h. Cependant le temps de sevrage est réputé plus court.

### 3.2. Symptômes

Il n'y a pas de différences fondamentales entre les symptômes de la méthadone et de la buprénorphine, si ce n'est le délai d'apparition qui peut être retardé sous méthadone.

**\*Signes neurologiques :** Ils sont provoqués par une hyperexcitabilité du SNC due à l'augmentation des récepteurs adrénergiques (Finnegan et Kaltenbach, 1992) :

- agitation, cris aigus
- troubles du sommeil
- trémulations
- hypertonie, hyperreflexie (réflexe de Moro et myotatique augmenté)
- convulsions

L'épilepsie est un des effets les plus graves du SSNN, mais heureusement peu courant. Son incidence varie selon les études, car une crise d'épilepsie peut être prise pour de simples tremblements. Elles sont relatées dans 1 % des cas pour Finnegan en 1986, dans 5,9 % (Herzlinger et coll., 1977) ou encore dans 7,8 % (Kandall et coll., 1983) des cas.

**\*Signes digestifs :**

- succion inefficace, troubles de déglutition
- hyperphagie
- régurgitations
- nausées, vomissements en jets
- diarrhées (augmente le risque d'érythème fessier)

**\*Signes neuro-végétatifs :**

- bâillement, éternuement, hoquets, accès sueurs profuses
- rougeur cutanée (marbrures), fièvre alternée d'hypothermie
- enfant difficilement consolable

### **\*Signes respiratoires :**

- augmentation des sécrétions, congestion nasale
- tachypnée
- apnée
- détresse respiratoire aiguë

On peut parfois observer un syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui survient le plus souvent lorsque le bébé régurgite, aspire son vomi et développe une pneumonie par aspiration (Réseau « Sécurité Naissance », 2011) (Thajam et al., 2010).

Le principal souci de ces symptômes est que le pronostic vital du nouveau-né peut être engagé, ou du moins des complications postnatales peuvent survenir. La combinaison d'une déshydratation, causée par un apport insuffisant, et de pertes liquidiennes peuvent entraîner une perte de poids excessive, un déséquilibre des électrolytes, un état de choc, le coma et même la mort. Il est très important d'évaluer et de réagir en fonction des résultats, car ce syndrome peut être « *léta* s'il est sévère et non traité » (Bouchez et Carlus, 1997).

L'âge gestationnel à la naissance est un facteur important influençant l'apparition des symptômes du SSNN. Les nouveau-nés à terme vont développer des symptômes de sevrage plus graves et plus tôt que les bébés prématurés qui vont avoir tendance à exprimer des symptômes moins sévères et de façon plus tardives. Ceux qui ont nécessité le plus de traitement ont été les enfants nés à terme. Le fait que le SSNN soit moindre chez les prématurés doit être lié soit à l'immaturité développementale des ramifications dendritiques, des récepteurs opiacés spécifiques, ou de la fonction des neurotransmetteurs, soit au temps inférieur d'exposition totale de la drogue pendant la période de gestation (Doberczak et al., 1991).

### **-Apparition des premiers symptômes**

L'âge au début des symptômes dépend « principalement de l'importance et de l'ancienneté de la toxicomanie de la mère et aussi d'une éventuelle consommation maternelle peu avant l'accouchement » (Ferraro, 1998). En ce qui concerne les femmes sous TSO, qui doivent être équilibrées, c'est une autre approche qu'il faut avoir.

D'après Lejeune et al. (2003), sur leur cohorte de 191 bébés, les premiers symptômes apparaissent en moyenne au bout de 40,27 heures mais avec une forte étendue (écart-type : 35,18 heures). Le groupe des bébés exposés à la méthadone a une apparition des premiers

symptômes en moyenne de 44,88 heures contre 37,53 heures pour le groupe Subutex®. Cette différence est surtout due à des cas extrêmes où les premiers symptômes ne sont apparus qu'au bout de 8 et 10 jours. Donc, il n'y a pas de différence significative entre les groupes méthadone et buprénorphine, la moitié des bébés ont manifesté des symptômes dans leur première journée de vie.

### 3. 3. Mesure de la gravité et de l'évolution du SSNN

Tout d'abord, il est important de distinguer un syndrome de sevrage d'une irritabilité du système nerveux résultant d'une infection ou de troubles métaboliques (Hudak et al., 2012). C'est pourquoi, des outils appropriés doivent être utilisés pour évaluer les signes cliniques et diagnostiquer un SSNN ou non. De plus, les nouveau-nés exposés à une substance ne manifestent pas tous un syndrome de sevrage, il est maintenant déconseillé d'avoir recours à une prophylaxie systématique. Il faut donc surveiller attentivement les symptômes cliniques du bébé via des grilles d'évaluations. Ces évaluations permettent d'éviter un traitement inutile à un bébé légèrement touché par un SSNN et d'analyser la progression, ainsi que la diminution des symptômes.

On utilise le score de Finnegan, considéré comme le plus précis, et de Lipsitz qui est souvent préféré car plus rapide, plus simple et moins subjectif. L'existence d'un score élevé va surtout déterminer les soins nécessaires au nouveau-né et, en particulier, son transfert en service de néonatalogie ou cellules spécifiques si besoin.

#### 3.3.1 Le score de Finnegan

Le Finnegan Neonatal Abstinence Score est recommandé par l'American Academy of Pediatrics. Ce test évalue le SNC, le système autonome et le système digestif via vingt symptômes les plus communs. Ces symptômes sont notés sur une échelle de 0 à 5, en fonction de leur absence (0) ou présence, de leur durée et intensité. Le score est effectué toutes les 4 à 6 heures. Un score supérieur à 11 ou à 8 à deux reprises impose le démarrage d'un traitement par chlorhydrate de morphine. (Annexe 3)

### 3.3.2 Le score de Lipsitz

Ce score s'établit sur 20 points en évaluant 11 symptômes chez le nouveau-né : trémulations (0 à 3), irritabilité (0 à 3), réflexes (0 à 2), tonus (0 à 2), selles (0 à 2), lésions cutanées (0 à 2), fréquence respiratoire (0 à 2), éternuements (0 ou 1), bâillements (0 ou 1) vomissements (0 ou 1) et fièvre (0 ou 1). Un score est établi plusieurs fois par jour, toutes les 3 à 6 heures, afin de suivre l'évolution du nouveau-né, jusqu'à disparition du syndrome de sevrage. Un traitement médicamenteux doit être débuté en cas de pic de score de Lipsitz supérieur à 10. (Annexe 4)

	Effectif	%
Pas de syndrome	58	22,3
syndrome faible (score de 1 à 4)	25	9,6
syndrome modéré (score de 5 à 9)	93	35,8
syndrome important (score de 10 et plus)	82	31,5
Score non évalué	2	0,8
Total	260	100,0

Tableau 11 - Répartition des nouveau-nés en fonction du score maximum de Lipsitz de l'étude, menée par Lejeune et al. (2003)

58 nouveau-nés n'ont présenté aucun syndrome de sevrage, mais 200 bébés ont présentés des signes de manque. Un bébé sur cinq n'a pas fait de syndrome de sevrage et un tiers a un score nul ou faible. 2/3 des nouveau-nés présentent un syndrome moyen à fort. L'étude ne montre pas de différence significative selon le TSO. Seul l'indice de consommation final de toxicomanie semble lié à ces scores de Lipsitz. Les nouveau-nés sans SSNN ont en général une mère dont l'indice de toxicomanie est égal à 1, ce qui signifie qu'elle a une consommation stabilisée ou non problématique. Alors que les nouveau-nés ayant un fort SSNN ont plus fréquemment une mère avec un indice de 2 ou 5. Les femmes qui ont continué l'héroïne (au moins une fois dans la semaine précédant l'accouchement) ont majoritairement des bébés avec un syndrome fort. En conclusion de cette étude, les nouveau-nés de femmes toxicomanes actives, non stabilisées, vont avoir un score de Lipsitz plus important.

### **-L'âge au score de Lipsitz maximum**

Le score de Lipsitz maximum intervient à 71,92 h en moyenne (écart-type 52,35 h) après la naissance. Ce score maximal varie entre 4 et 336 h pour le groupe méthadone et entre 1 et 312 h pour le groupe Subutex®. Il est un peu plus tardif sous méthadone (81,08 h) que sous Subutex® (66,42 h). La moitié des nouveau-nés, dont la mère était sous Subutex®, a atteint son score maximum de Lipsitz au bout de 48 h contre 72 h pour ceux dont la mère était sous méthadone. Les scores les plus élevés sont attribués chez des enfants pour lesquels l'âge aux premiers symptômes est un peu plus tardif, ce qui correspond aux résultats déjà publiés dans la littérature d'un score plus fort et plus retardé. Les équipes médicales ont souvent donné la même heure pour l'apparition des premiers symptômes de sevrage et pour le score maximum de Lipsitz. Les premiers symptômes déclenchent le traitement médicamenteux, qui diminuera les symptômes de sevrage (Lejeune et al., 2003).

#### 3.3.3 Corrélation entre dosage TSO et intensité SSNN

Dans les années 90, on liait la dose de méthadone à la gravité du SSNN, plus la dose était élevée et plus le SS était grave, cependant l'existence d'une telle relation est maintenant controversée (Seligman et al., 2010).

D'autres études ont démontré que la gravité du SSNN était totalement indépendante de la dose de méthadone administrée à la grossesse (Kandall, 1999), (Wouldes et Woodward, 2010). La cohorte de Lejeune et al. (2003) démontre bien que la corrélation linéaire est nulle entre le score maximum de Lipsitz (dénotant la gravité du SSNN) et la posologie du TSO au moment de l'accouchement. Les doses de méthadone seraient indépendantes des scores du NICU neonatal intensive-care unit (Velez et al., 2009) .

Cleary et al. (2011) ont effectué un examen systématique de 67 études entre 1966 et 2009 pour trancher sur la question. Ils ont conclu que la gravité du SSNN ne semblait pas varier selon la dose de méthadone prise par les femmes enceintes, qu'elle soit forte ou faible. Cependant, le risque de prématurité, de petit poids de naissance, de syndrome de sevrage et d'hospitalisation prolongée augmente avec la dose maternelle de méthadone (Cleary et al., 2011) (Wouldes et Woodward, 2010).

Il est essentiel de prendre en compte les autres toxiques (prescrits ou non) consommés par la mère, en plus des produits de substitution, car ils ont un fort impact sur la survenue,



l'intensité et la durée du SSNN. D'une manière générale, en cas de poly-intoxication, le SSNN est globalement aggravé.

- En cas de co-administration de cocaïne et de TSO, le SSNN est aussi aggravé (Brown, 1998).
- En cas d'association aux BZD, on note une aggravation, une prolongation et un retardement voire un SSNN en deux vagues (Wilbourne, 2000). Les BZD pris pendant la grossesse peuvent à eux seuls être responsables d'un SSNN (Elefant, 2000).
- L'alcool aussi peut créer un SSNN avec ou sans malformations (Kandall, 1999-231).

### 3.4. Diagnostic précoce du SSNN

Le degré d'exposition du fœtus à la drogue permettrait de prédire l'apparition et l'intensité du SSNN. Hors, les paramètres nécessaires sont trop variables pour être fiables (quantité et pureté de la drogue consommée, durée de consommation, métabolisation de la drogue par la mère et sa cinétique placentaire). De nos jours, l'évaluation décrite ci-dessus est le moyen le plus courant pour déterminer si les nouveau-nés développent des symptômes et s'ils devront être traités. Mais, une autre voie d'étude est aussi explorée, celle du diagnostic précoce. Plusieurs protocoles ont été mis en place pour dépister le plus tôt possible les nouveau-nés à risques de développer un SSNN avant que celui-ci n'apparaisse. C'est la différence avec l'évaluation.

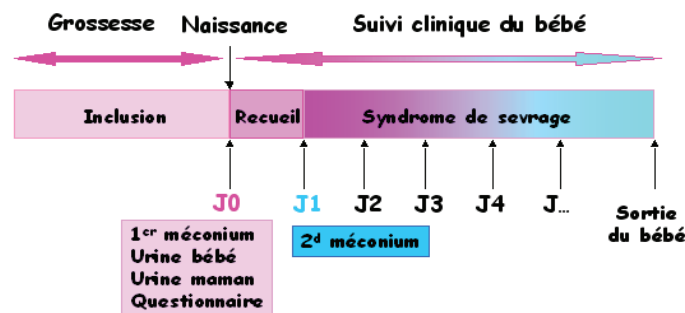
#### **- SUBOPGEST (SUBstitution aux OPIacés des femmes GESTantes)**

SUBOPGEST est un protocole hospitalier de recherche clinique interrégional, coordonné par le laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie et le service de Néonatalogie du CHU de Caen, lancé en 2010. Les chercheurs veulent connaître la valeur pronostique du dosage des TSO (buprénorphine et méthadone) dans le méconium pour évaluer le délai, la durée et l'intensité du SSNN et le cas échéant valider l'intérêt de dosages pharmacologiques à la naissance pour pronostiquer la survenue de ce SSNN chez des nouveau-nés exposés. Les chercheurs veulent savoir s'il existe une relation entre la concentration de TSO dans le méconium et la sévérité du SSNN, et si la concentration de TSO dans le méconium est liée à la concentration de TSO maternelle. Pour l'instant cette étude ne concerne que 22 méconiums d'enfants nés à terme (10 sous buprénorphine et 12 sous méthadone).

*Méthode* : 1° Quantification du TSO dans le méconium par chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem (LC/MS/MS) à J0 et J1 de la naissance.<sup>8</sup>

Dans le méconium à J0 et J1 sont dosés cinq substances :

- la buprénorphine (BHD) et de son métabolite : la norbuprénorphine (NBUP)
- la méthadone (MTD) et son principal métabolite : 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine (EDDP)
- Les ratios BHD/NBUP et MTD/EDDP
- la morphine qui permet de suivre les consommations associées



2° Évaluation clinique du nouveau-né éveillé par le score de Lipsitz 4 fois par jour

*Évaluation clinique* :

Un SSNN est diagnostiqué pour un score de Lipsitz supérieur à 4 et le traitement de chlorhydrate de morphine est administré au bout de deux scores supérieurs à 8.

*Résultats* :

- ✓ Il est observé une corrélation positive entre la dose prescrite en méthadone à l'accouchement et la concentration en EDDP dans le méconium à J0 et une corrélation négative avec le rapport MTD/EDDP dans le méconium à J0.
- ✓ Il existe une corrélation positive entre la sévérité du SSNN et la concentration en méthadone et EDDP dans le méconium à J1. La corrélation est négative entre la sévérité du SSNN et le rapport MTD/EDDP dans le méconium à J1.
- ✓ La quantité totale de morphine utilisée pour traiter le syndrome de sevrage est positivement corrélée aux concentrations en EDDP dans les méconiums à J0 et J1 et négativement corrélée avec le rapport MTD/EDDP dans les deux méconiums.

Les premiers résultats de l'étude SUBOPGEST ont permis de mettre en évidence que l'EDDP semble être le marqueur le plus prédictif.

<sup>8</sup> des recherches qualitatives et identification des médicaments et/ou de substances illicites associés sont recherchés dans les urines de la mère et du nouveau-né après l'accouchement (cannabinoïdes, cocaïne, nicotine, benzodiazépines...)

- ✓ Concernant la buprénorphine, les concentrations sont trop faibles voir non quantifiables dans plusieurs méconiums.

Ces premiers résultats doivent être confirmés avec plus d'effectifs (au moins 30 dans chaque groupe). L'objectif final sera de déterminer des concentrations seuils permettant une adaptation posologique de morphine plus précoce et personnalisée, selon les résultats obtenus, et donc d'améliorer la prise en charge du nouveau-né. Il est important de préciser que les recherches de toxiques faites sur les urines de la mère et de son nouveau-né ont mis en évidence des consommations récentes de stupéfiants ou psycho-actifs en plus du TSO. Ce qui peut avoir un impact sur le SSNN (Cesbron, 2013 ; Loilier et al., 2010).

Kacinko et al. (2008) ont dosé la BHD et la NBUP, dans le méconium de 10 nouveau-nés. Ils ont observé une tendance à une corrélation négative entre le rapport BHD libre/NBUP libre (non glucuro-conjuguées) et le délai de survenue du SSNN ainsi qu'une corrélation positive entre la concentration en BHD et la sévérité du SSNN (score de Finnegan supérieur à 4). De nos jours, c'est la seule étude réalisée sur le dosage de buprénorphine à partir de méconium mais sur un faible effectif.

#### **- NBAS et NNNS**

Il est possible de diagnostiquer un SSNN en vérifiant la présence de symptômes chez les nouveau-nés grâce à des examens neurologiques. Actuellement, on peut utiliser une échelle d'évaluation comportementale du nouveau-né : le NBAS (Neonatal Behavioral Assessment Scale) ou le Neonatal Intensive Care Unit NNNS (Network Neurobehavioral Scale), qui se pratique en unités néonatales de soins intensifs. Le NNNS permet de dresser une évaluation complète neurologique et comportementale (organisation neurocomportementale, réflexes neurologiques, développement moteur et signes de stress et de sevrage chez les bébés exposés). « Toutefois, si la NBAS et la NNNS permettent d'obtenir des renseignements utiles, les deux méthodes requièrent une formation spécialisée pour être utilisées de façon efficace » (Lester et Tronick, 1993).

Ces diagnostics ont pour but de donner à chacun un traitement adapté et personnalisé dès les premiers signes de manque pour améliorer la prise en charge du SSNN.

### 3.5 Les traitements du syndrome de sevrage

De nos jours, les nouveau-nés exposés aux TSO ne sont plus systématiquement mis sous traitement médicamenteux pour prévenir le SSNN. En effet, l'équipe médicale surveille l'apparition et l'intensité du SSNN grâce à des échelles reconnues. Les équipes préfèrent souvent « soutenir » le nouveau-né sans médicament, de manière plus naturelle, si le SSNN est modéré. Cependant s'il n'y a pas d'évolution ou si le SSNN est d'emblée important, des médicaments sont administrés.

#### 3. 5. 1 Traitements symptomatiques

##### *3.5.1.1 Soins de développement*

Des mesures simples, mais très efficaces, peuvent être mises en œuvre dans un environnement positif pour minimiser le SSNN et suffire en cas de sevrage modéré. Un sevrage modéré est défini par un pic de score de Finnegan inférieur à 8 ou de Lipsitz inférieur à 10. Voici quelques exemples de ces soins de développement :

- Diminution des stimuli sonores et lumineux,
- « Emmaillotage »<sup>9</sup> du bébé dans une couverture lorsqu'il se repose ou qu'il est nourri
- Respect du sommeil : pas de réveil pour les soins ou les repas,
- Alimentation enrichie et fractionnée à la demande, éventuellement épaissie, voire gavage gastrique continu ou alimentation parentérale en cas de déshydratation et/ou dénutrition sévère,
- Bercement, câlins, peau à peau, si possible avec la mère,
- Manipulation délicate, limitée et maintien ferme près du corps,
- Changements de position visant à éviter que les tremblements du bébé entraînent une irritation de la peau, soins cutanés et changements de couche fréquents pour prévenir les infections dues à cette irritation,
- Tétée non alimentaire (tétine) (Weiner et Finnegan, 2010) (Lejeune, 2011)

Toutes ces mesures de « Nursing » doivent être enseignées par le personnel médical à la mère qui doit les comprendre et les appliquer. Si ce n'est pas le cas, c'est l'équipe médicale qui doit s'en charger (Lejeune, Protocole de soin, 2011).

---

<sup>9</sup> attention l'emmaillotage peut nuire au suivi des mouvements causés par des épilepsies.

### 3.5.1.2 *La proximité mère-enfant*

#### **-Les cellules mères-enfants**

À l'accouchement d'une femme toxicomane, le nouveau-né était habituellement séparé de sa mère et admis en service de néonatalogie. Abrahams et coll. (2007) ont suggéré que cette séparation contribuait à la diminution de l'attachement maternel et à l'abandon. Ils ont réalisé une étude rétrospective visant à comparer les résultats relatifs des nouveau-nés laissés dans la même chambre que leur mère à ceux ayant reçu des soins dans une unité néonatale séparée. Les nouveau-nés restés auprès de leur mère étaient moins susceptibles d'avoir besoin de traitement pour le SSNN et plus susceptibles de quitter l'hôpital avec leur mère. L'équipe a donc conclu que la cohabitation pouvait aider à la fois la femme dans son rôle de mère, mais aussi diminuer la prévalence et la gravité du SSNN.

Beaucoup de centres hospitaliers ont créé des « cellules mères-enfants ». Ces unités accueillent les nouveau-nés prématurés, mais aussi ceux susceptibles de faire un SSNN. Les maternités s'organisent avec des équipes pluridisciplinaires : sage-femme, puéricultrice, gynécologue-obstétricien, pédiatre, assistante sociale, psychologue qui travaillent main dans la main.

Depuis 1997, les équipes d'obstétrique et de pédopsychiatrie du CHU de Montpellier ont mis en place la « cellule parentalité et usage de drogues » (CPUD) et une « unité soins aux berceaux » dans le but d'améliorer l'alliance thérapeutique avec ces mères isolées et de diminuer les complications obstétricales. L'objectif de la manœuvre est d'instaurer une confiance entre les mères et l'équipe de soin pour permettre une meilleure compliance aux soins sur le long terme, assurer le bon développement du nouveau-né et engendrer un suivi de la petite enfance. La compliance atteinte est de 69,5 % pour des femmes qui d'habitude sont fuyantes. Cette hospitalisation mère-bébé, en évitant la rupture du lien, a prévenu les rechutes toxicomaniaques des mères, qui sont fréquentes lorsqu'elles sont sans leur enfant. Elle a permis de mieux connaître ces femmes, de poursuivre le travail d'accompagnement social et psychologique, de les entourer, de leur permettre de se sentir utile pour leur enfant et de préparer toutes les aides nécessaires à la sortie. Cette cellule a permis de favoriser des liens durables parents-enfants et un développement normal dans la majorité des cas (Roy et al, 2011).

À Rouen, il existe une unité Kangourou au centre hospitalier du Belvédère et au CHU Charles Nicolle dans l'unité de pédiatrie néonatale et de réanimation. Ces unités kangourou,

comme la CPUD, permettent la prise en charge du nouveau-né sans qu'il ne soit séparé de sa mère et donc de créer ou renforcer l'attachement.

Ces structures sont en relations avec d'autres centres non médicaux, comme les travailleurs sociaux, l'aide sociale à l'enfance (ASE), la protection maternelle et infantile (PMI), centres d'addiction...

### **-La méthode kangourou**

Le contact peau à peau entre la mère et son bébé est essentiel, non seulement pour le lien affectif, mais aussi pour les prématurés de petits poids de naissance en vue de remplacer la couveuse. C'est ce que l'on appelle la méthode kangourou. Il est important de la connaître car les nouveau-nés de mères sous TSO peuvent être prématurés. Cette méthode consiste à maintenir l'enfant peu habillé en position verticale contre le torse d'un adulte. Le porteur apporte une température constante optimale, une stimulation et un contact affectif. Cette position particulière favoriserait la lactation (Whitelaw, 1988), les nourrissons pleurent moins que s'ils étaient en couveuse (Acolet citation, 1989) et ont un meilleur sommeil profond lors du contact (Ludington, 1990). Cette méthode a fait ses preuves dans les pays pauvres car elle a permis une diminution très importante du nombre d'abandons.

#### 3.5.2. Traitements médicaux

Plusieurs traitements existent pour traiter le SSNN, les plus utilisés sont les opioïdes. La grande majorité des auteurs recommandent le début d'un traitement médicamenteux à partir d'un score de Lipsitz supérieur à 8 ou 10, chez un nouveau-né non affamé et apaisé, recontrôlé supérieur à 8-10 deux heures après, surtout en cas de troubles digestifs sévères et/ou de convulsions confirmées à l'électroencéphalogramme (Osborn et al, 2005). Les recommandations les plus récentes conseillent l'utilisation de solutés de morphine sans additifs en première intention.

### **-Sulfate de morphine = ORAMORPH®<sup>10</sup>**

Médicament stupéfiant appartenant à la famille des analgésiques opioïdes forts, agoniste pur des récepteurs  $\mu$ . Les plus fortes posologies sont associées à un score de Lipsitz élevé, à un indice de toxicomanie maternel fort, à un transfert en néonatalogie mais aussi à

---

<sup>10</sup> le chlorhydrate de morphine est aussi possible

des variations régionales (Lejeune, 2003). Les posologies de chlorhydrate ou sulfate sont ainsi significativement liées à la valeur du score maximum de Lipsitz puisque 84,6 % des bébés ayant reçu 1 mg et plus ont un score supérieur à 10 contre 31,8 % en moyenne. Une fois le score de Lipsitz amélioré et stable pendant 2-3 jours, la posologie est réduite progressivement par paliers de 2 à 4 jours selon le suivi au moins deux fois par jour du score (Lejeune, 2011). D'autres réduisent la posologie de 10 % par jour, voir 20 % si le bébé est somnolent. L'objectif à atteindre est un score inférieur à 8. Le traitement morphinique est apprécié, car il permet de diminuer la quantité des selles molles, d'améliorer la prise alimentaire et les interactions interpersonnelles. La durée totale de traitement peut aller jusqu'à 1 mois.

Voie d'administration	Galénique	Posologie	Délai action	Durée action	Effets indésirables
Per os	Ampoules buvables <b>10 mg /5 mL</b> (5 mL continent 10 mg) 10 mg de sulfate représentent 7,5 mg de morphine base	-dose initiale : 0,5 mg/kg/j en 4 à 8 prises  -dose max : 1 mg/kg/j	30 min	4 h	-Dépression respiratoire -Hypotension -Diminution motilité intestinale -Rétention urinaire.

Tableau 12 - Récapitulatif du sulfate de morphine pour traiter un SSNN

### **-Traitements adjuvants possibles**

#### **\* Phénobarbital Gardéнал®**

Le phénobarbital est un antiépileptique dépresseur du SNC permettant d'apaiser de nombreux troubles causés par la polytoxicomanie maternelle. Il permet d'apaiser l'irritabilité et l'insomnie chez 50 % des bébés. Le problème est qu'il n'agit pas sur les troubles touchant d'autres systèmes que le SNC (selles molles, troubles de la succion et respiratoire). Lorsque la morphine n'atténue pas suffisamment les signes de sevrage, la majorité des praticiens y associe du phénobarbital. Attention, il faut le manipuler avec dextérité car il peut aussi masquer la gravité des symptômes du SSNN et entraîner une sédation excessive. Le phénobarbital peut être utilisé en sécurité si sa concentration sanguine est contrôlée (Weiner et Finnegan, 2010).

Osborn et coll., ont conclu que rien ne prouvait que le phénobarbital puisse diminuer le taux d'échec thérapeutique (en comparaison avec l'intervention de soutien utilisée seule), mais qu'il se pouvait qu'il réduise la durée quotidienne de l'intervention de soutien. Sur



plusieurs études de 585 bébés répondant aux critères d'inclusion, les chercheurs ont conclu que les opiacés semblaient diminuer le temps nécessaire au bébé pour retrouver son poids à la naissance ainsi que la durée de l'intervention de soutien (en comparaison avec l'intervention de soutien utilisée seule), mais qu'ils augmentaient la durée du séjour à l'hôpital (Osborn et coll, 2002, 2005).

#### \*Clonidine Catapressan®

C'est un agoniste des récepteurs alpha-2 adrénergiques pouvant être associé à un opioïde ou un autre médicament pour diminuer les symptômes d'hyperactivité du système nerveux autonome comme l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'hypertension, la transpiration, l'agitation et la diarrhée (Hoder et coll., 1984). Peu d'études ont été réalisées sur la clonidine en tant que traitement principal ou même complémentaire. Agthe et coll. (2009) ont comparé l'efficacité et l'innocuité d'un traitement à la teinture d'opium diluée associé avec la clonidine *per os* à celles d'un traitement à la teinture d'opium diluée combiné avec un placebo pour le SSNN chez 80 bébés exposés en prénatale à la méthadone, à l'héroïne ou aux deux. Les bébés traités à la teinture d'opium diluée associée à la clonidine ont nécessité des doses moins fortes d'opium, pendant moins longtemps et n'ont pas eu d'échecs thérapeutiques contrairement au groupe sous placebo. À court terme, l'association semble attirante, mais des recherches doivent être mises en place sur le long terme. Par ailleurs, une autre étude a aussi démontré que la dose totale moyenne de morphine administrée tout au long du traitement était environ 60 % inférieure dans le groupe traité à la teinture d'opium diluée associée à la clonidine. Aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée en ce qui concerne la prise alimentaire, la variation du poids, la fréquence cardiaque ou la tension artérielle (Hudak et Tan, 2012).

#### \*Naloxone Narcan®

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes, pouvant être donnée aux nouveau-nés souffrant de problèmes respiratoires. Cette molécule a pour mission d'entraver les effets des analgésiques donnés habituellement à la mère pendant le travail et l'accouchement. Cependant, ce médicament peut entraîner l'apparition de graves symptômes de sevrage, il est donc déconseillé de l'administrer aux nouveau-nés exposés aux opioïdes in utero.

### \*Chlorpromazine Largactil®

Ce médicament se présente sous forme de solution buvable à 4 %, il est efficace sur les troubles digestifs à la posologie de 0,5 à 0,7 mg/kg toutes les 6 heures (1 goutte = 1 mg). Il faut limiter au maximum son utilisation car sa demi-vie est très longue (3 jours) et il donne de nombreux effets indésirables.

Après observation de l'étude de Lejeune et al. (2003), dont le traitement de référence est le chlorhydrate de morphine, on observe des associations de deux à trois médicaments. Ainsi sur 133 nouveau-nés, 11 ont reçu un deuxième médicament : 3 un autre soluté de morphine, 4 du Gardéнал®, 3 du Largactil® et 1 du Valium®. Seuls deux bébés ont reçu un troisième médicament.

### -Et les TSO ?

L'American Academy of Pediatrics recommande le recours à la méthadone pour le traitement du SSNN, et plusieurs données font état de son efficacité et de son innocuité (Isemann et coll., 2011). Cependant, l'action prolongée de la méthadone peut être problématique en cas d'erreurs dans le calcul de la dose, il est important d'être prudent.

Des chercheurs se sont bien évidemment penchés sur la question concernant la buprénorphine vu que c'est le traitement de substitution le plus donné aux femmes enceintes. Un essai comparatif randomisé comparant la buprénorphine sublinguale à une solution d'opium a révélé une diminution non significative de la durée du traitement et de l'hospitalisation des nouveau-nés du groupe traité à la buprénorphine. La buprénorphine était bien tolérée par les bébés, mais s'est avérée difficile à administrer, étant donné qu'elle ne s'absorbe de façon optimale que lorsqu'elle est placée sous la langue (Kraft et coll., 2008).

### -Produits qui ne sont plus recommandés de nos jours

\*Elixir parégorique ou teinture d'opium benzoïque : Après une étude, Langenfeld et coll. (2005) ont conclu que la morphine *per os* était un meilleur traitement pour le sevrage néonatal par rapport à la teinture d'opium, car elle entraîne une prise de poids plus importante et permet d'éviter les effets indésirables des préparations à base d'alcool.

\*Diazépam Valium® et autres benzodiazépines : leurs éliminations sont trop lentes et leurs effets aggravent les troubles de succion.

### 3.5.2 Temps de traitement du SSNN

La durée du traitement varie beaucoup, mais elle est plus longue pour les nouveau-nés exposés à la méthadone que ceux exposés à l'héroïne à cause de la longue demi-vie du médicament (Finnegan et Kaltenbach, 1992).

D'après les résultats de Lejeune et al. (2003) : un tiers des traitements de leur cohorte commence dès le 1<sup>er</sup> jour, 88 % dans les 4<sup>er</sup> jours. En moyenne, le début du traitement est à 3 jours, au plus tard le 10<sup>e</sup> jour c'est pour cela qu'il faut être très vigilant sur une éventuelle sortie de la mère trop précoce. Les durées de traitement varient de 2 à 69 jours (en moyenne 16,9 jours). 50 % des enfants ont reçu un traitement de moins de 15 jours. Les longs traitements correspondent à des difficultés de sevrage. Ils sont significativement liés à l'indice de toxicomanie maternel. Ainsi les nouveau-nés, dont la mère a un indice de 2 ou 5, sont non seulement plus souvent traités mais reçoivent aussi un traitement plus long. La durée du traitement est également associée à la destination finale de l'enfant à la sortie de l'hôpital. Les bébés qui ont reçu un traitement de plus de 15 jours sortent moins souvent avec leurs deux parents ou avec leur mère seule et sont quatre fois plus souvent séparés de leur mère.

Les variables sociales jouent un rôle important, mais la toxicomanie active de la mère entraîne aussi des syndromes prolongés. De plus, l'utilisation de drogues supplémentaires pendant la grossesse, en plus des TSO, augmente le temps de traitement du SSNN (Well-Strand et al., 2013) (Seligman et al., 2008). Une analyse en sous-groupe a montré que les femmes consommant d'autres substances (opioïdes, BZD, cannabis et/ou amphétamines) pendant la grossesse augmenteraient la durée de traitement du SSNN de leur nouveau-né :  $40,3 \pm 24,6$  jours contre  $28,0 \pm 20,1$  jours chez les mères ne consommant pas d'autres substances ( $p=0,05$ ).

### 3.6 Buprénorphine vs méthadone concernant le SSNN

Beaucoup d'études ont comparé ces deux traitements, sans pour autant trouver le même résultat. Cependant, les chercheurs s'accordent tous pour dire que les deux molécules peuvent être utilisées dans le cadre d'une grossesse.

-Certains pensent que la buprénorphine doit être le traitement de référence :

Fischer et al. (2000) ont étudié 15 nouveau-nés exposés in utero à la BHD. 8 sur 15 ne présentaient aucun SSNN, 4 sur 15 ont présenté un SSNN modéré n'ayant pas nécessité de traitement et 3 sur 15 ont eu besoin d'un traitement tellement leur SSNN était sévère. D'après plusieurs études bien contrôlées, la fréquence, la durée et la gravité du SSNN associé à la buprénorphine seraient moindres qu'avec la méthadone (Lacroix et coll., 2004 ; Jones et coll., 2005, 2010 ; Lejeune et coll., 2006), en l'absence de poly-intoxications en particulier avec les benzodiazépines.

Dans leur étude multicentrique, Lejeune et al. (2006) n'ont observé aucune différence entre les deux médicaments en général chez la mère et le nouveau-né, l'exposition in utero à la buprénorphine entraînait un SSNN aussi fréquent que la méthadone, dans les mêmes délais et avec les mêmes symptômes. Cependant, ils ont observé quelques différences :

- Le taux de prématurité était supérieur dans le groupe sous méthadone (ce qui pourrait aussi être expliqué par une poly-intoxication)
- L'âge moyen aux premiers symptômes de SSNN est de 81 h chez les bébés du groupe méthadone et de 66 h chez ceux du groupe buprénorphine.
- L'intensité et la durée du SSNN sont inférieurs pour le groupe buprénorphine

Sur une étude de 175 femmes menée par Jones et al. (2010), le SSNN est retrouvé avec une fréquence un peu plus faible pour la buprénorphine que la méthadone. Les nouveau-nés du groupe buprénorphine ont nécessité des doses de morphine 10 fois moindre, ont eu une durée de sevrage (-5 j) et d'hospitalisation (-7 j) plus courte par rapport au groupe méthadone.

L'étude MOTHER présente qu'il ne semble exister aucune différence significative entre la buprénorphine et la méthadone en ce qui concerne le taux global de SSNN nécessitant un traitement, la valeur maximale du score de Finnegan ou le périmètre crânien des nouveau-nés. Cependant, l'étude a toutefois révélé un SSNN moins grave chez les nouveau-nés exposés à la buprénorphine car ils requièrent en moyenne 89 % moins de morphine, passent en moyenne 43 % de temps en moins à l'hôpital par rapport à ceux exposés à la méthadone (Jones et coll., 2012). En 2010, the MOTHER study démontrait déjà que les enfants exposés à la buprénorphine n'ont besoin que de 4,1 jours de traitement, alors que ceux exposés à la méthadone nécessitent 9,9 jours de traitement (Jones et all, 2010).

Une autre étude de 1996 à 2012, comportant 515 nouveau-nés dont les mères ont reçu de la BHD et 855 nouveau-nés dont les mères ont été sous MTD, démontre un avantage pour

la buprénorphine. Le risque de traitement du SSNN non ajusté était plus faible, la durée de traitement plus courte, la dose de morphine plus faible et donc le temps moyen de séjour à l'hôpital plus court chez les nouveau-nés de mères sous BHD.

-D'autres ne montrent aucune différence :

Il n'existerait pas de différence significative entre le pourcentage de nouveau-nés exposés à la méthadone ou à la buprénorphine nécessitant un traitement pharmacologique pour le SSNN (Welle-Strand et al., 2013 ; Lejeune et al., 2006). Tout comme la durée de traitement du SSNN ne dépend pas du TSO.

## **4. L'allaitement**

En France, le pourcentage de femmes qui allaitent à la maternité est de 69 %, mais au bout d'un mois ce taux passe à 35 % auxquels s'ajoutent 7 % d'allaitement mixte (sein et biberon). Le pourcentage d'allaitement au sein augmente sensiblement avec l'accroissement du niveau d'étude de la mère (Le Monde, 2012). L'allaitement maternel comme alternative au traitement du SSNN est posé de manière récurrente dans la littérature, cependant la quantité d'opiacé passant dans le lait maternel n'est pas suffisante pour le traiter (Meites, 2007).

### 4.1 L'aliment le plus adapté

Selon l'OMS, le lait maternel est l'aliment le plus complet pour les bébés et jusque-là inégalé par les laits industriels.

- Le lait est composé :

- D'eau majoritairement (87,5 % environ),
- de glucides (7 % : lactose...),
- de lipides (4 % : Triglycérides, acides gras poly-insaturés, phospholipides, cholestérol...),
- de protides (1 % : protéines, enzymes, acides aminés libres et hormones)
- et de micronutriments (0,5 % : vitamines, sels minéraux, oligo-éléments).

Cette composition n'est pas immuable, elle varie en qualité et quantité au cours de la tétée, du rythme circadien et de la période d'allaitement.

## **-Avantages pour le bébé (Turck et al., 2013)**

Le lait maternel adapte sa constitution selon les besoins nutritionnels et la maturité digestive du bébé. C'est un aliment stérile, à bonne température et digeste qui n'entraînera pas d'allergies. Le lait favorise aussi l'implantation d'une flore bactérienne intestinale. Ces bactéries lactiques modulent les réponses immunitaires de la paroi intestinale et empêchent la prolifération de bactéries pathogènes. Le lait maternel est riche en anticorps (Ig A), notamment dans les premiers jours grâce au colostrum<sup>11</sup>.

L'allaitement exclusif permet une croissance normale du nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois, il est donc inutile d'introduire d'autres aliments avant cet âge. Sous réserve qu'il soit exclusif et dure au moins 3 mois, l'allaitement diminue :

-l'incidence et la gravité des infections digestives et ORL.

-l'incidence des infections respiratoires sévères.

-le risque allergique (eczéma, asthme) pendant les 2 à 3 premières années de la vie chez les nourrissons à risque.

L'allaitement participe aussi à la prévention du surpoids et de l'obésité pendant l'enfance et l'adolescence. Il réduit donc la morbidité et la mortalité chez l'enfant au sein, y compris dans les pays industrialisés.

## **-Contres indications**

L'infection maternelle par le VIH constitue une contre indication absolue à l'allaitement quand l'utilisation de préparations lactées est possible.

L'infection maternelle par le virus de l'hépatite B ou C ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement, et heureusement, car plus de 80% des anciennes toxicomanies par IV sont VHC + (Turck et al., 2013).

Attention, pour les nouveau-nés atteints du SSNN, l'allaitement peut s'avérer très difficile car ils ont du mal à coordonner leurs réflexes de succion et de déglutition.

---

<sup>11</sup> Le colostrum est un lait jaunâtre produit par la mère dans les premiers jours de la naissance. Il est pauvre en sucres, mais riche en protéines et anticorps. Ces anticorps sont représentatifs de l'immunité acquise de la mère (IgA, IgM, IgG).

## 4.2 Un acteur essentiel dans l'attachement maternel

La proximité physique « peau à peau », associée à l'allaitement maternel, est essentielle à la santé émotionnelle de la mère. Cette promiscuité aide à minimiser son sentiment d'anxiété et renforce la relation d'attachement avec son enfant (Ip et coll., 2007). Par ailleurs, le fait d'emballer le bébé pendant l'allaitement pourrait aider à atténuer certains symptômes de SS, en plus de favoriser le développement de liens affectifs entre la mère et l'enfant (ACOG, 2012).

### **- Les hormones de l'attachement**

L'ocytocine (OT) est une hormone d'origine post-hypophysaire. C'est l'hormone de la naissance, de la relation sociale, de l'attachement mutuel, du plaisir, du lâcher prise, elle est notamment sécrétée en grande quantité aux cours des rapports sexuels. L'OT agit en faveur d'une diminution de la réaction de stress par une diminution de l'ACTH et du cortisol (Boutet et al., 2006). L'OT est sécrétée avant l'accouchement pour préparer l'utérus. Le jour J, elle augmente l'intensité des contractions utérines et atteint un pic juste après la naissance permettant le décollement et l'éjection du placenta. Elle est aussi indispensable à la lactation et permet l'expulsion du lait. Son taux sanguin maternel augmente lors de la stimulation du mamelon par le nouveau-né lors de l'allaitement (Macdonald, 2010), et favorise la sécrétion de prolactine. Attention, l'OT n'a pas de contrôle sur la production du lait, qui est dépendante de la prolactine, des œstrogènes et de la succion du bébé. Le pic d'ocytocine observé dans le premier quart d'heure après l'accouchement chez la mère expliquerait la période critique de formation de l'attachement maternel (Guedeney et al., 2008). Le fait de favoriser les contacts mère-enfant dès la naissance et en continu, améliore donc cet attachement.

D'après Saive et Guedeney (2011), l'attachement maternel aurait son propre réseau cérébral activant une voie spécifique du système de récompense et désactivant les circuits du jugement social et des émotions négatives. Les régions activées contiennent une forte densité de récepteurs à l'OT. Les capacités de l'OT à mettre en confiance, à diminuer le stress et les appréhensions, lui permettent de favoriser l'émergence de relations sociales, d'attachement filial et parental chez les animaux. L'équipe de Feldman (2007) a récemment étudié le lien



entre l'OT et le comportement maternel de *caregiving*<sup>12</sup> chez l'homme et présente cette hormone comme facilitateur des comportements de *caregiving*.

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'adénohypophyse et qui exerce différents rôles :

- Elle joue un rôle majeur dans le bon fonctionnement de la libido et participe à la sensation de plaisir et de bien-être après un orgasme.
- Lors de la grossesse, elle stimule la croissance des glandes mammaires (effet mammothrope).
- C'est l'hormone de la lactation car elle déclenche la fabrication du lait (effet lactotrope) et l'arrivée des montées de lait.
- Elle entraîne l'arrêt de l'ovulation après l'accouchement et donc l'aménorrhée.
- Comme l'ocytocine, c'est une hormone de l'amour maternel, du maternage, elle aiguise l'intérêt de la mère pour son enfant, lui permet d'être attentive à ses besoins.

La sécrétion de prolactine est diminuée par les opiacés.

#### 4.3. Passage des TSO dans le lait maternel

Les opioïdes ne se retrouvent dans le lait maternel qu'en très petite quantité donc l'allaitement n'aggrave pas le SSNN et n'entraîne pas un risque de sevrage à son arrêt. Il en est de même pour les médicaments de substitution et ils ne permettent pas de traiter les symptômes néonataux (McCarthy et Posey, 2000). Bien que la méthadone et la buprénorphine se retrouvent en très faible quantité dans le lait maternel quelle que soit la dose prise par la mère, l'American Congress of Obstetricians and Gynecologists, encourage les mères séronégatives pour le VIH et ne consommant aucune autre drogue à allaiter (ACOG, 2012).

---

<sup>12</sup> Le comportement *caregiving* chez la mère se traduit par la recherche de proximité avec l'enfant, de toucher, de contact, de regard, de sourires, l'utilisation d'un langage enfantin et la sensibilité aux signaux délivrés par l'enfant (Klaus, 1998). Le *caregiving* a pour but de répondre au mieux aux besoins de l'enfant.

## **-Concentrations de la méthadone et de la buprénorphine dans le lait maternel**

Ces deux TSO sont capables de passer dans le lait maternel, mais à des concentrations très faibles. Comme les biodisponibilités sont déjà faibles, surtout pour la BHD, le nouveau-né en absorbe très peu.

### **\*La BHD**

1% de la dose maternelle de BHD et de NBUP est ingérée par le nouveau-né. Le rapport entre la concentration de buprénorphine dans le lait et de la concentration plasmatique chez la mère est d'environ 1,0. L'étude de Jernite et coll. (2000) sur les dosages dans le lait maternel chez 8 femmes sous BHD (0,4 à 8 mg/j) a conclu :

- Qu'il n'y a pas de corrélation entre les taux de buprénorphine et de NBUP dans le lait maternel et la posologie de BHD administrée.
- Que les taux dans le lait maternel sont très faibles. En moyenne, les concentrations sont de 4,02 µg/L pour la buprénorphine et de 1,89 µg/L pour la NBUP, soit une dose ingérée par le nouveau-né de 1,45 µg/j de buprénorphine et de 0,62 µg/j de NBUP, soit 20 à 40 fois moins que les posologies d'opiacés utilisées pour le traitement du SSNN.
- Que le pic de concentration dans le lait maternel se situe 2 à 4 heures après la prise.

### **\*La méthadone**

Le rapport entre la concentration de méthadone dans le lait maternel et la concentration plasmatique chez la mère se situe entre 0,05 et 1,2. L'administration de 25 à 180 mg/j de méthadone à la mère entraîne le passage en très petites quantités du médicament dans le lait et l'ingestion par le bébé d'environ 0,05mg de méthadone par jour (McCarthy et Posey, 2000). Donc, la quantité de méthadone ingérée par le nourrisson est faible. -L'étude de Wojnar-Horton (1997) sur le passage de la MTD dans le lait maternel chez 12 femmes (20 à 80 mg/j ; moyenne 43 mg/j) présente que :

- Le rapport moyen du taux lait maternel/taux sérique de la mère est de 0,44 (0,24-0,64)
- Le nouveau-né absorbe en moyenne 17,4 µg/kg/j (10,8 à 24), soit environ 3 % de la dose/kg prise par la mère.

Le pic de MTD dans le lait apparaît 2 à 4 h après une prise orale et est en moyenne de 0,83 du taux plasmatique maternel (Hoegerman, 1991).

Le faible passage et la faible biodisponibilité des TSO concluent à l'absence de contre indication à l'allaitement maternel. L'allaitement est donc possible avec les deux spécialités.

# **PARTIE III : CONSEQUENCES DE L'EXPOSITION PRENATALE DES TSO CHEZ L'ENFANT**

## **1. Répercussions sur le développement somatique et psychologique des enfants**

### 1.1. Les paramètres du développement somatique

Le développement somatique correspond aux phénomènes physiques qui contribuent à la croissance d'un enfant jusqu'à l'âge adulte. Comme nous l'avons vu précédemment, les nouveau-nés de mères sous TSO ont tendance à être de plus petite taille, à avoir un poids plus faible et une circonférence crânienne inférieure à la naissance que les autres nouveau-nés à âge gestationnel correct.

#### 1.1.1. Croissance staturale

Les enfants qui naissent petits pour un âge gestationnel correct ont plus de risque d'avoir des complications du développement cognitif sur le long terme. Leitner et al. (2000) ont trouvé que les enfants de 6 ans ayant eu un RCIU ont des performances neurodéveloppementales et des résultats aux tests d'intelligence inférieurs à ceux sans RCIU. Ces nouveau-nés de petites tailles peuvent aussi avoir des troubles de la motricité à 3 ans (Fattal-Valeski et al., 1999) et des troubles d'apprentissage à l'adolescence (O'Keeffe et al., 2003).

Plusieurs études ont rapporté que l'exposition à la méthadone pendant la grossesse donnait des nouveau-nés de petite taille. De plus, Van Baar et al. (1994) ont observé que ces enfants, même âgés de 5 ans étaient de petite taille. Quand à la buprénorphine, qui a beaucoup moins été étudiée, elle ne semble pas influencer sur la taille de l'enfant à la naissance (Bakstad et al., 2009).

L'étude menée par Roy et al. (2011), en CPUD à Montpellier, observe que les nouveau-nés exposés mesurent en moyenne 47,4 cm, contre 49,6 cm en moyenne dans le groupe témoin. 5 ans plus tard, les enfants exposés ont rattrapés leur retard et mesurent 109,6 cm contre 110,5 cm chez les témoins. Les résultats d'études diffèrent, mais même si l'on peut

dire que les enfants exposés à la méthadone sont plus petits, ils restent quand même dans une normale inférieure.

### 1.1.2. Circonférence crânienne

Une étude a démontré que des enfants de 3 ans exposés à la méthadone in utero ont plus de probabilités d'avoir une circonférence crânienne inférieure au troisième percentile par rapport aux autres enfants non exposés (Rosen et Johnson, 1985). Cette observation est confirmée chez les enfants de 2 ans et de 5 ans (Van Baar et al., 1994).

#### **-Le volume du cerveau**

En 2007, Walhovd et al. démontrent que l'héroïne entraîne une diminution du volume cérébral chez le nouveau-né exposé avant la naissance, mais que les enfants 2 ans plus tard n'avaient pas particulièrement de troubles intellectuels. Aucune étude sur l'homme n'a été réalisée pour savoir si la méthadone et la buprénorphine ont le même effet. Les TSO augmentent la libération de la dopamine dans le cerveau, ce qui peut inhiber sa croissance lors du développement (De Zegher et al., 1993). Une étude a révélé que les rats sous méthadone pendant leur gestation mettaient au monde une progéniture dont le volume du cerveau et du cervelet était inférieurs par rapport aux rats non exposés (Zagon et McLaughlin, 1978). Il existe un facteur de croissance opioïde qui régule négativement la croissance tissulaire. La méthadone qui interagit avec le récepteur du facteur de croissance peut perturber le développement normal, voire inhiber le développement fœtal (Farid et al., 2008).

#### **-Relation taille de cerveau et intelligence**

Plusieurs études ont trouvé une relation positive entre la taille du cerveau et l'intelligence, ainsi que la taille du cervelet et le développement cognitif général (Haier et al. 2004). Si des opioïdes à longue demi-vie, comme les TSO, agissent en effet sur la croissance des tissus cérébraux, les enfants exposés en prénatal ont un risque de développer des problèmes de cognition, spécifiquement dans les aires de l'attention et de l'inhibition, et de comportement. Le faible volume cérébral potentiellement induit par les TSO peut être une explication à ces deux difficultés fréquemment rencontrées chez les enfants exposés aux opiacés.

### 1.1.3. Croissance pondérale

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que les nouveau-nés exposés à la méthadone ont un plus petit poids de naissance que la normale. D'après Van Baar et al. (1994), les enfants à 5 ans restent toujours de faible poids, mais Roy ne valide pas ces calculs, bien au contraire.

Voici un tableau tiré de l'étude du CHU de Montpellier par Roy et al. en 2011 :

Groupes <sup>13</sup>	Témoin <i>n</i> = 348	Étudié <i>n</i> = 37
Age gestationnel (SA)	39,3	38
Poids de naissance (g)	3314	2840
Poids à 5 ans (kg)	19,6	21,55
Excès de poids	11 %	30 % (11 enfants)
Obésité	5 %	19 % (7 enfants)
Comportement alimentaire excessif	20 %	40 % (15 enfants)

Tableau 13 – Évolution du poids des enfants d'après Roy

Avec un poids de naissance en moyenne inférieur aux témoins, les enfants exposés se rattrapent et présentent même un poids supérieur aux témoins à 5 ans. L'analyse des indices de masse corporelle montre un surpoids ou une obésité plus fréquente associée à un grignotage alimentaire deux fois plus fréquent. Il y a cependant peu de troubles d'appétit (13 %, soit 5 enfants) et la diversification alimentaire est acquise pour 3 enfants sur 4.

En Suède, des neuroscientifiques ont aussi voulu étudier la croissance somatique de 25 enfants de 5-6 ans nés de mères traitées par la buprénorphine lors de leur grossesse. L'étude a révélé que le poids, la taille, la circonférence crânienne atteignent les valeurs moyennes de la population à la naissance et à l'âge préscolaire (Sundelin Wahlsten et Sarman, 2013).

## 1.2. L'anxiété

Un tiers des enfants (37 %) de mères dépendantes présentent des signes d'anxiété quel que soit le milieu (Roy et al, 2011). Ce chiffre est très supérieur aux autres enfants témoins scolarisés en centre-ville et en ZEP (zone d'éducation prioritaire). Les signes d'anxiété s'expriment sous forme de labilité d'humeur ou d'immaturation émotionnelle. Par exemple, les

---

<sup>13</sup> Ratio fille-garçon comparable.

enfants anxieux vont présenter : des pleurs ou rires faciles, une angoisse de séparation, un manque de persévérance, un suçage de pouce important, un comportement de retrait et une hypersensibilité. Plusieurs études relatent l'existence d'un lien entre troubles anxieux de l'enfant et ceux de ses parents, mais surtout sur le trouble panique (Last et coll, 1991). Les mères dépendantes aux opiacés développent beaucoup d'anxiété, ce qui peut donc se répercuter sur l'enfant.

Le manque de confiance en soi associé à de l'inhibition était beaucoup moins présent que l'anxiété d'après Roy, mais tout de même autant que chez les groupes témoins. D'après Kagan (1999), l'inhibition comportementale se manifeste par une timidité, une réserve, des réactions de retrait face aux personnes, lieux ou situations non familiers. Elle s'accompagne d'une hyperréactivité du système nerveux sympathique et possède une forte composante génétique. Plusieurs études ont montré que l'inhibition comportementale était prédictive de la survenue de troubles anxieux durant l'enfance, comme l'anxiété de séparation, l'hyperanxiété et les troubles phobiques (Biederman et coll., 1993).

Les enfants de moins de 11 ans seraient particulièrement touchés par la coexistence de troubles anxieux et de déficit attentionnel ; la prévalence de l'anxiété chez les enfants hyperactifs est en effet estimée à 27 % (versus 3,5 % dans la population générale). La dépression, quant à elle, est estimée à 10 % (versus 1,8 % dans la population contrôle) (Anderson, 1987). Or, les enfants exposés aux TSO sont sujets aux troubles du comportement, notamment à l'hyperactivité.

### 1.3. Les troubles du comportement

#### 1.3.1. Comportement d'évitement

Goodman et al. (1999) ont comparé le comportement de 35 enfants de 1 an exposés à la méthadone in utero contre 46 non exposés. Suite à une période de séparation, les retrouvailles sont différentes. Les enfants exposés à la MTD demandent moins de contacts et présentent plus un comportement d'évitement envers leurs parents que les autres enfants. En plus de l'exposition sous TSO, les perceptions maternelles durant la grossesse peuvent prédire l'attachement mère-enfant. Les aides familiales ont remarqué que les enfants idéalisés par

leurs mères pendant la grossesse vont avoir tendance à nécessiter moins de contact d'entretien et un comportement plus évitant.

L'absence d'angoisse de séparation est observé uniquement dans le groupe le plus en difficulté (qui concerne 5 enfants sur 7) et peut donc laisser penser à un trouble de l'attachement de type évitant (Rees, 2005).

### 1.3.2. Hyperactivité seule

La description clinique des "Troubles hyperkinétiques" ressemble en de nombreux points à celle du TDA/H du DSM-IV, mais il existe une différence importante de diagnostic<sup>14</sup>. Selon la CIM 10 (1993) (Classification internationale des maladies 10<sup>e</sup> version), les troubles hyperkinétiques sont un « *groupe de troubles caractérisés par un début précoce (au cours des cinq premières années de la vie), un manque de persévérance dans les activités qui exigent une participation cognitive et une tendance à passer d'une activité à l'autre sans en finir aucune, associés à une activité globale désorganisée, incoordonnée et excessive. Les troubles peuvent s'accompagner d'autres anomalies. Les enfants hyperkinétiques sont souvent imprudents et impulsifs, sujets aux accidents, et ont souvent des problèmes avec la discipline à cause d'un manque de respect des règles, résultat d'une absence de réflexion plus que d'une opposition délibérée. Leurs relations avec les adultes sont souvent marquées par une absence d'inhibition sociale, de réserve et de retenue. Ils sont mal acceptés par les autres enfants et peuvent devenir socialement isolés. Ces troubles s'accompagnent souvent d'une altération des fonctions cognitives et d'un retard spécifique du développement de la motricité et du langage. Ils peuvent entraîner un comportement dyssocial ou une perte de l'estime de soi* ».

L'agitation hyperkinétique est augmentée chez les enfants nés de mères dépendantes. Roy et al. observent que 27 % des enfants sont hyperkinétiques soit un pourcentage similaire aux enfants de ZEP, alors qu'il est de 16 % chez le groupe témoin des quartiers favorisés. La scolarisation précoce et les activités permettent de canaliser ces enfants.

---

<sup>14</sup> Différences avec le TDAH

- les critères diagnostiques de la CIM-10 exigent la présence simultanée de symptômes d'inattention (au moins six), d'hyperactivité (au moins trois) et d'impulsivité  
- il n'y a pas de sous-types (ni de « présentations ») selon la nature des symptômes prédominants,  
- la CIM-10 propose une spécification selon que les critères du "Trouble des conduites" sont ou non également remplis.

La CIM-10 rejette explicitement le concept de « trouble déficitaire de l'attention » parce qu'il inciterait à inclure dans cette catégorie diagnostique "des enfants sujets à des préoccupations anxieuses, ou des rêveurs apathiques, dont les difficultés sont probablement de nature différente ».



### 1.3.3. TDAH

#### **-Définition**

D'après le DSM-IV, le TDAH (Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) est un trouble psychiatrique de l'enfant associant trois syndromes : l'hyperactivité motrice, le trouble de l'attention et l'impulsivité. La définition a quelque peu changé avec le DSM-5 (publiée le 18 mai 2013), et le TDAH est maintenant décrit comme un trouble neurodéveloppemental et non psychiatrique (Annexe 5).

#### **-Personnes à risques**

- Enfants ayant subi un violent choc à la tête
- Les enfants ayant eu une méningite d'origine bactérienne
- Les nouveau-nés prématurés. Le poids de naissance influencerait sur le risque d'être atteint de TDAH (Cherkes-Julkowski, 1998). Les prématurés seraient aussi plus sujets aux troubles d'apprentissages.
- Les enfants ayant manqué d'oxygène à la naissance.
- La consommation d'alcool ou de drogue durant la grossesse. Certaines études laissent entendre que l'abus d'alcool et la prise de drogues par la mère durant la grossesse peuvent réduire la production de DA chez l'enfant et augmenter le risque de TDAH.
- Les personnes ayant des antécédents familiaux de TDAH. Beaucoup d'études sur les jumeaux et les enfants adoptés au cours des dernières années ont montré que les gènes jouent un rôle important dans la médiation de la sensibilité au développement du TDAH (Faraone et al., 2005).
- Le tabagisme de la mère durant la grossesse. Plusieurs études suggèrent que les femmes enceintes qui fument courent 2 à 4 fois plus de risque d'avoir un enfant atteint de TDAH (Altink et al, 2009).

#### **-Études**

Ornoy et al. (2001) ont comparé le développement d'enfants âgés de 5 à 12 ans de mères dépendantes aux drogues (principalement sous méthadone) élevés soit par leurs mères biologiques (n=31), soit par une famille d'accueil (n=34) et des enfants témoins non exposés aux drogues (n=30). Les enfants restés dans leur milieu biologique ont plus souvent de TDAH que ceux qui ont été adoptés : 54 % contre 24 %. Ce qui est intéressant, c'est que les enfants

adoptés et exposés déclarent plus de TDAH que les enfants non exposés. Ces résultats mettent donc en cause l'effet des drogues sur le cerveau en développement. Cependant ils suggèrent un héritage génétique de TDAH car beaucoup de femmes toxicomanes souffrent de TDAH. On peut supposer que les enfants de cette étude ne développent pas de troubles du comportement à cause de la méthadone absorbée in utero, mais plutôt à cause d'une multitude de facteurs de risques environnementaux et génétiques.

D'après l'étude Suédoise, évaluant le développement comportemental d'enfants exposés à la buprénorphine lors de leur vie fœtale, les risques de TDAH à 5-6 ans sont augmentés. Deux échelles ont permis de trouver cette piste :

- The BROWN ADD test permet de diagnostiquer les problèmes de comportements liés à l'attachement chez les enfants de 3 à 12 ans via les données récoltées à la fois par les parents et les professeurs. Il prend en compte l'organisation du travail, l'attention et la concentration de l'enfant, l'énergie et les efforts fournis, les interférences de troubles affectifs au cours d'un travail, l'utilisation de la mémoire de travail et l'accès aux souvenirs. Les scores des enfants exposés obtenus, notés par les parents, ont été significativement plus élevés que des enfants sans TDAH, mais plus faibles que des enfants avec un TDAH. Cependant, les professeurs ont donné aux enfants exposés en prénatale à la buprénorphine, le même score que des enfants avec un TDAH.
- The SDQ test permet aussi de diagnostiquer un TDAH chez les enfants de 3 à 16 ans en prenant en compte les symptômes émotionnels, l'hyperactivité, l'inattention, le comportement prosocial et les troubles relationnels avec ses semblables. Le test doit être fait par les parents et les professeurs. Les scores donnés par les parents des enfants exposés sont très faibles et ne montrent pas de TDAH, alors que les scores donnés par les professeurs font état de 6,7 enfants sur 16 à avoir un résultat de TDAH (Sundelin Wahlsten et Sarman, 2013).

Un tiers des enfants de mères dépendantes développeraient des troubles du comportement, qui serait le plus souvent de l'anxiété.

## 1.4. Le stress

### 1.4.1. Rôle de la fonction endocrinienne

#### **-Définition**

La fonction endocrinienne regroupe l'ensemble des activités des glandes endocrines : hypothalamus, hypophyse, épiphyse, thyroïde, glandes surrénales, pancréas... Ces glandes endocrines libèrent des hormones en petites quantités, qui sont des messagers chimiques, que le sang transporte jusqu'à leurs cellules cibles. Les hormones ont deux rôles principaux qu'elles peuvent exercer en activant des gènes cellulaires ou des médiateurs intracellulaires. Elles peuvent favoriser la prolifération, la croissance, la différenciation cellulaire, et moduler l'activité des cellules.

Les opioïdes peuvent modifier la fonction endocrinienne du fœtus et influencer la production des hormones. Hors une concentration anormale d'hormones lors du développement fœtal peut entraîner des dysfonctionnements, et même être tératogène en altérant le développement normal du cerveau (Döner, 1983).

#### **-L'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien (HHS)**

La corticolibérine ou CRF (corticotropin releasing factor) libérée au niveau de l'hypothalamus induit la sécrétion d'ACTH (adrénocorticotrophine) qui va stimuler la production de cortisol par les glandes surrénales. Le cortisol exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse permettant une régulation de sa sécrétion.

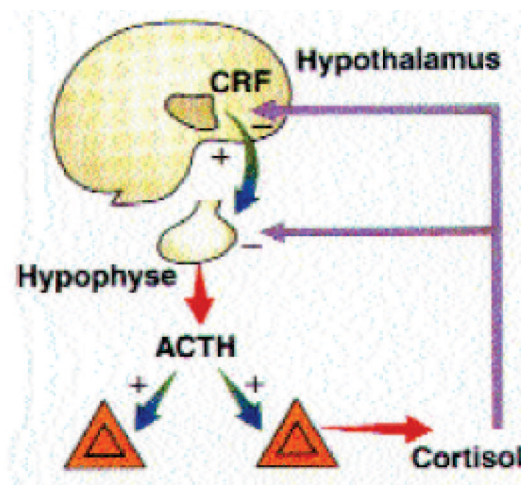


Figure 8 - Axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien

(D'après : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=21139>)

Cet axe est important, car il peut être modifié par les TSO. Les agonistes opioïdes inhibent l'axe HHS de l'homme, ce qui entraîne une diminution de la concentration plasmatique en cortisol (Pechnick, 1993). Les chercheurs ne savent pas comment les opioïdes affectent la fonction endocrinienne du fœtus, si c'est de manière directe ou indirecte en affectant les niveaux hormonaux de la mère (Khun et al., 1991).

### **-Le Cortisol**

Le cortisol est une hormone stéroïde qui est sécrétée par les glandes surrénales. Cette hormone est le principal glucocorticoïde de l'homme et joue un rôle primordial dans les réponses au stress et à l'anxiété. Stine et al. (2001) ont étudié le fonctionnement de l'axe HHS et les niveaux de cortisol chez les patients sous méthadone. Comparé aux patients contrôles, les patients substitués ont une augmentation plus importante de l'ampleur de la réponse et une plus haute élévation des niveaux de cortisol suite à l'administration de stimulants, comme la noradrénaline. Ces résultats montrent que sur le long terme, la méthadone altère les concentrations de cortisol et le fonctionnement de l'axe HHS en réponse à un stress. Le même genre d'étude a été réalisé sur des rats et souris pour la buprénorphine en 2000 par Gomez-Flores et en 2003 par D'Elia et son équipe. Ils sont arrivés à la même conclusion : l'exposition chronique à la buprénorphine n'a pas d'effets significatifs sur l'axe HHS contrairement à la méthadone.

Le cortisol contrôle aussi divers processus hormonaux au cours du développement fœtal. Il contribue au maintien des fonctions vitales et normales du corps durant les périodes de stress. Les effets potentiels de la méthadone sur la fonction endocrinienne peuvent avoir des conséquences sur le développement cognitif des enfants de mères substituées. En effet, plusieurs études ont établi une relation entre le niveau de cortisol et les performances cognitives. L'étude de Blair et al. (2005) montre que la réactivité du cortisol (en mesurant les changements de sa concentration salivaire) et la fonction exécutive, chez les enfants de 2 à 3 ans, est corrélée positivement. Mais, Bruehl et al. (2007) a trouvé une relation négative entre les taux de cortisol et la mémoire déclarative chez les adultes. On peut penser que le cortisol a un rôle particulier lors du développement de la fonction exécutive.

Le système endocrinien est capital pour le bon développement cognitif de l'enfant. Les opioïdes in utero peuvent perturber le fonctionnement de l'axe HHS et par conséquent entraîner un plus grand risque de déficiences de la fonction exécutive et de la mémoire

déclarative, pour l'enfant à naître. Cependant, à cause d'un manque d'études, nous ne pouvons rien confirmer à ce jour pour les TSO dans ce cadre.

#### 1.4.2. Le stress par retrait du produit

À la naissance, le nouveau-né est privé du TSO qu'il a consommé pendant toute la grossesse donc il est susceptible de subir un stress sévère, causé par le retrait de la substance. Ce stress peut au bout d'un moment provoquer une perte de neurones situés au niveau de l'hippocampe (McEwan et Sapolsky, 1995) et sur le long terme affecter la mémoire déclarative. Les nouveau-nés présentant un syndrome de sevrage sont donc plus à risque de développer des troubles de mémoires. Cependant le stress causé par le retrait de la substance peut être diminué en administrant des opiacés ou des sédatifs associés ou non à des traitements non médicamenteux (soins de développement). Ces compensations pourraient réduire la quantité de stress subite par le nouveau-né et ainsi prévenir de la destruction neuronale.

En conclusion, la méthadone lors de la gestation peut avoir un effet sur la réponse et le taux de cortisol sanguin, ce qui pourrait dérégler la réponse de l'axe HHS au stress. La méthadone risquerait de développer des troubles de mémoire déclarative, de mémoire de travail et de la fonction exécutive.

## **2. Influence sur le développement cognitif**

Le terme cognitif englobe l'ensemble des processus psychiques liés à l'esprit et à la faculté de connaître (Larousse médical). Ainsi le langage, la mémoire, le raisonnement, la coordination des mouvements, les reconnaissances, les fonctions exécutives sont des fonctions cognitives. L'exposition prénatale à la méthadone et à la buprénorphine peut influencer sur le développement cognitif via plusieurs mécanismes. D'après Dobbing (1968), la période critique de la formation des structures cognitives se situe au moment où le cerveau a une croissance rapide, soit entre la 24<sup>e</sup> et 34<sup>e</sup> semaine de gestation. Cette période est définie comme l'étape de l'intégration neuro-motrice par Emory et Israelian (1998). Des perturbations, lors de cette période, pourraient entraîner plus tard des déficits d'attention et

d'apprentissage dans l'enfance. Mais aucune n'étude n'a étudié l'action des TSO à ce moment précis de la gestation.

Des études sur le développement cognitif des enfants de 2 ans, 3 ans et de 6 à 13 ans ne montrent pas de résultats significatifs entre ceux qui ont été exposés et les non exposés sur le développement cognitif (De cubas et Field, 1993). Cependant l'avis est partagé...

## 2.1. La prématurité

Les femmes sous TSO présentent plus de risque d'accoucher prématurément. En 2006, Lejeune et al. ont trouvé que 19 % des femmes sous méthadone accouchent avant 37 SA (dont 3 % avant 33 SA) et 11,9 % avant 37 SA pour celles sous buprénorphine (dont 1,9 % avant 33 SA). Or, la prématurité est un facteur négatif pour le développement cognitif car il augmente le risque d'hémorragies intra-ventriculaires cérébrales. De plus, des études ont démontré que les enfants prématurés ont de plus mauvaises performances aux tests d'intelligence, en termes de perception visuelle, de mémoire, d'attention soutenue et de vocabulaire qui est moins riche à 3 - 4 ans que les enfants de contrôles (Caravale et al., 2005). Une autre étude similaire a été réalisée à l'âge scolaire et les enfants nés prématurément ont des scores cognitifs dans la moyenne inférieure par rapport aux enfants non prématurés (Bhutta et al., 2002). Ces risques de troubles spécifiques ne sont pas exclusivement réservés aux TSO, mais à la prématurité elle-même.

## 2.2. Étude des fonctions exécutives et des mémoires

### 2.2.1. Définition et rôles

#### **-Les fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives regroupent des processus cognitifs, qui engendrent une adaptation du comportement en fonction des objectifs à atteindre. Elles permettent différents modes de fonctionnement :

- L'inhibition évite l'exécution d'une réponse automatique. Elle écarte les stimulations non pertinentes et inappropriées pour l'activité en cours. L'inhibition permet le contrôle de la cognition.

- La mise à jour « *updating* » rafraîchit la mémoire de travail en tenant compte des informations nouvelles qui lui sont transmises.
- La flexibilité mentale « *shift* » entraîne le passage d'un comportement à un autre selon les exigences de l'environnement. Elle permet de changer de tâche ou de stratégie mentale.
- La récupération active d'informations en mémoire est la capacité à rechercher de manière active et efficace des informations contenues en mémoire.
- L'attention divisée est nécessaire pour être attentif à deux activités et les réaliser en même temps.
- La planification est indispensable à l'organisation d'une série d'actions en une séquence optimale pour atteindre un but.
- La perception est un événement cognitif qui recueille et traite une information entraînant une prise de conscience. Cette capacité est un composant de la fonction exécutive jouant un rôle dans la planification, l'adaptation et le contrôle des impulsions.

Les personnes souffrant d'une atteinte du système exécutif rencontrent des difficultés d'adaptations sur le plan familial, social et professionnel. Elles ont des problèmes pour gérer des situations nouvelles au quotidien (C.R.F.N, Degiorgio, Fery).

### **-La mémoire spatiale**

La mémoire spatiale est responsable de l'enregistrement d'informations concernant l'espace environnement et l'orientation spatiale d'un individu. Elle présente des composantes au niveau de la mémoire de travail au long et au court terme.

### **-La mémoire de travail**

La mémoire de travail permet de stocker et de manipuler des informations pendant de courtes durées et lors de la réalisation d'une activité. C'est ce type de mémoire qui est sollicité lors de la recherche d'une information, d'un raisonnement, de la compréhension d'une lecture. Les informations sont retenues grâce à la source phonologique (ce sont les informations verbales entendues ou lues) ou visuo-spatiale (qui maintient en mémoire les informations visuo-spatiales et les images mentales). Les fonctions exécutives comme



l'inhibition, la mise à jour, l'attention divisée, sont des processus cognitifs nécessaires à l'exécution de la mémoire de travail en plus des sources phonologiques et visuo-spatiales.

Les personnes ayant des altérations de la mémoire de travail ne parviennent plus à maintenir et manipuler des informations pendant un court laps de temps ou pendant la réalisation d'une tâche, ce qui engendre de réelles incapacités dans la vie quotidienne (C.R.F.N, Degiorgio, Van den Berge).

### **-La mémoire déclarative**

La mémoire déclarative concerne le stockage et la récupération de données qu'un individu peut utiliser consciemment pour l'exprimer par le langage. Elle est nécessaire à la mémorisation de toutes les informations sous forme verbale. Il existe deux types de mémoire déclarative :

-La mémoire sémantique: mémoire du savoir et des connaissances, comme des faits et des concepts théoriques sans lien avec le temps et l'espace.

-La mémoire épisodique qui nous permet le souvenir des événements vécus et de leur contexte (Inserm, 2014).

#### 2.2.2. Études réalisées

L'étude menée par Konijnenberg et Melinder (2014) évalue les fonctions exécutives chez 66 enfants de 4 à 5 ans dont 35 ont été exposés à la méthadone ou à la buprénorphine lors de leur vie fœtale. Les fonctions exécutives sont mesurées via une batterie de tests neuropsychologiques et comportementaux, notamment par le BRIEF-P<sup>15</sup>. Les résultats ont dépeint que les enfants exposés en prénatal aux TSO ont des performances inférieures concernant la mémoire de travail à court terme et l'inhibition, par rapport à ceux non exposés. Le groupe TSO a des résultats significativement plus faibles sur les tâches des fonctions exécutives, bien que les scores restent dans la moyenne. Il est important de préciser que les mères sous TSO ont été associées à un faible niveau scolaire et à un taux de chômage important. Cette étude démontre bien que ces enfants doivent être surveillés afin d'évaluer les comportements problématiques possibles et de promouvoir une prise en charge spécifique pour atteindre des résultats optimaux.

---

<sup>15</sup> Le BRIEF-P alias Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool comporte 63 items mesurant des aspects des fonctions exécutives chez les enfants de 2 à 5 ans. Les capacités abordées sont l'inhibition, le contrôle émotionnel, la mémoire de travail, l'organisation et la flexibilité mentale.

En Suède, des neuroscientifiques ont aussi voulu étudier le développement neurocomportemental d'une vingtaine d'enfants de 5-6 ans, nés de mères traitées par la buprénorphine lors de leur grossesse, via deux systèmes d'évaluations :

- Le McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) est une échelle Américaine permettant de déterminer l'index général cognitif (GCI), noté sur 100, d'un enfant de 2 à 8 ans via trois évaluations : l'échelle verbale, la performance de perception et le quantitatif. Le MSCA étudie en plus la mémoire et la motricité comme la coordination entre les yeux et les mains lors de l'exécution des tâches de motricité globale ou fine. Les enfants pré exposés à la buprénorphine ont des résultats inférieurs pour la mémoire (38,9 au lieu de 50) et la motricité visuo-spatiale (32,8 au lieu de 50) par rapport à une population d'enfants non exposés. L'échelle verbale est un peu plus faible aussi (45,6 au lieu de 50) ce qui n'est pas retrouvé dans le test de WPPSI-R ci-dessus.
- L'évaluation suédoise the Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised (WPPSI-R) est composée de deux échelles : l'échelle verbale (VIQ) et l'échelle de performance (PIQ) notées toutes les deux sur 100. VIQ regroupe : l'information, la compréhension, l'arithmétique, le vocabulaire, les similarités et les réponses. PIQ regroupe la capacité de perception, l'organisation, les labyrinthes, les designs géométriques, les concepts en images et image à compléter. Les résultats des enfants exposés à la buprénorphine au niveau de l'échelle verbale sont sensiblement maximales (97,6), mais sont significativement plus faible pour l'échelle de performance (82,8). Les enfants exposés éprouvent des difficultés, particulièrement dans la capacité de perception.

Ce travail de recherche et d'observation conclue que les enfants nés de mères substituées à la buprénorphine représentent une population à risque qui doit être reconnue avant le début de l'école. Ces enfants ont des difficultés de développement neurocomportementaux. Que les effets soient dû à l'effet même de la buprénorphine sur le fœtus ou non, de plus amples investigations doivent être mises en œuvre pour éclaircir le sujet. Il n'a été montré aucune différence de comportement entre les enfants de mères substituées stables et ceux de mères instables et sujettes à la polyconsommation (Sundelin Wahlsten, Sarman, 2013).

L'échelle de Bayley du développement du nourrisson est constituée d'une batterie d'évaluations standardisées sur un grand nombre d'enfants. Elle est souvent utilisée chez les prématurés et/ou nouveau-nés de faible poids de naissance de 0 à 42 mois (Carol et al., 2001). Elle permet :

- Une évaluation mentale qui évalue les capacités de discrimination, les capacités sensori-motrices, de mémorisation, d'apprentissage et de résolution de problème. Elle étudie aussi les vocalisations et le début de communication verbale du nourrisson (réagir à une voix, premiers babillages, nommer des objets, des images...). Le score est basé sur le nombre d'étapes réussies et ensuite converti en indice de développement mental (MDI).
- Une évaluation motrice évaluant le degré de contrôle corporel, la coordination des mouvements, l'habileté à effectuer des manipulations fines (mains et doigts), l'équilibre (monopodal, sur une poutre...). De la même façon, on calcule un indice de développement psychomoteur (PDI).
- Une évaluation des comportements relationnels pour étudier le comportement social et relationnel du bébé face à son environnement, en particulier à l'activité sociale du bébé et à son émotivité.

Les auteurs ont observé que lors de la première année, les indices de MDI et PDI sont très corrélés. Puis la composante motrice se dissocie peu à peu. À partir de 18 mois le MDI serait corrélé avec des mesures du QI ultérieur de l'enfant (Voigt et al., 2003).

Salo et al. (2009) ont trouvé que les enfants de 3 ans exposés à la buprénorphine en prénatal ont un score de Bayley concernant la cognition et le langage (MDI) plus faible que les enfants témoins.

D'après certaines études, la méthadone augmente la vulnérabilité des enfants de 1 an qui sont dans un environnement hostile avec peu de stimulations. À 4 ans, ces enfants exécutent comme il faut les tâches non verbales, mais présentent des troubles du langage que les enfants témoins du même âge ne présentent pas (Van Baar et De Graaff, 1994 ; Soepatmi 1994). D'après Roy et al. (2011), la motricité qu'il étudie via l'équilibre monopodal ne diffère pas du groupe témoin à 62 - 63 mois ; il est de 90 % dans les deux groupes. Les TSO agiraient plus sur le MDI, que le PDI d'après ces recherches. Ces échelles permettent d'aider dans le diagnostic et de prendre en charge ces enfants présentant des retards ou des troubles du développement.

## 2.3. Le rôle des neurotransmetteurs

### 2.3.1. Définition et rôles

Les neurotransmetteurs sont des molécules chimiques qui permettent l'échange de messages entre deux neurones. Ils sont libérés par des neurones et vont agir sur un autre neurone, dit neurone post synaptique, grâce à un récepteur transmembranaire spécifique. Selon la nature du neurotransmetteur, le neurone postsynaptique aura comme réponse un potentiel inhibiteur ou excitateur, s'opposant ou favorisant respectivement la naissance d'un potentiel d'action.

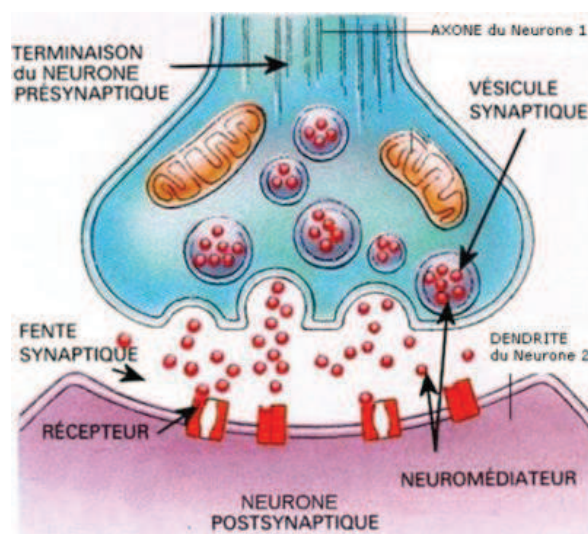


Figure 9 - Schéma d'une fente synaptique

(D'après : <http://psychologie-m-fouchey.psyblogs.net/public/pharmaco/synapse.jpg>)

Les neurotransmetteurs jouent un rôle important dans le développement neuronal du fœtus, ils vont permettre la migration neuronale, la différenciation et la synaptogénèse<sup>16</sup> (Anderson, 2003). Les psychotropes influencent les neurotransmetteurs et donc indirectement le développement cérébral (Thompson et al., 2009). L'exposition prénatale aux TSO peut aussi perturber le développement du cerveau en interférant avec les neurotransmetteurs, comme les endorphines qui sont très similaires aux opiacés.

### 2.3.2. La sérotonine

Depuis 1983, on sait que la sérotonine joue un rôle sur le développement du système nerveux. Le système sérotoninergique est associé à la prolifération, différenciation et

<sup>16</sup> synthèse des synapses

migration neuronale, à la synaptogénèse et à la maturation de l'hippocampe (Herlenius et Lagercrantz, 2004). Des études sur les animaux, révèlent que les taux de sérotonine dans le cerveau affectent l'inhibition latente (Lorden, 1983), la capacité d'adaptation comportementale (Jäkälä et al., 1992) et la mémoire spatiale (Wenk et al., 1987). En 1983, est réalisée une étude chez les rats exposés à la méthadone lors de la gestation. Après leur naissance, les chercheurs ont pu observer des perturbations de transport du système sérotoninergique dans le cortex et l'hippocampe (De Montis et al., 1983). Une autre étude a démontré que la méthadone administrée lors de la gestation augmentait les concentrations de la sérotonine dans le cortex des rats nouveau-nés par rapport à ceux de contrôles (Robinson et al., 1997). D'autres études doivent être faites sur la buprénorphine pour la comparer à la méthadone dans ce cadre. Les variations génétiques du gène transporteur de la sérotonine, qui affecte les taux de sérotonine cérébrale, ont été relatées chez l'enfant avec un TDAH (Curran et al., 2005). Cela suppose que la sérotonine agit non seulement sur le développement du cerveau, mais aussi sur son fonctionnement.

La sérotonine aurait un rôle dans l'inhibition latente, l'adaptation comportementale, et le TDAH.

### 2.3.3. L'acétylcholine (Ach)

L'Ach est un neurotransmetteur exciteur, médiateur du système parasympathique<sup>17</sup>. La sérotonine influe sur la concentration d'Ach et vice-versa (Sirviö et al., 1994). L'Ach est importante pour le développement cérébral, elle est impliquée dans la morphogénèse et la synaptogénèse. Par conséquent, les perturbations du système cholinergique compromettent le développement cortical (Lauder et Schambra, 1999). Il a été démontré que la prise gestationnelle de méthadone et de buprénorphine diminue les taux d'Ach et d'acétyltransférase, spécifiquement au niveau striatal, en période postnatale précoce chez les rats (Robinson, 2000-2001). Bien que ces indicateurs de l'activité cholinergique retournent à des concentrations normales au fil du temps, l'activité des neurones cholinergiques reste perturbée, avec une forte augmentation du turnover de l'Ach. De plus, les opiacés peuvent réduire l'expression du facteur de croissance des nerfs grâce à un mécanisme encore inconnu. Si le système cholinergique est modifié, cela peut avoir des conséquences sur le développement cognitif, notamment dans : l'attention, la discrimination visuelle, le processus de la mémoire de travail spatiale et l'apprentissage.

---

<sup>17</sup> La stimulation du système parasympathique entraîne une bradycardie, une augmentation des sécrétions digestives, salivaires et intestinales, une augmentation du tractus gastro-intestinal et un myosis.

#### 2.3.4. Les catécholamines

##### -La norépinéphrine ou noradrénaline

La noradrénaline est une catécholamine précurseur de l'adrénaline et qui est principalement impliquée dans la réponse au stress. Lors du développement, la norépinéphrine aurait un rôle de régulation dans la croissance neuronale ce qui est essentiel pour le bon fonctionnement du SNC (Meier et al., 1991). Hors, la méthadone diminue significativement les concentrations de noradrénaline dans l'hippocampe des rats exposés lors de la gestation par rapport au groupe témoin en inhibant sa recapture (Robinson et al., 1997). Mais aucune étude n'a encore été réalisée sur l'homme. Si les TSO perturbent le système noradrénergique, il pourra y avoir des conséquences sur le développement cognitif, notamment sur la mémoire de travail et l'attention. Une diminution de la noradrénaline peut être à l'origine de troubles de l'attention (Arnsten, 2000) et, spécifiquement dans l'hippocampe, d'une baisse de la mémoire déclarative (Squire, 1992).

##### -La dopamine

La dopamine agit comme un régulateur de croissance et influence les excroissances des axones et dendrites ainsi que les embranchements (Todd, 1992). Les TSO augmentent la libération de dopamine dans plusieurs aires cérébrales, ce qui provoque entre autres une analgésie (Johnson et North, 1992). La méthadone prise au cours de la grossesse affecte les neurones dopaminergiques, car elle diminue les concentrations de dopamine dans le striatum et le cerveau antérieur (McGinty et Ford, 1980). Ces perturbations du système dopaminergique sont accusées d'être à l'origine de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et de troubles moteurs (notamment du corps et des yeux) (Herlenius et Lagercrantz, 2004). En conclusion un manque de dopamine chez le fœtus peut être à l'origine d'une diminution des fonctions exécutives, de troubles de l'habileté motrice, de mouvements anormaux des yeux, de troubles de mémoire du travail et du contrôle de l'inhibition, de troubles de l'attention et de TOC.

#### 2.3.5. L'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le cerveau humain. Les chercheurs ont trouvé que les opioïdes affectent le système dopaminergique indirectement, via les interneurons GABA (Johnson et North, 1992). Les opioïdes qui se fixent sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  inhibent les neurones GABA, ces neurones GABA ne vont

plus pouvoir exercer leur action, qui est inhibitrice, sur les neurones dopaminergiques, la libération de dopamine sera alors augmentée. Pendant le développement fœtal, le GABA est un neurotransmetteur excitateur qui influence la prolifération cellulaire, la migration neuronale et la maturation dendritique (Represa et Ben-Ari, 2005). Les TSO peuvent donc potentiellement déranger le développement fœtal si les taux de GABA sont altérés. Le système GABAergique a aussi un rôle dans la formation, la consolidation de la mémoire et dans la régulation de la peur, de l'anxiété et du stress (Kalueff et Nutt, 1996). Cependant l'effet exact des TSO sur ce système a besoin d'études supplémentaires.

## 2. 4. La myélinisation

### **-Définition**

La myélinisation est l'étape de formation de la gaine de myéline autour des axones des fibres nerveuses pendant le développement du système nerveux. Cette formation débute au 6<sup>ème</sup> mois de gestation et continue jusqu'à la puberté (Snell, 2010). La myéline (en violet sur le schéma) est une substance non conductrice, constituée d'une alternance de couches de lipides (sphingomyéline) et de protides. La myéline est retrouvée dans certaines cellules du système nerveux : les cellules de Schwann, situées dans le système nerveux périphérique (les nerfs) et dans les oligodendrocytes, situées dans le SNC (l'encéphale et la moelle épinière). Les cellules de Schwann et les oligodendrocytes enrobent les axones des fibres nerveuses. Ces cellules forment alors une enveloppe discontinue appelée « gaine de myéline ». Cette gaine permet d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux le long des fibres nerveuses, pouvant alors se propager de 10 à 75 m.s<sup>-1</sup>. Entre chaque partie myélinisée de l'axone se trouve une partie « à nu » de l'axone, qui est conductrice, c'est le nœud de Ranvier. On dit que l'influx a une conduction saltatoire, car il « saute » d'un nœud de Ranvier à l'autre le long de l'axone, ce qui augmente sa vitesse de propagation. Dans le corps humain, ce mode de conduction est utilisé là où la vitesse d'un influx doit être rapide (les nerfs qui se dirigent vers les muscles squelettiques...) (Snell, 2010).



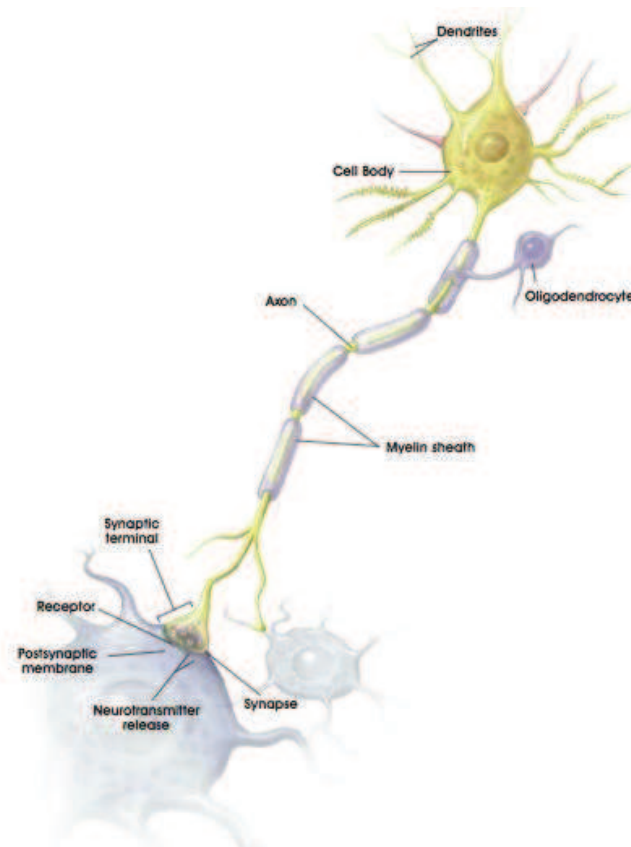


Figure 10 - Schéma d'une connexion neuronale

(D'après :<http://stemcells.nih.gov/info/scireport/pages/chapter8.aspx>)

## -Études

Les oligodendrocytes expriment des récepteurs opioïdes mu ( $\mu$ ) et kappa ( $\kappa$ ), Sanchez et al. (2008) ont trouvé que l'administration quotidienne de 0,3 mg/kg de buprénorphine chez les rats (dose équivalente d'une mère sous TSO) lors de la gestation altère la myélinisation lors du développement cérébral. Les études n'ont pas été reproduites sur l'homme, mais il serait possible que les TSO pris lors d'une grossesse perturbent la formation de la gaine de myéline.

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que la myéline joue un rôle primordial dans la qualité de l'influx nerveux, mais aussi qu'elle est liée à l'intelligence générale, à la capacité de lecture, à la mémoire de travail visuo-spatiale et à la capacité de résolution d'un problème (Nagy et al., 2004). Les enfants exposés aux TSO pourraient être plus à risque concernant ces facultés, mais pour l'instant aucune étude sur l'homme n'a été réalisée.

## 2.5. Les troubles visuels

Dans la littérature, plusieurs études suggèrent une association entre l'exposition aux TSO prénatale et les difficultés dans le contrôle de mouvement des yeux. Des auteurs décrivent un nystagmus<sup>18</sup> et une diminution de l'acuité visuelle pour les enfants exposés à la méthadone lors de leur vie fœtale (Hamilton et al., 2010). Le test réalisé sur un groupe témoin d'enfants de 4 ans et un groupe d'enfants du même âge exposé aux TSO et au tabac consiste à suivre du regard un objet plus ou moins vite dans le champ visuel, c'est ce qu'on appelle la poursuite lisse. Les enfants du groupe TSO suivent les objets aussi bien que le groupe témoin avec la poursuite lisse normale. Cependant, ils suivent l'objet plus lentement que le groupe témoin lors de la poursuite lisse rapide. La poursuite lisse rapide prédit la performance de la compétence visuo-motrice (Melinder et al., 2013). La conclusion de cette étude est que cette diminution de capacité de suivi du regard à 4 ans des enfants exposés in utero aux TSO et au tabac peut inhiber le développement de certaines fonctions cognitives dans la vie future.

### 2.5.1. L'étude de la latence des potentiels évoqués visuels

Des chercheurs ont tenté d'étudier le développement neurologique du nourrisson de 4 mois en mesurant la latence des *potentiels évoqués visuels (PEV) à l'inversion des motifs*. Le PEV reflète le développement du cerveau et la maturation visuelle. Cette étude-ci porte sur deux modèles de damiers de tailles différentes. Les nourrissons exposés avant la naissance à la méthadone ont des latences significativement prolongées, par rapport aux nourrissons du groupe témoin et du groupe exposé à la buprénorphine pour le damier 48', mais pas 69'. Les latences PEV des nourrissons exposés à la buprénorphine et des nourrissons témoins ne diffèrent pas quelle que soit la taille du damier, ce qui suggère une plus grande maturation visuelle par rapport au groupe méthadone. La latence varie en fonction de l'âge et de la taille des stimuli. Les résultats suggèrent que les réponses à de petits stimuli, qui nécessitent une plus grande maturation visuelle, peuvent être plus facilement influencées par l'exposition prénatale à la méthadone. La buprénorphine est donc présentée comme pouvant conférer un avantage sur la méthadone comme TSO durant la grossesse en termes de développement du SNC du nourrisson de 4 mois. La méthadone pourrait entraîner un retard de maturation visuelle chez les enfants exposés. Cette différence entre la méthadone et la buprénorphine sur la latence PEV peut être expliquée par la pharmacologie même des médicaments. La latence des PEV naît dans le cortex strié (Algarin et al., 2003). Or une étude (Pepper et Handerson,

---

<sup>18</sup> Mouvement involontaire du globe oculaire défini comme oscillatoire et saccadé.

1980) a montré in vitro que la méthadone, et non la buprénorphine, diminue le taux d'enképhaline au niveau du cortex strié. Les anomalies de l'attention visuelle mettent en jeu le cortex strié et peuvent refléter l'évolution mentale.

La maturation visuelle continue de se développer dans le temps et la myélinisation du nerf optique peut se poursuivre jusqu'à 5 ans (Taylor et McCulloch, 1992). Des études antérieures ont trouvé que des latences présentes juste après l'accouchement disparaissent au bout de 6 mois (Uysal et al., 1993). Cela suggère que ce ne sont que des retards temporaires (Whitham et al., 2009).

### 2.5.2. Les neurones miroirs

#### **-Définition**

Les neurones miroirs ont été découverts en 1996 par Rizzolatti chez les singes. *« Leur caractéristique principale est de s'activer aussi bien lorsque le singe effectue une action spécifique ou lorsqu'il observe un autre individu en train d'exécuter la même action. Une de leurs fonctions essentielles est la compréhension de l'action. Il peut paraître bizarre que, pour reconnaître ce que l'autre est en train de faire, on doive activer son propre système moteur. En fait, cela n'est pas tellement surprenant. Car la seule observation visuelle, sans implication du système moteur, ne donne qu'une description des aspects visibles du mouvement, sans informer sur ce que signifie réellement cette action. Cette information ne peut être obtenue que si l'action observée est transcrite dans le système moteur de l'observateur. L'activation du circuit miroir est ainsi essentielle pour donner à l'observateur une compréhension réelle et expérientielle de l'action qu'il voit »*. En neurosciences cognitives, les neurones miroirs joueraient un rôle dans la cognition sociale, notamment dans l'apprentissage par imitation, mais aussi dans les processus affectifs, comme l'empathie.

#### **- Études**

Plusieurs études suggèrent que les enfants de mères sous TSO ont un risque accru de développer des déficits dans les habiletés motrices et de perceptions visuelles. Ces deux aspects sont primordiaux dans le système de neurones miroirs. En effet, Konijnenberg et Melinder (2012) ont trouvé que le groupe d'enfants TSO, âgés de 4 ans, a fait moins de mouvements proactifs oculaires orientés vers un but. Ces mouvements oculaires ont été utilisés pour cartographier le développement cognitif des enfants. Donc, les TSO pris lors de la grossesse semblent être associé à une altération des mouvements oculaires vers un but chez

les enfants de 4 ans, ce qui pourrait affecter négativement leur future adaptation sociale. Aucune différence significative n'a été trouvée sur les tests de perception visuelle ou de compréhension.

### **3. Les relations sociales de ces enfants**

Bien que l'exposition in utero aux TSO soit fréquemment associée à un SSNN, tous les nouveau-nés n'en font pas systématiquement ou n'ont pas obligatoirement un avenir développemental négatif. On peut alors penser qu'il existe d'autres facteurs rentrant en jeu, en dehors de l'exposition prénatale, pouvant influencer sur le développement de l'enfant. Ces facteurs peuvent être postnataux, comme l'environnement qui peut affecter le développement du cerveau de l'enfant (Greenough et al., 1987). Ce facteur environnemental peut même expliquer pourquoi il persiste tant de discordances entre les études cherchant à trouver un lien entre l'exposition prénatale des TSO et le développement cognitivo-comportemental de l'enfant.

#### 3.1. La situation familiale

##### 3.1.1. Un facteur inévitable à prendre en compte

En 1994, Kolar et son équipe lancent une étude sur la situation sociale de 70 patientes sous méthadone pendant leur grossesse. 50 % des mères sont sans emploi, 63 % n'ont pas validées leurs études secondaires, 37 % ont des aides pécuniaires de l'état, 81 % continuent de prendre de l'héroïne plusieurs fois par semaine depuis que leur enfant est né, 34 % ont des troubles émotionnels (dont 24 % de dépressions). 80 % se sont fait arrêter par la police au moins une fois lors de l'enfance de leur enfant. Des abus et maltraitements des enfants ont été reportés ; 16 % ont été frappés par les mains, 46 % par un objet (une ceinture en général), 7 % ont été agressés sexuellement. En tout, 9 % des parents ont été arrêtés pour oubli ou abus physique de leurs enfants. À cause de leurs problèmes financiers, de leurs problèmes psychologiques, de l'isolement social, les parents sont moins capables d'apporter des soins basiques à leurs enfants. Seuls 75 % des mères substituées par la méthadone sont désignées « protecteur principal » de l'enfant une fois l'âge de 3 ans atteint (Fiks et al., 1985). La famille

est l'environnement principal de l'enfant, c'est pourquoi il est indissociable des études comportementales et développementales. L'enfant se construit dans cette sphère.

### **-Relation parents enfants**

La relation proprement dite parent-enfant peut aussi être un facteur intéressant. Les enfants exposés aux TSO en prénatal sont moins sensibles aux interactions sociales et difficiles à réconforter pendant les premières semaines de vie, ce qui peut entraîner un début de relation difficile avec les parents (Dawe et al., 2000).

D'après Roy et al. (2011), le mal être des enfants de 5 ans n'a pas de lien avec leur état de naissance, mais ce sont ceux dont les parents étaient déjà peu compliants aux propositions de soutien lors de la grossesse et déjà en difficulté la naissance (polyaddiction, non stabilisés par les TSO...). Ainsi sur un effectif total de 37 nouveau-nés, 15 bébés étaient en grande difficulté à la maternité, mais 5 ans plus tard, 7 enfants étaient toujours en grande difficulté avec notamment un trouble de développement. Parmi les 8 parents très en difficulté à la maternité, 7 (19 %) ont des enfants de 5 ans qui sont eux-mêmes en très grande difficulté (trouble avéré du développement avec trois troubles du comportement associés). 9 enfants (soit 24 %) de 5 ans présentent des troubles mineurs, comme de l'anxiété, un manque de confiance en soi souvent associé à un surpoids.

Une étude a été réalisée sur la santé bucco-dentaire des enfants de 3 ans exposés lors de la grossesse à la buprénorphine. Les dents des enfants témoins ont été brossées plus souvent par rapport à celles des enfants exposés et les parents du groupe témoin se sont montrés plus investis dans le brossage de dents que les autres. Ces deux données expliquent bien le fait que les enfants exposés à la buprénorphine présentent significativement plus de caries et de plaques dentaires que le groupe témoin (Kivistö et al., 2014). Ces résultats soulignent bien l'importance d'entreprendre un suivi dentaire spécifique (dépistages, soins préventifs) chez les enfants de mères toxicomanes, car il existe clairement une négligence des parents vis-à-vis de l'hygiène dentaire de leur progéniture.

#### 3.1.2. La psychologie de la mère

Différents profils psychologiques peuvent exister chez les toxicomanes. Certaines femmes sous TSO peuvent ne pas se sentir à la hauteur de leur rôle de mère, et s'en vouloir d'infliger ces médicaments in utero ainsi que le possible effet de manque, qu'elles connaissent

bien, à leur futur enfant. La relation peut alors vite devenir difficile et négative entre la mère et l'enfant. Le pire cas possible reste que la future mère vive sa grossesse dans l'indifférence totale, ce qui laisse présager une relation inexistante. Pour certaines, la grossesse devient une raison de modifier leur consommation. L'arrivée d'un enfant peut motiver les femmes à diminuer, voire arrêter leur addiction. Voici un tableau établi par Roy et son équipe (2011) sur le sujet :

Population (n=37)	Fin de la grossesse	Après 5 ans
Sevrée	3 % (1)	19 % (7)
Héroïne	14 % (5)	19 %
Substitution	70 % (26)	57 % (21)
Polyaddictions	62 % (23)	6 % (2)
Score TMSP > 7	24 % (10)	11 % (3)

Tableau 14- Devenir de la toxicomanie maternelle 5 ans après l'accouchement.

C'est sur la polyconsommation que les mères se concentrent, elles réduisent leur consommation de produits après leur grossesse. 6 femmes ont réussi à se sevrer de toute substance illicite, dont 5 après avoir suivi un traitement de substitution. La substitution est un atout majeur dans la stabilité de la vie familiale et permet de canaliser la future mère. Sans un traitement stable, le mode de vie d'une toxicomane est régi par la recherche de drogue, ce qui provoque des angoisses, une agitation et de la confusion. Tout cela touche directement l'enfant qui peut manquer d'affection et de besoins primordiaux. On a vite à l'esprit un risque de maltraitance, qui implique des mesures de séparation des mères et des enfants. Sarfi et son équipe (2013) ont souligné que le bien-être psychologique de la mère est important pour le développement de l'enfant en bas âge. Les mères sous TSO et en détresse psychologique, dépressives ou anxieuses, prédisent significativement le comportement de l'enfant ( $p < 0,01$ ) et sa qualité de vie ( $p < 0,01$ ). Cependant les mères sous TSO et sans troubles psychologiques, mis à part le stress, ne prédisent pas de retentissement sur le développement des enfants. Ce résultat souligne la nécessité de suivre l'inadaptation de ces femmes sous TSO.

Le rôle de l'équipe médicale est essentiel pour initialiser ou renforcer le lien maternel. Il a été montré que l'amélioration des modalités de prise en charge de ces femmes et de leurs enfants s'accompagne d'une augmentation très nette d'enfants encadrés par leur mère à la sortie de maternité et/ou de néonatalogie (Lejeune, 1997 ; 2000). L'objectif est d'offrir un traitement de substitution stable et un encadrement spécialisé à l'écoute de ces femmes qui n'ont pas de repères.

### 3.1.3. La protection infantile

#### - Les différents acteurs

##### \*La Protection maternelle et infantile (PMI)

C'est le conseil général qui gère la PMI dont l'objectif est de réduire la morbidité et la mortalité maternelle et infantile. Les centres de PMI permettent de suivre le bon développement de l'enfant via des consultations médicales pour organiser des dépistages de handicaps, des bilans de santé et suivre le calendrier vaccinal. Les équipes de PMI sont composées : de médecins, de sages-femmes, de puéricultrices, d'infirmières, de psychologues, d'assistant(e)s sociales, de psychomotriciens, d'ergothérapeutes, de conseillères en économie sociale et familiale,... La mère peut être mise en liaison avec un centre de PMI, mais pourra s'y rendre toujours de manière volontaire. Cette protection reste de loin la moins contraignante.

##### \*L'Aide sociale à l'enfance (ASE)

Le but de l'ASE est d'assurer la protection de l'enfant en soutenant les familles à domicile via différents types d'aides. Des aides sociales peuvent être mises en place comme l'action éducative à domicile (AED), la technicienne de l'intervention sociale et familiale (TISF), la mesure d'action éducative en milieu ouvert (AEMO) et les aides financières. Cependant l'ASE peut aussi accueillir et prendre en charge les enfants confiés par les juges ou les parents eux-mêmes. L'ASE remplit donc plusieurs missions :

- Le recueil et le traitement des informations préoccupantes grâce aux cellules de recueil.
- Le suivi des enfants confiés à l'ASE : mesures d'accompagnement à domicile et de placements.
- Le suivi des familles d'accueil.

##### \*Les notes d'informations préoccupantes (IP)

Ces notes peuvent émaner de n'importe qui, d'origine professionnelle ou familiale. Ainsi, dans de rares cas maintenant chez les mères sous TSO, la maternité peut émettre une IP. Suite à cette sonnette d'alarme, des travailleurs sociaux vont rencontrer la famille. L'évaluation de la situation est une analyse multi professionnelle des éléments recueillis et aboutissant à différentes possibilités :

- Une clôture sans suite qui sera archivée



- Une simple intervention du service social ou de la PMI avec l'accord du représentant légal
- Des mesures administratives de protection ou si tout a été fait à titre administratif la note d'information préoccupante devient un signalement et est envoyé au Parquet. Si le ministère décide de se saisir du signalement, il y aura une convocation devant le Juge des Enfants qui proposera une mesure judiciaire, sans l'accord de la famille.

Le signalement se définit comme un « écrit objectif comprenant une évaluation de la situation d'un mineur présumé en risque de danger ou en danger nécessitant une mesure de protection administrative ou judiciaire » (Ministère de la Justice, 2003).

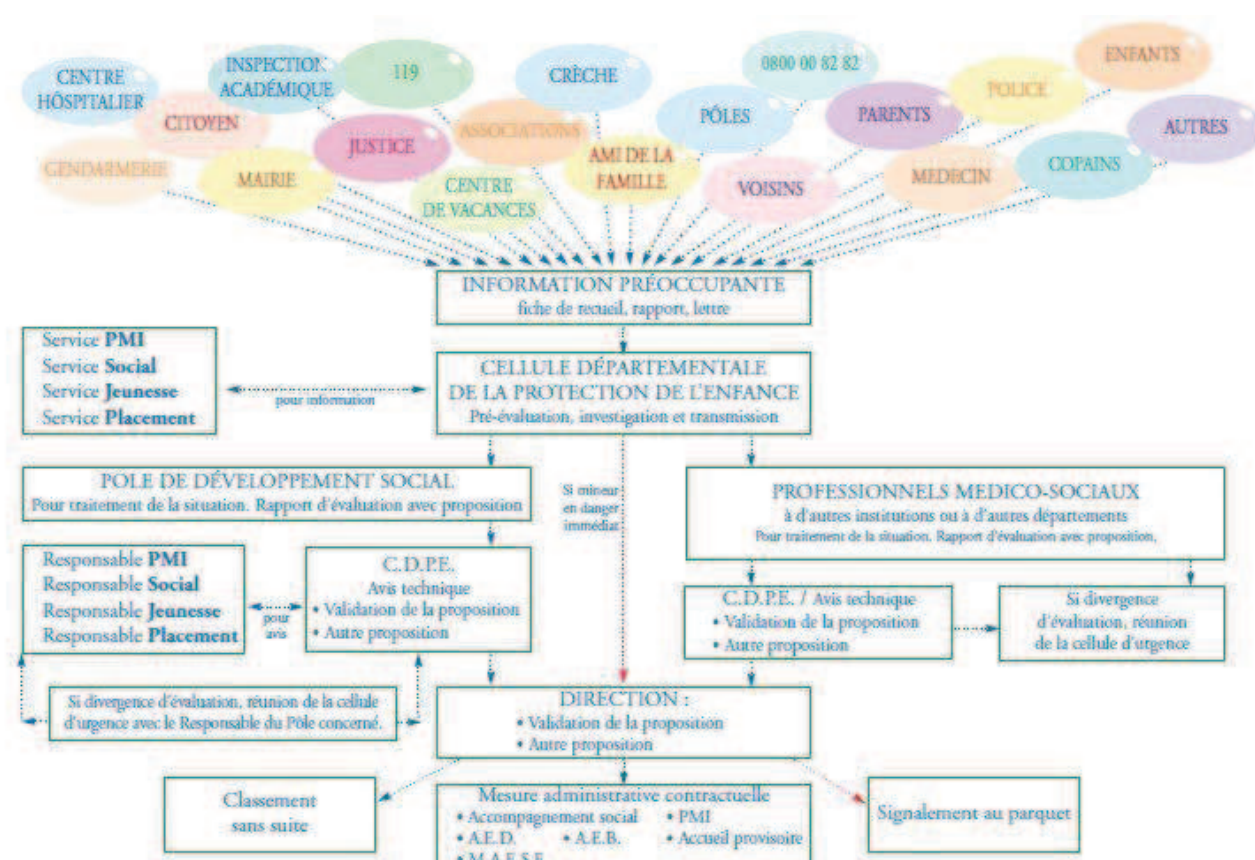


Figure 11 - Organisation de la protection de l'enfance

(Sources : [http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/protection\\_enfance/site/html/images/figure4.jpg](http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/protection_enfance/site/html/images/figure4.jpg))



### - Les mesures mises en œuvres

- Décisions administratives prises par l'ASE et avec accord du représentant légal :

Aides à domicile ou milieu ouvert	Accueil de l'enfant
-Mise en place d'aides financières	-Accueil provisoire à l'ASE
-Action éducative administrative (AEA)	-Accueil provisoire préventif
-Aide d'une technicienne d'intervention sociale et familiale (TISF)	-Mise en demi-pension

Sur toutes les informations confondues qui parviennent à l'ASE, 55 % feront l'objet d'une suite, dont 44 % seront des signalements (Observatoire National de l'action sociale décentralisée (ODAS), 1999).

- Décisions judiciaires sans accord du représentant légal :

Aides à domicile ou milieu ouvert	Accueil de l'enfant
-Action éducative en milieu ouvert (AEMO)	-Placement de l'enfant par le juge des enfants (à un parent, à un tiers, à l'ASE...)
-Aide à la gestion du budget familial (AGBF)	-Mise sous tutelle à l'ASE
	-Délégation de l'autorité parentale

(Sources : Comité éditorial pédagogique UVMaF, 2012)

Grâce aux TSO, le taux de placement devient de plus en plus faible. La relation mère-enfant est satisfaisante dès la naissance et ces enfants resteront plus souvent avec leur mère. Une étude réalisée à Montpellier, a suivi 37 enfants nés dans le cadre d'une cellule parentalité à usage de drogues (CPUD) et à 5 ans, 13 % des enfants ont été placés. 20 % des mères sont sevrés et 57 % sont substitués (Roy et al, 2011).

## 3.2. Les stimulations extérieures

L'attitude des adultes élevant l'enfant, que ce soit dans le milieu familial ou scolaire, peut avoir des répercussions sur son développement cognitif.

### 3.2.1 A l'origine d'un retard mental

Bernstein et Hans (1994) ont étudié les effets de la communication maternelle sur le développement cognitif de l'enfant sur une cohorte de 28 enfants exposés in utero à la

méthadone et 43 témoins non exposés. Les résultats montrent que pour le groupe exposé à la méthadone, la communication maternelle à 4 et 12 mois influence le score de Bayley (index de développement mental) à 24 mois. Pour les enfants non exposés, il n'y a aucun effet. Cette étude suggère que l'exposition à la méthadone en combinaison avec une parentalité non optimale affecte négativement le développement des enfants.

### 3.2.1 Le milieu scolaire

Les enfants présentent en général un grand intérêt et une appétence pour les apprentissages. Il y a moins d'absentéisme scolaire chez les enfants qui ont été exposés que ceux non exposés (20 % contre 27 %) (Roy et al. 2011). Les parents sont en général en bon terme avec l'école.

#### **Les classes passerelles**

Les classes passerelles s'adressent aux enfants de 2 à 3 ans. Elles ont pour but de faciliter la scolarisation des enfants et leur intégration à l'école. Une classe passerelle regroupe un instituteur et un professionnel de la petite enfance ce qui renforce la disponibilité et les compétences auprès des enfants. La rentrée en maternelle, peut provoquer chez l'enfant un choc affectif et/ou culturel qu'une préparation peut facilement éviter. La fréquentation une ou deux fois par semaine avec la vie en collectivité, favorise ce passage en douceur du "moi individuel" à la socialisation de l'école. Les parents sont intégrés à l'école sans enjeu scolaire ce qui permet de créer plus rapidement un climat de confiance entre les familles et l'institution scolaire. Les familles en grande difficulté sont celles qui utilisent le moins les services d'accueil de la petite enfance pour des raisons administratives, financières ou sociales... (Rapport conjoint IGEN-IGAS, 2000). 42 % des enfants exposés aux TSO ont été scolarisés très tôt, dans des classes passerelles contre 23 % des enfants de la population témoin. Cependant, ce pourcentage supérieur à celui du groupe témoin (enfants de ZEP) est similaire à celui du sous-groupe de familles moins défavorisées scolarisé en centre-ville (38,3 %) (Roy et al. 2011).

## CONCLUSION

Les toxicomanes appartiennent à une population en rupture avec les normes. Les futures mères sont d'emblée assimilées à de « mauvaises mères » en raison de leur dépendance. Le suivi d'un traitement de substitution et le soutien multiscalair améliorent la qualité de vie, les liens sociaux, permettent de garder un logement, un emploi. Cette prise en charge favorise l'accueil d'un enfant dans un milieu plus stable. Les maternités et unités de néonatalogie ont participé à des études et ont organisé des services dans le but d'offrir une meilleure préparation à la naissance et à la parentalité, tout en s'adaptant à ce type de patiente et en portant un nouveau regard sur ces femmes. Les TSO sont une révolution car ils permettent une réduction de risques néonataux en favorisant l'accès aux soins et la mise en place de suivis. Le principal problème est que même sous substitution, un nouveau-né d'âge gestationnel correct, mais qui a été exposé à d'autres substances additionnelles va présenter un poids, une taille, un périmètre crânien plus faible que la normale, voire un RCIU. Les consommations associées des mères restent un fléau pour les chercheurs qui ne savent pas à quelle substance est attribué quel effet. Plusieurs recherches s'accordent quand même pour conclure que la buprénorphine offre de meilleurs résultats que la méthadone concernant ces mesures du nouveau-né.

Les nouveau-nés exposés aux TSO ne sont pas à l'abri de développer un SS. Ils vont donc être étroitement surveillés plusieurs fois par jour et évalués à l'aide du score de Finnegan ou de Lipsitz. Ces échelles permettent de noter la gravité et l'évolution du syndrome. Un syndrome de sevrage, s'il est sévère et non traité peut être fatal. Les recherches actuelles portent sur le diagnostic précoce du SSNN en dosant les TSO dans le méconium. Cette méthode permettrait une prise en charge rapide et personnalisée du SSNN. La gravité du SSNN a été associée à un indice fort de toxicomanie maternelle mettant en jeu des polyconsommations. Plus les premiers symptômes sont tardifs, et plus le score de Lipsitz est important, c'est pourquoi la méthadone est jugée plus à risque que la buprénorphine, car les symptômes sont retardés. Pour certains, la buprénorphine doit être la référence, car les doses de sulfate de morphine et le temps d'hospitalisation sont inférieurs par rapport à la méthadone.

Les nouveau-nés pré-exposés ne sont donc pas mis directement sous morphine, ils vont au préalable recevoir des soins de développement et être pris en charge par des unités spécialisées dites « kangourou » qui vont entre autres favoriser le contact peau à peau. Cette

méthode améliore les soins parentaux et l'attachement tout en réduisant le risque d'abandon. L'allaitement favorise et stimule aussi cet attachement maternel, c'est pourquoi il est vivement recommandé. Le lait maternel reste l'aliment le mieux adapté pour la croissance et l'immunité du bébé. De plus, les TSO passent en infime quantité dans le lait donc ils ne sont pas contre indiqués en cas d'allaitement sauf en cas de portage du VIH.

La plupart du temps, les études ne s'accordent pas sur le développement somatique des enfants à 5 ans exposés aux TSO durant leur vie fœtale. Sur le plan physique, toutes les études concluent que ces enfants à 5 ans sont, en général, en bonne santé. Pour la majorité, les valeurs se normalisent avec l'âge même si elles sont dans la normale inférieure. Pour certains un surpoids est observé. Les enfants de 5-6 ans qui ont été exposés aux TSO présentent plus d'hyperactivité et de troubles de déficits attentionnels que les enfants non exposés. Cependant, la recrudescence de TDAH observée peut-être causée par une multitude de facteurs de risques, notamment l'environnement et l'héritage génétique car beaucoup de mères toxicomanes sont TDAH.

Les enfants de 5 ans pré-exposés développent plus d'anxiété que la normale, or on sait que la méthadone sur le long terme affecte les taux de cortisol et l'axe HHS, contrairement à la buprénorphine. Le cortisol a aussi son importance dans les fonctions exécutives, mais son rôle nécessite d'être davantage démontré. Grâce à des tests neuropsychologiques et comportementaux (MSCA, WPPSI-R, Bayley) effectués chez des enfants de 4-6 ans exposés aux TSO durant leur vie foetale, on a pu s'apercevoir que les fonctions exécutives, directement liées à la cognition, sont altérées. Ainsi, la mémoire de travail, la motricité visuo-spatiale, la capacité de perception et même le langage sont moins bien acquis ou bien ont des résultats restant dans la moyenne inférieure comparé aux groupes d'enfants témoins. Il est cependant crucial de souligner que bien souvent, les mères ont un niveau scolaire faible, ce qui fait penser que les TSO augmentent la vulnérabilité des enfants évoluant dans un environnement hostile avec peu de stimulations.

Des études sur les rats ont révélé que la méthadone influe sur les taux de neurotransmetteurs fœtaux, or ils ont un rôle primordial lors du développement neuronal du fœtus. Les perturbations des taux de neurotransmetteurs par les TSO peuvent altérer le développement cognitif dont les fonctions exécutives. La sérotonine est augmentée dans le cortex et l'hippocampe ce qui peut provoquer des troubles d'adaptations comportementales. Les taux d'acétylcholine et de noradrénaline sont aussi altérés, pouvant entraîner des troubles de mémoire du travail, d'apprentissage et d'attention. La buprénorphine altérerait même la myélinisation.

Les TSO sont efficaces, cependant leurs effets sur la fonction cognitive sont encore peu connus et difficiles à évaluer car les chercheurs n'utilisent pas tous les mêmes tests référentiels et étudient des cohortes d'âges différents. Quel que soit le sujet d'étude, il est toujours primordial de prendre en compte le facteur environnemental, et donc familial, qui est indissociable de l'enfant et qui de ce fait a, une place très importante dans le développement cognitif. Les parents peu compliants aux soins proposés pour leur nouveau-né vont avoir un enfant qui à 5 ans aura plus de difficultés indépendamment de son état de santé à la naissance.

La toxicomanie est jugée comme entravant le rôle de mère, mais ces femmes restent-elles quand même des mères « acceptables » ? Pour certaines, la grossesse est une prise de conscience qui leur permet d'adapter leur consommation pour pouvoir s'occuper de leurs enfants. Avec un traitement de substitution stabilisé et un suivi à plusieurs niveaux, le taux de placement est de plus en plus faible. Dans le cas échéant, plusieurs mesures de protection de l'enfance existent, et interviennent toutes à des degrés d'urgence et de dangers différents. En général, les complications néonatales et les séparations mères-enfants semblent avant tout liées à des facteurs sociodémographiques, plus qu'à l'abus de substances psychoactives.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Critères d'abus et de dépendance d'après le DSM-IV

### Critères d'abus du DSM-IV

L'abus est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

Remarque : Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

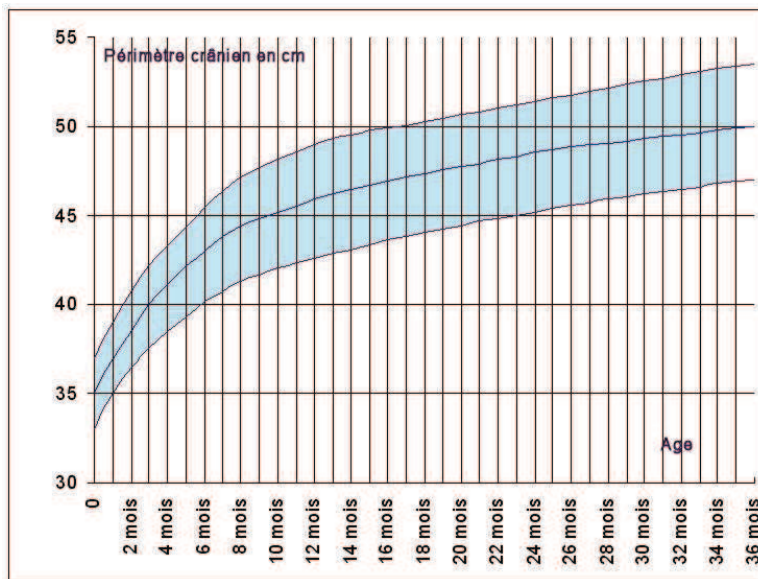
### Critères de dépendance du DSM-IV

La dépendance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

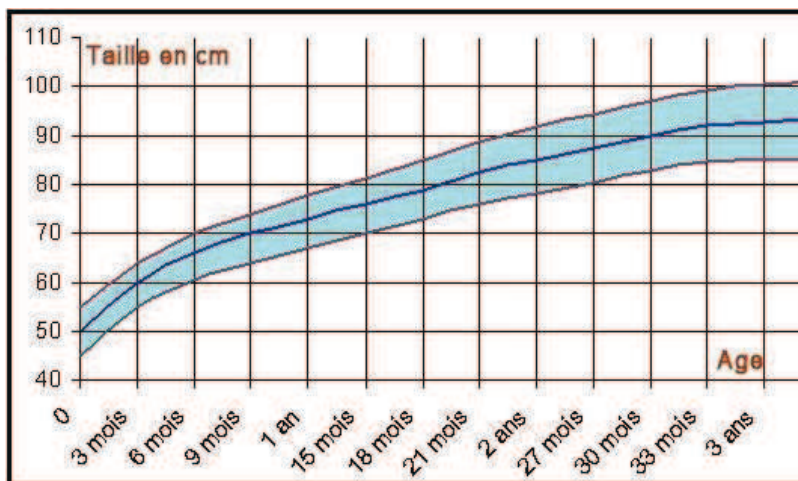
1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

(Source : HAS / *Service des bonnes pratiques professionnelles*/octobre 2013)

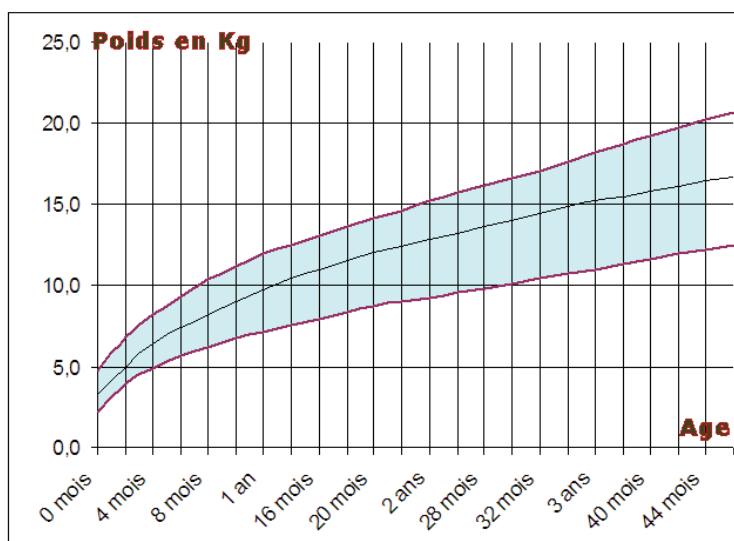
## ANNEXE 2 : Normales staturopondérales des nouveaux-nés



La moyenne du périmètre crânien à la naissance est comprise entre 32 et 38 cm



Le nouveau-né mesure en moyenne 50 cm et pèse 3,6 kg.



ANNEXE 3 : Score de Finnegan

	Signes et symptômes	Scores maximums
SYSTEME NERVEUX CENTRAL	Cri aigu excessif	2
	Cri aigu continu	3
	Sommeil calme < 1 H biberon	3
	Sommeil calme < 2 H biberon	2
	Sommeil calme < 3 H biberon	1
	Réflexe Moro exagéré	2
	Réflexe Moro hyperactif	3
	Trémulations faibles provoquées	1
	Trémulations sévères provoquées	2
	Trémulations faibles non provoquées	3
	Trémulations sévères non provoquées	4
	Tonus musculaire augmenté	2
	Mouvements myocloniques	3
	Convulsions généralisées	5
TROUBLE SYSTEME AUTONOME	Sueurs	1
	T° < 38°	1
	T° > 38°	2
	Marbrures	1
	Congestion nasale	1
	Éternuements	1
	Battement des ailes du nez	2
	Rythme respiratoire > 60/ min	1
	Rythme respiratoire > 60/ min + tirage	2
TROUBLE DIGESTIF	Succion excessive	1
	S'alimente mal	2
	Régurgitations	2
	Vomissements en jet	3
	Selles molles	2
	Selles liquides	3

(Source : Finnegan LP, Emich JP, Connangton JF (1973). Abstinence score in the treatment of the infants of drug dependent mothers. *Pediatr Res*, 7 : 319-326)



ANNEXE 4 : Score de Lipsitz

Signes	Score			
	0	1	2	3
Trémulations : Activité musculaire des membres	Moyenne	Légèrement ↗ par stimulations ou jeûne	↗modérée ou forte au repos calmée par alimentation ou berçage	↗forte ou continue →mouvts de type convulsif
Irritabilité, cris excessifs	0	↗légère	Immodérée ou forte par stimulations ou jeûne	↗forte même au repos
Réflexes	Normaux	↗	Très ↗	
Tonus musculaire	Normal	↗	Rigidité	
Selles	Normales	Liquides, en jet mais de fréquence normale	Liquides, en jet et >_8 par jour	
Lésions cutanées	0	Rougeurs genoux coudes	Erosions	
FR/mm	< 55	55-75	> 75	
Eternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
Fièvre	Non	oui		

(Source : Clin Pediatr 1975 ; 14 : 592-4. Recommandé par AAP : Pediatrics 1998, 101 : 1079-88)

## ANNEXE 5 : Critères diagnostiques du TDAH

### **Critères diagnostiques du Trouble : Déficit de l'Attention/Hyperactivité (DSM-IV 1994)**

\*DSM-IV : [http://www.tdah-ressources.org/-/Qu\\_est-ce\\_que\\_le\\_TDA/Classifications\\_inte](http://www.tdah-ressources.org/-/Qu_est-ce_que_le_TDA/Classifications_inte)

A) Présence de (1) ou de (2) :

(1) Six des symptômes suivants d'inattention (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

- a) Souvent ne parvient pas à prêter attention aux détails ou fait des fautes d'étourderie dans les devoirs scolaires, le travail ou d'autres activités ;
- b) A souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux ;
- c) Semble souvent ne pas écouter quand on lui parle personnellement ;
- d) Souvent, ne se conforme pas aux consignes et ne parvient pas à mener à terme ses devoirs scolaires, ses tâches domestiques ou ses obligations professionnelles (cela n'est pas dû à un comportement d'opposition ni à une incapacité à comprendre les consignes) ;
- e) A souvent du mal à organiser ses travaux ou ses activités ;
- f) Souvent évite, a en aversion, ou fait à contrecœur les tâches qui nécessitent un effort mental soutenu (comme le travail scolaire ou les devoirs à la maison) ;
- g) Perd souvent les objets nécessaires à son travail ou à ses activités (jouets, cahiers, crayons, livres, outils) ;
- h) Souvent se laisse facilement distraire par des stimuli externes ;
- i) A des oublis fréquents dans la vie quotidienne.

(2) Six des symptômes suivants d'hyperactivité/impulsivité (ou plus) ont persisté pendant au moins 6 mois, à un degré qui est inadapté et ne correspond pas au niveau de développement de l'enfant :

Hyperactivité

- a) Remue souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège ;
- b) Se lève souvent en classe ou dans d'autres situations où il est supposé rester assis ;
- c) Souvent, court ou grimpe partout, dans les situations où cela est inapproprié (chez les adolescents ou les adultes, ce symptôme peut se limiter à un sentiment subjectif d'impatience motrice) ;
- d) A souvent du mal à se tenir tranquille dans les jeux ou les activités de loisir ;
- e) Est souvent "sur la brèche" ou agit souvent comme s'il était "monté sur ressorts" ;
- f) Parle souvent trop; Impulsivité
- g) Laisse souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée ;
- h) A souvent du mal à attendre son tour ;
- i) Interrompt souvent les autres ou impose sa présence (par exemple fait irruption dans les conversations ou dans les jeux).

B) Certains des symptômes d'hyperactivité/impulsivité ou d'inattention ayant provoqué une gêne fonctionnelle étaient présents avant l'âge de 7 ans.

C) Présence d'un certain degré de gêne fonctionnelle liée aux symptômes dans deux ou plus de deux types d'environnement différents (par exemple école, travail, maison).

D) On doit mettre clairement en évidence une altération cliniquement significative du fonctionnement social, scolaire ou professionnel.

E) Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours du trouble envahissant du développement, d'une schizophrénie, ou d'un autre trouble psychotique, et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif ou trouble de la personnalité).

*Sous-types cliniques :*

Déficit de type mixte ou combiné : les critères A1 et A2 sont satisfaits pour les 6 derniers mois.

Déficit de type inattention prédominante : le critère A1 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A2.

Déficit de type hyperactivité/impulsivité prédominante : le critère A2 est satisfait pour les 6 derniers mois mais pas le critère A1.

Le **DSM-5** reprend les deux listes séparées de symptômes du DSM-IV, correspondant au déficit d'attention et à l'hyperactivité-impulsivité.

Le **DSM-5** a conservé pour l'enfant et l'adolescent les seuils de 6 symptômes exigés dans chacune des deux listes, seuils établis dans le DSM-IV d'après les patients des études de terrains chez des patients principalement âgés de 4 à 16 ans.

Le **DSM-5** abaisse à 5 symptômes le seuil diagnostique chez l'adolescent après 17 ans et chez l'adulte.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abel EL. (1984). Opiates and sex. *J. Psychoactive Drugs* 16: 205-16

Abrahams R.R., Kelly S.A., Payne S., Thiessen P.N, Mackintosh J. et Janssen P.A. Rooming-in compared with standard care for newborns of mothers using methadone or heroin. *Le médecin de famille canadien*, vol. 53, 2007, 1722–1730

Adalf E, Begin P, Sawka E. Enquête sur les toxicomanies au Canada (ETC) : Une enquête nationale sur la consommation d'alcool et d'autres drogues par les Canadiens ; 2005

Agence de la santé publique du Canada (2009). <http://www.phac-aspc.gc.ca/rhs-ssg/survey-enquete/mes-eem-1-fra.php>, consulté le 10/09/14

Agthe AG, et coll. Clonidine as an adjunct therapy to opioids for neonatal abstinence syndrome: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, vol. 123, n° 5, 2009, e849–856

Algarin C, Peirano P, Garrido M, Pizarro F, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy: long-lasting effects on auditory and visual system functioning. *Pediatr. Res.* 2003;53: 217–223

Altink M.E., Slaats-Willemse D.I., *et al.* Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18 (8): 465-75

American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Guidelines for Perinatal Care* 2007, 6e éd., Atlanta (GA)

ACOG n°524. Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy, *Obstet Gynecol* 2012, 119, 5, 1070–76

Anderson J.C.C, Williams S., Mc Gee R., Silva P.A. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44: 69-76

Anderson SL. Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience and Behavioral Reviews* 2003, 27, 3-18

Andres RL, Day M-C. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000; 5: 231-41

ANSM, CEIP-A. Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte rendu de la séance n° 6 du 20 mars 2014, 24 p.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf)

ANSM, Compte rendu de la séance n° 4 du 19 septembre 2013 de la Commission des stupéfiants et des psychotropes.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf)

Arlettaz R, Kashiwagi M, Das-Kundu S, Fauchere JC, Lang A, Bucher HU. Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II): neonatal outcome and social resources. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 145-50

Arnsten AFT. Genetics of childhood disorders: XVIII. ADHD, Part 2: Norepinephrine has a critical modulatory influence on prefrontal cortical function. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39(9), 1201-1203

- Aubert J.P, Lejeune C. Grossesse et consommation de drogues : comment contrôler les risques ? *La Revue du Praticien Médecine Générale* 2000, 14 ;485 ; 121-123
- Auriacombe M, Loustaneau A (2001). Traitement médical de la femme enceinte héroïnomanie – Données de la littérature. In Conseil de l'Europe, *Grossesse et Toxicomanies, état des lieux en l'an 2000*, 45-83
- Bakstad B, Sarfi M, Welle-Strand G., et Ravndal E (2009). Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. *Eur Addict Res*, 15, 128-134
- Bauer CR. Périnatal effects of prenatal drug exposure. Neonatal aspects. *Clin Périnatal* 1999; 26: 87-106
- Bayley N. Manuel for the Bayley Scales of Infant Development 1969. New York: *Psychological Corporation*
- Benningfield MM, et coll. Co-occurring psychiatric symptoms are associated with increased psychological, social, and medical impairment in opioid dependent pregnant women. *Am J Addict* 2010, vol. 19, n° 5, 416–21
- Benos OP. Grossesse, héroïne et substitution. *La lettre du Gynécologue* N° 241 - Avril 1999
- Benowitz NL, Dempsey DA. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine Tob Res* 2004 ; 6 : S189-202
- Bernstein VJ, Hans SL (1994). Predicting the developmental outcome of two-year-old children born exposed to methadone: Impact of social-environmental risk factors. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 23, 349-59
- Bhutta A, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM et Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-age children who were born preterm. *JAMA* 2002, 288(6), 728-737
- Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc-Murphy EA, Faraone SV, Chaloff J et al (1993). A 3-year follow-up of children with and without behavioral inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32: 814-821
- Blair C., Granger D. et Razza R. P. Cortisol reactivity is positively related to executive function in preschool children attending head start. *Child Development* 2005, 76 (3), 554-567
- Bouchez J, Carlus C. Lorsque l'enfant paraît, in Touzeau D., Jacquot C., *Les traitements de substitution pour les usagers de drogues*, Paris, Arnette, 1997, 133-147
- Bourquin et al., Méthadone à haut dosages et risque de torsade de pointe, FLYER 8, Juin 2002
- Boutet C, Vercueil L, Schelstraete C, Buffin A, Legros JJ. Oxytocin and maternal stress during the post-partum period. *Annales d'Endocrinologie Volume 67, Issue 3, June 2006*, Pages 214–223
- Brems C, et Namyniuk L. The relationship of childhood abuse history and substance use in an Alaska sample. *Substance Use and Misuse*, vol. 37, 2002, p. 473–494
- Brisacier AC et Collin C. Analyse des données de remboursement concernant l'échantillon généraliste des bénéficiaires en 2011. OFDT et ANSM. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxabtb.pdf>, consulté le 15/10/14

- Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P (2014). Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 1;180(7):673-86
- Brown HI, Britton Ka, Mahaffey D, et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 459-63
- Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Javier E et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007, 92(7), 2439-45
- Bullingham RES, McQuay HJ, Moore A. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1980, 28:667-72
- Cadet-Taïrou A. et Dambélé S. Héroïne et autres opiacés. *Drogues et addictions, données essentielles.* Saint-Denis, OFDT 2013, 242-250
- Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 579 el-8
- Caravale B., Tozzi C., Albino G., and Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of age. *Archives in Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2005, 90, 474-479
- Carol H. Leonard, Robert E. Piecuch et Bruce A. Cooper. Use of the Bayley Infant Neurodevelopmental Screener With Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr. Psychol.* 200, 26 (1): 33-40
- Castel R., Coppel A. In *Individus sous influence*. Ed. Esprit, 1991, 237-256.
- Cesbron A. Intérêt de l'analyse du méconium pour évaluer l'exposition aux toxiques in utero chez le nouveau-né. Application à l'étude de l'exposition aux traitements substitutifs aux opiacés au CHU de Caen. Th D Pharm Caen, 2013 ;85-115
- Centre canadien de lutte contre les toxicomanies (CCLT). Toxicomanie au Canada : Voies menant aux troubles liés aux substances dans l'enfance et l'adolescence (Rapport) - CCSA-Child-Adolescent-Substance-Use-Disorders-Report-2014-fr.pdf
- Chefer VI, Czyzyk T, Bolan EA, Moron J, Pintar JE, Shippenberg TS. Endogenous kappa-opioid receptor systems regulate mesoaccumbal dopamine dynamics and vulnerability to cocaine. *J Neurosci.* 2005 ;25:5029-37
- Chefer VI, Shippenberg TS. Augmentation of morphine-induced sensitization but reduction in morphine tolerance and reward in delta-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacol.* 2009; 34:887-98
- Cherkes-Julkowski M. Learning disability, attention-deficit disorder, and language impairment as outcomes of prematurity: a longitudinal descriptive study. *J Learn Disabil.* 1998; 31(3):294-306
- Cleary BJ, Donnelly JM, Stawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, et al. Methadone and perinatal outcomes : a retrospective cohort study ? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 139 el-9
- Cofrancesco J., Shah N., Ghanem K.G., Dobs A.S., Klein R.S., Mayer K., et al. The effects of illicit drug use and HIV infection on sex hormone levels in women. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 22: 244-51
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français. *Gynécologie Obstétrique, Abrégés. Connaissances et pratique*, 2007



Comité éditorial pédagogique UVMaF (Université visuelle Maïeutique Francophone) [http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/protection\\_enfance/site/html/3.html](http://campus.cerimes.fr/maieutique/UE-sante-societe-humanite/protection_enfance/site/html/3.html), consulté le 26 janvier 2015

Conférence de consensus. ANAES et FFA. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution 23-24 juin 2004, Lyon

CRAT-Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)

C.R.F.N (Centre de réadaptation Fonctionnelle Neurologique). Hospital Erasme Bruxelles; Degiorgio C, Fery P, Polus B, Watelet A, Cornilly G, Mahiant JP. Comprendre les fonctions exécutives. <http://www.crfna.be>, consulté le 8 janvier 2015

C.R.F.N (Centre de réadaptation Fonctionnelle Neurologique). Degiorgio C., Van den Berge D., Watelet A. Comprendre la mémoire de travail à court terme. Hospital Erasme Bruxelles <http://www.crfna.be>, consulté le 9 janvier 2015

CSAT-Center for Substance Abuse Treatment. *Medication-Assisted Treatment For Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs* (protocole d'amélioration du traitement n° 43), Rockville (MD), Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2005

Curran S, Purcell S, Craig I, Asherson P et Sham P. The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005, 134B(1), 42-47

Dawe S, Harnett PH, Straiger P et Dadds MR. Parent training skills and methadone maintenance: Clinical opportunities and challenges. *Drug and Alcohol Dependence* 2000, 60, 1-11

Debelak K, Morrone WR, O'Grady KE, Jones HE. Buprenorphine + Naloxone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy—Initial Patient Care and Outcome Data. *Am J Addict* 2013; 22:252–254

Debruyne D, Quentin T, Poisnel G, Lelong-Boulouard V, Barré L, Coquerel A. Acute and chronic administration of clorazepate modifies the cell surface regulation of A opioid receptors induced by buprenorphine in specific regions of the rat brain. *Brain Research* 2005; 1052, 222 – 231

Deglon, J.M. et Imer, R. (2004): Methadone patients' sexual dysfunctions: Clinical and treatment issues. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 6: 17-26.

Devine DP, Wise RA. Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. *J Neurosci.* 1994;14:1978–84

De Cubas MM et Field T (1993). Children of methadone-dependant women: Developmental outcomes. *American Journal of Orthopsychiatry*, 63(2), 266-76

De Montis GM, Devoto P, Angioi RM, Curelli V et Tagliamonte A (1983). In utero exposure to methadone produces a stable decrease of the cortex 5-HT transport system in rats. *Eur J Pharmacol*, 90, 57-63

De Zegher F, Van Den Berghe G, Devlieger H, Eggermont E et Veldhuis J. Dopamine inhibits neonatal growth hormone and prolactin hypersecretion. *Pediatr Res* 1993, 34(5), 642-645

Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, De Luca MA, Spina L, Cadoni C, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacol.* 2004;47 (Suppl 1):227–41

Dictionnaire Vidal. 90è ed. Paris: Ed. du Vidal, 2014, 1531et p 2342

- Dixon JC, Speidel BD, Dixon JJ. Neonatal flumazenil therapy reverses maternal diazepam. *Acta Paediatr* 1998 ; 87 : 225-6
- Dobbing J. Vulnerable periods in the developing brain. In A. N. Davison and J. Dobbing (Eds.), *Applied Neurochemistry* 1968; 287-316. Oxford, UK : Blackwell
- Doberczak TM, Kandall SR et Wilets I. Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. *Journal of Pediatrics* 1991, vol. 118, 933-937
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft : meta-analysis of cohort and case-control studies. *Br Med J* 1998; 317 : 839-43
- Döner G. Hormone-dependant brain development. *Psychoneuroendocrinology* 1983, 8(2), 205-212
- Draper ES, Rankin J, Tonks AM, et al. Recreational drug use: a major risk for gastroschisis ? *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 485-91
- D'Elia M, Patenaude J., Hamelin C., Garrel D. R. et Bernier J. No detrimental effect from chronic exposure to buprenorphine on corticosteroid-binding globulin and corticosteroid sensitive immune parameters. *Clinical Immunology* 2003, 109, 179-187
- Eidelman AI, Nevet A, Rudensky B, Rabinowitz R, Hammerman C, Raveh D et al. The effect of meconium staining of amniotic fluid on the growth of Escherichia coli and group B streptococcus. *J Perinatol* 2002; 22(6): 467-71
- Elefant E, Bavoux F, Vauzelle-Gardier C et al. Psychotropes et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ; 29 (suppl n°1) : 43-51
- Emory E.K., Israelian M.K. Prenatal cognitive development. In S. Soraci and W. J. Mellvane (Eds), *Perspectives on fundamental processes in intellectual functioning* 1998 (p67-90). London : JAI Press
- Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updates meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2011; 33: 46-8
- Evans J., Heron J., Francomb H., Oke S. et Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *British Medical Journal*, vol. 323, 2001, 257-260
- Fajemirkun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 170-5
- Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention deficit/ hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-23
- Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK. The effect of maternally administered methadone, buprenorphine and miltrexone on offspring: review of human and animal data. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 125-50
- Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal-Posener E, Tomer A, Lieberan D et al. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation : A 3-year follow-up. *Journal of Child Neurology* 1999, 14(11), 724-727
- Feldman R, Weller A et al. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci* 2007, 18 (11), 965-970



- Ferrant O, Papin F, Clin B, Lacroix C, Sausseureau E, Remoué JE, et al (2011). Fatal poisoning due to snorting buprenorphine and alcohol consumption. *Forensic Sci Int.* 30;204(1-3):e8-11
- Ferraro F. *La grossesse et les drogues*, PUF, Paris, 1998, 128. (Que sais-je n° 3411) OFDT 2003
- FFA et ANAES, Conférence de consensus : stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution - juin 2004, Saint-Denis
- Fiks K. B., Johnson H.L. et Rosen T.S. Methadone-maintained mothers: 3-Year follow-up of parental functioning. *The International Journal of Addiction* 1985, 20(5), 651-660
- Finnegan L. (2013) Consommation de drogues licites et illites pendant la grossesse : Répercussions sur la santé maternelle néonatale et infantile. CCLT
- Finnegan LP, Emich JP, Connangton JF. Abstinence score in the treatment of the infants of drug dependent mothers. *Pediatr Res*, 1973; 7: 319-326
- Finnegan L.P. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and pharmacotherapy, dans F.F. Rubaltelli et B. Granati (éds), *Neonatal therapy: An update*, New York, Elsevier, 1986, 122-146
- Finnegan LP, et K. Kaltenbach. Neonatal abstinence syndrome, dans R.A. Hoekelman, S.B. Friedman et N. Nelson (éds), *Primary pediatric care*, 2e éd., St. Louis (MO), Mosby, 1992, 1367-78
- Finnegan LP, et S.R. Kandall. Neonatal abstinence syndrome. J. Aranda et S.J. Jaffe (éds), *Neonatal and pediatric pharmacology: Therapeutic principles in practice*, 3e éd., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M. et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006, vol. 101, n° 1,275-281
- Florin S, Leroux-Nicollet I, Meunier JC, Costentin J. Autoradiographic localization of [3H] nociceptin binding sites from telecephalic to mesencephalic regions of the mouse brain. *Neurosci Lett.* 1997; 230:33-6
- Ghidini A, Spong CY. Severe meconium aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconium. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 931-8
- Gillogley KM et coll. The perinatal impact of cocaine, amphetamine, and opiate use detected by universal intrapartum screening. *Am Journal of Obstetrics & Gynecology* 1990, vol. 163,1535-42
- Godding V, Bonnier C, Fiasse L, et al. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms. *Pediatr Res* 2004; 55: 645-51
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA, et al. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. *Neurotoxicol Teratol*, 34 (1) 2012,161-167
- Gomez-Flores R. et Weber R. J. Differential effects of buprenorphine and morphine on immune and neuroendocrine functions following acute administration in the rat mesencephalon periaqueductal gray. *Immunopharmacology* 2000, 48, 145-156
- Goodman, Geoff, Hans S., Cox S. 1999. Attachment behavior and its antecedents in offspring born to methadone-maintained women. *Journal of Clinical Child Psychology* 28: 58-69
- Gosnell, B.A. et D.D. Krahn. Taste and diet preferences as predictors of drug self-administration. *NIDA Research Monograph* 2010, vol. 169, 154-175

- Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 304 el-12
- Greenough WT, Black JE et Wallace CS. Experience and brain development. *Child Dev* 1987, 58, 539-559
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003 ; 42 :327-60
- Guedeney N., Lamas C., Bekhechi V., Mintz A.S, Guedeney A. Développement du processus d'attachement entre un bébé et sa mère. *Arch Pediatr* 2008, 15, S12–S19
- Haier RJ, Jung RE, Yeo RA, Head K et Alkire MT. Structural brain variation and general intelligence. *NeuroImage* 2004, 23(1), 425-433
- Hamilton R, McGlone L, MacKinnon JR, Russel HC, Bradnam MS, Mactier H. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 2010; 94 : 696-700
- HAS/Service des recommandations professionnelles/Mai 2007. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées
- HAS, Grossesses à risque : orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses\\_a\\_risque\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_recommandations.pdf), consulté le 4 novembre 2014
- Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* 2012; 71: 215-9
- Herlenius E et Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology* 2004, 190, 8-21
- Hernandez-Avila C.A., Rounsaville B.J. et Kranzler H.R. Opioid-, cannabis- and alcoholdependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2004, vol. 74, n° 3, 265–272
- Herzlinger RA, Kandall SR et Vaughan HG. Neonatal seizures associated with narcotic withdrawal. *Journal of Pediatrics*, vol. 91, 1977, 638–641
- Hirose N, Murakawa K, Takada K, Oi Y, Suzuki T, Nagase H, et al. Interactions among mu-and delta-opioid receptors, especially putative delta1-and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience* 2005;135: 213–25
- Hoder EL, Leckman JF, Poulsen J, Caruso KA, Ehrenkranz RA, Kleber HD et al. Clonidine treatment of neonatal narcotic abstinence syndrome. *Psychiatry Research* 1984, vol. 13, n° 3, 243–251
- Hoegerman G, Schnoll S. Narcotic use in pregnancy. *Clin Perinatol* 1991 ; 18 : 51-76
- Hostettmamm K. *Tout savoir sur les plantes qui deviennent des drogues*, Favre, Lausanne 2002, 20-30
- Hudak ML, Tan RC, the Committee on Drugs and the Committee on Fetus and Newborn. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129 : 540-60
- Hutcheson DM, Matthes HW, Valjent E, Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Díaz M, Garzón J et al. Lack of dependence and rewarding effects of deltorphin II in mu-opioid receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci*. 2001;13:153–61

- Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GC, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study [archive]. *Lancet* 2014; 384:1749–55
- Inserm. Eustache F (2014). Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>, consulté le 9 janvier 2015
- Ip S, et coll (2007). Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries [Evidence Report/ Technology Assessment Number 153], Rockville (MD), Agency for Healthcare Research and Quality
- Isemann B, Meinzen-Derr J et Akinbi H. Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants for neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol* 2011, vol. 31, 25–29
- Jaffee SR, Hanscombe KB, Haworth CMA, Davis OSP et Plomin R (2012). Chaotic homes and children’s disruptive behavior: A longitudinal cross-lagged twin study. *Psychological Science*, vol. 23, 643–650
- Jäkälä P, Sirviö J, Jolkkonen J, Riekkinen PJr, Acsady L et Riekkinen P (1992). The effects of p-chlororophenylalanine-induced serotonin synthesis inhibition and muscarinic blockade on the performance of rats in a 5-choice serial reaction time task. *Behavioral Brain Research*, 51(1), 29-40
- Jauffret-Roustide M, Oudaya L, Rondy M, Le Strat Y, Couturier E, Emmanuelli J et al. Représentations du traitement de l’hépatite C chez les usagers de drogues. Enquête InVS-ANRS Coquelicot, France, 2004-2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;20-21:213-7
- Jernite M., Viville B., Escande B., Brettes J.P., Messer J. Buprénorphine and pregnancy : Analysis of 24 cases. *Archives de Pédiatrie*, Vol 6, Issue 11, 1999, 1179–1185. PubMed
- Jernite M, Viville B, Diemunsch P, et al. Allaitement maternel et traitement substitutif par la buprénorphine. *Arch Pédiatr* 2000; 7 : 1014-5
- Johnson S, North R. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci*. 1992;12: 483–88.
- Jones HE et coll. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: Effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend*, vol. 79, 2005, 1–10
- Jones, HE, et coll. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *New England Journal of Medicine*, vol. 363, n° 24, 2010, 2320–2331
- Jones HE, Fischer G, Heil SK, Kaltenbach K, Martin PR, Coyle MG et al. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER): approach, issues, and lessons learned. *Addiction* 2012; 107(Suppl 1); 28-35
- Jones HE, Jansson LM, O’Grady KE et Kaltenbach K. The relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal outcomes: Methodological and design considerations. *Neurotoxicol Teratol* 39(2013) 110-115
- Jorgensen NP, Thurmann-Nielsen E, Walstad R. Pharmacokinetics and distribution of diazépam and oxazépam in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1988; 67 : 493 -7
- Joseph H., Stancliff S. et Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): A review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine*, vol. 67, n° 5-6, 2000, 347–364

- Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE, Choo RE, Huestis MA. Correlations of maternal buprenorphine dose, buprenorphine and metabolite concentrations in meconium with neonatal outcomes. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 604-12
- Kagan J. The concept of behavioral inhibition. In: Extreme fear, shyness, and social phobia. Origins, biological mechanisms, and clinical outcomes. Schmidt LA, SCHULKIN Jeds, *Oxford University Press, New York, 1999*: 3-13
- Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy : comparaison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008 ; 96 : 69-78
- Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. *Addiction* 1997
- Kalueff AV et Nutt DJ. Role of GABA in memory and anxiety. *Depress Anxiety* 1996, 4(3), 100-110
- Kamboj SK, A Tookman, L Jones et HV Curran. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *PAIN*, vol. 117, 2005, 388–395
- Kandall SR, Albin S, Lowinson J, Berle B, Eidelman AI et Gartner LM. Differential effects of maternal heroin and methadone use on birth weight. *Pediatrics* 1976, vol. 58, 681–685
- Kandall SR, Doberczak TM, Mauer KR, Strashun RH et Korts DC. Opiate vs CNS depressant therapy in neonatal drug abstinence syndrome. *Am Journal of Diseases of Children*, vol 137, 1983, 378–82
- Kandall Sr, Doberczak Tm, Jantunen M, Stein J. The methadone maintained pregnancy. *Clin Perinatol* 1999 ; 26 : 173-83
- Kandall SR. Treatment strategies for drug-exposed neonates. *Clin Perinatol* 1999 ; 26 : 231-43
- Kendler KS, Sundquist K, Ohlsson H, Palmér K, Maes H, et al. Genetic and familial environmental influences on the risk of drug abuse. *Archives of General Psychiatry* 2012, vol 69, 690–697
- Khun CM, Ignar D et Windh R. Endocrine function as target of perinatal drug effects: Methodologic issues. In M. M. Kilbey et K. Asghar (Eds). 1991; 206-232.
- Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic. Sci. Int* 2001; 121 (1-2) : 65-69
- Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin. Biochem.* 2002; 35 (7) : 513-516
- Kivistö K, Alapulli H, Tupola S, Alaluusua S, Kivitie-Kallio S. Dental health of young children prenatally exposed to buprenorphine. A concern of child neglect ? Department of Social Pediatrics, Hospital for Children and Adolescents, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2014;15(3):197-202
- Klaus M. H. Mother and infant: early emotional ties. *Pediatrics* 1998, 102 (5 Suppl. E), pp. 1244–46
- Kolar AF, Brown BS, Haertzen CA et Michaelson BS. Children of substance abusers: The life experiences of children of opiate addicts in methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1994, 20(2), 159-171

Konijnenberg C., Melinder A. Neurodevelopmental investigation of the mirror neurone system in children of women receiving opioid maintenance therapy during pregnancy. The cognitive Developmental TResearch Unit, University of Oslo. *Addiction* 2012; 108(1):154-60

Konijnenberg C., Melinder A. Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. *Child Neuropsychol* 2014; 1-16

Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278:52-8

Kraft, W.K., et coll. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A randomized trial, *Pediatrics*, vol. 122, n° 3, 2008, p. e601-607

Kushner MG, MW Wall, RF Krueger, KJ Sher, E Maurer, P Thuras et S Lee. Alcohol dependence is related to overall internalizing psychopathology load rather than to particular internalizing disorders: Evidence from a national sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36, 2012, 325-31

Lacroix I, A. Berrebi, C. Chaumerliac, M. Lapeyre-Mestre, J.L. Montastruc et C. Damase-Michel. Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: First results of a prospective study. *Addiction*, vol. 99, n° 2, 2004, 209-214

Lacroix I, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Hammou Y, Chaumerliac C, et al. Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid dependent women: a prospective multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1053-9

Langenfeld S, L Birkenfeld, P Herkenrath, C Müller, M Hellmich et M Theisoehn (2005). Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. *Drug Alcohol Depend*, 77, n° 1, 31-36

Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. Abus d'alcool et de benzodiazépines lors des traitements de substitution chez l'héroïnomanie. *L'Encéphale* 2009, 35, numéro 3 ; 220-225

Larousse médical <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/cognitif/12058>; consulté le 12/12/14

Last C.G., Hersen M., Kazdin A., Orvaschel H., Perrin S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48 : 928-934

Lauder JM et Schambra UB. Morphogenetic roles of acetylcholine. *Environmental Health Perspective* 1999 ; 107(1), 65-69

Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000;40:389-430

La MILDECA- Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017-<http://www.drogues.gouv.fr/site-professionnel/la-mildeca/plan-gouvernemental/plan-gouvernemental-2013-2017/>

Leitner Y., Fattal-Valevski A., Geva R., Bassan H., Posner E., Kutai M., et al. Six years follow-up of children with intrauterine growth retardation : Long-term prospective study. *Journal of Child Neurology* 2000, 15(12), 781-786

Lejeune C, Ropert JC, Montamat S, et al. Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26 : 395-404

Lejeune C. Périnatalité et précarité, réduire les risques grâce aux réseaux ville-hôpital. *Santé, précarité, précarisation*, INSERM, 1998

Lejeune C. Évolution des modalités de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants. Groupe d'études Grossesse et Addictions (GEGA). *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 (Suppl 2) : 283-4



Lejeune C, Simmat-Durand L, Aubisson S, Gourarier L, Picquet M. 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 2003

Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S. 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

Lejeune C. Protocole de soin pour le syndrome de sevrage néonatal après exposition in utero aux opiacés 2011. [http://www.apima.org/img\\_bronner/sevrage\\_neonatal\\_opiaces\\_lejeune\\_flyer\\_50.pdf](http://www.apima.org/img_bronner/sevrage_neonatal_opiaces_lejeune_flyer_50.pdf) consulté le 10/11/14

Lester B.M., et E.Z. Tronick. The NICU Network Neurobehavioral Scale [manuscrit non publié], Providence (RI), Brown University School of Medicine, 1993

Le monde. La pratique de l'allaitement varie fortement en fonction du niveau social de mères. [http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/09/18/la-pratique-de-l-allaitement-varie-fortement-en-fonction-du-niveau-social-de-meres\\_1761653\\_3224.html#lZ08DvS01lu8d5E.99](http://www.lemonde.fr/societe/article/2012/09/18/la-pratique-de-l-allaitement-varie-fortement-en-fonction-du-niveau-social-de-meres_1761653_3224.html#lZ08DvS01lu8d5E.99)

Le quotidien du pharmacien n°2939, 30/08/2012. Tourneur N. <http://www.addictauvergne.fr/histoire-methadone/> consulté le 03/11/14

Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 ; 26(3):274-83

Liu AJ, Sithamparamanatham S, Jones MP, Cook CM, Nanan R. Growth restriction in pregnancies of opioid-dependant mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 ; 95 : F258-62

Loilier M, Fiant M, Guillois B, Coquerel A et al. Protocole SUBOPGEST : Valeur pronostique du dosage des traitements de substitution aux opiacés (buprénorphine et méthadone) dans le méconium pour évaluer le délai, la durée et l'intensité du SSNN. CHU de Caen, 2010

Lorden JF, Rickert EJ et Berry DW. Forebrain monoamines and associative learning: Latent inhibition and conditioned inhibition. *Behavioral Brain Research* 1983, 9, 181-199

Ludington H., Hadeed A. Energy conservation in preterm infants during skin to skin care, Montreal, Abstract International Meeting on Infants Research, Canada, 1990

Lutfy K, Cowan. Buprenorphine: A Unique Drug with Complex Pharmacology. *Curr Neuropharmacol.* 2004; 2(4): 395–402

Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans. *Harv Rev Psychiatry*, 18 (1) (2010), 1–21

Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy: effects and management. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2011; 6 : 179-92

McCarthy JJ, Posey BL (2000). Methadone levels in human milk. *Journal of Human Lactation*, 16, 115–20

McElhatton PR, Bateman DN, Evans C, Pughe KR, Thomas SH. Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet* 1999; 354 : 1441-2

McEwan BS et Sapolsky R. M. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995, 5, 205-216

McEwen, BS. Brain on stress: How the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 109, suppl. 2, 2012, 17180–17185

- McGinty JF et Ford DH. Effects of prenatal methadone on rat brain catecholamines. *Developmental Neuroscience* 1980, 3, 224-234
- Meier E, Hertz I et Schousboe A. Neurotransmitters as developmental signals. *Neurochemistry International* 1991, 19, 1-15
- Meites E. «Opiate exposure in breastfeeding newborns ». *J Hum Lact* 2007 ; 23 :13
- Melinder A, Konijnenberg C, Sarfi M. Deviant smooth pursuit in preschool children exposed prenatally to methadone or buprenorphine and tobacco affects integrative visuomotor capabilities. The cognitive Developmental Research Unit, University of Oslo, Norway. *Addiction* 2013; 108(12):2175-82
- Ministère de la Justice, 2003. Enfants victimes d'infractions pénales : guide de bonnes pratiques. Du signalement au procès pénal., Paris, Direction des Affaires Criminelles et des Grâces, 87 p
- Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 1994; 341:33-8
- Monk CS, Webb SJ, et Nelson CA. Prenatal neurobiological development: Molecular mechanisms and anatomical change. *Developmental Neuropsychology* 2001, 19(2), 211-236
- Nagy Z, Westerber H et Klingberg T. Maturation of white matter is associated with the development of cognitive functions during childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(7), 1227-1233
- Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Neurosci.* 2001 ; 2, 119-128
- Nulman I, Gladstone J, Koren G et O'Hayon B. Fetal alcohol syndrome. *Maternal-Fetal Toxicology. A clinician's guide. 3rd éd.* New York: Marcel Dekker; 2001. 467-93
- Observatoire National de l'action sociale décentralisée (ODAS), 1999. Protection de l'enfance : mieux comprendre les circuits, mieux connaître les dangers., 67 p.
- OFDT. Drogues et dépendance. Indicateurs et tendances. Paris 2002 : 368
- OFDT, Nouveaux produits de synthèse et internet, 2013. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxelt1.pdf> consulté le 20/10/14
- OMS, 2013. Les naissances prématurées <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/> consulté le 1/10 /14
- Ornoy A, Segal J, Bar-Hamburger R et Greenbaum C. Developmental outcome of school-age children born to mothers with heroin dependency: Importance of environmental factors. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2001, 43, 668-675
- Osborn DA, Cole MJ et Jeffery HE. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 10: CD002059
- Osborn DA, Jeffery HE et Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3), CD002053
- O'Keeffe M. J., O'Callaghan M., Williams G. M., Najman J. M. et Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003, 112, 301-307
- Parikh R, Hussain T, Holder G, Bhojar A, Ewer A. Maternal methadone therapy increased QTc interval in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatla* 2011 ; 96

- Parrino MW, Junet C. Traitement à la méthadone, US Department of Health, traduction Editions *Médecine et Hygiène* 1994, 320
- Pechnick R. N. Effects of opioids on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Annual Review of pharmacology and Toxicology* 1993, 32, 353-382
- Pennings EJ, Leccese AP, Wolff FA. Effects of concurrent use of alcohol and cocaine. *Addiction* 2002; 97: 773-83
- Pepper C.M, Henderson G.H. Opiates and opioid peptides hyperpolarize locus coeruleus neurons in vitro. *Science* 1980;209: 394-396
- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-14
- Pickett KE, Waschlag LS, Dai L, Leventhal BL. Fluctuations of maternal smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 140-7
- Prosser J, Cohen LJ, Steinfeld M, Eisenberg D, London ED et Galynker I. Neuropsychological functioning in opiate-dependent subjects receiving and following methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 84, 2006, 240-247
- Rapport conjoint IGEN-IGAS en 2000. <http://www.education.gouv.fr/cid1963/les-dispositifs-passerelles-de-la-famille-et-du-lieu-de-garde-a-l-ecole-maternelle.html>
- Rapport national 2013 (données 2012) à l'OEDT par le point focal français du réseau Reitox p 94
- Rees CA. Thinking about children's attachments *Arch Dis Child* 2005; 90
- Represa A. et Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development. *Trends in Neuroscience* 2005, 28(6), 278-283
- Réseau « Sécurité Naissance », 2011. Branger B., Flamant C., Brehu S. Recommandations sur la prise en charge d'un syndrome de sevrage des opiacés maternels chez un nouveau-né. Commission des pédiatres et des puéricultrices ; Commission des conduites addictives
- Rizzolatti, conférence donnée à l'Académie des sciences, déc. 2006
- Robinson SE, Maher JR, Wallace MJ et Kunko PM. Perinatal methadone exposure affects dopamine, norepinehrine, and serotonin in the weanling rat. *Neurotoxicol Teratol* 1997, 19(4), 295-303
- Robinson SE. Effect of prenatal opioid exposure on cholinergic development. *J Biomed Sci* 2000; 7(3): 253-7 (PubMed NCBI)
- Robinson SE. Effects of perinatal buprenorphine and methadone exposures on striatal cholinergic ontogeny. *Neurotoxicol teratol* 2001, 24, 137-142
- Roques BP, Noble F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Beaumont A. Neutral endopeptidase 24.11: structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1993;45:87-146
- Roques B. La dangerosité des drogues, Ed. Odile Jacob, *La Documentation Française* 1999, 316
- Rosen T. S. et Johnson H. L. Long term effects of prenatal methadone maintenance. In T. Pinkert (Ed), *Current research on the consequences of maternal drug abuse*, 1985 (p.73-83). Rockville M.D.: National institute on Drug abuse



- Roth-Deri I, Green-Sadan I, Yadid G. Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Prog Neurobiol.* 2008; 86: 1–21
- Roy J, Toubin RM, Mazurier E, Chanal C, Misraoui M, Brulet C et al (2011). Developmental outcomes of 5-year-old children born to opiate-dependant mothers: Effects of a multidisciplinary intervention during pregnancy
- Saive AL, N Guedeney (2011). The role of oxytocin in the caregiving behaviour of mothers of infants. *La Revue Sage-Femme Vol 10, Issue 6*, 281–288 ELSEVIER
- Salo S, Kivistö K, Korja R, Biringen Z, Tupola S, Kahila H et al. Emotional availability, parental self-efficacy beliefs, and child development in caregiver-child relationships with buprenorphine-exposed 3-years-olds. *Parenting: Science and Practice* 2009, 9(3); 244-259
- Sanchez ES, Bigbee JW, Fobbs W, Robinson SE et Sato-Bigbee C. Opioid addiction and pregnancy: Perinatal exposure to buprenorphine affects myelination in the developing brain. *Glia* 2008, 56, 1017-27
- Santé Canada (2011). Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada (ESUTC). [http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/\\_ctums-esutc\\_2011/ann\\_summary-sommaire-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/tobac-tabac/research-recherche/stat/_ctums-esutc_2011/ann_summary-sommaire-fra.php), consulté le 10/09/14.
- Sarfi M, Sundet JM, Waal H. Maternal stress and behavioral adaptation in methadone-or-buprenorphine-exposed toddlers. Norwegian Centre for Addiction Research, University of Oslo, Norxay. *Infant Behav Dev.* 2013; 36(4):707-16
- Schmittner J., Schroeder J. R., Epstein D. H. and Preston K. L. (2005). Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction* 100: 829-36
- Seligman N.S, Salva N., Hayes E.J, Dysart K.C, Pequignot E.C, Baxter J.K. Predicting length of treatment for NAS in methadone-exposed neonates. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. 199, 396-397
- Seligman NS, Almario DE, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *J pediatr* 2010
- Shinderman, M. and Maxwell, S. (2000): Sexual dysfunction associated with methadone maintenance: Treatment with bromocryptine. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2: 9-14
- ShippenbergTS, Zapata A, Chefer VI. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacol Ther.* 2007;116:306–21
- Simmat-Durand L. (2005). *Maternités à risque : signalements et placements des enfants de mère toxicomane*. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
- Sirviö J., Riekkinen P, Jäkälä P. et Riekkinen P. J. Experimental studies on the role of serotonin in cognition. *Progress in Neurobiology* 1994, 43, 363-379
- Snell R. S. *Clinical Neuroanatomy* 2010. Baltimore, MD : Wolters Kluwer
- Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependant on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatrica Supplement* 1994, 404, 36-39
- Squire LR. Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review* 1992, 99(2), 195-231

- Stahle C, Melchert F, Weigel M. Investigation of foetal heart-rate pattern that shows a reduced oscillation amplitude. *Z Geburtshilfe Neonatal* 2003 ; 207 : 110-3
- Stine SM, Grillon CG, Morgan CA, Kosten TR, Charney DS et Krystal JH. Methadone patients exhibit increased startle and cortisol response after intravenous yohimbine. *Psychopharmacology* 2001, 154, 274-281
- Sundelin Wahlsten V, Sarman I. Neurobehavioral development of preschool-age children born to addicted mother given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. *Acta Paediatr* 2013; 102(5):544-9
- Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. *Arch Pediatric* 2005; 12: 1327-31
- Taylor M.J, McCulloch D.L. Visual evoked potentials in infants and children. *J. Clin. Neurophysiol.* 1992; 9: 357–372
- Thajam D, Atkinson DE, Sibley CP, Lavender T. Is neonatal abstinence syndrome related to the amount of opiate used? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010 ; 39 : 503-9
- Thompson BL, Levitt P et Stanwood GD. Prenatal exposure to drugs: Effects on brain development and implications for policy and education. *Science and Society* 2009, 10, 303-312
- Todd RD. Neural development is regulated by classical neurotransmitters: Dopamin D2 receptor stimulation enhances neurite growth. *Biologicam Psychiatry* 1992, 31, 794-807
- Tough S, Tofflemire K, Clarke M, Newburn-Cook C. Do women change their drinking behaviors while trying to conceive ? An opportunity for preconception counseling. *Clin Med Res* 2006; 4:97-105
- Tracqui A, Ludes B. Médicaments psychotropes. In : Kintz P, eds. *Toxicologie et pharmacologie médico-légales*. Elsevier, 1998: 233-274
- Traité d'addictologie, M Reynaud. Flammarion médecine-sciences, Paris, 2006, 1vol, 800
- Turck D, Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, A Briend, JP Chouraqui, et al. Breastfeeding: health benefits for child and mother. *Archives de Pédiatrie Vol 20, Supplement 2, 2013, S29–S48*
- Umans Jg, Szeto HH. Precipitated opiate abstinence in utero. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 441-4
- Uysal S., Renda Y., Topcu M., Erdem G., Karacan R. Evoked potentials in full-term and premature infants: a comparative study. *Childs Nerv. Syst.* 1993; 9: 88–92
- Velez ML., Jansson LM., Schroeder J, Williams E. Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning, *Pediatr Res* 2009 ; 66 :704-9
- Van Baar A et De Graaff BMT. Cognitive development at preschool-age of infants of drug-dependent mothers. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1994, 36, 1063-1875
- Voigt RG, et al. Concurrent and predictive validity of the cognitive adaptive test/clinical linguistic and auditory milestone scale (CAT/CLAMS) and the Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant Development. *Clinical Pediatrics* 2003 (Philadelphia) 42, no.5: 427–32. <http://www.healthofchildren.com/B/Bayley-Scales-of-Infant-Development.html#ixzz3L1a0Nrer>
- Wachman EM, J Byun et BL Philipp. Breastfeeding rates among mothers of infants with neonatal abstinence syndrome. *Breastfeeding Medicine*, vol. 5, n° 4, 2010, 159–164

- Wallhovd KB, Moe V, Slinning K, Due-Tønnessen P, Bjørnerud A, Dale AM et al. Volumetric cerebral characteristics of children exposed to opiates and other substances in utero. *NeuroImage* 2007, 36(4), 1331-44
- Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(5):569-80
- Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999 ; 353 : 221-6
- Weiner, S.M., et L.P. Finnegan. Drug withdrawal in the neonate, dans G. Merenstein et S. Gardner (éds), *Handbook of Neonatal Intensive Care*, 6e éd., St. Louis (MO), Mosby, 2010
- Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarko L et al (2013). 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*, 127; 200-206
- Wenk G., Hughey D., Boundy V., Kim A., Walker L, et Olton D. Neurotransmitters and Memory: Role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behavioral Neuroscience* 1987, 101(3), 325-332
- Whitelaw A., Heisterkamp G., Sleath K., Acolet A., Richards M. Skin to skin contact for very low birth weight infants and their mothers. *Arch Dis Child*, 63, 1988, p.1377-1380
- Whitham N, Spurrier J, Sawyer G, Baghurst A, Taplin E, White M et al (2010). The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials. *Neurotoxicol Teratol*, 280-28
- Whittmann MA. A comparison of the effects of single and split dose methadone administration on the fetus: Ultrasound evaluation, *International Journal of Addictions* 1991, vol. 26, 213–218
- Wilbourne PI, Dorato V, Miller Wr, Curet Lb. Benzodiazepine and methadone use is associated with longer neonatal withdrawal in poly-substance exposed infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 : S177
- Wojnar-Horton Re, Kristensen Jh, Yapp P, et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 543-7
- Wong S, Ordean A, Kahan M. Substance use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 367-84
- Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicol Teratol* 2010; 32: 406-13
- Xie WY, He Y, Yang YR, Li YF, Kang K, Xing BM. Disruption of Cdk5-associated phosphorylation of residue threonine-161 of the delta-opioid receptor: impaired receptor function and attenuated morphine antinociceptive tolerance. *J Neurosci.* 2009;29:355164
- Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature.* 1997;386:499–502
- Zagon IS et McLaughlin PJ. Perinatal methadone exposure and brain development; A biochemical study. *Journal of Neurochemistry* 1978, 31, 49-54
- Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta* 2005; 26 : S81-6

Zeilhofer HU, Calò G. Nociceptin/orphanin FQ and its receptor--potential targets for pain therapy? *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:423–29

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**KUENY Lucie**

**Les TSO chez la femme enceinte : effets sur la grossesse et l'enfant**

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 143 p.

---

**RESUME**

En France, la toxicomanie est un problème de santé publique avec ses 210 000 consommateurs dépendants à l'héroïne, dont un quart est représenté par des femmes. Le suivi d'un traitement de substitution associé à un soutien social et psychologique améliore la qualité de vie, les liens sociaux, permet de garder un logement, un emploi. Cette prise en charge favorise l'accueil d'un enfant dans un milieu plus stable. Bien qu'une grossesse sous TSO soit de loin préférable à une grossesse sous héroïne, elle n'est pas sans danger.

Premièrement, il n'est pas rare que ces femmes consomment d'autres substances légales ou illégales en association avec leur TSO. Cette polyconsommation est à l'origine de résultats négatifs, même en cas de substitution, comme une augmentation de RCIU et de naissances prématurées.

Deuxièmement, les nouveau-nés peuvent développer un syndrome de sevrage qui nécessite une surveillance particulière et une prise en charge spécifique via des soins de développement, voire un traitement de sulfate de morphine. Après plusieurs études comparatives, la buprénorphine donne de meilleurs résultats sur certains points par rapport à la méthadone. Là encore, la polyconsommation aggrave le SS. La promiscuité mère enfant et l'allaitement sont vivement recommandés chez ces femmes, car ils favorisent l'attachement maternel et réduit significativement les séparations.

Troisièmement, bien qu'ils ne soient pas tératogènes macroscopiquement, ces médicaments sont étrangers et susceptibles de modifier l'environnement cérébral lors de sa formation. Sur le plan somatique, les enfants exposés à la méthadone lors de leur vie fœtale, vont avoir en général un périmètre crânien inférieur à la normale à l'âge de 5 ans. Du point de vue comportemental, ces enfants pré exposés montrent vers 5 ans des signes d'anxiété et de déficits attentionnels. L'augmentation de TDAH parmi ces enfants est significative. Il est probable que le développement neuronal du fœtus soit modifié car les fonctions exécutives et cognitives de l'enfant sont altérées notamment la mémoire et l'apprentissage.

Les effets sur le long terme des TSO pris pendant la vie fœtale sont encore peu connus et manquent de recherches. Quel que soit l'objet d'étude, il est toujours primordial de prendre en compte le facteur environnemental, et donc familial.

---

**MOTS CLES** : Toxicomanie – Substitution – Syndrome de sevrage – Développement foetal – Polyconsommation

---

**JURY**

Président : Mr COSTENTIN Jean, Professeur émérite

Membres : Mme DUBUC Isabelle, Maître de Conférences

Mr COQUEREL Antoine, Professeur de pharmacologie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 18 Mars 2015