

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Suzy Ollivier

Présentée et soutenue publiquement le 13/11/2013

Consommation de substances psychoactives et grossesse :
Suivi de femmes enceintes prises en charge en consultation
d'addictologie au CHU de Nantes de 2008 à 2012

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : Mme Caroline VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie Clinique au CEIP

Mme Marylène Guerlais, Docteur en Pharmacie, Praticien attaché au CEIP

Mme Anne Chassevant-Pajot, Addictologue au CHU de Nantes

Mme Cécile Boscher, Pédiatre au CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

Au Professeur Alain Pineau,

Professeur de toxicologie. Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon président de jury et d'avoir pris connaissance de mon travail.

Au Docteur Caroline Vigneau,

Maître de Conférences de Pharmacologie clinique, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je vous remercie pour tous les conseils, les connaissances et les encouragements que vous m'avez apportés, ainsi que pour le temps que vous avez passé sur ce travail et les corrections et suggestions que vous avez apportées. Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur Marylène Guerlais,

Docteur en pharmacie et Praticien attaché au CEIP. Je vous remercie pour votre implication dans ce travail et pour tout le temps que vous y avez consacré. Merci pour vos conseils, vos corrections, votre aide et votre soutien. Recevez toute ma gratitude.

Au Docteur Laura Wainstein,

Médecin de Santé Publique, qui m'a beaucoup aidée à la création de la base de données de ce travail. Merci pour votre aide, votre soutien et vos conseils.

A toute l'équipe du CEIP-A, que j'ai pu côtoyer lors de mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire. Merci pour votre accueil, les connaissances que vous m'avez transmises et votre aide.

Au Docteur Anne Chassevant,
Addictologue au CHU de Nantes

Au Docteur Cécile Boscher,
Pédiatre au CHU de Nantes

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail et d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre implication et pour les informations et conseils que vous m'avez apportés.

Aux addictologues, gynécologues, pédiatres, médecins généralistes, puéricultrices qui auront pris de leur temps pour m'aider à renseigner au mieux les différents questionnaires.

A ma famille,
pour m'avoir permis de faire ces longues études et m'avoir soutenue.

A Thomas,
pour son soutien, sa bonne humeur et pour tous les bons moments que nous partageons
ensemble.

A Anouk, Elise, Elodie, Emilie C, Emilie J, Estelle B, Estelle L, Gabrielle, Thomas, et tous
les autres, pour toutes ces années passées ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ANNEXES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : American Academy of Pediatrics

ACOG : The American College of Obstetricians and Gynecologists

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARCF : Anomalies du Rythme Cardiaque Fœtal

BZD : Benzodiazépines

CEIP-A : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et Prévention en Addictologie

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPL : Drugs in Pregnancy and Lactation

FCS : Fausse Couche Spontanée

FDA : Food and Drug Administration

GEU : Grossesse Extra-Utérine

GHR : Grossesse à Haut Risque

HAS : Haute Autorité de Santé

HRP : Hématome Rétro Placentaire

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

IRR de Nancy : Institut Régional de médecine physique et de Réadaptation de Nancy

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PEV : Potentiels Evoqués Visuels

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PO : *per os*

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

RSN : Réseau Sécurité Naissance

SA : Semaine d'Aménorrhée

SFA : Souffrance Fœtale Aiguë

SNC : Système Nerveux Central

SSNN : Syndrome de Sevrage du Nouveau-Né

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

VIH : Virus de l'Immunodéficiencio Humaine

INTRODUCTION

La surveillance de l'abus et de la dépendance liés à la prise de substance psychoactive est nommée l'addictovigilance. Cette surveillance repose sur les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A).

Les CEIP-A ont trois grandes missions définies dans le code de la santé publique.

Ils ont tout d'abord une mission de recueil et d'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives permettant d'identifier les risques pour la santé publique. Ces cas de pharmacodépendance et d'abus proviennent de notifications spontanées de professionnels de santé. De plus, des outils épidémiologiques ont été développés, il s'agit d'enquêtes annuelles et d'enquêtes ponctuelles.

Les CEIP-A ont aussi pour mission de développer l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus. Pour cela, ils rédigent des bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance et ils participent à la formation des étudiants et des différents partenaires de santé.

Enfin, ils réalisent des travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus.

Les CEIP-A réalisent une surveillance des situations de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives. En particulier lorsque ces cas concernent des populations à risque, notamment les femmes enceintes.

Lors de la 5^{ème} année de pharmacie hospitalo-universitaire, j'ai effectué 6 mois de stage au CEIP-A. Ce stage m'a permis, en collaboration avec le service d'addictologie du CHU de Nantes, d'effectuer un travail portant sur le suivi des femmes enceintes consommatrices de benzodiazépines et/ou de médicaments de substitution aux opiacés, ainsi que de leur enfant.

En France métropolitaine, l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) a recensé 790 290 naissances en 2012. Les grossesses sont donc relativement fréquentes en France. C'est d'ailleurs un moment privilégié où les premiers liens se créent entre une mère et son bébé. La grossesse est également une période à risque puisque les consommations de la mère, qu'elles soient licites ou illicites, sont susceptibles de traverser le placenta et de se retrouver dans la circulation fœtale. C'est le cas notamment des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et des benzodiazépines.

Ce travail de thèse s'intéresse donc aux femmes enceintes dépendantes aux MSO et/ou benzodiazépines.

Il s'articule en trois parties.

Dans une première partie, nous verrons, au travers des études de la littérature, les conséquences d'une prise en charge de la pharmacodépendance chez les femmes enceintes. Nous verrons également les conséquences d'une exposition *in utero* aux médicaments de substitution aux opiacés, aux benzodiazépines et à d'autres toxiques licites ou illicites.

La deuxième partie présentera l'élaboration et la réalisation de notre étude. Celle-ci porte sur le suivi de femmes enceintes prises en charge en consultation d'addictologie pour une pharmacodépendance aux MSO et/ou aux benzodiazépines de 2008 à 2012. Ensuite, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus.

Enfin, nous discuterons en comparant les résultats de notre étude à ceux issus des données de la littérature, puis nous conclurons.

PREMIERE PARTIE

I. Paramètres pharmacocinétiques chez la femme enceinte

La grossesse est un état physiologique générant des modifications au niveau des paramètres pharmacocinétiques. Ces changements interviennent au niveau de l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

La connaissance de ces modifications est d'autant plus importante que lors de la grossesse, la femme enceinte et le fœtus sont solidaires sur le plan physiologique. Des échanges se créent entre eux par l'intermédiaire du placenta qui est une barrière relative. En effet, s'il joue le rôle de barrière vis-à-vis de nombreux micro-organismes, il permet le passage de plusieurs éléments comme les nutriments, l'oxygène, les déchets générés par le fœtus et des molécules médicamenteuses ou des substances toxiques ingérées par la femme enceinte.

(Koren G, 2005 ; Ferreira E & Rey E, 2010 ; Pillon F, 2009)

Le tableau n°1 résume les principales modifications physiologiques et pharmacocinétiques associées à la grossesse.

	Modifications physiologiques	Conséquences pharmacocinétiques
ABSORPTION		
Gastro-intestinale	Atonie intestinale d'où : ↓ de la motilité gastro-intestinale ↑ du temps de transit gastro-intestinal	Absorption augmentée mais retardée
	↓ des sécrétions gastriques donc : ↑ du pH gastrique	↑ ou ↓ de l'absorption en fonction du pH des molécules
	↑ du flot sanguin gastro-intestinal	↑ de l'absorption
	Nausées et vomissements	↓ de l'absorption
Pulmonaire	Hyperventilation	↑ de l'absorption
Peau et muqueuses	↑ de l'hydratation de la peau et de la perfusion cutanée	↑ de l'absorption
DISTRIBUTION		
Volume de distribution	↑ du volume plasmatique ↑ du volume d'eau corporelle totale ↑ de la masse adipeuse	↑ du volume de distribution
Liaison protéique	Hypoalbuminémie de dilution	↑ du volume de distribution
METABOLISATION		
Hépatique	↑ ou ↓ de l'activité enzymatique	↑ ou ↓ des biotransformations
ELIMINATION		
Rénale	↑ de la filtration glomérulaire Polyurie	↑ de l'élimination
Biliaire		↓ de l'élimination

Tableau : Principales modifications physiologiques et pharmacocinétiques liées à la grossesse

(Koren G, 2005 ; Ferreira E & Rey E, 2010 ; Pillon F, 2009)

Ce tableau montre les difficultés pour prédire l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination des médicaments chez la femme enceinte.

Pendant leur grossesse, certaines femmes peuvent avoir besoin de traitements médicamenteux. Cependant, pour des raisons éthiques évidentes, les médicaments ne sont pas testés dans cette population particulière. L'impact des médicaments sur la grossesse et le développement du fœtus sont évalués à partir d'études réalisées chez l'animal, de rapport de cas et d'études observationnelles. La pharmacovigilance joue donc un rôle fondamental dans cette évaluation.

II. Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO)

II.1. Caractéristiques générales des TSO

Afin de répondre aux attentes des personnes présentant une dépendance aux opiacés, des stratégies thérapeutiques de prise en charge médicale, psychologique et sociale sont essentielles. Cette réponse globale vise à inscrire le patient dans un processus de réduction des risques et dans un parcours de soins avec une alliance thérapeutique forte. Cette stratégie de prise en charge globale du patient dépendant aux opiacés est appelé Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO). Les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) prennent une place importante dans les TSO. En effet, si les TSO constituent une pratique, les MSO en sont un des moyens majeurs.

Aujourd'hui, la finalité principale accordée aux TSO est de permettre aux personnes dépendantes aux opiacés de retrouver leur liberté et une meilleure qualité de vie. Les TSO les aident ainsi à abandonner leurs comportements addictifs et leur permettent de se dégager de la centration autour du produit et de ses effets.

Les objectifs des TSO sont multiples et sont différents en fonction des statuts.

- ✓ Pour les personnes dépendantes aux opiacés, les TSO permettent par exemple de soulager un état de manque douloureux et parvenir à une abstinence complète d'opiacés ;
- ✓ Pour les professionnels de santé, ils permettent de répondre à court et long termes à la souffrance physique et morale de leurs patients ;

- ✓ Pour la santé publique, les TSO diminuent la mortalité et la morbidité liées aux usages de drogues ;

- ✓ Pour la société, entre autre, ils permettent d'améliorer l'insertion socio-professionnelle et globalement, d'abaisser le coût social lié aux usages des drogues illicites.

L'efficacité sanitaire et socio-économique de la politique de prise en charge globale de la dépendance aux opiacés est démontrée. Depuis la mise sur le marché des deux MSO que sont la méthadone et la buprénorphine haut dosage, il est estimé que de nombreuses vies ont été sauvées, épargnant ainsi une part non négligeable du coût social de la consommation de drogues. De plus, l'implication des médecins généralistes a permis un large accès aux TSO.

(Vidal, 2013 ; HAS, 2004)

II.1.1. Historique et épidémiologie

Ces deux molécules sont relativement récentes.

La méthadone a été découverte en 1938 (*Flyer, 2013*). Son autorisation de mise sur le marché (AMM) en tant que médicament de substitution aux opiacés et sa commercialisation sont récentes. Elles datent de 1995.

La buprénorphine a été découverte en 1973. En 1995, la buprénorphine haut dosage a obtenu une AMM dans la pharmacodépendance aux opiacés. Sa commercialisation s'est faite un an après, en 1996.

L'enjeu des AMM de ces molécules a été de limiter la pandémie du Sida et les autres risques infectieux, comme celui de l'hépatite C, notamment chez les consommateurs d'héroïne.

(Vidal 2013)

En France en 2011, il est estimé que plus de 45 000 personnes reçoivent un traitement de substitution par méthadone et 105 000 personnes ont un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage.

(OFDT, 2013)

Tout au long de la thèse, la buprénorphine haut dosage sera nommée « buprénorphine ».

II.1.2. Réglementation des MSO et leur présentation

Le tableau ci-dessous, résume les similitudes et les particularités de chacune des deux molécules sur le plan réglementaire en France.

	Méthadone	Buprénorphine
REGLEMENTATION		
Indication	"Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique." Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.	
Prescripteur initial et relais	CSAPA, établissements de santé, (relais par un médecin de ville possible : le nom du médecin traitant choisi est mentionné sur l'ordonnance par le prescripteur initial lors du relais)	Tout médecin
Condition d'instauration et de suivi du traitement	Analyse urinaire <u>obligatoire</u> avant l'instauration du traitement et recommandée pendant le suivi	Analyse urinaire recommandée avant l'instauration et pendant le suivi du traitement
Liste	Stupéfiant	Liste I soumis aux règles de prescription et délivrance des stupéfiants
Ordonnance et archivage	Sécurisée avec rédaction de la posologie en toutes lettres obligatoire Durée d'archivage de 3 ans pour les ordonnances de stupéfiants	
Durée de prescription	14 jours	28 jours
Renouvellement	Interdit	
Chevauchement	Interdit sauf si mention expresse du prescripteur	
Délai de carence	Présentation à la pharmacie choisie par le patient (nom mentionné sur	Absence de délai de carence

	l'ordonnance) sous 72 heures	
Délivrance	1 à 7 jours (14 jours à titre dérogatoire)	7 jours (28 jours à titre dérogatoire)
Fractionnement	Possible et recommandé surtout en période d'instauration de traitement	
Déconditionnement	Possible	

Tableau : Réglementation de la prescription et de la délivrance de la méthadone et de la buprénorphine

(Vidal 2013 ; HAS, 2004 ; HAS, 2011 ; HAS, 2012 ; ANSM 2012 (a) ; Meddispar (a))

La méthadone et la buprénorphine ont des formes galéniques et des posologies d'entretien différentes. Elles sont présentées dans le tableau n°3 :

	Méthadone	Buprénorphine
PRESENTATION		
Formes galéniques	Sirop	Comprimé sublingual
	Gélule en relais	
Posologie d'entretien selon l'AMM	60 à 100 mg/24 heures	8 à 16 mg/24 heures

Tableau : Galénique et posologie usuelles de la méthadone et de la buprénorphine

(Vidal 2013 ; HAS, 2004 ; HAS, 2011 ; HAS, 2012 ; ANSM 2012 (a) ; Meddispar (a))

La suboxone est une association de buprénorphine et de naloxone. Ce médicament a obtenu son AMM en septembre 2006, comme traitement substitutif des

pharmacodépendances aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

(HAS, 2008)

La suboxone se présente sous forme de comprimés sublinguaux. L'association de la buprénorphine à la naloxone a pour but de dissuader le mésusage du produit par voie veineuse. En effet, la naloxone est utilisée comme antidote des morphinomimétiques grâce à son action antagoniste pure et spécifique des morphinomimétiques.

Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, elle est presque entièrement métabolisée lors du premier passage. De cette manière, la naloxone a, peu ou pas, d'effets pharmacologiques aux posologies habituelles.

Cependant, en cas d'administration intraveineuse de suboxone, la naloxone n'est pas métabolisée, ce qui provoque des effets antagonistes opiacés marqués et potentiellement un syndrome de sevrage aux opiacés, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

(Vidal 2013)

II.1.3. Pharmacologie des MSO

II.1.3.1. Pharmacologie générale des MSO

La méthadone et la buprénorphine sont toutes les deux des molécules utilisées comme médicament de substitution aux opiacés, leurs caractéristiques pharmacologiques sont différentes.

Le tableau suivant résume ces différences.

	Méthadone	Buprénorphine
PHARMACOLOGIE		
Structure	Opioïde de synthèse dérivé du diphénylpropylamine	Opioïde de synthèse de type morphinique
Mode d'action	Agoniste des récepteurs μ aux opiacés	Agoniste partiel des récepteurs μ aux opiacés
	Affinité élevée	Affinité très élevée
Dangerosité	Risque de surdosage mortel et/ou accidentel	Moindre risque de surdose (sauf interaction)
Voie d'administration	Voie orale	Voie sublinguale
Moment de la première administration	Au moins 24 heures après la dernière prise d'opiacés	Au moins 24 heures après la dernière prise d'opiacés ou lors de l'apparition des premiers signes de manque
	(10 heures d'après l'AMM)	(4 heures d'après l'AMM)

Tableau : Paramètres pharmacologiques de la méthadone et de la buprénorphine

(Vidal 2011 ; HAS, 2004)

II.1.3.2. Paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques des MSO (absorption, distribution, métabolisation et élimination) sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Méthadone	Buprénorphine
PHARMACOCINETIQUE		
Absorption	Biodisponibilité importante du fait de son caractère liposoluble	Biodisponibilité estimée entre 15 et 30%
Distribution	Bonne diffusion tissulaire avec des concentrations supérieures à la concentration plasmatique	Traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique (grande lipophilie)
	Forte liaison aux protéines plasmatiques et tissulaires	Liaison aux protéines plasmatiques importante
Métabolisation	Hépatique	Hépatique
Élimination	Voie urinaire majoritairement	Voie biliaire majoritairement
	Demi-vie de 35 heures	Demi-vie de 20 à 25 heures

Tableau : Paramètres pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine

(Vidal 2011 ; HAS, 2004)

II.1.4. Contre-indications, interactions, précautions d'emploi, effets indésirables et toxicité

Le tableau n°6 présente les contre-indications et interactions majeures, ainsi que les principaux effets indésirables de la méthadone et de la buprénorphine.

	Méthadone	Buprénorphine
PHARMACOLOGIE		
Contre-indications majeures	Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste (Buprénorphine) ou un antagoniste morphinique (Naltrexone)	Traitement par Méthadone ou analgésiques morphiniques de palier III
	Traitement par le Sultopride	Insuffisance respiratoire sévère
	Insuffisance respiratoire grave	Insuffisance hépatique sévère Intoxication alcoolique aiguë
Principales mises en garde et précautions d'emploi	Surveillance particulière pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT	Dépression respiratoire possible lors d'utilisation détournée ou d'association avec des benzodiazépines
	La prise concomitante d'alcool (boisson ou médicament) est déconseillée	Hépatite ou atteinte hépatique en cas de mésusage principalement par voie IV
Principales interactions médicamenteuses	Médicaments dépresseurs du système nerveux central	Médicaments dépresseurs du système nerveux central
	Médicaments dépresseurs du système respiratoire	Médicaments dépresseurs du système respiratoire
	Médicaments torsadogènes	
Principaux effets	Euphorie, vertige, somnolence, sédation	Insomnie, céphalée, évanouissement, vertige

indésirables	Constipation, nausée, vomissement	Constipation, nausée, vomissement
	Hypersudation, dysurie, œdème	Asthénie, somnolence, sueur, hypotension orthostatique
Toxicité	Risque léthal à partir de 1mg/kg chez les sujets non dépendants aux opiacés, peu tolérants ou naïfs	Hépatique principalement en cas de mésusage par voie IV

Tableau : Contre-indications, effets indésirables, interactions, précautions d'emploi et toxicité de la méthadone et de la buprénorphine

(Vidal 2011 ; HAS 2004 ; HAS, 2011 ; HAS, 2012)

II.2. Grossesse et MSO

La dépendance aux opiacés est associée à des grossesses à risque. La mise en place ou le maintien d'un traitement de substitution pendant la grossesse est donc une priorité lors de pharmacodépendances majeures aux opiacés chez les femmes enceintes.

La substitution permet de réduire les risques de complications de la grossesse, notamment ceux associés aux conditions de vie, à l'environnement, à la malnutrition, au suivi médical aléatoire ou encore à la consommation d'autres substances à risque. Elle vise également à réduire les périodes de manque, néfastes pour le fœtus. En effet, les femmes enceintes non prises en charge pour leur addiction aux opiacés, exposent leur fœtus à des syndromes aigus de sevrage aux opiacés, provoquant un risque de mort fœtale.

(ACOG et al., 2012 ; Jones HE et al., 2012 (a))

Depuis les années 70, la méthadone est considérée comme le traitement de premier choix pour la prise en charge de la dépendance aux opiacés chez les femmes enceintes. Cependant, des études et des revues de la littérature récentes concernant les femmes enceintes dépendantes aux opiacés et leur progéniture, présentent la buprénorphine comme un traitement alternatif de premier choix à la méthadone.

(Cramton RE & Gruchala NE, 2013 ; Soyka M, 2013)

La prescription de méthadone ou de buprénorphine chez une femme dépendante aux opiacés semble être judicieuse, au mieux avant une grossesse désirée ou au premier voire au deuxième trimestre. Cependant, l'initiation tardive en fin de grossesse, d'un traitement de substitution ne semble pas apporter de bénéfice pour le fœtus.

(CRAT ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Lejeune C & Simmat-Durand L, 2003 ; HAS, 2004)

Peu d'études ont été conduites sur l'utilisation de l'association de la buprénorphine et de la naloxone pendant la grossesse. De ce fait, la suboxone n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

(Vidal 2013)

Une revue de la littérature de Debelak K *et al.* (2013) a comparé l'utilisation de la buprénorphine seule et de la buprénorphine associée à la naloxone durant la grossesse. Les résultats suggèrent qu'il n'y a pas d'effets maternels et néonataux significativement négatifs après une utilisation de suboxone par rapport à la buprénorphine seule.

Dans une autre étude, Lund IO *et al.* (2013 a) sont également arrivés à la même conclusion.

Néanmoins, ces auteurs mettent en évidence la nécessité de réaliser d'autres études sur le développement physique fœtal ou encore sur l'efficacité et la sécurité de la suboxone pour les mères, les fœtus et les enfants.

Toutefois, d'après Soyka M (2013), un passage de la suboxone à la buprénorphine seule est recommandé chez les femmes dépendantes aux opiacés qui deviennent enceintes durant leur traitement.

En effet, la naloxone est possiblement considérée comme ayant des effets tératogènes, particulièrement si elle est injectée.

(ACOG *et al.*, 2012)

La littérature est relativement fournie en études sur les femmes enceintes sous MSO. Toutefois, les résultats présentés doivent être interprétés avec prudence.

En effet, les effectifs sont généralement faibles. Nous les avons systématiquement mentionnés lorsque le nombre de patients inclus dans l'étude était supérieur à 150.

De plus, les consommations associées des femmes enceintes, qu'elles soient licites (tabac, alcool, médicaments) ou illicites, ne sont pas toujours précisées dans les études.

II.2.1. Bénéfices et risques des MSO pendant la grossesse

L'utilisation des médicaments de substitution aux opiacés pendant la grossesse présentent des bénéfices pour la mère et le fœtus, mais également des risques.

II.2.1.1. Bénéfices des MSO

L'initiation ou le maintien d'un traitement de substitution pendant la grossesse, quelle que soit la molécule, permet d'améliorer le pronostic materno-fœtal.

Lorsqu'une patiente enceinte est déjà substituée par l'une des deux molécules et que son traitement est bien équilibré, il n'y a pas d'argument pour changer de molécule.

(Lejeune C & Simmat-Durand L, 2003 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Pritham UA et al., 2012)

L'étude de Kandall SR *et al.* (1976) montre que l'héroïne provoque un retard de croissance fœtale pouvant persister même lors de consommations antérieures à la grossesse. La substitution par la méthadone, après une utilisation maternelle d'héroïne, favorise la croissance fœtale.

Ainsi, d'après cette même étude, une relation significative a été mise en évidence entre le dosage de la méthadone utilisée par la mère durant le premier trimestre de grossesse et le poids de naissance. Il semblerait que plus le dosage de méthadone est élevé, plus le poids de naissance du nourrisson est élevé.

Toutefois, les nourrissons de mères sous méthadone ont un poids plus faible que les nourrissons du groupe témoin (non exposés aux opiacés).

Dans une autre étude, il est mis en évidence que l'absence de prise en charge d'une consommation chronique d'héroïne pendant la grossesse est associée à un risque accru de retard de croissance fœtale, de décollement placentaire, d'accouchement prématuré, de passage intra-utérin de méconium (premières selles du nourrisson), et de mort fœtale.

(ACOG et al., 2012)

– Bénéfices communs à la méthadone et à la buprénorphine

Les bénéfices de la méthadone et de la buprénorphine sont nombreux.

Ces deux molécules ne présentent pas d'effet tératogène. Ainsi, les données publiées chez les femmes enceintes exposées au premier trimestre de la grossesse sont nombreuses et rassurantes. De plus, il est recommandé de ne pas interrompre un traitement de substitution en vue d'une grossesse.

(CRAT ; RSN, 2011 ; DLP ; Damase-Michel C et al., 2012)

Les médicaments de substitution aux opiacés favorisent le traitement de la toxicomanie et réduisent les risques médicaux et sociaux associés à l'usage de drogues illicites. Ils permettent donc une prise en charge et un soutien médico-psycho-social des femmes enceintes.

(Goodman D, 2011 ; ACOG et al., 2012)

La méthadone et la buprénorphine, associées à une prise en charge globale de la patiente, encouragent les femmes enceintes et les mères à se retirer du milieu de la drogue, permettant ainsi d'améliorer leurs conditions de vie.

(ACOG et al., 2012 ; Vidal, 2013 ; Jones HE et al., 2008 ; HAS, 2004 ; Damase-Michel C et al., 2012)

L'utilisation de drogues illicites, associée à certaines conditions de vie peuvent entraîner des risques pour les femmes enceintes. En effet, certaines de ces femmes enceintes, pour subvenir à leurs besoins ou obtenir des drogues illicites, peuvent recourir au vol, au deal, à la prostitution ou encore à la violence. Ces activités les exposent à des infections sexuellement transmissibles, à des comportements violents, et à des procédures juridiques comme la perte de la garde de leur enfant, des procédures pénales, et des incarcérations.

De plus, certaines conditions d'utilisation des drogues illicites augmentent les risques d'infections. Ainsi, l'utilisation de la voie intraveineuse et le partage des seringues favorisent le risque de transmission virale.

Holbrook *et al.* (2012) montrent que les infections comme l'hépatite C, l'hépatite B et l'infection à chlamydia sont relativement fréquentes chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés.

Les traitements de substitution permettent donc de protéger ces femmes enceintes grâce à la politique de réduction des risques.

(ACOG et al., 2012 ; Shiu JR & Ensom MHH, 2012 ; Vignau J, 2006)

Les médicaments de substitution aux opiacés luttent contre la succession d'épisodes de consommation et de périodes de manque. Chez les femmes enceintes, cela se traduit par le maintien d'un taux maternel stable en opiacés, permettant ainsi d'éviter la souffrance fœtale.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; Jones HE et al., 2008 ; Lejeune C & Simmat-Durand L, 2003)

En évitant le syndrome de manque chez la mère, les traitements de substitution aux opiacés permettent de lutter contre la nécessité permanente de se procurer de la drogue, impliquant des comportements à risque.

(ACOG et al., 2012 ; Jones HE et al., 2008)

La buprénorphine et la méthadone sont efficaces et sûres dans la prévention et la réduction du risque de rechute de consommation d'héroïne, et autres opiacés illicites.

(Unger A et al., 2011 ; Konijnenberg C & Melinder A, 2011 ; Jones HE et al., 2008 ; Vignau J, 2006)

Les femmes héroïnomanes ont fréquemment des irrégularités menstruelles et des aménorrhées, diminuant ainsi leur fertilité. Grâce aux médicaments de substitution, les femmes retrouvent un cycle menstruel régulier, ce qui permet de diagnostiquer une grossesse plus précocement.

(Pillon F, 2009 ; Vignau J, 2006)

Le maintien d'un traitement de substitution pendant la grossesse améliore et régularise le suivi médical et obstétrical de la grossesse. La substitution favorise ainsi la mise en place de soins prénataux précoces, réduisant le risque de complications obstétricales.

(ACOG, 2012 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Pritham UA et al., 2012 ; Konijnenberg C & Melinder A, 2011 ; Vignau J, 2006 ; Fischer G et al., 2000)

Comparés aux femmes enceintes utilisatrices d'héroïne, les fœtus des femmes enceintes substituées par la méthadone ou la buprénorphine ont une meilleure croissance fœtale.

(ACOG et al., 2012 ; Kandall SR et al., 1976)

En plus d'améliorer la croissance fœtale, les MSO favorisent la prévention des complications de la grossesse, de la prématurité et du retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le poids de naissance des nourrissons est également plus élevé que celui des nourrissons issus de mères consommatrices d'héroïne.

(ACOG et al., 2012 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Goodman D, 2011)

Le maintien d'une substitution aux opiacés pendant la grossesse favorise la mise en place harmonieuse du lien mère-enfant et le renforce. En effet, les femmes enceintes, suivies pendant leur grossesse, sont mieux préparées aux soins qu'elles devront apporter à leur nourrisson et sont également mieux préparées à leurs futures responsabilités parentales.

(Pritham UA et al., 2012)

– Bénéfices spécifiques de la méthadone

Le suivi médical nécessaire à la prescription de la méthadone permet de mettre en place une structure forte autour de la patiente.

(Vidal 2013)

Le mésusage de la méthadone est peu fréquent. La méthadone en sirop (première forme prescrite) est peu mésusée. Quant à la forme gélule, elle est prescrite aux patients sous MSO uniquement sous conditions et un retour à la forme sirop est prévu lors du mésusage de la méthadone en gélule.

(Vidal 2013)

– Bénéfices spécifiques de la buprénorphine

La prescription de la buprénorphine étant simplifiée par rapport à celle de la méthadone, la buprénorphine a permis d'augmenter l'accès aux traitements de substitution pour les personnes présentant une dépendance aux opiacés.

(Vidal 2013)

Le syndrome de sevrage des nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine semble moins fréquent et plus modéré que pour ceux exposés à l'héroïne ou à la méthadone.

(Cramton RE & Gruchala NE, 2013 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Vignau J, 2006)

La buprénorphine (agoniste partiel des récepteurs μ aux opiacés) a un plus faible risque de surdosage que la méthadone (agoniste des récepteurs μ aux opiacés). Elle a également moins d'interactions médicamenteuses que la méthadone.

(Vidal 2013 ; ACOG et al., 2012 ; Konijnenberg C & Melinder A, 2011)

Les nouveau-nés de mères sous buprénorphine semblent avoir des mensurations plus importantes à la naissance (poids, taille et périmètre crânien) par rapport aux nouveau-nés de mères sous méthadone ou héroïne.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b))

Quelle que soit la molécule, pour que la prise en charge soit bénéfique, le traitement médicamenteux doit être accompagné d'une prise en charge globale.

II.2.1.2. Risques des MSO

En fin de grossesse, dans certaines situations, on observe une diminution des doses de MSO, afin de réduire le syndrome de sevrage de leur nouveau-né. Cette diminution semble plus dangereuse que bénéfique. En effet, en cas de sous-dosage maternel en MSO, il existe un risque de rechute de consommation d'héroïne, et de consommation d'autres produits comme les benzodiazépines. Cette consommation de produits peut engendrer des effets indésirables chez le nouveau-né, comme une détresse respiratoire ou une aggravation du syndrome de sevrage néonatal, vus notamment, lors de l'association d'un traitement de substitution et de benzodiazépines.

La diminution et l'arrêt d'un traitement de substitution pendant la grossesse ne sont donc pas recommandés.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; DLP ; CRAT ; Vignau J, 2006 ; Lejeune C & Simmat-Durand L, 2003)

– Risques communs à la méthadone et à la buprénorphine

La buprénorphine et la méthadone sont des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés. Toutefois, du fait de leur action sur les récepteurs aux opiacés, leur utilisation peut également engendrer une dépendance chez les patients substitués.

Les concentrations plasmatiques des MSO peuvent diminuer lors de la grossesse, du fait de l'augmentation de la volémie, ceci implique une augmentation des posologies afin de maintenir l'efficacité de la substitution. Cette augmentation, lorsqu'elle n'est pas clairement expliquée, peut parfois être mal vécue par les femmes enceintes.

(CRAT)

Bien que des ajustements posologiques de MSO soient nécessaires tout au long de la grossesse, il n'existe pas de protocole clairement défini concernant l'adaptation de ces posologies. Parfois, il peut également être nécessaire de fractionner les prises de ces MSO, mais là encore, aucun protocole n'est établi.

(Jones HE et al., 2012 (a) ; Cleary BJ et al., 2013 ; Courty P & Nacache L, 2012 ; Shiu JR & Ensom MHH, 2012)

Après l'accouchement, les paramètres pharmacocinétiques de la mère reviennent progressivement à la normale. Un réajustement posologique des médicaments de substitution aux opiacés est alors nécessaire.

La méthadone et la buprénorphine sont de petites molécules lipophiles passant relativement bien la barrière fœto-placentaire. De cette façon, le fœtus est exposé à ces molécules pendant la grossesse.

Cependant, la buprénorphine serait moins facilement libérée du tissu placentaire vers la circulation fœtale, ce qui suggère que le fœtus serait moins exposé à la buprénorphine.

(CRAT ; DLP ; Gaalema DE et al., 2012)

Des études ont montré une association entre l'exposition à la méthadone ou à la buprénorphine pendant la grossesse et la possibilité d'une modification de la variabilité et du rythme cardiaque fœtal. Il y aurait également des modifications possibles de l'activité motrice fœtale.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; Jones HE et al., 2012 (a) ; Pritham UA et al., 2012 ; Salisbury AL et al., 2012)

Un syndrome de sevrage peut apparaître lors d'un arrêt d'utilisation des opiacés. Après la naissance, les nouveau-nés ne sont plus exposés aux MSO, cela peut induire un risque de syndrome de sevrage néonatal.

(Sublett J, 2013 ; Soyka M, 2013 ; ACOG et al., 2012)

Le syndrome de sevrage néonatal (SSNN) peut apparaître de manière retardée (de quelques heures à quelques jours après la naissance) par rapport à celui obtenu avec l'héroïne. Ceci est dû aux demi-vies plus longues de la méthadone et de la buprénorphine par rapport à celle de l'héroïne.

(ACOG et al., 2012)

– Risques spécifiques de la méthadone

Avec la méthadone, il existe un risque de surdosage mortel du fait de son activité agoniste pure sur les récepteurs μ aux opiacés.

(Vidal 2013)

La méthadone étant un agoniste des récepteurs μ aux opiacés, elle peut engendrer, au même titre que l'héroïne, un syndrome de sevrage néonatal. Cependant, le début des signes du syndrome de sevrage peut apparaître plus tardivement, du fait de la demi-vie plus longue de la méthadone par rapport à celle de l'héroïne. De plus, il semble que le SSNN soit plus sévère et plus prolongé chez les nourrissons exposés *in utero* à la méthadone que chez ceux exposés à l'héroïne pendant la grossesse.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; AAP, 2012)

Le risque de dépression respiratoire néonatale existe. Cependant, il reste très faible lorsque le traitement de substitution par méthadone est bien conduit. Cette dépression respiratoire néonatale peut être favorisée par des consommations associées, notamment de benzodiazépines.

(Damase-Michel C et al., 2012)

– Risques spécifiques de la buprénorphine

Sa prescription facilitée par rapport à la méthadone peut engendrer un moins bon encadrement de la patiente et donc une moins bonne prise en charge globale.

L'effet « plafond » de la buprénorphine, dû à son activité agoniste partielle sur les récepteurs μ aux opiacés, ainsi que la possibilité de faible adhésion au traitement et d'insatisfaction des patients, peuvent être un motif d'échec à la substitution ou un frein à l'utilisation de la buprénorphine comme médicament de substitution.

(Pritham UA et al., 2012 ; ACOG et al., 2012)

La buprénorphine peut être mésusée par détournement de la voie d'administration. Ainsi, le comprimé sublingual est écrasé, afin d'être « sniffé » (c'est-à-dire pris par voie nasale), ou il est mis en solution pour un usage intraveineux.

(ACOG et al., 2012)

La buprénorphine est potentiellement hépatotoxique et peut engendrer des dysfonctions hépatiques. Une surveillance des transaminases pendant le traitement de substitution peut alors s'avérer nécessaire.

(Vidal 2013 ; ACOG et al., 2012)

Avec un traitement de substitution par buprénorphine, le risque de dépression respiratoire à la naissance est exceptionnel. Comme pour la méthadone, ce risque est plus

particulièrement lié à la consommation de substances associées (benzodiazépines ou encore opiacés illicites)

(Damase-Michel C et al., 2012)

Quel que soit le traitement de substitution utilisé par la mère lors de la grossesse, la prise en charge à la naissance et le suivi néonatal sont nécessaires, du fait du syndrome de sevrage néonatal fréquent pouvant se manifester plusieurs jours après la naissance.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; RSN, 2011)

II.2.2. Développement des fœtus de mères sous MSO

Des études ont été réalisées sur les nourrissons de mères substituées par la méthadone ou la buprénorphine suite à une dépendance aux opiacés. Elles mettent en évidence certains paramètres de développement du fœtus pendant la grossesse.

II.2.2.1. Données générales

Certaines données, sur l'exposition *in utero* aux MSO, suggèrent qu'il n'y a pas d'effet délétère concernant le développement du nourrisson. Il n'y aurait pas plus d'anomalies congénitales chez ces enfants par rapport à ceux non exposés aux opiacés.

Cependant, d'autres études mettent en évidence une légère augmentation de la morbidité et de la mortalité néonatale.

(Tinelli F et al., 2013 ; Greig E et al., 2012 ; Jones HE et al., 2012 (b) ; Jones HE et al., 2005 ; CRAT)

II.2.2.2. Développement général du fœtus

Les mères substituées par la méthadone ou la buprénorphine ont des nourrissons avec un poids de naissance plus élevé comparé aux nourrissons de mères utilisatrices d'héroïne. (DPL)

Des études mettent également ce gain de poids en évidence.

Kandall SR *et al.* (1976) ont mis en évidence que le poids de naissance moyen des nourrissons nés de mères substituées par la méthadone était significativement plus élevé que celui des nourrissons issus de mères consommatrices d'héroïne ou ayant des consommations associées d'héroïne et de méthadone pendant la grossesse.

Toutefois, le poids de naissance moyen des nourrissons nés de mères substituées par la méthadone durant la grossesse, restait inférieur à celui des nourrissons non exposés aux opiacés pendant la grossesse.

Une autre étude menée par Hulse GK *et al.* (1997) suggère que l'utilisation d'héroïne pendant un traitement de substitution par la méthadone durant la grossesse, limite l'avantage du gain de poids à la naissance obtenu par l'utilisation de la méthadone seule.

Enfin, d'autres auteurs mettent en évidence les possibles effets négatifs de la méthadone sur les paramètres de la croissance fœtale. Les nouveau-nés sont alors caractérisés par un faible poids de naissance, un périmètre crânien plus petit et une taille plus petite par rapport aux nouveau-nés non exposés à la méthadone.

(Tinelli F *et al.*, 2013 ; Greig E *et al.*, 2012 ; Konijnenberg C & Melinder A, 2011)

Concernant l'exposition prénatale à la buprénorphine, des études montrent que l'âge gestationnel moyen, les poids, taille et périmètre crânien à la naissance et les scores d'Apgar sont compris dans les limites normales. La croissance fœtale ne semble donc pas affectée par la buprénorphine.

(Konijnenberg C & Melinder A, 2011 ; Kayemba-Kay's S & Laclede JP, 2003 ; Fischer G, et al., 2000)

Le score d'Apgar permet d'évaluer rapidement l'état clinique du nouveau-né à l'accouchement, c'est-à-dire sa tolérance au processus d'accouchement et son état hors de l'utérus de la mère. Si le nouveau-né a besoin d'aide pour respirer et/ou s'il a des troubles cardiaques, le score d'Apgar permet de le mettre en évidence.

Le score d'Apgar est souvent évalué à 1, 5 et 10 minutes de vie. Ce score examine 5 paramètres : la fréquence cardiaque, l'effort respiratoire, le tonus musculaire, la réponse à la stimulation et la couleur de la peau. Chaque item est noté de 0 à 2.

Un score supérieur ou égal à 7 est considéré comme normal et est un signe de la bonne santé de l'enfant. Un score inférieur à 7 indique que le nourrisson nécessite des soins d'autant plus importants que le score est faible.

Des facteurs comme l'usage maternel de drogues, des infections, la prématurité ou des anomalies congénitales peuvent néanmoins influencer sur ce score.

La grille du score d'Apgar est présentée en annexe n°1.

(Armengaud D, 2003)

Les résultats des études ne sont toutefois pas unanimes. Ainsi, Jones HE *et al.* (2012 b) trouvent que les poids et tailles des nouveau-nés sont généralement plus faibles par rapport aux nouveau-nés non exposés à la buprénorphine.

Enfin, d'autres études comparent le développement des nourrissons exposés *in utero* à la méthadone ou à la buprénorphine.

En comparant des nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone à ceux exposés à la buprénorphine pendant la grossesse, Fischer G *et al.* (2006) n'ont pas trouvé de différence entre les deux groupes pour le poids de naissance, le taux de prématurité et les scores d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes après la naissance.

Jones HE *et al.* (2010) étudient 131 nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone ou à la buprénorphine. Les auteurs montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les nourrissons du groupe méthadone et ceux du groupe buprénorphine. Les scores d'Apgar sont similaires pour les deux groupes. Le poids et la taille à la naissance, le taux de prématurité et l'âge gestationnel à l'accouchement ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Toutefois, dans le groupe buprénorphine, les poids, âges gestationnels et tailles à la

naissance tendent à être supérieurs et le taux de prématurité tend à être inférieur à ceux du groupe méthadone.

D'après Metz V *et al.* (2011), les nouveau-nés issus de mères sous buprénorphine ont un âge gestationnel supérieur et un poids de naissance plus important que les nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone.

Une autre étude de Welle-Strand GK *et al.* (2013 b) montre que sur 139 nouveau-nés issus de mères substituées par un MSO, les nourrissons exposés *in utero* à la buprénorphine ont un poids, une taille et un périmètre crânien significativement plus grands que chez les nouveau-nés exposés à la méthadone. Le taux de prématurité et l'âge gestationnel à l'accouchement ne sont pas significativement différents.

Ces différentes études sont donc en faveur d'une amélioration de la croissance fœtale, caractérisée notamment par un gain de poids, lorsque les mères addictes aux opiacés sont substituées par la méthadone ou la buprénorphine.

II.2.2.3. Paramètres ophtalmologiques

Des études ont examiné l'impact d'une exposition *in utero* à la méthadone ou la buprénorphine sur des paramètres ophtalmologiques.

Pour cela, certaines études ont utilisé les Potentiels Evoqués Visuels (PEV). Ces potentiels permettent d'explorer les voies visuelles de la rétine jusqu'au cerveau. Avec cette technique, le patient est stimulé par un flash.

(IRR de Nancy)

D'après Whitham JN *et al.* (2010), les nourrissons issus de mères sous méthadone ont des PEV significativement altérés par rapport à ceux des nourrissons non exposés (groupe témoin). Concernant les nourrissons exposés à la buprénorphine, les PEV ne diffèrent pas significativement des PEV du groupe témoin.

McGlone L *et al.* (2013 a), trouvent les mêmes résultats pour les nourrissons exposés *in utero* à la méthadone.

Ces études conduisent à recommander de procéder à des évaluations cliniques visuelles plus précoces chez ces enfants.

Tinelli F *et al.* (2013) ont mis en évidence un possible développement de nystagmus après une exposition *in utero* à la méthadone.

Melinder A *et al.* (2013) se sont intéressés à des enfants ayant eu une exposition prénatale à la buprénorphine ou la méthadone, associée au tabac. Chez ces enfants, des difficultés de contrôle du mouvement oculaire ont été constatées. Ces difficultés de contrôle du mouvement oculaire peuvent inhiber le développement de certaines fonctions cognitives plus tard dans la vie de l'enfant.

Les MSO ont donc une influence sur les paramètres ophtalmologiques des nourrissons exposés *in utero*. Toutefois, il faut également tenir compte de la polyconsommation des mères pendant leur grossesse.

II.2.2.4. Développement cognitif

Les études concernant les effets d'une exposition *in utero* à la buprénorphine ou à la méthadone sur le développement cognitif de l'enfant restent controversées et sont limitées.

Il existe très peu d'études discutant d'un éventuel effet de la buprénorphine sur le développement neurologique du fœtus.

(Soyka M, 2013)

Une étude sur des enfants de 3 ans exposés *in utero* à la buprénorphine a été réalisée.

Elle utilise le test de Bayley, composé de 3 échelles :

- ✓ Une échelle mentale, donnant un indice de développement mental
- ✓ Une échelle de motricité, donnant un indice de développement psychomoteur
- ✓ Une échelle d'observation des comportements relationnels

(Tourrette C & Guedeney A, 2012)

Cette étude montre que les scores obtenus chez les enfants exposés à la buprénorphine lors de la grossesse, sont significativement plus faibles que ceux des enfants n'ayant pas été exposés.

(Jones HE et al., 2012 (b))

Des études antérieures, comparant des enfants de 5 ans exposés à la méthadone pendant la grossesse et des enfants de 5 ans non exposés, n'ont pas trouvé de différence significative dans le développement cognitif.

(ACOG et al., 2012)

D'après d'autres études plus récentes, il semblerait que la méthadone puisse influencer sur le développement neurologique des enfants.

Walhovd KB *et al.* (2012) mettent en évidence une altération dans la maturation des connections neurales, engendrant ainsi des difficultés cognitives et comportementales chez les enfants nés de mères substituées par la méthadone.

Konijnenberg C & Melinder A (2011) montrent que la méthadone peut avoir un effet négatif sur la croissance de l'enfant, pouvant influencer ses capacités cognitives (développement neurologique, intelligence, motricité ...).

Bien que les MSO aient probablement un effet sur le développement neurologique de l'enfant, les influences environnementales et les relations entre les parents et les enfants sont également importantes et doivent être prises en compte.

En effet, beaucoup de mères substituées par un MSO sont sans emploi et ont un faible niveau d'étude. De plus, beaucoup de ces femmes sont également prises en charge pour des problèmes d'ordre émotionnel, comme la dépression. De ce fait, les interactions parents-enfants ne sont pas optimales.

L'environnement de l'enfant joue donc un rôle important dans son développement cognitif.

(Konijnenberg C & Melinder A, 2011)

II.2.3. Syndrome de sevrage du nouveau-né exposé in utero aux opiacés

Les opiacés, y compris la buprénorphine et la méthadone, traversent le placenta. De cette manière, les fœtus des mères dépendantes aux opiacés sont exposés tout au long de la grossesse à ces substances. Ils s'adaptent donc à cette prise chronique d'opiacés.

Lors de l'accouchement, le lien physiologique entre le fœtus et la mère est rompu. Ceci implique un arrêt brutal d'imprégnation du fœtus par les opiacés. Cet arrêt brutal peut induire un syndrome de sevrage du nouveau-né.

Ce syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN) est caractérisé par un ensemble de manifestations cliniques que peut présenter le nouveau-né. Les symptômes, la durée et le traitement du SSNN sont variables d'un nouveau-né à un autre.

II.2.3.1. Présentation du syndrome de sevrage du nouveau-né

Le SSNN est principalement caractérisé par des troubles neurologiques (au niveau des systèmes nerveux central et autonome), digestifs et respiratoires. Il peut également provoquer des douleurs chez le nourrisson.

Tous ces troubles entraînent alors un inconfort chez le nouveau-né.

(Welle-Strand G K et al., 2013 (b) ; Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; RSN, 2011 ; Deman A-C, 2003 ; Score de Finnegan)

– Troubles du Système Nerveux Central (SNC)

Ces signes se caractérisent par une hyperréactivité et une hyperexcitabilité. Ils peuvent se présenter sous plusieurs formes :

- ✓ Irritabilité
- ✓ Agitation excessive
- ✓ Pleurs
- ✓ Cris aigus
- ✓ Troubles du sommeil

- ✓ Hyperréflexie ostéo-tendineuse
- ✓ Mouvements anormaux
- ✓ Hypertonie
- ✓ Tremblements
- ✓ Myoclonies voire convulsions

(*La Revue Prescrire, 2013 ; Sublett J, 2013 ; Gaalema et al., 2012 ; Unger A et al., 2012 ; Bio LL et al., 2011 ; Score de Finnegan ; Score de Lipsitz, 1975 ; Bongain A et al., 1992*)

– Signes digestifs

Chez les nouveau-nés développant un SSNN, il est possible d'observer des signes digestifs de plusieurs sortes :

- ✓ Troubles alimentaires
- ✓ Réflexe de succion anormale entraînant des difficultés d'alimentation
- ✓ Régurgitations fréquentes
- ✓ Vomissements et diarrhées pouvant entraîner une déshydratation
- ✓ Douleurs abdominales

(*La Revue Prescrire, 2013 ; Sublett J, 2013 ; Gaalema et al., 2012 ; Unger A et al., 2012 ; Bio LL et al., 2011 ; Score de Finnegan ; Score de Lipsitz, 1975 ; Bongain A et al., 1992*)

Tous ces signes engendrent un faible gain de poids.

– Signes respiratoires et troubles du système nerveux autonome

En plus des troubles digestifs et des troubles du SNC, les nourrissons exposés aux MSO pendant la grossesse, peuvent développer un SSNN caractérisé par des troubles respiratoires et des troubles du système nerveux autonome variés :

- ✓ Troubles du rythme respiratoire (tachypnée, polypnée, ou hyperpnée pouvant amener à une alcalose respiratoire)
- ✓ Hoquet
- ✓ Bâillements
- ✓ Eternuements
- ✓ Larmolements
- ✓ Transpiration excessive
- ✓ Température instable
- ✓ Marbrures sur la peau
- ✓ Excoriations cutanées
- ✓ Accès de rougeur cutanée

(*La Revue Prescrire, 2013 ; Sublett J, 2013 ; Gaalema et al., 2012 ; Unger A et al., 2012 ; Bio LL et al., 2011 ; Score de Finnegan ; Score de Lipsitz, 1975 ; Bongain A et al., 1992*)

– Délai d'apparition, durée et intensité du syndrome de sevrage du nouveau-né

Les symptômes présentés précédemment ont des délais d'apparition, des durées et une intensité variables selon les opiacés utilisés par la mère pendant la grossesse, mais

également selon le fœtus qui peut réagir de façon plus ou moins importante, face au sevrage.

(Sublett J, 2013 ; Unger A et al., 2011)

Les fréquences d'apparition du syndrome de sevrage néonatal sont également variables. Ainsi, le SSNN apparaît chez 48 à 94% des nouveau-nés exposés *in utero* aux opiacés.

(Konijnenberg C & Melinder A, 2011)

Pour l'héroïne (opiacé à courte durée d'action), les signes du SSNN apparaissent relativement tôt, en moyenne dans les 24 premières heures de vie. Parfois, le délai d'apparition peut s'étendre à quelques semaines.

Le SSNN est relativement court sous héroïne, il semble durer de 1 à 4 jours, voire 1 semaine (la demi-vie de l'héroïne étant de 2 heures).

(AAP, 2012 ; ACOG et al., 2012)

Pour la méthadone, le SSNN semble un peu plus sévère et prolongé par rapport au SSNN après une exposition *in utero* à l'héroïne.

Il commence dans les 24 à 72 premières heures de vie, mais il peut parfois apparaître plus tardivement, jusqu'à 1 semaine voire plus.

(AAP, 2012 ; ACOG et al., 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; DPL)

En moyenne, le syndrome de sevrage semble durer entre 7 et 10 jours, voire plusieurs semaines (la demi-vie de la méthadone étant bien plus longue que celle de l'héroïne, soit 24 à 36 heures).

(AAP, 2012 ; ACOG et al., 2012 ; Nacache L et al., 2009 ; Deman A-C, 2003)

Pour la buprénorphine, le sevrage semble moins marqué qu'avec la méthadone, puisqu'il causerait moins de symptômes.

(Soyka, 2013)

L'American Academy of Pediatrics (2012) présente la buprénorphine comme étant un médicament de substitution ayant quelques avantages par rapport à la méthadone pour

l'addiction aux opiacés des femmes enceintes. En effet, l'incidence et la sévérité du SSNN sont moins importantes pour les nourrissons exposés à la buprénorphine ou à l'héroïne par rapport à ceux exposés à la méthadone.

Dans une revue de la littérature, Cramton RE & Gruchala NE (2013) présentent également la buprénorphine comme un médicament de premier choix, du fait des symptômes de sevrage moins sévères lors d'une exposition *in utero* à la buprénorphine.

L'apparition du syndrome de sevrage des nouveau-nés exposés à la buprénorphine serait plus précoce que pour ceux exposés à la méthadone. Le syndrome de sevrage semble se manifester 12 à 48 heures après la naissance et le pic maximal du SSNN semble apparaître dans les 72 à 96 heures de vie. Ces résultats sont par ailleurs retrouvés dans l'étude de Lejeune C *et al.* (2006) qui compare 101 nouveau-nés exposés à la méthadone à 159 nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine.

(Bio LL *et al.*, 2011)

Le syndrome de sevrage semble se résoudre en 7 jours environ, avec une moyenne de 1 à 8 jours (la demi-vie de la buprénorphine étant de 2 à 5 heures, mais elle est éliminée en 20 à 25 heures).

(ACOG *et al.*, 2012 ; AAP, 2012)

Cependant, les résultats de différentes études comparant le syndrome de sevrage des nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone à celui des nouveau-nés exposés à la buprénorphine restent contradictoires.

Ainsi, dans une étude sur 139 enfants en Norvège, Welle-Strand GK *et al.* (2013 b) trouvent qu'il n'y a pas de différence dans l'apparition du SSNN entre le groupe de nourrissons exposés à la méthadone et celui de nourrissons nés de mères substituées par la buprénorphine.

Dans leur étude incluant 167 nouveau-nés, Lejeune C *et al.* (2013), constatent un syndrome de sevrage légèrement plus intense chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine comparé à ceux exposés à la méthadone. Toutefois, les auteurs émettent comme hypothèse que la nature du MSO utilisé influencerait moins le SSNN par rapport au contexte global et aux consommations associées.

Lacroix I *et al.* (2004) montrent que le délai d'apparition du SSNN chez les nourrissons exposés *in utero* à la méthadone ou à la buprénorphine est relativement similaire. Toutefois, la fréquence d'apparition et la nécessité d'un traitement pour prendre en charge le syndrome de sevrage sont plus importantes chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone.

Rohrmeister K *et al.* (2001) obtiennent une incidence et une durée du syndrome de sevrage néonatal après une exposition à la buprénorphine significativement plus courtes qu'après une exposition à la méthadone ou à la morphine.

Pritham UA *et al.* (2012) étudient le syndrome de sevrage néonatal de 152 nouveau-nés (136 exposés *in utero* à la méthadone et 16 à la buprénorphine). Les résultats semblent montrer que la méthadone provoquerait un SSNN plus sévère que la buprénorphine.

Plusieurs études montrent également que la sévérité du syndrome de sevrage néonatal est significativement plus importante chez les nourrissons exposés *in utero* à la méthadone par rapport aux nourrissons exposés à la buprénorphine.

(Gaalema DE *et al.*, 2013 (a) ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Jones HE *et al.*, 2012 (a) ; Unger A *et al.*, 2012 ; Coyle MG *et al.*, 2012 ; Unger A *et al.*, 2011 ; Jones HE *et al.*, 2010)

Les résultats de nombreuses études comparant le syndrome de sevrage des nouveau-nés après une exposition à la méthadone, à celui des nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine seraient en accord avec le précédent constat d'une sévérité plus importante du SSNN chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la méthadone.

Ainsi, plusieurs différences significatives entre les deux groupes de nouveau-nés ont été mises en évidence. En effet, pour la prise en charge du SSNN, le groupe méthadone requière plus de morphine et une durée de traitement plus longue. De plus, la durée du séjour hospitalier est plus importante pour les nourrissons issus de mères substituées par la méthadone.

(ACOG, 2012 ; Jones HE *et al.*, 2012 (b) ; Pritham UA *et al.*, 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Gaalema DE *et al.*, 2012 ; Metz V *et al.*, 2011 ; Jones HE *et al.*, 2010)

L'étude de Fischer G *et al.* (2006) trouve également une durée moyenne de traitement du syndrome de sevrage plus importante chez les nourrissons exposés à la méthadone par

rapport à ceux exposés à la buprénorphine. Cependant, la dose cumulée de morphine reçue par les nouveau-nés pour les aider à gérer leur syndrome de sevrage n'est pas significativement différente.

Le délai entre la naissance et le début d'un éventuel traitement médicamenteux est différent pour les nourrissons exposés *in utero* aux MSO. En effet, il semble que les nouveau-nés exposés à la méthadone requièrent un traitement médicamenteux plus précocement comparé aux nouveau-nés issus de mères substituées par la buprénorphine pendant la grossesse.

(Gaalema DE et al., 2013 (a) ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Gaalema DE et al., 2012 ; Fischer G et al., 2006)

Il faut toutefois noter que de nombreux facteurs peuvent influencer le SSNN. Ainsi, le délai d'apparition, la durée et l'intensité du SSNN sont également variables, selon les consommations associées de la mère pendant la grossesse (AAP, 2012), le délai entre la dernière prise d'opiacés et l'accouchement, mais aussi selon le métabolisme propre à chaque organisme.

(Kaltenbach K et al., 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Unger A et al., 2011)

II.2.3.2. Outils d'évaluation du syndrome de sevrage néonatal

Les outils d'évaluation du syndrome de sevrage du nouveau-né se présentent sous forme de tableau mettant en relation des signes cliniques et une intensité. Ils permettent de contrôler le nouveau-né exposé *in utero* aux opiacés et d'estimer l'apparition, l'évolution, la diminution et l'intensité des symptômes de sevrage de manière objective. De cette manière, ces outils d'évaluation donnent une indication sur la sévérité du syndrome de sevrage du nouveau-né, permettant de déterminer l'action thérapeutique à mener. Ces outils d'évaluation sont donc des moyens de prendre en charge les nourrissons de manière objective.

Il existe plusieurs outils disponibles pour évaluer le syndrome de sevrage néonatal : le système de notation de Finnegan, l'échelle de Lipsitz, l'indice néonatal de sevrage aux opiacés, le système d'Ostrea et le Neonatal Withdrawal Inventory (NWI).

Trois méthodes d'évaluation sont particulièrement reconnues : les échelles de Finnegan, Lipsitz et Ostrea.

(Jansson LM & Velez M, 2012 ; Bio LL et al., 2011)

– Echelle de Finnegan (annexe n°2)

C'est une échelle numérique évaluant plusieurs critères regroupés en trois catégories :

- ✓ Troubles du système nerveux central
- ✓ Troubles vasomoteurs et respiratoires
- ✓ Troubles digestifs

Cet outil est donc très complet, mais il est relativement long à mettre en œuvre.

Cette échelle relève les symptômes les plus communs, retrouvés lors du sevrage chez les nouveau-nés. Les symptômes sont cotés de 0 à 5 en fonction de leur absence ou de leur présence et de leur durée et intensité.

Le score de Finnegan est régulièrement évalué, en moyenne toutes les 4 à 6 heures dans la journée. Le score total permet de suivre l'évolution des signes de sevrage et d'adapter au mieux les traitements en fonction de la symptomatologie.

Des variantes du score de Finnegan existent. De ce fait, l'évaluation des symptômes de sevrage peut être légèrement différente d'une échelle à une autre. De plus, les avis diffèrent sur le score à atteindre pour initier un traitement médicamenteux contre le syndrome de sevrage néonatal. Toutefois, une majorité semble débiter le traitement médicamenteux à partir d'au moins deux scores consécutifs supérieurs ou égaux à 8.

(Score de Finnegan, Deman A-C, 2003 ; Lejeune C et al., 2003)

Le score de Finnegan est privilégié au CHU de Nantes.

Il peut aussi bien être réalisé par l'équipe médicale, que par les parents. De ce fait, l'équipe renforce le rôle de la mère dans la prise en charge de son bébé, ce qui peut être bénéfique pour la construction du lien mère-enfant.

– Echelle de Lipsitz (annexe n°3)

C'est également une échelle numérique. Ce score évalue 11 symptômes cliniques, selon leur intensité. Ces symptômes sont notés de 0 à 3 points.

Ce système numérique a comme avantage d'être relativement simple. Il peut être réalisé deux fois par jour, une heure après un repas.

Les avis diffèrent sur le score minimal nécessaire à la mise en route d'un traitement médicamenteux du syndrome de sevrage. La majorité des auteurs débutent le traitement pour des scores supérieurs à 8 ou 10.

(Deman A-C, 2003 ; Lejeune C et al., 2003 ; AAP, 1998 ; Score de Lipsitz, 1975)

– Echelle d'Ostrea (annexe n°4)

Cette échelle classe 6 critères du syndrome de sevrage en fonction de leur intensité. Elle ne permet pas de scorer le syndrome de sevrage.

(Deman A-C, 2003 ; AAP, 1998 ; Bongain A et al., 1992)

Le syndrome de sevrage néonatal dû aux opiacés nécessite une surveillance médicale précoce et prolongée. En plus de cette surveillance, les nouveau-nés avec un SSNN peuvent avoir besoin d'une prise en charge médicamenteuse et être hospitalisés plus longtemps.

Cependant, tous les nouveau-nés exposés aux MSO pendant la grossesse n'ont pas obligatoirement un traitement médicamenteux pour les aider à mieux gérer leur syndrome de sevrage.

(Gaalema DE et al., 2012 ; Jones HE et al., 2012 (b) ; Kaltenbach K et al., 2012)

II.2.3.3. Traitements du syndrome de sevrage du nouveau-né

Le syndrome de sevrage néonatal peut perturber les relations entre la mère et son bébé. Les examens prénataux pendant la grossesse sont donc importants. En effet, lors de ces consultations, le pédiatre désigné pour suivre l'enfant à la naissance peut expliquer aux parents, et plus particulièrement à la mère, les différents symptômes du syndrome de sevrage néonatal qui peuvent être attendus. De cette manière, la mère est moins angoissée et mieux préparée pour faire face aux symptômes de son bébé. Elle sait ainsi mieux réagir face aux dérégulations neurologiques et comportementales de son bébé après l'accouchement et dans les jours ou semaines qui suivent.

L'équipe médicale fait donc de la mère un « partenaire de soin » essentiel pour la prise en charge du syndrome de sevrage de son bébé. La préparation des parents, avant la naissance de leur bébé, semble alors indispensable.

(La Revue Prescrire, 2013 ; Pritham UA et al., 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012)

– Traitements non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux sont essentiels pour la prise en charge du SSNN. Ils sont tout aussi importants que les traitements médicamenteux et permettent d'améliorer le bien-être du nourrisson. Ces traitements sont mis en place en première intention chez le nouveau-né lors de l'apparition des premiers signes indiquant un syndrome de sevrage.

Les traitements non médicamenteux sont privilégiés lors des syndromes de sevrage faibles à modérés (cotés par des scores de Finnegan inférieurs à 7).

Ils consistent à améliorer l'état du bébé par plusieurs méthodes comme le bercement doux, les câlins et le peau à peau notamment avec les parents. Ces soins sont en quelque sorte individualisés, puisqu'ils s'adaptent à chaque nouveau-né en fonction des signes du syndrome de sevrage qu'il manifeste.

L'ensemble de ces techniques est nommé « le nursing ».

(Sublett J, 2013 ; Jansson LM & Velez M, 2012)

Nous avons vu précédemment que lors du sevrage, les nourrissons pouvaient notamment être irritables, avoir une hyperactivité, une hypersensibilité au bruit et à la lumière et des troubles gastro-intestinaux.

L'hypersensibilité peut être améliorée en plaçant le bébé dans un endroit calme, avec une lumière tamisée. Il est recommandé de parler au bébé avec une voix douce et calme afin de limiter les stimuli auditifs.

(Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011)

L'hyperactivité et l'irritabilité sont réduites grâce au contact. L'emballage du bébé dans son lit permet de rassurer le nourrisson en lui donnant des limites. Le bercement dans les bras et le peau à peau avec les parents permettent de calmer le bébé mais également de créer et renforcer le lien parents-enfant. Ce lien étant difficile à créer en début de sevrage, il est important que l'équipe médicale rassure et valorise l'implication des parents. L'irritabilité est également améliorée en donnant une alimentation riche et fractionnée à heure fixe. En dehors des périodes d'alimentation, une tétine peut être utilisée en cas de succion excessive.

(Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011)

Concernant les troubles gastro-intestinaux, en cas de selles molles, il est recommandé de pratiquer une hygiène correcte et de protéger le siège. Les massages doux du ventre et le maintien dans les bras en position verticale permettent d'améliorer les coliques. Le reflux gastrique est limité par la position semi-assise.

(Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011)

L'allaitement est aussi un moyen de prendre en charge le syndrome de sevrage néonatal. Même si la méthadone et la buprénorphine sont de petites molécules passant dans le lait maternel (*Sublett J, 2013 ; DPL*), ce sont de faibles quantités qui ne contre-indiquent pas l'allaitement chez les femmes substituées. Les sérologies (celle du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une contre-indication à l'allaitement) et le risque de polyconsommation restent néanmoins à prendre en compte. L'allaitement est encouragé chez ces mères du fait de ses effets bénéfiques sur la construction du lien mère-enfant et de l'amélioration du syndrome de sevrage du nouveau-né.

De plus, l'allaitement présenterait d'autres avantages. En effet, il permettrait de réduire la durée d'hospitalisation du nouveau-né entraînant ainsi une arrivée plus précoce du nourrisson au sein du foyer familial. L'étude de [Welle-Strand GK et al., \(2013 a\)](#) montre que les nouveau-nés allaités, exposés *in utero* aux MSO, ont une incidence plus faible de développer un syndrome de sevrage et ces nouveau-nés requièrent un traitement médicamenteux plus court que ceux qui ne sont pas allaités.

L'allaitement aurait également des effets bénéfiques pour la mère, sa réponse au stress serait atténuée favorisant des interactions calmes avec son bébé. Le risque d'abus serait également diminué.

(*Sublett J, 2013 ; Shainker SA et al., 2012 ; AAP, 2012 ; Pritham UA et al., 2012 ; Unger A et al., 2012 ; Ilett KF et al., 2012 ; Courty P & Nacache L, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011*)

En maternité, les structures type « unité kangourou » permettent de favoriser l'attachement mère-enfant en maintenant le plus possible le nouveau-né auprès de sa mère. Ces structures sont très importantes puisque les nouveau-nés, présentant un syndrome de sevrage, ont une hospitalisation prolongée qui peut affecter l'attachement envers le nouveau-né et engendrer des ruptures familiales.

(*Pritham UA et al., 2012 ; Deman A-C, 2003 ; Lejeune C et al., 2003*)

D'autres thérapies sont parfois citées dans les études.

C'est le cas de la luminothérapie qui permettrait d'apporter un certain confort au nouveau-né.

(*Procianoy RS et al., 2010 ; Velez M & Jansson M, 2008*)

L'aromathérapie avec l'odeur de la mère permettrait de diminuer l'agitation des nourrissons. Elle a également été réalisée avec la lavande et la vanilline.

(Field T et al., 2007 ; Marlier L et al., 2005 ; Goubet N et al., 2003)

Différentes sortes de massages seraient bénéfiques pour le nouveau-né, en permettant un gain de poids. Il existe par exemple les massages sous forme de caresses et la stimulation kinesthésique.

(Massaro AN et al., 2009 ; Jones J et al., 2001)

L'acupuncture auriculaire pourrait également être pratiquée. Comme cette technique aurait une certaine efficacité chez les adultes, ce serait une thérapie envisageable chez les nouveau-nés développant un syndrome de sevrage aux opiacés. D'autres études sont toutefois nécessaires.

(Raith W et al., 2011)

En plus de la prise en charge non médicamenteuse vue précédemment, il est possible d'associer des traitements médicamenteux pour lutter contre le syndrome de sevrage du nouveau-né.

– Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux ne sont pas systématiques. En effet, pour les nouveau-nés avec un syndrome de sevrage léger, il n'est pas toujours nécessaire d'avoir recours aux traitements médicamenteux.

Les traitements médicamenteux sont indiqués pour soulager les signes de sevrage modérés à sévères du syndrome de sevrage néonatal (scores de Finnegan supérieurs à 8 ou 10, à au moins deux évaluations successives). Ils sont également utilisés chez les nourrissons qui ne répondent pas à la prise en charge non médicamenteuse.

(AAP, 2012 ; ACOG et al., 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011 ; Fischer G et al., 2006)

Les médicaments sont préférentiellement donnés au moment des repas de façon à ne pas les réveiller et donc à limiter toutes stimulations.

Il est néanmoins important de rappeler qu'il n'y a aucun protocole standardisé pour la prise en charge médicamenteuse, la surveillance et l'évaluation du syndrome de sevrage néonatal. De cette manière, la surveillance du nouveau-né, l'instauration des traitements médicamenteux en fonction des scores obtenus selon l'échelle utilisée et les traitements actuels du SSNN varient selon les médecins et les établissements de soins.

(Sublett J, 2013)

Ceci engendre des différences entre chaque étude, aussi bien pour les traitements médicamenteux utilisés, que pour les critères choisis pour initier le traitement.

(Jones HE et al., 2012 (b) ; Kraft WK & Van den Anker JN, 2012)

Les morphiniques :

- ✓ La morphine est utilisée *per os*. Il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 1 mg/kg/jour et de surveiller le nouveau-né puisque la morphine peut provoquer une détresse respiratoire.

Elle est décrite comme étant le médicament de premier choix. Cependant, une étude montre que la morphine orale augmente significativement la durée du traitement du syndrome de sevrage et la durée du séjour hospitalier. Mais elle permet également de réduire le délai nécessaire au nourrisson pour regagner son poids de naissance et diminue la durée du traitement non médicamenteux.

C'est le seul traitement morphinique ayant une AMM en France pour la prise en charge du syndrome de sevrage néonatal.

(Napolitano A et al., 2013 ; AAP, 2012 ; Jones HE et al., 2012 (b) ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011)

Dans la littérature, nous retrouvons également d'autres traitements morphiniques utilisés. Néanmoins, ces traitements n'ont pas d'AMM en France pour la prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né exposé *in utero* aux opiacés :

- ✓ La méthadone, au même titre que la morphine, est le médicament de première intention selon l'American Academy of Pediatrics (2012). Elle est fréquemment utilisée dans de nombreux établissements de soins.

La morphine et la méthadone sont présentées comme des traitements de première intention par l'American Academy of Pediatrics (2012) qui se base sur les preuves et les pratiques actuelles aux Etats-Unis.

Il faut toutefois noter qu'il existe des inconvénients à l'utilisation de la méthadone chez le nouveau-né. En effet, la longue demi-vie de la méthadone par rapport à celle de la morphine peut potentiellement engendrer une accumulation dans l'organisme du nouveau-né.

(Sublett J, 2013 ; Napolitano A et al., 2013 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Bio LL et al., 2011)

La teinture d'opium, non recommandée en France, est possiblement utilisée aux Etats-Unis. Il est nécessaire de la diluer avant de l'utiliser. La teinture d'opium contient autant de morphine que l'élixir parégorique, sans les substances additives potentiellement toxiques et avec une plus faible concentration en alcool.

(Sublett J, 2013 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Bio LL et al., 2011)

- ✓ L'Elixir parégorique n'est plus utilisé. En effet, en plus de la poudre d'opium, il contient des substances additives potentiellement toxiques pour le nourrisson : du camphre, de l'acide benzoïque, de l'essence d'anis et de l'alcool à 60°. Outre les composés toxiques, l'élixir contient des concentrations variables en opioïdes.
(AAP, 2012 ; Bio LL et al., 2011 ; Johnson K et al., 2003)

Les non morphiniques :

- ✓ Le paracétamol est un antalgique administré *per os* à raison de 15 mg/kg/prise 4 fois par jour. Bien que ce médicament soit recommandé par le Réseau Sécurité Naissance (2011), il n'a pas d'AMM en France pour la prise en charge du syndrome de sevrage néonatal. Il permet néanmoins de prendre en charge certaines douleurs que peuvent ressentir les nouveau-nés lors de leur sevrage.
- ✓ Le sucre *per os* a une visée antalgique. Lorsque du sirop de sucre est déposé sur la langue, il déclenche un réflexe gustatif à l'origine d'une stimulation de la sécrétion d'endorphines. Grâce à cette sécrétion d'endorphines, les signes de la douleur diminuent voire disparaissent chez le nouveau-né. Cette propriété est intéressante puisque lors du sevrage, le nouveau-né est parfois douloureux.
En plus du sucre, la succion non nutritive a également un effet antalgique et reconfortant.
Il existe une synergie entre la succion non nutritive et l'administration de sucre. L'efficacité de cette association contre la douleur est supérieure à celle de la succion ou du sucre seul. Cette technique est indiquée dans le sevrage néonatal.
(RSN, 2007 ; Savagner C et al., 2005)
- ✓ Le phénobarbital n'est pas recommandé en France. Cet antiépileptique est présenté comme étant le médicament de second choix lorsque les médicaments morphiniques contrôlent insuffisamment les signes de sevrage. Il serait principalement utilisé pour ses propriétés sédatives et permettrait de supprimer l'hyperactivité associée au SSNN. Du fait de sa longue demi-vie, ce médicament doit être utilisé avec prudence. Il semble également qu'à forte dose, il déprime le système nerveux central de manière significative, supprimant ainsi le réflexe normal de succion et augmentant la sédation. De plus, il a d'autres effets indésirables comme un développement rapide d'une tolérance aux effets sédatifs et des interactions médicamenteuses possibles.
Depuis février 2001, l'ANSM a supprimé l'AMM du phénobarbital pour toutes autres indications que l'épilepsie. La prise en charge du syndrome de sevrage par le phénobarbital est donc hors AMM.

(Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011 ; AAP, 1998 ; ANSM, 2001)

Nous retrouvons d'autres traitements non morphiniques dans la littérature :

- ✓ La clonidine est un agoniste alpha 2 adrénergique. Elle a été évaluée comme traitement additionnel et/ou une option alternative pour le traitement des symptômes de sevrage dus aux opiacés. Les données restent encore limitées. Les effets secondaires relevés sont la baisse de la pression artérielle et des difficultés à dormir. D'après Esmaeili A *et al.* (2010), la pression artérielle qui est diminuée chez les nourrissons traités par la clonidine n'est pas significativement différente par rapport aux nouveau-nés traités par la morphine.

Les quelques études réalisées vont dans le sens d'une durée de traitement du syndrome de sevrage et d'une durée d'hospitalisation significativement plus courtes pour les nouveau-nés traités par clonidine.

(Sublett J, 2013 ; AAP, 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; [Broome L](#) & [So T-Y](#), 2011 ; Bio LL et al., 2011)

- ✓ La chlorpromazine est un neuroleptique permettant de contrôler les signes du système nerveux central et les signes gastro-intestinaux. Cependant, la chlorpromazine a un usage limité dans la prise en charge du syndrome de sevrage néonatal du fait de son élimination lente chez le nouveau-né, et de ses effets indésirables. De plus, la chlorpromazine n'a pas d'AMM pour cette indication.

(RSN, 2011 ; AAP, 1998 ; Deman A-C, 2003)

- ✓ Le diazépam est une benzodiazépine qui n'est plus recommandée dans le syndrome de sevrage du nouveau-né. Le diazépam a une action très prolongée chez le nourrisson (jusqu'à 1 mois). Il semble supprimer le réflexe normal de succion chez le nourrisson et peut provoquer des convulsions retardées.

(AAP, 2012 ; RSN, 2011 ; Bio LL et al., 2011 ; AAP, 1998)

Le traitement médicamenteux est adapté en fonction des scores obtenus avec l'échelle de Finnegan par exemple. Si une amélioration est constatée, la posologie est réduite progressivement. Lors d'une stabilisation de l'état, la posologie reste stable. Enfin, si une aggravation du score est constatée, alors la posologie est augmentée.

II.2.3.4. Relation entre dose de médicament de substitution pendant la grossesse et syndrome de sevrage néonatal

Les études comparant les différents dosages de médicaments de substitution reçus par la mère durant la grossesse et les caractéristiques du syndrome de sevrage néonatal concernent surtout la méthadone. En effet, elle est utilisée depuis de nombreuses années par rapport à la buprénorphine qui a obtenu son AMM pour le traitement de substitution chez les femmes enceintes seulement depuis 2005.

Les résultats restent néanmoins controversés.

(ACOG et al., 2012)

De nombreuses études s'accordent sur le fait qu'il n'existerait pas de lien entre la dose de méthadone ou de buprénorphine prise par la mère pendant la grossesse et la sévérité du syndrome de sevrage éventuellement retrouvé chez leur nouveau-né.

Seligman NS *et al.* (2010) réalisent leur étude sur 388 dyades mère-enfant. Les auteurs trouvent qu'il n'y a pas de différence significative au sujet de l'incidence du syndrome de sevrage, de la durée ou encore de la dose maximale de solution d'opium néonatale utilisée pour le traitement du SSNN en fonction des doses de méthadone reçues par la mère pendant la grossesse.

Dans leur méta-analyse et revue de la littérature, Cleary BJ *et al.* (2010) mettent également en évidence cette absence de relation entre la dose maternelle de méthadone et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal.

L'étude de Pizzaro D *et al.* (2011) compare 174 nouveau-nés répartis en plusieurs groupes, en fonction de la dose maternelle de méthadone. Cette étude ne relève pas de différence, ni sur l'incidence et la sévérité du SSNN, ni sur la durée d'hospitalisation des nouveau-nés.

Cleary BJ *et al.* (2013) ont eux aussi comparé l'incidence du SSNN chez des nouveau-nés dont les mères avaient diminué les doses de méthadone à ceux dont les mères avaient conservé ou augmenté les doses de méthadone pendant la grossesse. Cette étude n'a pas montré de différence dans l'incidence du SSNN entre les deux groupes de nouveau-nés.

Lejeune C *et al.* (2013) ont inclus dans leur étude 170 nouveau-nés exposés *in utero* à au moins deux substances psychoactives. Les auteurs n'observent pas de relation entre la sévérité du SSNN et la posologie du MSO.

D'autres études concluent également à une absence de relation entre la dose de méthadone ou de buprénorphine et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal.

(Unger A *et al.*, 2012 ; O'Connor A *et al.*, 2011 ; Fischer G *et al.*, 2006 ; Lejeune C *et al.*, 2006 ; Kuschel CA *et al.*, 2004 ; Fischer G *et al.*, 2000)

A l'inverse des précédentes études, d'autres mettent en évidence un lien entre les doses maternelles de méthadone pendant la grossesse et la sévérité du syndrome de sevrage néonatal.

L'étude de Hodgson ZG & Abrahams RR (2012) montre un lien significatif entre la dose maternelle de méthadone à l'accouchement, l'utilisation d'autres opiacés et l'allaitement avec la nécessité de traiter le nouveau-né pour son syndrome de sevrage.

D'autres auteurs arrivent également à la conclusion que l'augmentation des doses de méthadone chez la mère durant la grossesse, augmente la sévérité du SSNN.

(Isemann B *et al.*, 2011 ; Wouldes TA & Woodward LJ, 2010 ; Lim S *et al.*, 2009 ; Sharpe C & Kuschel C, 2004 ; Dashe J *et al.*, 2002)

Enfin, Floch-Tudal *et al.* (2000) ont décrit des sévérités du syndrome de sevrage très variables chez des jumelles d'une mère substituée par la méthadone. Il est donc difficile de prévoir les caractéristiques du syndrome de sevrage du nouveau-né.

L'adaptation des posologies des médicaments de substitution aux opiacés chez la mère durant la grossesse est importante.

En effet, malgré le souhait des mères de prévenir le syndrome de sevrage du nouveau-né en diminuant les doses de MSO en fin de grossesse (*Lacroix I et al., 2004*), cela n'est pas recommandé.

Selon Seligman NS *et al.* (2010) la diminution des doses maternelles de médicaments de substitution, afin de réduire théoriquement le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né, semble injustifiée. De plus, de fortes doses maternelles de méthadone ont été associées à une diminution de l'abus d'opiacés illicites par les femmes lors de la grossesse.

Il a été mis en évidence qu'un dosage maternel en méthadone inadapté durant la grossesse peut engendrer des symptômes de sevrage légers à modérés chez la mère. Cela peut entraîner un stress fœtal et augmenter la probabilité d'un usage de drogues illicites chez la mère.

(*ACOG et al., 2012*)

Enfin, Lejeune C *et al.* (2003) constatent dans leur étude que la diminution des doses de buprénorphine ou de méthadone pendant la grossesse est plus souvent le fait des médecins généralistes, alors que les centres spécialisés augmentent les doses prescrites de MSO. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les femmes suivies par des généralistes ont bénéficié d'une stabilisation antérieure par un centre spécialisé, ce qui rend approprié la tendance des généralistes à diminuer les doses de MSO prescrites.

La stratégie d'une gestion optimale du dosage de méthadone ou de buprénorphine au cours de la grossesse apparaît alors comme un challenge clinique.

Ainsi, certains auteurs rappellent que lors d'une grossesse, les propriétés pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine sont modifiées. Il n'existe donc pas de guide permettant d'ajuster les posologies chez la mère. Il est alors recommandé de surveiller systématiquement les concentrations sériques en MSO chez la mère et de déterminer individuellement la posologie adéquate de médicament de substitution aux opiacés en prenant en compte la symptomatologie de manque de la mère.

(*Shiu JR & Ensom MHH, 2012*)

Du fait de l'augmentation de la clairance des MSO tout au long de la grossesse, il serait préférable d'adapter les MSO en augmentant leurs posologies ou selon certains auteurs en fractionnant les doses.

(Shiu JR & Ensom MHH, 2012 ; Courty P & Nacache L, 2012 ; ACOG et al., 2012 ; Concheiro M et al., 2011)

Une étude a mis en évidence les apports bénéfiques du fractionnement des doses de méthadone chez les femmes enceintes sous traitement de substitution. Dans cette étude, les auteurs montrent que le fractionnement de la dose totale de méthadone en deux doses, espacées de 12 heures, se traduit par un niveau plus élevé de méthadone dans le plasma par rapport à l'augmentation de la dose. Ce fractionnement engendre également moins de symptômes de sevrage chez la mère et le nouveau-né et il apporte une meilleure adhérence au traitement médicamenteux.

(Swift R et al., 1989)

Dans leur étude, Wittman B & Segal S (1991) concluent que le fractionnement des doses de méthadone devrait être proposé aux femmes enceintes substituées par la méthadone, lorsque le traitement à dose unique engendre des symptômes de sevrage chez la mère et une activité anormale chez le fœtus.

Enfin, une autre étude indique que le fractionnement des doses de méthadone semble être une stratégie à considérer pour les femmes enceintes sous méthadone. En effet, cette technique permettrait de réduire les effets sur le comportement neurologique du fœtus sans conséquence négative pour la mère.

Toutefois, cette étude comporte des biais. Les femmes ne consommaient pas d'alcool ou autres drogues en plus de leur traitement de substitution et elles étaient observantes avec leur traitement (la deuxième prise de méthadone se faisant chez elles à 22 heures).

Cette technique de fractionnement des doses, lorsqu'elle est bien expliquée aux femmes enceintes, pourrait être favorable pour la mère et le fœtus. Cependant, le fractionnement des doses devrait être réservé aux femmes enceintes sans consommation parallèle et capable de suivre leur traitement correctement.

(Jansson LM et al., 2009)

Le maintien d'une posologie adaptée au cours de la grossesse est indispensable, plus que la diminution des posologies qui pourrait s'avérer néfaste pour le fœtus et la mère.

III. Benzodiazépines (BZD) et apparentées

III.1. Caractéristiques générales des BZD

III.1.1. Epidémiologie

Les benzodiazépines font l'objet d'une attention particulière auprès des autorités sanitaires et notamment de l'ANSM et ce depuis de nombreuses années. Ceci est dû à l'importance de la consommation de ces molécules en France, ainsi qu'à certains usages problématiques.

En 2009, certaines données européennes placent la France au deuxième rang des pays européens consommateurs d'anxiolytiques, après le Portugal et le deuxième pays européen consommateur d'hypnotiques, derrière la Suède.

(ANSM, 2012 (b))

Suite à de récentes publications d'études et de rapports suggérant un éventuel lien entre les benzodiazépines et la survenue de démences, mais également au vu du degré d'exposition élevé et persistant de la population française à ces molécules, l'ANSM a publié, en janvier 2012, un rapport d'expertise sur la consommation des benzodiazépines en France. L'étude réalisée entre mi-2006 et mi-2011 était basée sur les affiliés au régime général.

Pour l'année 2010, il est estimé que 20 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine ou apparentée et que 60 % des consommateurs sont des femmes.

L'analyse de la consommation des benzodiazépines en France en 2010 montre que les anxiolytiques représentent plus de la moitié des boîtes de benzodiazépines vendues et les hypnotiques représentent plus du tiers des boîtes de benzodiazépines vendues.

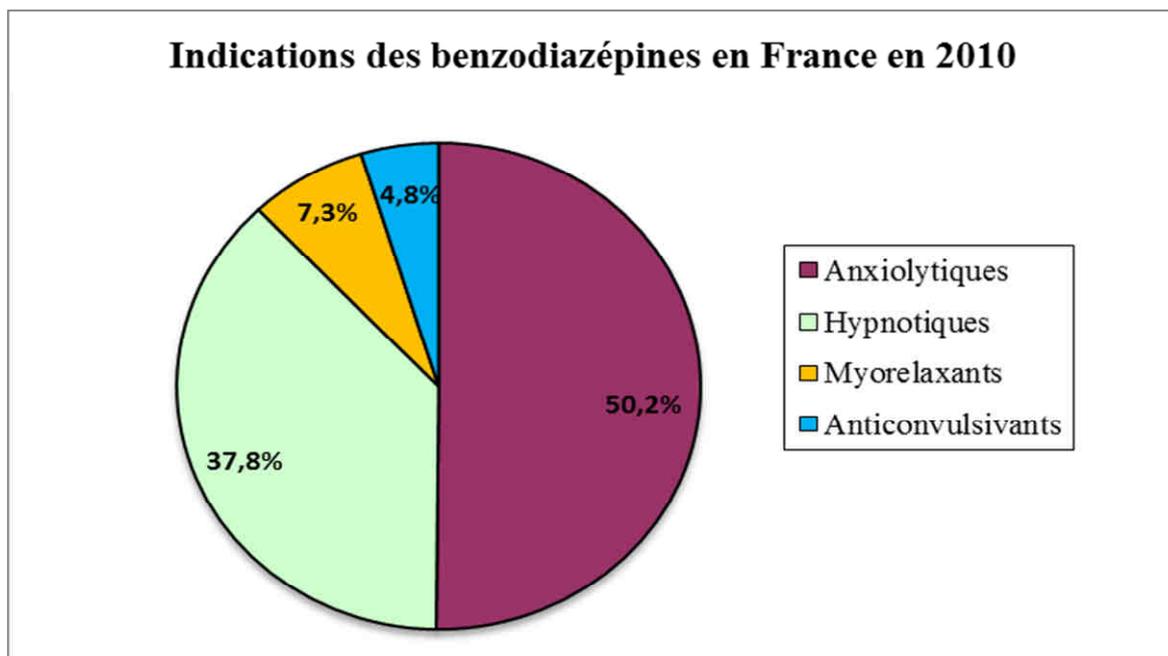
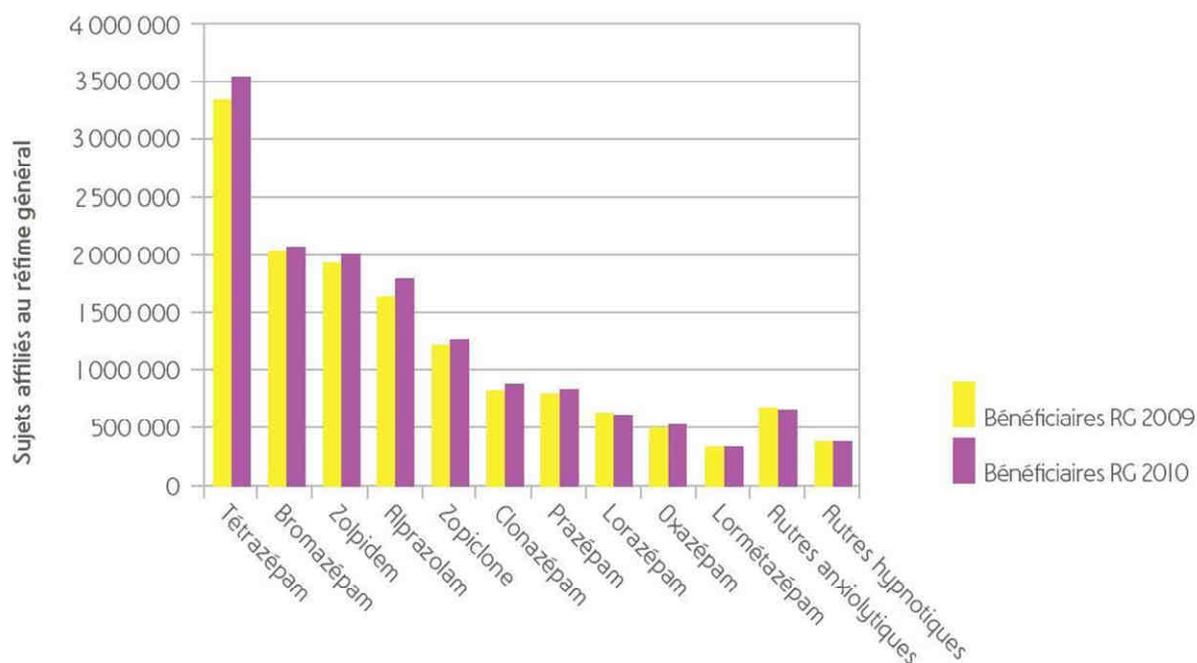


Figure : Répartition des indications de benzodiazépines en France en 2010

(ANSM, 2012 (b))

Lors de cette même étude, un classement des benzodiazépines les plus consommées a été réalisé. Les molécules les plus fréquemment rencontrées sont le tétrazépam (retiré du marché depuis juillet 2013), le bromazépam, le zolpidem et l'alprazolam.



Répartition des sujets affiliés au régime général en fonction des différents anxiolytiques et hypnotiques

Figure : Nombre de patients prévalents affiliés au régime général de l'assurance maladie par benzodiazépines ou apparentées en 2009 et 2010

(ANSM, 2012 (b))

III.1.2. Structure et réglementation des benzodiazépines

Actuellement en France, il existe 22 benzodiazépines et apparentées. Commercialisées dans les années 1960, les benzodiazépines présentent des similitudes puisqu'elles possèdent une structure chimique commune, mais également des particularités notamment au niveau des radicaux. Celles-ci sont variables, ce qui confère aux molécules leur activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents. Concernant les apparentées benzodiazépines, qui sont le zolpidem et la zopiclone, la structure chimique est différente, mais le mécanisme d'action et les effets sont comparables à ceux des benzodiazépines.

(Vidal 2013 ; Stahl SM, 2002)

Le tableau suivant présente certaines caractéristiques des différentes benzodiazépines et apparentées.

Classe pharmacothérapeutique	Molécules	Demi-vie	Durée de prescription
ANXIOLYTIQUE			
	Clotiazépam	Courte (< 10 heures)	12 semaines maximum
	Oxazépam		
	Alprazolam	Intermédiaire (entre 10 et 24 heures)	
	Bromazépam		
	Clobazam		
	Lorazépam	Longue (> 24 heures)	
	Clorazépate potassique		
	Diazépam		
	Ethyl loflazépate		
	Nordazépam		
	Prazépam		
HYPNOTIQUE			
	Loprazolam	Courte	4 semaines maximum
	Midazolam		
	Témazépam		
	Estazolam	Intermédiaire	
	Lormétazépam		
	Nitrazépam		
Apparentées benzodiazépines	Zolpidem	Courte	
	Zopiclone		
	Flunitrazépam	Intermédiaire	14 jours maximum
MYORELAXANT			
	Tétrazépam	Intermédiaire	Suspension d'AMM en juillet

			2013
ANTICONVULSIVANT			
	Clonazépam	Longue	12 semaines maximum

Tableau : Les 22 benzodiazépines et apparentées benzodiazépines

(Vidal 2013 ; ANSM, 2013 ; ANSM, 2012 (a) ; In-dependance, 2012 ; Meddispar (b))

Toutes les benzodiazépines sont inscrites sur la liste I des substances vénéneuses. Toutefois, 3 d'entre elles sont soumises à une partie des règles de prescription et de délivrance des stupéfiants : le flunitrazépam *per os* (PO), le clorazépate dipotassique PO à plus de 20 mg et le clonazépam PO.

Ces 3 molécules doivent être prescrites sur une ordonnance sécurisée avec la posologie rédigée en toutes lettres. Le clonazépam voit sa primo-prescription restreinte aux neurologues et aux pédiatres depuis le 15 mars 2012. Le renouvellement est interdit pour le flunitrazépam et le clorazépate dipotassique, mais autorisé pour le clonazépam dans la limite de 12 semaines, sur indication du prescripteur. Le chevauchement des prescriptions est interdit pour les trois molécules. Seul le flunitrazépam a une délivrance fractionnée par période de 7 jours maximum. Enfin, comme pour les stupéfiants, les ordonnances sont archivées pendant 3 ans.

(Vidal 2013 ; In-dépendance, 2012 ; Meddispar (b) ; ANSM, 2012 (a))

III.1.3. Mécanisme d'action, propriétés et indications

Les benzodiazépines agissent sur le système nerveux central au niveau des récepteurs GABA A comprenant un canal chlore inhibiteur. Le ligand GABA se lie à ces récepteurs GABA A afin d'ouvrir le canal chlore pour inhiber la neurotransmission.

Les molécules de benzodiazépines se comportent également comme des ligands de ces récepteurs GABA A. Lorsque le GABA et le ligand benzodiazépinique se lient à leurs sites spécifiques, cela provoque une ouverture du canal chlore plus large et par conséquent un effet inhibiteur plus important. Les benzodiazépines sont ainsi appelées modulateurs allostériques positifs de la neurotransmission inhibitrice du GABA sur le récepteur GABA A.

(Stahl SM, 2002)

Les benzodiazépines ont 5 propriétés : anxiolytique, hypnotique, myorelaxante, anticonvulsivante et amnésiante. Leur indication varie en fonction de leur profil pharmacologique.

Le tableau n°8 met en relation effets pharmacologiques et indications thérapeutiques des benzodiazépines.

Effets pharmacologiques	Indications thérapeutiques
Anxiolytique	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes
Hypnotique	Troubles sévères du sommeil lors d'insomnies occasionnelles ou transitoires
Anticonvulsivant	Traitement des épilepsies généralisées et partielles
Myorelaxant	Traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie Depuis le 8 juillet 2013, suspension de l'AMM, pour les médicaments contenant du tétrazépam

Tableau : Relation entre effets pharmacologiques et indications thérapeutiques des benzodiazépines

(Vidal 2013)

Les benzodiazépines peuvent également être utilisées dans la prévention et le traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique. C'est le cas de l'oxazépam.

Sans être une indication thérapeutique, une autre utilisation des benzodiazépines est retrouvée dans la littérature. Il s'agit de la sédation vigile avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale et de l'induction de l'anesthésie ou en prémédication avant l'induction de l'anesthésie.

III.1.4. Autres paramètres pharmacologiques

III.1.4.1. Effets indésirables

Les benzodiazépines sont des molécules bien tolérées. Comme vu précédemment, ces molécules possèdent diverses propriétés pharmacologiques, toutefois ces mêmes propriétés peuvent être considérées comme des effets indésirables dans certains cas. Les principaux effets indésirables sont :

- ✓ L'effet sédatif (ces molécules peuvent entraîner une hypotonie, une baisse de la vigilance et un risque de somnolence)

- ✓ Les troubles du comportement dus à un effet désinhibiteur des benzodiazépines (appelé également réaction paradoxale)

- ✓ L'amnésie antérograde

- ✓ La dépendance physique et psychique chez les patients traités au long cours et/ou à dose élevée.

(Vidal 2013)

III.1.4.2. Contre-indications

Les benzodiazépines présentent des contre-indications absolues. Les principales sont :

- ✓ La myasthénie

- ✓ L'insuffisance respiratoire sévère

- ✓ L'apnée du sommeil

- ✓ L'insuffisance hépatique sévère

- ✓ L'hypersensibilité aux benzodiazépines

(Vidal 2013)

III.1.4.3. Interactions médicamenteuses

De par leur effet dépresseur, les benzodiazépines présentent des interactions médicamenteuses majeures comme :

- ✓ L'association déconseillée avec l'alcool qui majore l'effet sédatif des benzodiazépines

- ✓ L'association avec la buprénorphine, cela majore le risque de dépression respiratoire

- ✓ L'association aux autres dépresseurs du système nerveux central, dont les dérivés morphiniques, également dépresseurs respiratoires

(Vidal 2013)

III.1.4.4. Précautions d'emploi

Le traitement par benzodiazépines nécessite quelques précautions d'emploi. Les principales sont :

- ✓ La prise en compte de l'effet dépresseur respiratoire chez les insuffisants respiratoires

- ✓ L'instauration d'un arrêt progressif

- ✓ L'avertissement du patient de l'effet rebond possible à l'arrêt

(Vidal 2013)

III.2. Grossesse et BZD

Les benzodiazépines sont des molécules très liposolubles. Elles traversent donc très facilement le placenta, avec un passage démontré dès la sixième semaine de grossesse. Elles sont également présentes dans le lait maternel, cependant, les quantités y sont généralement faibles.

Du fait de ce passage transplacentaire, les fœtus sont exposés aux benzodiazépines tout au long de la grossesse, ce qui peut engendrer des conséquences sur le développement aussi bien général, que cognitif ou visuel.

(CRAT ; Vidal 2013 ; Bernard N et al., 2012)

Malgré ce passage transplacentaire parfois préjudiciable pour leur bébé, des femmes utilisent des benzodiazépines pendant leur grossesse pour diverses pathologies. Les pathologies les plus communément citées dans les études sont la dépression, l'anxiété, et l'insomnie.

Comme pour les études sur les femmes enceintes substituées par un MSO, les résultats des études sur les femmes enceintes consommatrices de benzodiazépines présentés dans la littérature sont à interpréter avec prudence.

Là encore, les effectifs sont extrêmement variables. Ils sont précisés lorsque le nombre de patients inclus dans l'étude est supérieur à 150.

Les consommations associées (licites ou illicites) ne sont pas toujours mentionnées dans les études.

Enfin, les études sont principalement axées sur des femmes enceintes avec un traitement par benzodiazépines, sans notion de dépendance, ou alors sur des femmes enceintes ayant fait une tentative de suicide avec des benzodiazépines.

III.2.1. Motifs de prise des benzodiazépines pendant la grossesse

Dans leur étude, Swortfiguer D *et al.* (2005) mettent en évidence les différents motifs de prise de benzodiazépines chez la femme enceinte. L'anxiété, l'épilepsie, d'autres maladies psychiatriques et l'insomnie sont les motifs les plus retrouvés. De plus, certaines femmes enceintes rapportent une automédication par benzodiazépines.

La dépression est également fréquemment associée à la prise de benzodiazépines.

Calderon-Margalit R *et al.* (2009) précisent également que les benzodiazépines restent un des traitements majeurs de l'anxiété et des troubles paniques chez la femme enceinte. C'est aussi le moyen de prendre en charge le syndrome des jambes sans repos pendant la grossesse.

III.2 1.1. Troubles du sommeil chez la femme enceinte

Les troubles du sommeil pendant la grossesse sont fréquents. La majorité des femmes enceintes rapportent une diminution de la qualité de leur sommeil, associée à des réveils nocturnes plus fréquents, particulièrement au troisième trimestre de grossesse.

Ainsi, des études ont trouvé qu'environ 9 femmes enceintes sur 10 présentaient des réveils nocturnes et environ 7 femmes enceintes sur 10 avaient des problèmes de qualité du sommeil pendant la grossesse. Les causes potentielles évoquées étaient : un reflux gastro-œsophagien, un inconfort, des mictions fréquentes et des dyspnées.

Une autre étude montre que les changements physiologiques de la grossesse peuvent potentiellement expliquer des perturbations du sommeil chez la femme enceinte. Ainsi, l'augmentation des niveaux de prolactine et de progestérone, les mouvements fœtaux et la distension de l'estomac peuvent entraîner une mauvaise qualité du sommeil.

La mauvaise qualité du sommeil et la courte durée de sommeil pendant la grossesse sont à prendre en charge. En effet, ces troubles pendant la grossesse seraient associés à une plus grande incidence de naissance prématurée, d'intolérance au glucose et de diabète gestationnel.

(Hollenbach D et al., 2013 ; Hutchison BL et al., 2012 ; Facco FL et al., 2010 (a) ; Chang JJ et al., 2010 ; Bourjeily G et al., 2010 ; Facco FL et al., 2010 (b) ; Neau JP et al., 2009 ; Pien GW et al., 2005 ; Hedman C et al., 2002 ; Mindell JA & Jacobson BJ, 2000)

III.2.1.2. Troubles psychiatriques et épilepsie chez la femme enceinte

La grossesse peut être préjudiciable pour l'évolution des troubles dépressifs et anxieux. Or, un trouble psychiatrique non ou insuffisamment pris en charge pendant la

grossesse est néfaste aussi bien pour la mère, que pour le fœtus. Ceci peut entraîner une souffrance psychique, un risque de rechute ou de suicide et un moindre suivi de la grossesse, avec des conséquences obstétricales et néonatales.

Dans l'ensemble, les troubles psychiatriques sont associés à des risques obstétricaux et néonataux.

- ✓ Augmentation des avortements spontanés
- ✓ Plus grand risque d'accouchements prématurés
- ✓ Augmentation de l'incidence des accouchements avec forceps
- ✓ Travail prolongé ou à l'inverse plus rapide
- ✓ Détresse fœtale
- ✓ Difficultés d'adaptation néonatales
- ✓ Retard de croissance intra-utérin
- ✓ Complications périnatales parfois fatales
- ✓ Retard de développement cognitif
- ✓ Retard de développement moteur
- ✓ Conséquences sur le développement émotionnel à plus long terme chez les enfants exposés pendant la grossesse

(Gressier F & Corruble E, 2011 ; Lancini J et al. 2011 ; TripathiBM & Majumder, 2010 ; Gentile S, 2010 ; Desai G et al., 2009 ; De Las Cuevas C et al., 2007 ; Grover S et al., 2006)

Newport DJ *et al.* (2011) examinent l'association entre l'utilisation maternelle de médicaments et de substances addictives avec la sévérité de la dépression et de l'anxiété chez 195 femmes enceintes. Leur étude montre que la dépression et l'anxiété pendant la grossesse sont associées à une augmentation de l'utilisation des hypnotiques et du tabac par les femmes enceintes.

L'épilepsie peut parfois être prise en charge par un traitement à base de clonazépam. Lors de la grossesse, le traitement antiépileptique par clonazépam ne doit pas être interrompu. Le risque d'une interruption brutale du traitement serait une aggravation de la maladie maternelle, préjudiciable pour le fœtus.

(Vidal 2013)

III.2.1.3. Alcool et autres abus chez la femme enceinte

La littérature montre que la consommation d'alcool pendant la grossesse est associée à des anomalies fœtales et des problèmes cognitifs à long terme chez l'enfant exposé *in utero*.

Il est donc essentiel d'aider les femmes enceintes consommatrices d'alcool à réduire leur consommation pendant la grossesse. Cela permet ainsi de limiter les problèmes associés chez les nourrissons (syndrome d'alcoolisation fœtale, retard de développement, ...)

(CRAT ; *La Revue Prescrire*, 2013 ; Heberlein A *et al.*, 2012)

D'après Heberlein A *et al.* (2012), les benzodiazépines semblent être l'option la plus recommandée pour la gestion du sevrage alcoolique chez la femme enceinte. Cette prise en charge médicamenteuse est également accompagnée de soutien psychosocial.

L'abus de consommation de médicaments est parfois retrouvé pendant la grossesse.

Lendoiro E *et al.* (2013) évaluent cet abus de consommation pendant la grossesse. Pour cela, ils comparent les déclarations de 209 femmes enceintes, les analyses de leurs cheveux et les paramètres néonataux. Les résultats montrent une sous-déclaration des consommations par les femmes enceintes. En s'intéressant spécifiquement aux médicaments utilisés par les femmes enceintes, nous pouvons remarquer que 22.5% des femmes de l'échantillon sont positives aux médicaments, alors que seulement 3.3% d'entre elles ont déclaré en consommer. Les médicaments utilisés étaient dans 11% des cas des benzodiazépines et dans 1% des cas la zopiclone.

Une autre étude met en évidence cette consommation de médicaments et/ou de drogues licites ou illicites pendant la grossesse ou peu de temps après.

Hardt N *et al.* (2013) examinent la prévalence de l'utilisation de médicament et/ou de drogues dans les morts non-naturelles de femmes enceintes ou récemment enceintes. Sur les 169 femmes que compte l'étude, l'alcool est présent pour 69 femmes, des drogues illicites pour 78 femmes et des médicaments prescrits pour 91 femmes (dont 42 femmes sous benzodiazépines, associées ou non à d'autres médicaments ou drogues illicites). Quelques co-utilisations de benzodiazépines et d'opiacés sont retrouvées dans cette étude.

III.2.1.4. Fréquence de consommation des benzodiazépines chez la femme enceinte

Les benzodiazépines sont fréquemment utilisées chez les adultes, dont les femmes enceintes. L'utilisation pendant la grossesse peut être intentionnelle et quelques fois non volontaire.

Parmi les médicaments du groupe des anxiolytiques, les benzodiazépines sont des médicaments très fréquemment utilisés aux Etats-Unis. De plus, les benzodiazépines font parties des médicaments les plus souvent prescrits aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes dans le but de réduire l'anxiété et de gérer la pré-éclampsie ou l'éclampsie dans les derniers mois de la grossesse.

(Iqbal MM et al., 2002 ; Ornoy A et al., 1998)

Bellantuono C *et al.* (2013) montrent également que les benzodiazépines sont fréquemment prescrites aux femmes enceintes. En effet, cette revue de la littérature met en avant les résultats d'études épidémiologiques réalisées dans différents pays. En France, il semblerait que 3% des dyades mères-enfants soient exposées aux benzodiazépines. En Allemagne, elles seraient 0.1% à être exposées. Enfin, il y aurait 0.001 à 0.14% de femmes enceintes aux Etats-Unis à avoir une prescription pour des benzodiazépines.

La littérature retrouve donc une exposition assez fréquente des dyades mère-enfant aux benzodiazépines pendant la grossesse.

Cette exposition n'est pourtant pas forcément sans conséquence pour l'enfant à naître.

III.2.2. Développement du fœtus exposé in utero aux benzodiazépines

La prise de benzodiazépines par la femme enceinte peut avoir des conséquences sur le développement de son bébé.

III.2.2.1. Effet tératogène des benzodiazépines

Dans la littérature, nous retrouvons beaucoup d'études concernant l'effet tératogène des benzodiazépines. Les résultats restent néanmoins hétérogènes. Certaines études étant en faveur d'une augmentation des malformations congénitales et d'autres ne montrant pas de majoration du risque de malformations congénitales.

(Bellantuono C et al., 2013 ; Iqbal MM et al., 2002)

– Benzodiazépines sans distinction

Selon certains auteurs, le risque de malformations congénitales serait majoré lors de la prise de benzodiazépines.

(Gressier F & Corruble E, 2011 ; Uzun S et al., 2010)

Les effets tératogènes retrouvés ou suspectés font état de diverses malformations. La liste des manifestations n'est pas exhaustive :

- ✓ Fentes labiales et fentes labio-palatines
- ✓ Dysmorphies faciales
- ✓ Malformations des membres
- ✓ Metatarsus varus
- ✓ Troubles oculaires (nystagmus, baisse de l'acuité visuelle)
- ✓ Malformations cardio-vasculaires (coarctation de l'aorte, malformation cardiaque complexe,...)

- ✓ Malformations génito-urinaires

- ✓ Anomalies du tractus digestif (sténose du pylore, atrésie du tractus alimentaire, sténose ou atrésie rectale ou anale)

- ✓ Défaut du tube neural

- ✓ Anomalies congénitales multiples
(Bernard N et al., 2012 ; Gupta M et al., 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011 ; Sharma A et al., 2011 ; Leppée M et al., 2010 ; Lin AE et al., 2004 ; Iqbal MM et al., 2002 ; Bonnot O et al., 2001)

En se basant sur des données issues d'études cas-témoins, Dolovich LR *et al.* (1998) montrent un risque significativement augmenté de malformations majeures ou de fentes labiales.

Dans une étude, parmi les nourrissons exposés précocement aux benzodiazépines pendant la grossesse, le taux de malformations congénitales majeures était modérément augmenté par rapport aux nouveau-nés non exposés. Cette augmentation n'était pas expliquée par des co-médications tératogènes connues. Cependant, l'augmentation du risque de fente labiale n'a pas été confirmée dans cette étude.

(Uzun S et al., 2010)

Dans leur méta-analyse, Enato E *et al.* (2011) montrent que les benzodiazépines ne semblent pas augmenter le risque tératogène en général. Cependant, des études cas-témoin suggèrent une augmentation du risque de fente labiale multipliée par deux.

Selon Bernard N *et al.* (2012), l'exposition *in utero* aux benzodiazépines n'augmenterait pas le risque global de malformations congénitales majeures. Toutefois, le risque de fente oro-faciale ne pourrait ni être confirmé, ni être formellement exclu. Le risque serait de 2/1000 lorsque le fœtus est exposé aux benzodiazépines *versus* 1/1000 en l'absence d'exposition.

D'après Swortfiguer D *et al.* (2005), si le risque tératogène imputé aux benzodiazépines existe, il serait très faible.

Une étude sur 71 femmes enceintes prenant des benzodiazépines a été menée. Un fœtus est mort sans malformation. Sur les 70 bébés, 6 présentaient des malformations. Pour ces 6 bébés, la prise de benzodiazépines par la mère s'est faite pendant toute la grossesse et pour 4 femmes, il y avait des médicaments associés.

Dans leur étude, Ornoy A *et al.* (1998) comparent des dyades mère-enfant exposées aux benzodiazépines pendant la grossesse à des dyades mère-enfant non-exposées.

Parmi les 460 dyades exposées, il y a un pourcentage significativement plus important d'avortements induits (aucun suite à un diagnostic de malformation) et d'avortements spontanés. Les nouveau-nés exposés ne présentent pas plus d'anomalies congénitales que les nouveau-nés non-exposés.

Une étude sur l'utilisation des Inhibiteurs de la Recapture Sélective de la Sérotonine (IRSS) et/ou des benzodiazépines, chez 11917 femmes enceintes, n'a pas montré d'augmentation du risque de malformations congénitales ou d'un quelconque défaut cardiaque comparé au risque présent dans la population générale.

(Reis M & Källén B, 2013)

L'OmediT Aquitaine (2012) présente également les benzodiazépines comme des molécules ne générant pas d'augmentation notable du risque malformatif lorsqu'elles sont prises pendant la grossesse.

– Oxazépan

L'oxazépan est classé en catégorie D par la Food and Drug Administration (FDA), c'est-à-dire qu'il existe des preuves positives de risques pour le fœtus humain sur la base de données sur des effets indésirables obtenus lors des expériences de recherche ou de commercialisation ou des études chez l'homme.

Cependant, les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes, malgré les risques potentiels.

(FDA, 1994)

Un rapport de 1989 concernant un nouveau-né exposé *in utero* au diazépam ou à l'oxazépam décrit un probable effet tératogène. Le nouveau-né présentait des traits dysmorphiques caractéristiques, un retard de croissance et des défauts du système nerveux central.

(DPL)

Cependant, l'oxazépam semble être la benzodiazépine anxiolytique la plus recommandée. Et selon d'autres auteurs, elle ne présenterait pas d'effet malformatif au premier trimestre de grossesse. Les données restent toutefois peu nombreuses, mais le recul est important.

(CRAT ; Vidal 2013 ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Swortfiguer D et al., 2005)

– Diazépam

Comme pour l'oxazépam, le diazépam est classé en catégorie D par la FDA.

Dans leur étude, Leppée M *et al.* (2010) étudient les défauts pathologiques et les malformations congénitales. Parmi les 893 femmes enceintes que compte l'étude, l'utilisation de diazépam était rapportée au premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse. Au total, 303 femmes enceintes et leur fœtus ont été exposés. Cette étude a enregistré des malformations génito-urinaires chez 3 enfants et des malformations congénitales cardiovasculaires chez 3 autres enfants.

Il semble que les nouveau-nés exposés *in utero* au diazépam ont plus de risque de développer des malformations congénitales. Il y aurait plus de malformations au niveau des membres et du cœur ou encore des malformations congénitales multiples. Toutefois, ce risque de majoration des malformations n'est pas retrouvé pour les femmes avec une prescription médicale de diazépam.

(Czeizel AE et al., 2003)

Dans une autre étude, des femmes enceintes au premier trimestre de grossesse étaient prises en charge par 10 mg de diazépam pour lutter contre une hyperémèse. La prise de diazépam n'a pas été associée à une augmentation du risque de malformations congénitales majeures ou de complications néonatales.

(Tasci Y et al., 2009)

Gidai J et al. (2008 b) rapportent des avortements spontanés après une tentative de suicide avec le diazépam chez 229 femmes enceintes. Cependant, ils n'observent pas de risque plus important pour les malformations congénitales majeures par rapport aux nouveau-nés non exposés.

Dans leur revue de la littérature, Iqbal MM et al. (2002) trouvent des articles en faveur de malformations suite à la prise de diazépam et d'autres ne montrant pas d'augmentation du risque. En résumé, ils concluent que la plupart des données présentent le diazépam comme une molécule non tératogène. Bien que quelques rapports associent l'utilisation thérapeutique du diazépam aux malformations congénitales, la majeure partie indique que son utilisation pendant la grossesse ne provoque pas d'effet indésirable sur le développement de l'enfant.

Le DPL conclue également que les études sur les effets du diazépam pendant la grossesse restent controversées. Néanmoins, le risque semble faible si toutefois le diazépam cause des malformations congénitales.

Le diazépam est possible pendant la grossesse uniquement s'il présente un réel avantage. Il est cependant recommandé de substituer la molécule par l'oxazépam.

(CRAT ; Vidal 2013)

– Lorazépam

Dans leur revue de la littérature sur plusieurs benzodiazépines, Iqbal MM *et al.* (2002) montrent un lien entre le lorazépam et l'atrésie anale. Cependant, les auteurs précisent qu'aucune étude épidémiologique concernant le lorazépam n'a rapporté d'anomalie congénitale.

Bonnot O *et al.* (2001) montrent un lien entre le lorazépam et un plus haut risque d'atrésie anale. Cette étude a été menée sur un échantillon de 262 nouveau-nés exposés aux benzodiazépines pendant la grossesse.

Le lorazépam est possible pendant la grossesse s'il présente un réel avantage. Dans le cas contraire, le traitement devrait être reconsidéré. Il est également recommandé de substituer la molécule par l'oxazépam.

(CRAT)

– Alprazolam

Comme pour l'oxazépam et le diazépam, l'alprazolam est classé en catégorie D par la FDA.

Le DPL relève 13 cas de malformations congénitales, sur 411 grossesses exposées au premier trimestre à l'alprazolam, sans pour autant pouvoir les attribuer à cette molécule.

Iqbal MM *et al.* (2002) rapportent plusieurs études sur l'exposition *in utero* à l'alprazolam. Une première étude présente 10 cas de malformations majeures chez des nouveau-nés après une exposition prénatale à l'alprazolam. Deux autres études rapportent des malformations congénitales sans pouvoir établir une relation claire entre celles-ci et l'alprazolam. Enfin, une dernière étude ne retrouve pas de défaut, ni d'excès d'anomalies congénitales ou d'avortements spontanés suite à une exposition *in utero* à l'alprazolam au premier trimestre de grossesse.

Les auteurs concluent que l'alprazolam peut potentiellement augmenter le risque d'anomalies congénitales lors d'une administration chez la femme enceinte au premier trimestre de la grossesse.

Une étude sur un échantillon de femmes enceintes exposées à une forte dose d'alprazolam, pour une tentative de suicide, a montré un taux important d'avortements spontanés mais pas d'augmentation du risque de malformations majeures chez les nouveau-nés exposés par rapport à des nouveau-nés non-exposés.

(Gidai J et al., 2008 (a))

La monographie du Vidal (2013) précise qu'aucun effet malformatif n'est attribué aux benzodiazépines au premier trimestre de la grossesse. Toutefois, l'utilisation de l'alprazolam ne doit être envisagée que si nécessaire et à la dose efficace la plus faible.

Les données sur l'alprazolam pendant le premier trimestre de la grossesse sont peu nombreuses mais le recul est important. Cette molécule est envisageable pendant la grossesse quel qu'en soit le terme, toutefois si la substitution par l'oxazépam est possible, elle doit être préférée.

(CRAT ; Vidal 2013)

– Bromazépam

Une étude composée de 262 nouveau-nés avec une malformation congénitale majeure qui ont été exposés à des benzodiazépines pendant la grossesse, a permis de lier le bromazépam à un fort risque d'anomalies du tractus digestif.

(Bonnot O et al., 2001)

De la même manière que l'alprazolam, le CRAT permet l'utilisation du bromazépam pendant la grossesse, mais il recommande de privilégier l'oxazépam si une benzodiazépine anxiolytique est nécessaire chez la femme enceinte.

– Nitrazépam

Une étude a évalué l'exposition au nitrazépam chez 107 femmes ayant fait une tentative de suicide pendant leur grossesse. L'exposition au nitrazépam était associée à un risque plus élevé de malformations congénitales majeures et à un taux plus important d'avortements spontanés par rapport aux enfants, nés des mêmes mères et non exposés pendant la grossesse.

(Gidai J et al., 2010)

Le nitrazépam est envisageable pendant la grossesse si aucune autre molécule ne peut le remplacer. Cependant, il est préférable de substituer le nitrazépam par la doxylamine ou encore par le zolpidem ou la zopiclone. Il est également recommandé d'avertir l'équipe médicale à l'accouchement.

(CRAT ; Vidal 2013)

– Zolpidem et zopiclone

Le zolpidem est classé en catégorie B par la FDA, c'est-à-dire que les études de reproduction chez l'animal n'ont pas démontré de risque pour le fœtus et il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes.

(FDA, 1994)

Sharma A *et al.* (2011) rapportent un cas de défaut du tube neural du fœtus apparu chez une femme enceinte dépendante au zolpidem, dont elle consommait de fortes doses au premier trimestre de grossesse. Les auteurs précisent par ailleurs que le zolpidem aux doses usuelles ne présente pas d'effet tératogène.

Les monographies du Vidal (2013) précisent qu'il n'y a pas eu d'effet tératogène mis en évidence lors des études réalisées chez l'animal. Cependant, elles considèrent que les données cliniques sont insuffisantes pour exposer les fœtus et les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse. Par prudence, quel que soit le terme de la grossesse, il est préférable d'éviter d'utiliser le zolpidem ou la zopiclone chez la femme enceinte.

Le DPL ne relève pas d'anomalie congénitale mais indique que les données ne sont pas assez nombreuses.

Les auteurs rapportent une étude en 1998 qui a collecté des données auprès de 831 femmes enceintes. A la naissance, 2.5% de défauts ont été relevés.

En 2007, le rapport d'un cas mentionne une femme enceinte avec une addiction au zolpidem. A la naissance, son enfant est en bonne santé et ne présente pas non plus de signe de sevrage.

Wikner BN & Källén B (2011) ont mené leur étude sur 1318 femmes enceintes utilisant des benzodiazépines hypnotiques relativement tôt pendant leur grossesse. Ces femmes ont donné naissance à 1341 nouveau-nés. Après avoir comparé ces nouveau-nés à ceux non exposés aux benzodiazépines hypnotiques, les auteurs concluent que ces benzodiazépines ne semblent pas associées à l'augmentation du risque de malformations congénitales.

Plusieurs auteurs s'accordent également sur le fait que les données sur le zolpidem et la zopiclone sont nombreuses et rassurantes lors d'une exposition au premier trimestre de grossesse. La zopiclone et le zolpidem ne semblent donc pas être des agents tératogènes majeurs pour l'homme.

(CRAT ; Wang S *et al.*, 2004 ; Diav-Citrin O *et al.*, 2000)

– Clonazépam

Dans leur revue de la littérature, Iqbal MM *et al.* (2002) relèvent dans une étude des malformations congénitales variées chez des nouveau-nés exposés *in utero* au clonazépam, parfois associé à d'autres médicaments.

Enfin, dans une étude portant sur un large échantillon de nourrissons avec des anomalies congénitales, les malformations n'étaient pas surreprésentées parmi les nourrissons exposés *in utero* au clonazépam.

Iqbal MM *et al.* (2002) concluent que l'utilisation du clonazépam pendant la grossesse ne devrait être possible, que si les bénéfices pour la mère justifient les risques pour le fœtus.

Lors d'une étude sur 33 enfants exposés au premier trimestre de grossesse au clonazépam en monothérapie, 1 enfant a présenté des dysmorphies, un retard de croissance et une malformation cardiaque. Cette étude n'a pas observé d'augmentation dans les malformations majeures chez les nouveau-nés exposés au clonazépam en monothérapie.

(Lin AE et al., 2004)

Les données sur le clonazépam sont peu nombreuses mais le recul est important. Pendant la grossesse, la priorité est de bien équilibrer l'épilepsie. Une femme enceinte épileptique traitée efficacement par le clonazépam ne doit pas interrompre son traitement.

(CRAT ; Vidal 2013)

III.2.2.2. Développement général du fœtus

La prise de benzodiazépines pendant la grossesse influe sur le développement du fœtus. Lors de la prise de benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques au deuxième ou au troisième trimestre de grossesse, il est possible de constater une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou une variabilité du rythme cardiaque fœtal. Ces effets indésirables restent toutefois réversibles.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012)

La plupart des études semblent montrer des différences dans les paramètres néonataux pour les nouveau-nés exposés aux benzodiazépines par rapport à ceux non-exposés.

Ainsi, une étude sur 17 nouveau-nés exposés *in utero* au diazépam ou à d'autres benzodiazépines met en évidence un faible poids à la naissance et un petit périmètre crânien. Le suivi de ces enfants montre une normalisation du poids à 10 mois et un périmètre crânien à 18 mois toujours inférieur à celui attendu.

(Laegreid L et al., 1992 (a) ; Laegreid L et al., 1992 (b))

Swortfiguer D *et al.* (2005) trouvent sur 70 nouveau-nés vivants exposés aux benzodiazépines pendant la grossesse, 7 naissances prématurées, 10 nouveau-nés présentant un retard de croissance, 11 nouveau-nés avec un score d'Apgar inférieur à 7 à la naissance et 6 autres avec une malformation.

Wikner BN *et al.* (2007) mettent en évidence une augmentation du risque de naissance prématurée et une augmentation du risque de faible poids à la naissance chez 1979 nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines et apparentées par rapport aux nouveau-nés non exposés.

Calderon-Margalit R *et al.* (2009) réalisent leur étude sur des femmes enceintes utilisant des médicaments psychotropes pendant leur grossesse.

Pendant la grossesse, l'utilisation maternelle de benzodiazépines augmente le risque d'accouchement prématuré. Cette augmentation est d'autant plus importante pour les femmes enceintes consommant au moins deux benzodiazépines ou pour celles associant une benzodiazépine à un autre médicament psychotrope.

Dans cette étude, les benzodiazépines sont significativement associées à une augmentation du risque pour le nouveau-né d'avoir un faible poids de naissance, un faible score d'Apgar à 5 minutes et un taux plus important d'admission dans des unités néonatales de soins intensifs comparé aux nouveau-nés non exposés. Les accouchements prématurés et l'augmentation du diagnostic de syndrome de détresse respiratoire sont aussi associés à la prise de benzodiazépines pendant la grossesse.

Bernard N *et al.* (2012) précisent qu'aux deuxième et troisième trimestres de grossesse, un traitement prolongé par benzodiazépines peut provoquer une naissance prématurée et un faible poids de naissance chez le nouveau-né. Toutefois, il existe plusieurs facteurs confondants qu'il convient de prendre en compte (tabac, alcool, âge maternel, co-médications, substances illicites, environnement social de la mère, ...)

Des études concernent plus particulièrement le zolpidem chez la femme enceinte.

Wang S *et al.* (2004) s'intéressent aux nouveau-nés exposés au zolpidem pendant la grossesse. Les auteurs associent le zolpidem à une augmentation du risque d'accouchement par césarienne et d'accouchement prématuré. Les nouveau-nés exposés ont aussi plus de risque d'avoir un faible poids à la naissance et d'être petits par rapport à leur âge gestationnel, comparé aux nouveau-nés non exposés pendant la grossesse.

Wang LH *et al.* (2010) ont mené leur étude sur 2497 nouveau-nés, issus de mères ayant consommé du zolpidem pendant leur grossesse. Les auteurs montrent également des résultats à la naissance moins favorables pour les nouveau-nés exposés *in utero* au zolpidem par rapport aux nouveau-nés non exposés. Ils mettent en évidence de plus faibles poids de naissance, une prématurité plus fréquente, et des nouveau-nés plus petits au regard de leur âge gestationnel.

Une autre étude précise que le zolpidem pourrait engendrer de moins bons paramètres obstétricaux. Cependant, le lien n'est pas clairement défini entre le zolpidem et la prématurité ou le faible poids de naissance.

(Juric S *et al.*, 2009)

Enfin, d'autres études ne mettent pas de différences en évidence dans les paramètres néonataux.

Une étude compare des nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines à des nouveau-nés non-exposés. Les avortements induits et spontanés étaient plus importants chez les femmes enceintes exposées. Toutefois, d'après les résultats de l'étude, pour les nouveau-nés, l'exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse n'a pas de conséquence sur l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance.

(Ornoy A *et al.*, 1998)

Une autre étude évalue quelques paramètres de naissance de 71 nouveau-nés issus de femmes prises en charge par le clonazépam, en monothérapie, pendant leur grossesse. Les

auteurs ne montrent pas de variation dans le poids de naissance et le périmètre crânien des nouveau-nés exposés.

(Almgren M et al., 2009)

Les avis divergent sur les éventuelles conséquences que pourraient avoir les benzodiazépines sur le développement général du fœtus.

III.2.2.3. Développement cognitif et visuel du nourrisson

Certaines études se sont intéressées aux conséquences sur le fœtus, d'un traitement par benzodiazépines chez la femme enceinte.

– Développement cognitif

Un rapport de cas, d'un nouveau-né exposé *in utero* au clonazépam, décrit les symptômes présentés par celui-ci et son suivi à 5 mois.

Six heures après la naissance, plusieurs épisodes d'apnées sévères et une cyanose apparaissent. Le nouveau-né présente également une léthargie et une hypotonie. Ces symptômes se résolvent au bout de 10 jours après la naissance. Aucune malformation congénitale n'est trouvée.

Le suivi du nourrisson à 5 mois montre une absence d'anomalie neurologique.

(Fisher JB et al., 1985)

Les études ne sont pas assez nombreuses à ce jour.

Les conséquences d'un traitement médicamenteux par benzodiazépines chez la femme enceinte sur le développement psychomoteur du fœtus et du nourrisson sont mal connues. Un retard dans leur développement pourrait survenir.

(OmediT Aquitaine, 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011)

– Développement visuel

Concernant le développement visuel du nourrisson, une étude met en évidence qu'une exposition *in utero* aux opiacés et/ou aux benzodiazépines peut être associée à un nystagmus permanent et à une acuité visuelle réduite.

(Gupta M et al., 2012)

III.2.3. Syndrome d'imprégnation et syndrome de sevrage du nouveau-né exposé *in utero* aux benzodiazépines

Les benzodiazépines traversent le placenta et s'accumulent dans les tissus fœtaux, du fait de leur caractère liposoluble. Les fœtus sont donc exposés aux benzodiazépines, de la même manière que leur mère, tout au long de la grossesse.

Au même titre que pour l'exposition *in utero* aux opiacés, les fœtus s'adaptent à cette prise chronique.

(CRAT ; DPL ; Bernard N *et al.*, 2012 ; Iqbal MM *et al.*, 2002)

Toutefois, les prises de benzodiazépines pendant la grossesse ne se font pas toujours de manière chronique. En effet, certaines femmes enceintes sont exposées aux benzodiazépines uniquement en fin de grossesse ou encore pendant le travail qui précède l'accouchement.

Ces différents types de prises peuvent engendrer divers syndromes, d'apparition et de durée variables, chez le nouveau-né : le syndrome d'imprégnation et le syndrome de sevrage.

III.2.3.1. Présentation du syndrome d'imprégnation

Le syndrome d'imprégnation a été décrit dans plusieurs études. Au vu de ses signes caractéristiques, le syndrome d'imprégnation est également appelé « floppy-infant syndrome ».

(DPL ; Bernard N *et al.*, 2012 ; Uzun S *et al.*, 2010 ; Swortfiguer D *et al.*, 2005)

– Signes caractéristiques

Comme pour le syndrome de sevrage aux opiacés, le syndrome d'imprégnation est caractérisé par des troubles des systèmes nerveux central et autonome, des signes digestifs et des troubles respiratoires.

Les nouveau-nés avec un syndrome d'imprégnation peuvent donc présenter : une hypotonie axiale, une réduction de la réactivité, une somnolence voire une léthargie selon certains auteurs, des troubles de la succion à l'origine de difficultés d'alimentation et donc d'une mauvaise prise de poids, une hypoventilation et des troubles de la thermorégulation. Pour des doses très élevées de benzodiazépines avant l'accouchement, il est également possible de constater une dépression respiratoire voire des apnées et une hypothermie.

Ces différents signes sont réversibles.

(DPL ; CRAT ; Vidal 2013 ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Bernard N *et al.*, 2012 ; AAP, 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011 ; Uzun S *et al.*, 2010 ; Swortfiguer D *et al.*, 2005)

Dans l'étude « NENUPHAR », Lacroix I *et al.* (2007) répertorient les signes du syndrome d'imprégnation présentés par des nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines. Ils montrent que les $\frac{2}{3}$ des nouveau-nés ont des symptômes neurologiques et la moitié a des signes respiratoires.

Dans leur revue de la littérature, Iqbal MM *et al.* (2002) se sont intéressés plus particulièrement à certaines benzodiazépines : le diazépam, le clonazépam, le lorazépam et l'alprazolam.

Pour le diazépam, plusieurs études rapportent un « floppy-infant syndrome » caractérisé par une hypothermie, une léthargie, des problèmes respiratoires et des troubles de l'alimentation.

Concernant le clonazépam, benzodiazépine anticonvulsivante, deux rapports de cas font état d'apnées sévères avec une grande léthargie et une hypotonie pour le premier cas rapporté et une dépression respiratoire accompagnée d'une léthargie et d'une hypotonie pour le deuxième cas rapporté.

Pour les deux autres molécules (le lorazépam et l'alprazolam), les cas et études rapportés mentionnent des symptômes se rapportant à des syndromes de sevrage.

- Délai d'apparition et durée du syndrome d'imprégnation du nouveau-né

Le « floppy-infant syndrome » apparaît dans les premières heures après l'accouchement. Il est donc nécessaire de surveiller le nouveau-né pendant ses premières heures de vie.

(OmediT Aquitaine, 2012 ; Swortfiguer D et al., 2005)

La durée du syndrome d'imprégnation dépend de la benzodiazépine et du nouveau-né.

Concernant la benzodiazépine, plusieurs paramètres sont à prendre en compte.

Tout d'abord, la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine utilisée par la mère.

Ensuite, la molécule et ses métabolites éventuels. L'accumulation dans les tissus fœtaux est plus importante pour des benzodiazépines avec des métabolites actifs.

Enfin, la dose utilisée par la mère. En effet, la durée du syndrome d'imprégnation est d'autant plus longue que la dose de benzodiazépine utilisée est importante et que la demi-vie d'élimination de cette molécule est longue. Toutefois, dans leur étude, Swortfiguer *et al.* (2005) n'ont pas montré de relation entre la dose de benzodiazépines utilisée par la mère ou la durée du traitement et la présence d'une symptomatologie d'imprégnation.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012)

Ainsi, pour l'oxazépam (benzodiazépine à demi-vie courte, sans métabolite actif) ou l'alprazolam (benzodiazépine à demi-vie intermédiaire, avec des métabolites actifs), la durée de ce syndrome est d'environ une semaine. Pour le diazépam (benzodiazépine à demi-vie longue avec des métabolites actifs) et le clonazépam (benzodiazépine à demi-vie longue, avec un métabolite actif minoritaire), le syndrome d'imprégnation peut persister trois semaines ou plus.

Concernant le nouveau-né, la prématurité peut augmenter la durée de ce syndrome. En effet, le nouveau-né à terme élimine plus lentement les benzodiazépines que les adultes du fait

de l'immaturité de ses fonctions excrétrices. Cela est d'autant plus vrai pour des nouveau-nés prématurément.

(Swortfiguer D et al., 2005)

Le risque pour le nouveau-né de développer un syndrome d'imprégnation semble plus grand lors d'une exposition *in utero* tardive au troisième trimestre. Il semble également que ce syndrome puisse apparaître lors d'une administration ponctuelle, principalement à posologie élevée, avant l'accouchement.

(Bernard N et al., 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011 ; Uzun S et al., 2010 ; Iqbal MM et al., 2002)

Ce syndrome d'imprégnation est réversible et ne semble pas provoquer de séquelles à long terme.

(Iqbal et al., 2002)

En plus de ce syndrome d'imprégnation, l'exposition *in utero* aux benzodiazépines peut également engendrer un syndrome de sevrage.

III.2.3.2. Présentation du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage, après une exposition *in utero* aux benzodiazépines, n'est pas rare. Il peut apparaître après un traitement chronique pris jusqu'à l'accouchement ou arrêté quelques jours avant l'accouchement. Ce syndrome de sevrage peut également être constaté après un traitement bref en fin de grossesse avec de fortes doses de benzodiazépines.

En effet, les benzodiazépines utilisées par la femme enceinte peuvent s'accumuler dans les tissus fœtaux, en particulier lors d'une exposition chronique ou d'expositions ponctuelles à fortes doses.

(Pritham UA et al., 2010 ; Swortfiguer D et al., 2005)

– Signes caractéristiques

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines est caractérisé par de nombreux signes. Plusieurs études retrouvent des troubles d'origine digestive, respiratoire et des troubles du système nerveux central et du système nerveux autonome.

Le syndrome de sevrage aux benzodiazépines est donc caractérisé par un ensemble de signes :

- ✓ Hypertonie
- ✓ Hyperréflexie
- ✓ Hyperexcitabilité
- ✓ Agitation
- ✓ Hypersensibilité aux stimulations sensorielles
- ✓ Irritabilité

- ✓ Troubles du sommeil
- ✓ Gémissements
- ✓ Pleurs inconsolables
- ✓ Cris perçants
- ✓ Tremblements voire convulsions
- ✓ Diarrhées
- ✓ Vomissements
- ✓ Succion vigoureuse
- ✓ Troubles de l'alimentation avec risque de fausse route

- ✓ Retard de croissance
- ✓ Bradycardie
- ✓ Cyanose

(CRAT ; DPL ; Bernard N *et al.*, 2012 ; AAP, 2012 ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011 ; Uzun S *et al.*, 2010 ; Swortfiguer D *et al.*, 2005 ; Iqbal MM *et al.*, 2002)

Dans l'étude de Swortfiguer D *et al.* (2005), sur 70 nouveau-nés vivants, 33 ont développé des manifestations cliniques suite à une exposition *in utero* aux benzodiazépines. Parmi ces 33 nouveau-nés, 27 ont présenté un syndrome d'imprégnation, 13 ont développé un syndrome de sevrage et 7 d'entre eux ont eu un syndrome d'imprégnation et un syndrome de sevrage.

Dans leur étude, ils montrent également que le syndrome de sevrage est moins souvent retrouvé avec des benzodiazépines à demi-vie courte. Ainsi, l'oxazépam est moins souvent associé à un syndrome de sevrage comparé aux autres benzodiazépines.

Dans la revue de la littérature d'Iqbal MM *et al.* (2002), plusieurs études semblent montrer un syndrome de sevrage chez des nouveau-nés de femmes traitées tardivement par le lorazépam pendant leur grossesse.

Ils relèvent également 2 cas de sevrage à 2 jours de vie, pour des nouveau-nés exposés *in utero* à l'alprazolam.

Des cas de syndrome de sevrage néonatal après une exposition *in utero* à l'alprazolam ont été rapportés chez 3 autres nourrissons.

(DPL)

– Délai d'apparition et durée du syndrome de sevrage du nouveau-né

Le syndrome de sevrage du nouveau-né exposé *in utero* aux benzodiazépines apparaît à distance de l'accouchement. Il dépend de la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine utilisée par la mère.

Cette demi-vie est par ailleurs majorée chez le nouveau-né.

Les manifestations retardées peuvent apparaître en quelques jours après la naissance voire en quelques semaines. Les délais étant variables d'une étude à l'autre.

(CRAT ; DPL ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; AAP, 2012 ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Uzun S *et al.*, 2010)

Ainsi, Bernard N *et al.* (2012) précisent que le syndrome de sevrage, après une exposition à une benzodiazépine à demi-vie courte apparaît en 5 à 7 jours, alors que pour une benzodiazépine à demi-vie longue, il se manifeste en 10 à 15 jours.

Swortfiguer D *et al.* (2005) obtiennent un délai moyen de survenu du syndrome de sevrage de 6 +/- 8 jours. Ce délai diffère de celui retrouvé dans la littérature, à savoir 10 à 30 jours.

Iqbal MM *et al.* (2002) relèvent 2 cas de syndrome de sevrage 2 jours après la naissance suite à une exposition *in utero* à l'alprazolam. Cependant, en fonction de la molécule, celui-ci peut apparaître jusqu'à 3 semaines après la naissance.

Le syndrome de sevrage peut faire suite au syndrome d'imprégnation ou être indépendant.

(Bernard N et al., 2012)

Dans leur étude, Swortfiguer D *et al.* (2005) trouvent des signes d'un syndrome d'imprégnation suivis des signes d'un syndrome de sevrage chez 7 nouveau-nés exposés aux benzodiazépines pendant la grossesse.

Le syndrome de sevrage est réversible. Sa durée est variable selon la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine utilisée par la mère pendant la grossesse et selon le délai séparant un éventuel arrêt de prise du traitement et l'accouchement.

(Swortfiguer D et al., 2005)

Le syndrome de sevrage peut ainsi persister plusieurs semaines voire plusieurs mois après la naissance.

(Bernard N et al., 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Uzun S et al. 2010 ; Iqbal MM et al., 2002)

Il semble néanmoins que le risque de voir son bébé développer un syndrome de sevrage, après une exposition *in utero* aux benzodiazépines, soit moins important avec l'oxazépam.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012 ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011 ; Swortfiguer D et al., 2005)

A l'inverse, le risque de sevrage serait plus important lors d'une exposition tardive pendant le troisième trimestre de grossesse et lors de l'accouchement.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012 ; Uzun S et al., 2010)

III.2.3.3. Outils d'évaluation des syndromes d'imprégnation et de sevrage

Actuellement, les systèmes de mesure utilisés pour évaluer le syndrome de sevrage des nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines sont ceux définis à l'origine pour les nourrissons exposés aux opiacés uniquement.

Ces échelles ne sont donc pas parfaitement adaptées à l'évaluation des symptômes de sevrage éventuellement présentés par les nourrissons issus de mères sous benzodiazépines.

(Jansson LM & Velez M, 2012)

Des échelles ont néanmoins été développées pour évaluer à la fois le syndrome de sevrage aux opiacés et le syndrome de sevrage aux benzodiazépines. Il s'agit du « Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Score » (OBWS), utilisé chez les nourrissons et les jeunes enfants dans les soins intensifs.

Ces échelles restent cependant peu utilisées.

(Ista E et al., 2007)

Une autre étude plus récente évalue une échelle permettant de dépister les syndromes de sevrage aux opiacés et aux benzodiazépines chez les patients en soins intensifs pédiatriques. Cette étude a été réalisée sur 154 enfants dont l'âge était compris entre 0 et 42 mois. Cette étude montre que le « Sophia Observation withdrawal Symptoms scale » est un outil valide avec de bonnes propriétés psychométriques pour évaluer les symptômes de sevrage chez les enfants en soins intensifs pédiatriques.

(Ista E et al., 2013)

III.2.3.4. Prise en charge des syndromes d'imprégnation et de sevrage

Les nourrissons exposés à un médicament ou à une drogue illicite devraient recevoir une prise en charge non médicamenteuse individualisée.

(Jansson LM & Velez M, 2012)

Les syndromes d'imprégnation et de sevrage doivent donc être pris en charge de manière non médicamenteuse. Comme pour le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés, le nursing est un moyen adapté de calmer et rassurer au mieux le nourrisson.

(Bernard N et al., 2012)

Un environnement calme avec une lumière tamisée permet de limiter l'hypersensibilité du nouveau-né aux stimulations sensorielles.

L'hyperexcitabilité et l'irritabilité sont gérées par l'emmaillotage, le positionnement du bébé, le bercement, le peau à peau et les mouvements doux.

La succion non nutritive peut réguler les troubles de la succion présentés lors des syndromes de sevrage et d'imprégnation.

Les troubles digestifs nécessitent une bonne hygiène et une protection du siège en cas de diarrhées et en cas de vomissements, des repas fractionnés. Le maintien dans les bras en position verticale permet également de limiter les vomissements.

(Sublett J, 2013 ; Jansson LM & Velez M, 2012)

L'allaitement peut être bénéfique pour les nouveau-nés. Toutefois, il existe certaines conditions pour les mères.

En effet, les benzodiazépines passent dans le lait maternel. Il est donc parfois préférable d'arrêter le traitement pendant l'allaitement. Certaines études recommandent alors d'arrêter le traitement ou de ne pas allaiter si l'usage de la benzodiazépine s'avère nécessaire.

Le CRAT recommande de ne pas utiliser de benzodiazépines pendant l'allaitement. Si un traitement est nécessaire, l'oxazépam pourrait éventuellement être utilisé, les autres benzodiazépines anxiolytiques n'étant pas conseillées. Aucun effet néfaste n'a été rapporté suite à une exposition à l'oxazépam, lors de l'allaitement. Il est toutefois nécessaire de surveiller l'enfant afin de rechercher des signes de sédation excessive.

Concernant le zolpidem et la zopiclone, l'utilisation est possible. La prise se fera après la tétée du soir.

Uzun S *et al.* (2010) ne s'opposent pas à la prise d'une benzodiazépine pendant l'allaitement. Ils recommandent néanmoins un traitement le plus court possible avec la posologie efficace la plus faible.

A l'inverse, les monographies du Vidal (2013) déconseillent l'allaitement lors d'un traitement par benzodiazépine, quelle que soit la molécule utilisée.

L'allaitement est également déconseillé par OmediT Aquitaine (2012) en cas de traitement prolongé. Un traitement de courte durée serait éventuellement compatible avec l'allaitement, en privilégiant les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire.

Un cas de syndrome de sevrage chez un nourrisson exposé à l'alprazolam pendant l'allaitement est mis en avant par le DPL. Ce nourrisson n'avait pas été exposé à l'alprazolam *in utero*. Le sevrage de ce nourrisson s'est exprimé par une irritabilité, des pleurs et des troubles du sommeil.

Enfin, Iqbal MM *et al.* (2002) recommandent d'arrêter un traitement par diazépam ou alprazolam lors de l'allaitement. En effet, l'allaitement pendant un traitement par diazépam pourrait potentiellement causer une perte de poids et une sédation voire une léthargie chez le nourrisson.

III.2.4. Recommandations

Les benzodiazépines peuvent être prescrites pendant la grossesse pour de nombreuses raisons : anxiété, insomnie, éclampsie, prévention du risque d'accouchement prématuré ou encore sevrage alcoolique.

Cependant, certaines benzodiazépines doivent être préférées pendant la grossesse afin de limiter les éventuels effets indésirables qui pourraient survenir chez le nouveau-né. Il existe également des recommandations permettant, là aussi, de limiter les effets indésirables pendant la grossesse et pendant la période post-natale.

(Bellantuono C et al., 2013 ; Heberlein A et al., 2012)

D'une manière générale, afin de minimiser le risque que peut occasionner la prise de benzodiazépines chez la femme enceinte et son fœtus, il est conseillé d'éviter de les utiliser pendant le premier trimestre de grossesse. Toutefois, si le traitement pendant la grossesse s'avère nécessaire, il doit être le plus court possible, avec la dose efficace la plus faible, sans sous-dosage. L'utilisation des benzodiazépines les plus documentées est recommandée et la monothérapie doit également être favorisée.

(Bellantuono C et al., 2013 ; Lancini J et al., 2011 ; Uzun S et al., 2010 ; Iqbal MM et al., 2002)

III.2.4.1. Techniques non-médicamenteuses

Pendant la grossesse, les techniques non médicamenteuses permettant de lutter contre l'anxiété et les troubles du sommeil doivent être privilégiées. Il existe différentes méthodes : la relaxation, le yoga, la psychothérapie, les exercices physiques...

En plus de ces techniques non-médicamenteuses, une bonne hygiène de vie, l'arrêt de la caféine, ainsi qu'une bonne hygiène du sommeil pendant la grossesse permettent de limiter les troubles du sommeil et l'anxiété.

(Iqbal MM et al., 2002)

– Acupuncture

L'étude de Guerreiro da Silva J *et al.* (2005) compare deux groupes de femmes enceintes. L'un reçoit un traitement par acupuncture traditionnelle et l'autre groupe ne reçoit aucune prise en charge.

Les auteurs observent une plus grande réduction de l'insomnie dans le groupe acupuncture par rapport au groupe témoin. Ainsi, les scores moyens de l'insomnie sont diminués d'au moins 50% au cours de l'étude pour la plupart des membres du groupe d'étude *versus* moins de la moitié des membres pour le groupe contrôle.

Dans une autre étude comparant deux groupes similaires, Guerreiro da Silva J *et al.* (2009) montrent également une amélioration des scores d'insomnie d'au moins 50% pour les femmes recevant un traitement par acupuncture par rapport au groupe témoin.

Enfin, une étude compare un groupe de femmes recevant un traitement par acupuncture, associé à un traitement conventionnel, à un groupe recevant uniquement un traitement conventionnel. Le traitement conventionnel étant représenté par un médecin et une infirmière, avec éventuellement un médicament de phytothérapie : *Passiflora edulis* contre les symptômes de l'anxiété et *Hypericum perforatum* contre les symptômes de la dépression.

Une plus grande proportion du groupe associant acupuncture et traitement conventionnel rapporte une amélioration du sommeil d'au moins 50% par rapport au groupe contrôle.

L'acupuncture pendant la grossesse pourrait donc être une thérapie efficace contre les troubles du sommeil. De plus, elle ne semble pas présenter d'effet indésirable.

– Massages et relaxation

L'étude de Field T *et al.* (1999) compare un groupe de femmes enceintes recevant des massages à un groupe de femmes enceintes pratiquant la relaxation.

Dans leur étude, les auteurs relèvent que seul le groupe recevant des massages rapporte une réduction de l'anxiété, une amélioration de l'humeur et du sommeil, ainsi qu'une diminution des douleurs dorsales. De plus, il semble y avoir une diminution des hormones du stress dans les urines de ces femmes enceintes. Ces différences sont statistiquement significatives par rapport au groupe pratiquant la relaxation.

Les techniques de massage pendant la grossesse semblent avoir un impact positif sur le stress, l'humeur et le sommeil des femmes enceintes.

– Activités physiques

Les exercices aérobics et l'activité physique en générale associés à une éducation sur l'hygiène du sommeil, seraient bénéfiques pour les femmes enceintes.

Goodwin A *et al.* (2010) recommandent aux femmes enceintes de pratiquer une activité physique pour les bénéfices qu'elle apporte sur la santé.

Lors de leur étude, ils comparent un groupe de femmes enceintes pratiquant une activité physique à un groupe contrôle. Pour le groupe qui pratique une activité physique, ils mettent en évidence une diminution de la fréquence de l'anxiété, de l'insomnie et de divers symptômes somatiques et également une augmentation du niveau de bien-être psychologique. Il y aurait une faible association entre l'activité physique et la durée et la qualité du sommeil pendant la grossesse. Les auteurs indiquent toutefois qu'il est nécessaire de pratiquer d'autres recherches afin de pouvoir recommander les activités physiques aux femmes enceintes dans le but d'améliorer leur sommeil.

Une autre étude compare deux groupes de femmes enceintes. Le premier groupe pratique des exercices aérobics et reçoit une éducation sur l'hygiène du sommeil. Le deuxième groupe reçoit uniquement une éducation sur l'hygiène du sommeil.

Cette étude montre une amélioration significative du niveau moyen de l'insomnie pour les deux groupes de femmes enceintes. Toutefois, l'étude met en évidence une différence statistiquement significative sur ce niveau moyen d'insomnie en faveur du groupe de femmes enceintes pratiquant, en plus, des exercices aérobics.

(Tella BA et al., 2011)

L'exercice physique pendant la grossesse et l'éducation sur l'hygiène du sommeil semblent donc bénéfiques, aussi bien pour l'anxiété, que pour les troubles du sommeil.

– Yoga

L'étude de Beddoe A *et al.* (2010) compare deux groupes de femmes enceintes pratiquant le yoga pendant leur grossesse. Le premier groupe débute le yoga au deuxième trimestre de grossesse et le deuxième groupe commence cette activité au troisième trimestre de grossesse. En comparant ces deux groupes, il semble que le fait de débiter le yoga au deuxième trimestre de grossesse soit plus bénéfique pour les femmes enceintes, que de le commencer au troisième trimestre. En effet, l'étude met en évidence une perception moins importante de la perturbation du sommeil, un temps d'éveil durant la nuit également moins important et peu de réveils nocturnes.

Il semble donc que le yoga permettrait d'augmenter la qualité du sommeil chez les femmes enceintes.

III.2.4.2. Recommandations pour les benzodiazépines anxiolytiques

– Benzodiazépines anxiolytiques

D'une manière générale, l'exposition aux benzodiazépines devrait être évitée pendant toute la grossesse.

(Gressier F & Corruble E, 2011)

D'autres auteurs recommandent d'arrêter le traitement pendant les 3 premiers mois de grossesse car le fœtus est plus vulnérable aux potentiels effets toxiques de ces molécules. Ainsi, lorsque les femmes sous traitement anxiolytique souhaitent avoir un enfant, il peut être judicieux de réévaluer la nécessité du traitement et éventuellement l'arrêter progressivement pour préparer la grossesse.

(OmediT Aquitaine, 2012 ; Iqbal MM et al., 2002)

Lorsqu'un traitement anxiolytique est nécessaire pendant la grossesse, il est préférable de privilégier les benzodiazépines les plus anciennes, avec une demi-vie d'élimination relativement courte et sans métabolite actif. L'oxazépam, avec des données nombreuses et rassurantes et un recul important, est donc privilégié par plusieurs auteurs. Il est néanmoins classé en catégorie D par la FDA.

(CRAT ; DPL ; Bernard N et al., 2012 ; Gressier F & Corruble E, 2011)

Selon certains auteurs, d'autres molécules semblent également utilisables en traitement de courte durée pendant le premier trimestre de grossesse. L'alprazolam, le lorazépam et le diazépam seraient envisageables.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012)

Cependant, selon Iqbal MM *et al.* (2002), l'alprazolam, classé en catégorie D par la FDA, devrait être arrêté pour préparer une grossesse et son utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse pourrait augmenter le risque d'anomalies congénitales.

Pour le diazépam (également classé en catégorie D par la FDA), l'utilisation est possible pendant la grossesse, à la dose la plus faible possible. Il est également recommandé de diminuer graduellement les doses de diazépam avant l'accouchement, afin de limiter le syndrome de sevrage qui pourrait apparaître chez le nouveau-né. (DPL) De plus, des dosages supérieurs à 30 mg/jour de diazépam ont été associés à de plus faibles scores d'Apgar à la naissance, ce qui traduit une moins bonne adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine.

D'autres recommandations concernent le troisième trimestre de grossesse et l'accouchement.

Pour certaines benzodiazépines comme le diazépam, le nordazépam, le prazépam et le clorazépate, leur longue demi-vie justifie de substituer ces molécules suffisamment longtemps avant l'accouchement, de préférence par l'oxazépam. Si leur substitution n'est pas envisageable, il est recommandé de diminuer progressivement leur posologie.

(Bernard N et al., 2012)

En fin de grossesse, afin d'aider à prévenir le syndrome de sevrage néonatal, les benzodiazépines doivent être à la dose la plus faible possible et au mieux, celles-ci doivent être arrêtées dans les 2 à 3 dernières semaines de la grossesse. L'arrêt est progressif afin d'éviter un sevrage maternel.

(CRAT ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Iqbal MM et al., 2002)

Au troisième trimestre, si une benzodiazépine est nécessaire, la molécule recommandée est l'oxazépam. Elle permettrait de limiter les signes d'imprégnation et/ou du syndrome de sevrage. De plus, par rapport aux autres benzodiazépines, la durée d'hospitalisation du nouveau-né semble plus courte et l'hypoventilation moins fréquente lorsque celui-ci est exposé *in utero* à l'oxazépam. Il est néanmoins indispensable de prévenir l'équipe médicale afin d'assurer une prise en charge correcte du nouveau-né, ainsi qu'une surveillance de sa fonction respiratoire.

(CRAT ; OmediT Aquitaine, 2012 ; Bernard N et al., 2012 ; Swortfiguer D et al., 2005)

– Hydroxyzine

Une alternative aux benzodiazépines anxiolytiques est l'hydroxyzine. Cet antihistaminique H1 est utilisé d'une part comme antiprurigineux, et d'autre part comme sédatif et anxiolytique dans la population générale.

(Vidal 2013)

L'utilisation de l'hydroxyzine est possible pendant toute la grossesse contre des manifestations mineures de l'anxiété. Toutefois, son utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse devrait être limitée selon certains auteurs, malgré des données au premier trimestre de grossesse qualifiées de nombreuses et rassurantes.

(CRAT ; DPL ; Vidal 2013 ; Bernard N *et al.*, 2012 ; Pillon F, 2009)

De la même manière que les benzodiazépines anxiolytiques, l'utilisation de l'hydroxyzine est recommandée à la dose efficace la plus faible pendant la grossesse. Pendant l'allaitement, l'hydroxyzine est déconseillée par manque de données publiées.

(CRAT ; DPL)

Une étude sur 828 nouveau-nés exposés à l'hydroxyzine, pendant le premier trimestre de la grossesse est, par ailleurs, rapportée par le DPL. Dans cette étude, 48 malformations majeures ont été observées à la naissance. Toutefois, le lien entre l'hydroxyzine et les malformations ne peut être clairement établi du fait des facteurs confondants, tels que les pathologies maternelles et l'utilisation associée de drogues ou de médicaments.

Il semblerait que l'hydroxyzine soit associée à une augmentation du risque d'accouchement prématuré. Cependant, Calderon-Margalit R *et al.* (2009) montrent que plusieurs analyses ne trouvent pas de risque d'augmentation de la prématurité, lorsque l'hydroxyzine est utilisée seule.

Une exposition *in utero* à l'hydroxyzine peut néanmoins provoquer des effets indésirables pour le nouveau-né. En effet, un traitement à fortes posologies jusqu'à l'accouchement est susceptible d'engendrer chez le nouveau-né, une sédation ou des effets atropiniques. En cas de traitement chronique jusqu'à la fin de la grossesse, un syndrome de sevrage néonatal peut éventuellement se manifester.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012)

L'American Academy of Pediatrics (2012) présente les signes du syndrome de sevrage qu'un nouveau-né a manifesté après une exposition *in utero* à des médicaments, dont l'hydroxyzine. Ce nouveau-né a présenté des tremblements, une irritabilité, une hyperactivité, un énervement, des cris stridents, des spasmes myocloniques, une hypotonie, une accélération des rythmes cardiaque et respiratoire, des troubles de l'alimentation et des mouvements cloniques.

Serreau R *et al.* (2005) ont rapporté un cas de syndrome de sevrage associé à un traitement maternel par hydroxyzine, à raison de 150 mg par jour. Le syndrome de sevrage de ce nouveau-né était caractérisé par des symptômes neurologiques. Le nouveau-né, 4 heures après la naissance, a développé des mouvements cloniques impliquant les membres supérieurs puis le corps entier. La crise tonico-clonique a duré 4 minutes suivie d'une phase hypotonique.

III.2.4.3. Recommandations pour les traitements hypnotiques

– Hypnotiques apparentés benzodiazépines

Autant que possible, les traitements médicamenteux sont à éviter pendant la grossesse. Toutefois, le zolpidem et la zopiclone sont deux molécules utilisables quel que soit le terme de la grossesse. Au premier trimestre, les données sont nombreuses et rassurantes. Le zolpidem est classé en catégorie B par la FDA.

(DPL ; CRAT ; Bernard N et al., 2012)

Le traitement par zopiclone ou zolpidem doit cependant être le plus court possible. S'il est nécessaire en fin de grossesse, la dose doit être la plus faible possible et l'équipe médicale

doit être avertie afin d'assurer une bonne prise en charge du nouveau-né à l'accouchement. En effet, un traitement par zopiclone ou zolpidem pris à proximité de l'accouchement peut, comme pour les autres benzodiazépines anxiolytiques, provoquer un risque d'imprégnation et/ou un syndrome de sevrage du nouveau-né.

(CRAT ; Vidal 2013 ; Bernard N et al., 2012)

Concernant l'allaitement, les avis divergent.

Les monographies du Vidal (2013) déconseillent l'allaitement, lorsque la mère prend un traitement à base de zolpidem ou de zopiclone.

Pour d'autres auteurs, le traitement par zopiclone ou zolpidem est compatible avec l'allaitement. Il est toutefois, recommandé de prendre le médicament après la tétée du soir.

(CRAT ; DPL)

– Doxylamine

La doxylamine est une alternative aux hypnotiques apparentés benzodiazépines. C'est un antihistaminique utilisé comme hypnotique en raison de ses propriétés sédatives.

Les données nombreuses et rassurantes sur son utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse, en font un traitement hypnotique de choix pour les femmes enceintes. Toutefois, la doxylamine possède des effets indésirables à type atropiniques. Ainsi, il serait possible, pour un traitement pris jusqu'à l'accouchement, de voir apparaître chez le nouveau-né, des effets sédatifs et atropiniques. A ce jour, ce risque n'a pas encore été rapporté.

(CRAT ; Bernard N et al., 2012 ; Pillon F, 2009)

Il n'existe pas suffisamment de données au sujet de l'allaitement. L'utilisation de la doxylamine est donc déconseillée chez les femmes allaitantes.

(CRAT)

IV. Grossesse et polyconsommation

IV.1. Polyconsommation

L'abus de multiples drogues pendant la grossesse n'est pas rare. (AAP, 2012).

En effet, de nombreuses études montrent que certaines femmes maintiennent leur consommation d'alcool et/ou de tabac malgré l'annonce de leur grossesse. D'autres mettent en évidence une utilisation de drogues illicites et/ou licites associée, parfois, à des médicaments psychotropes comme les antidépresseurs ou les benzodiazépines, pendant la grossesse.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Davie-Gray A et al., 2013 ; Lejeune C et al., 2013 ; McGlone L et al., 2013 (b) ; Lendoiro E et al., 2013 ; Dumas A et al, 2008 ; Fischer G et al., 2006)

Cependant les résultats de différentes études sur la relation entre l'usage d'une unique ou de multiples drogues ou médicaments psychoactifs avec le déroulement de la grossesse, le développement du fœtus et l'apparition et la sévérité d'un syndrome de sevrage néonatal sont controversés.

IV.1.1. MSO et tabac

De nombreuses études montrent qu'il existe un fort taux de fumeuses chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés, substituées par la buprénorphine ou la méthadone. Il y aurait une incidence plus importante de fumer et de consommer de l'alcool chez les femmes enceintes sous méthadone par rapport aux femmes enceintes non dépendantes aux opiacés.

(Chisolm MS *et al.*, 2013 ; Pritham UA *et al.*, 2012 ; Greig E *et al.*, 2012 ; Chisolm MS *et al.*, 2011)

Plus le nombre de cigarettes fumées, par les femmes enceintes sous MSO avant la l'accouchement, est important et plus le syndrome de sevrage aux opiacés du nouveau-né est sévère.

Fischer G *et al.* (2000) montrent qu'il y a un lien entre le nombre de cigarettes consommées par jour et la nécessité pour le nouveau-né de recevoir un traitement pour son syndrome de sevrage.

Ce lien est également mis en évidence dans les études de Jones HE *et al.* (2013), Kaltenbach K *et al.* (2012), Pritham UA *et al.* (2012), Chisolm MS *et al.* (2011), [Winklbaur B *et al.* \(2009\)](#), Fischer G *et al.* (2006) et Choo RE *et al.* (2004).

D'autres études montrent qu'indépendamment de la prise de méthadone ou de buprénorphine pendant la grossesse, de fortes consommations de tabac sont associées à des paramètres néonataux compromis.

(Jones HE *et al.*, 2013)

La nicotine influencerait le développement du fœtus. En effet, les nouveau-nés issus de mères substituées par un MSO et consommatrices de tabac auraient un plus petit poids à la naissance. Leur taille et leur périmètre crânien seraient également plus faibles. Le tabac provoquerait aussi des accouchements prématurés.

(Lendoiro E *et al.*, 2013 ; Pritham UA *et al.*, 2012 ; O'Connor A *et al.*, 2011 ; Chisolm MS *et al.*, 2011 ; Fischer G *et al.*, 2006 ; Fischer G *et al.*, 2000)

Il semble donc que des efforts importants restent à fournir afin de réduire voire d'éliminer la consommation tabagique chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés.

(Chisolm MS *et al.*, 2013)

IV.1.2. Tabac et consommations associées

Le tabagisme chez les femmes enceintes est considéré comme la première cause évitable d'évènements défavorables pendant la grossesse.

(Gaalema DE et al., 2012)

Les nombreux produits contenus dans la cigarette et la fumée de cigarette peuvent entraîner des risques pour la femme enceinte et son bébé. Nous pouvons citer, entre autre, des risques d'infertilité, de grossesses extra-utérines, de fausses couches spontanées, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité.

(CRAT ; Damase-Michel C et al., 2012)

L'étude de Gaalema DE *et al.* (2013 b) diffère des études présentées précédemment. Ici, les auteurs se sont intéressés aux drogues illicites consommées par des femmes enceintes engagées dans une prise en charge d'arrêt tabagique.

Gaalema DE *et al.* (2013 b) constatent que les femmes enceintes fumeuses rapportent plus d'utilisation de drogues illicites que les femmes non-fumeuses. En effet, environ ¼ à ½ des femmes enceintes fumeuses consomment des drogues illicites. La drogue la plus communément détectée est le cannabis, suivi des opiacés, de la cocaïne, des benzodiazépines et de la méthadone. Cette consommation perdure pendant la grossesse pour la majorité des femmes enceintes de l'étude.

Cette étude montre ainsi que la consommation tabagique pendant la grossesse est possiblement associée à une utilisation de drogues illicites. Ces consommations éventuelles doivent donc être recherchées.

Une autre étude semble montrer que fumer pendant la grossesse serait un précurseur de déficit neuropsychologique et ce déficit serait associé à des troubles comportementaux

chez l'enfant exposé *in utero*. Ces troubles comprendraient un début précoce aux infractions pénales.

Cette même étude met en évidence que le tabac serait significativement associé aux troubles maternels de l'humeur chez les femmes enceintes.

(Pritham UA et al., 2012)

Il est donc recommandé d'encourager et de systématiquement proposer de l'aide pour prendre en charge, de manière adaptée, l'arrêt du tabac chez les femmes, de préférence avant la conception et dans tous les cas, le plus rapidement possible au cours de la grossesse. Au même titre que le tabagisme actif, le tabagisme passif peut avoir des répercussions préjudiciables pour la grossesse. Il doit lui aussi être détecté.

(CRAT ; La Revue Prescrire, 2013 ; Damase-Michel C et al., 2012)

IV.1.3. Substances illicites et médicaments non prescrits

Plusieurs études mettent en évidence une consommation de drogues illicites et de médicaments non prescrits chez les femmes enceintes substituées par un MSO.

Dans une étude de Lejeune C *et al.* (2003), 152 femmes enceintes substituées pour une dépendance aux opiacés sur 259, consomment occasionnellement ou fréquemment au moins 1 des 5 substances : cannabis (substance la plus consommée), alcool, héroïne, ecstasy, cocaïne (substance la moins consommée), et des médicaments non prescrits ou à posologie supérieure à celle recommandée par l'AMM. Parmi les femmes enceintes de cette étude, 86% déclarent une consommation fréquente de tabac.

Lacroix I *et al.* (2006) relèvent, en fin de grossesse chez les femmes enceintes sous buprénorphine, une exposition à divers médicaments non prescrits et drogues illicites :

benzodiazépines, cannabis et héroïne. Des consommations de tabac et d'alcool sont également retrouvées.

Dans leur étude, Fischer G *et al.* (2006) ont exclu de nombreuses femmes enceintes sous MSO pour des raisons de poly-dépendance sévère. Malgré ces exclusions, ils constatent que la polyconsommation pour les opiacés est beaucoup plus présente dans le groupe des femmes enceintes substituées par la buprénorphine que celui des femmes enceintes sous méthadone. Ils notent également une faible consommation de cocaïne et de benzodiazépines dans les deux groupes de MSO.

Patel P *et al.* (2013) montrent que plus de 30% des femmes enceintes substituées par la buprénorphine continuent d'utiliser de l'héroïne ou des benzodiazépines pendant leur grossesse.

Dans leur étude, Lendoiro E *et al.* (2013) comparent les consommations rapportées par 209 femmes sous MSO durant leur grossesse à celles retrouvées en analysant leurs cheveux. Ainsi, l'étude montre que les femmes enceintes sous-estiment leur consommation de drogues illicites et de médicaments. Elles rapportent également des consommations de tabac et d'alcool.

McGlone L *et al.* (2013 b) étudient la prévalence de l'utilisation de drogues illicites et d'alcool chez des femmes enceintes sous traitement méthadone. Dans leur étude, 91% des nouveau-nés ont été exposés *in utero* à des drogues illicites comme les opiacés, les benzodiazépines et le cannabis. De plus, les résultats montrent que la moitié de ces nouveau-nés a également été exposée de manière excessive à l'alcool.

Davie-Gray A *et al.* (2013) précisent toutefois que les consommations illicites d'opiacés associées au traitement de substitution par méthadone sont plus fréquentes pour les femmes enceintes avec de faibles doses de méthadone.

Des études évaluent l'influence d'une polyconsommation chez les femmes enceintes substituées par la méthadone ou la buprénorphine sur le syndrome de sevrage néonatal et sur les paramètres néonataux.

Une étude compare les taux d'accouchements prématurés chez les femmes enceintes substituées par méthadone. Ainsi, les naissances prématurées sont plus importantes chez les femmes enceintes sous méthadone avec une consommation associée de drogues illicites et/ou d'alcool par rapport aux femmes enceintes sous méthadone sans consommation associée.

Cette étude montre également que les taux d'accouchements prématurés sont plus importants lorsque les femmes enceintes substituées par la méthadone utilisent au moins 2 substances illicites

(Pritham UA *et al.*, 2012)

Welle-Strand GK *et al.* (2013 b) mettent en évidence que l'utilisation de drogues illicites ou de benzodiazépines pendant la grossesse est associée à une plus longue durée du syndrome de sevrage.

Contrairement à l'étude précédente, celle de Doberczak TM *et al.* (1991), concernant des femmes substituées par méthadone et leur nouveau-né, montre que l'abus de multiples drogues par la mère n'influence pas la sévérité des symptômes de sevrage du nouveau-né.

IV.1.4. Médicaments prescrits

Lors de leur grossesse, les femmes enceintes substituées par la méthadone ou la buprénorphine, pour une dépendance aux opiacés, ont parfois des co-prescriptions. En effet, plusieurs études retrouvent une association entre un MSO et un autre médicament psychoactif comme une benzodiazépine, un antidépresseur, un antipsychotique ou encore un autre opiacé.

Ainsi, l'étude de Lund IO *et al.* (2013 b) montre que les prescriptions de médicaments dans les 3 mois qui précèdent la grossesse et pendant la grossesse sont importantes chez les femmes enceintes substituées par MSO. Les auteurs mettent en évidence que les prescriptions de médicaments agissant sur le système nerveux sont élevées. En effet, 21%, 15% et 13% des 138 femmes enceintes de leur étude ont comme prescription, des benzodiazépines anxiolytiques, des antalgiques opiacés ou des benzodiazépines hypnotiques respectivement.

Les études de Cleary BJ *et al.* (2013) et de Lacroix I *et al.* (2004) montrent que les femmes enceintes sous MSO ont également des prescriptions d'autres médicaments, benzodiazépines et antidépresseurs en tête.

Les manifestations dépressives et anxieuses au cours de la grossesse sont présentes chez environ 10 à 15% des femmes enceintes, voire plus, selon les études. Or, la dépression pendant la grossesse peut être un facteur de risque de prématurité, de faible poids de naissance ou encore de manifestations néonatales.

L'arrêt des antidépresseurs pendant la grossesse doit donc être considéré avec une grande prudence, afin de maintenir un bon équilibre psychique maternel.

(Bernard N *et al.*, 2012 ; Chisolm MS *et al.*, 2011)

Lorsque ces manifestations dépressives nécessitent un traitement, certains antidépresseurs sont à envisager en première intention : les Inhibiteurs de la Recapture Sélective de la Sérotonine (IRSS) comme le citalopram ou la sertraline ou les imipraminiques comme l'amitriptyline ou la clomipramine.

(CRAT ; Bernard N *et al.*, 2012)

Toutefois, certaines études montrent que la prise d'IRSS pendant la grossesse peut induire un syndrome de sevrage indépendant ou synergique au SSNN dû aux MSO utilisés par la mère pendant la grossesse. Les signes du syndrome de sevrage néonatal dus aux IRSS et aux imipraminiques seraient une agitation, des troubles de la succion et du tonus et des difficultés respiratoires.

Wachman EM *et al.* (2011) étudient la relation entre la durée d'hospitalisation des nouveau-nés pour la prise en charge du syndrome de sevrage et l'utilisation maternelle d'opiacés agonistes et de médicaments de la sphère psychiatrique. Pour cela, ils ont inclus dans leur étude 273 dyades mère-enfant exposées pendant la grossesse. Les résultats montrent que les nouveau-nés exposés à la buprénorphine ont une durée d'hospitalisation plus courte que ceux exposés *in utero* à la méthadone. De plus, les nouveau-nés exposés à la fois à la méthadone et aux benzodiazépines ou aux IRSS ont une durée d'hospitalisation plus importante par rapport aux nouveau-nés exposés à la méthadone uniquement.

La prise d'IRSS par une femme enceinte pourrait donc jouer un rôle dans l'expression et la durée du syndrome de sevrage chez les nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO.

(*La Revue Prescrire, 2013 ; Kaltenbach K et al., 2012 ; Pritham UA et al., 2012 ; Jansson LM & Valez M, 2012*)

La Revue Prescrire (2013) met en évidence que la prise d'IRSS pendant la grossesse pourrait provoquer des risques malformatifs et des troubles du développement psychomoteur chez les enfants exposés *in utero*. Cependant, les résultats des différentes études restent hétérogènes.

En effet, l'étude de Reis M & Källén B (2013) montre que l'utilisation d'IRSS seuls, de benzodiazépines seules ou d'IRSS associés aux benzodiazépines pendant la grossesse n'augmentent pas le risque de développer des malformations congénitales sévères ou des défauts cardiaques.

En plus des antidépresseurs, d'autres substances psychoactives peuvent être co-prescrites aux MSO. Il s'agit principalement des benzodiazépines.

L'association de la méthadone avec des benzodiazépines est retrouvée dans les études de Welle-Strand GK *et al.* (2013 b), Pritham UA *et al.* (2012) et Wachman EM *et al.* (2011). Elles mettent en évidence que le syndrome de sevrage néonatal à la méthadone dure plus longtemps, lorsque la mère utilise également des benzodiazépines.

Lejeune C *et al.* (2013) trouvent également une relation entre la sévérité du SSNN et la prise de benzodiazépines pendant la grossesse. Ainsi, son étude montre que pour la moitié des nouveau-nés de mères sous MSO qui présentent un syndrome de sevrage fort, les mères avaient consommé des benzodiazépines en fin de grossesse.

En effet, comme les benzodiazépines sont très liposolubles, elles peuvent s'accumuler dans les tissus fœtaux, en particulier lors d'une utilisation maternelle chronique ou à fortes doses. Cela peut donc retarder l'apparition du SSNN.

(Lejeune C et al., 2013 ; Bernard N et al., 2012)

La polyconsommation pendant la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur le déroulement de celle-ci et sur le fœtus. En effet, la consommation de substances psychoactives pendant la grossesse est un problème de santé publique majeur puisqu'elle est liée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales par rapport à la population générale. Elle peut engendrer des complications d'ordre obstétrical, ainsi que des complications médicales et psychologiques chez l'enfant à naître. Il est donc nécessaire de la prendre en charge et de la prévenir.

(CRAT ; Dumas A et al., 2008 ; HAS, 2007 ; de Chazeron I et al., 2006 ; Karaila L & Reyanud M, 2006)

IV.2. Conséquences de la polyconsommation lors de la grossesse

En raison des polyconsommations, l'impact de chaque substance sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus reste difficile à établir.

(Damase-Michel C et al., 2012 ; Bernard N et al., 2012 ; RSN, 2011 ; CRAT ; Pillon F, 2009)

IV.2.1. Complications maternelles

Les complications maternelles suite à la consommation de tabac, d'alcool ou encore de drogues illicites sont multiples.

Le tableau suivant présente les conséquences pour la femme enceinte en fonction de la prise de différentes substances.

Conséquences possibles pour la femme enceinte	Substances consommées
Diminution de la fertilité	Tabac Héroïne
Grossesse extra-utérine	Tabac
Fausse couche spontanée / Avortement spontané	Tabac Alcool Cocaïne

	Héroïne
Hématome rétro-placentaire / Placenta prævia	Tabac Alcool Cocaïne
Hémorragies maternelles	Héroïne
Ruptures prématurées des membranes	Tabac Ecstasy Cocaïne
Hypertension artérielle / Risque d'accident ischémique	Cocaïne

Tableau : Conséquences maternelles en fonction des substances consommées

(CRAT ; La Revue Prescrire, 2013 ; AAP, 2012 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Pillon F, 2009)

IV.2.2. Complications pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant

L'exposition prénatale à diverses substances psychoactives, qu'elles soient licites ou illicites, peut provoquer des troubles psychologiques et/ou neurocomportementaux chez le nouveau-né. Ces troubles peuvent ensuite être à l'origine de différents problèmes tels que : des difficultés alimentaires, des troubles du sommeil, des troubles du mouvement et des troubles dans les capacités d'interaction. De plus, ces nouveau-nés ont généralement un faible processus d'adaptation néonatale.

(Jansson LM & Velez M, 2012)

En plus de ces divers troubles, l'exposition *in utero* aux drogues licites ou illicites ou aux médicaments prescrits peut entraîner, chez le nouveau-né, une intoxication ou un sevrage

à une substance dont il est devenu dépendant. Cette dépendance passive se développe chez le fœtus lorsque celui-ci est exposé, *via* la mère, à des drogues illicites addictives comme le cannabis, ou à des médicaments prescrits, ou non, comme les benzodiazépines.

(Bio LL et al., 2011)

Le tableau n°10 présente les complications possibles pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant après une exposition *in utero* à certaines substances.

Conséquences possibles pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant		Exposition <i>in utero</i>
Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU)		Tabac Cannabis Héroïne Ecstasy Cocaïne
Hypotrophie		Tabac Héroïne
Souffrance fœtale chronique		Ecstasy Héroïne
Mort fœtale <i>in utero</i>		Tabac Alcool
Malformations :	<ul style="list-style-type: none"> - Fentes oro-faciales - Cardiaques - Génito-urinaires - SNC 	Tabac Ecstasy Héroïne
Prématurité		Tabac Cannabis Alcool Ecstasy Héroïne
Syndrome de sevrage / Syndrome d'imprégnation		Tabac Cannabis Ecstasy Cocaïne Héroïne
Syndrome d'alcoolisation fœtale		Alcool
Dépression respiratoire		Héroïne
Mort subite du nourrisson		Tabac

		Cannabis
		Héroïne
Retentissement sur le développement psychomoteur :	-	Alcool
	-	Cannabis
	-	Cocaïne
	-	Ecstasy
	-	Héroïne
	Comportement	
	Langage	
	Cognition	
	Troubles moteurs	
	Déficits intellectuels	

Tableau : Complications pour le fœtus, le nouveau-né et l'enfant suite aux expositions *in utero*

(CRAT ; *La Revue Prescrire*, 2013 ; Lejeune C et al., 2013 ; AAP, 2012 ; Heberlein A et al., 2012 ; Damase-Michel C et al., 2012 ; Jansson LM & Velez M, 2012 ; Pillon F, 2009)

Les conséquences de la polyconsommation étant multiples et possiblement néfastes pour la mère et l'enfant à naître, il paraît nécessaire de détecter le plus précocement possible cette polyconsommation. De ce fait, lors du premier examen prénatal et à chaque consultation tout au long de la grossesse, la consommation de substances psychoactives (alcool, tabac, médicaments psychotropes et drogues illicites) devrait être évoquée et recherchée.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; ACOG et al., 2012)

IV.3. Détecter la polyconsommation

Rechercher l'utilisation du tabac, d'alcool et de toute autre substance illicite chez la femme enceinte fait partie intégrante des soins obstétricaux. Cette recherche devrait également être réalisée auprès de son partenaire.

(ACOG et al., 2012)

Chaque femme devrait être interrogée en routine sur ses consommations licites (alcool, tabac et médicaments prescrits) et illicites (drogues et médicaments non prescrits ou mésusés) le plus tôt possible pendant la grossesse et au mieux avant la conception.

Il est donc essentiel d'obtenir une confirmation, la plus précoce possible, de la grossesse et de réaliser un suivi systématique tout au long de celle-ci.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Damase-Michel C et al., 2012)

Lors du questionnaire sur les éventuelles substances toxiques consommées, toutes les patientes doivent être informées que ces questions sont posées à toutes les femmes, afin de s'assurer que les soins reçus sont adaptés, aussi bien pour elles, que pour leur fœtus. De plus, il est important de souligner que les informations fournies lors de ces entretiens restent confidentielles.

(ACOG et al., 2012)

Il existe plusieurs sortes de questionnaires destinés à rechercher des substances consommées par les femmes enceintes.

La figure ci-dessous représente un exemple d'outil de recherche clinique d'utilisation et d'abus de substance pendant la grossesse.

L'outil 4 P's :

- **Parents** : Est-ce qu'un de vos parents a eu un problème avec l'alcool ou une autre substance ?
- **Partenaire** : Est-ce que votre partenaire a un problème avec l'alcool ou une autre drogue ?
- **Passé** : Dans le passé, avez-vous eu des difficultés dans votre vie à cause de l'alcool ou une autre drogue, en incluant les prescriptions médicales ?
- **Présent** : Au cours du mois précédent, avez-vous bu de l'alcool ou consommé une autre drogue ?

Toute réponse positive à une question devrait entraîner d'autres questions.

Figure : Outil 4 P's permettant de rechercher les substances consommées par la mère et le conjoint

(Ewing H, 1990)

Le suivi des femmes avant la conception et tout au long de leur grossesse est essentiel. Il permet de les accompagner et de les encourager à réduire et au mieux à cesser leurs consommations de substances qui peuvent être nocives pour elle-même et pour leur bébé.

(Chisolm MS et al., 2013 ; Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; CRAT ; Damase-Michel C et al., 2012)

DEUXIEME PARTIE

I Matériel et méthode

I.1. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectifs la description de la patientèle de la consultation d'addictologie du CHU de Nantes, destinée aux femmes enceintes et le suivi des bébés de 2008 à 2012.

Elle s'attachera en particulier à :

- ✓ Evaluer des apports, pour la mère et son enfant, d'un traitement de substitution aux opiacés et/ou aux benzodiazépines pendant la grossesse ;
- ✓ Identifier les différents types d'environnements des femmes, pendant et après leur grossesse ;
- ✓ Analyser les suivis gynéco-obstétricaux et addictologiques de ces femmes enceintes ;
- ✓ Analyser le suivi médical des enfants exposés *in utero* aux MSO et/ou aux benzodiazépines.

I.2. Méthodologie de l'étude

I.2.1. Naissance du projet

Nous voulions réaliser une étude sur les femmes enceintes sous MSO pendant leur grossesse et analyser les conséquences d'une telle exposition chez ces femmes et leur enfant.

A la demande du médecin addictologue, nous avons inclus dans cette étude les femmes enceintes présentant une addiction aux benzodiazépines.

I.2.2. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et prospective historique visant à étudier des dyades mères-enfants issues de populations ayant une conduite addictive.

I.2.3. Comité de pilotage

La validité scientifique de l'étude a été assurée par un comité de pilotage multidisciplinaire composé d'experts pharmacologues, d'un addictologue, d'un pédiatre et d'étudiants en pharmacie.

Ce comité de pilotage s'est réuni régulièrement tout au long du déroulement de l'étude.

I.3. Population étudiée

I.3.1. Recrutement de la population

Les patientes incluses dans l'étude sont issues des consultations d'addictologie pour femmes enceintes du CHU de Nantes.

Les patientes étaient suivies soit depuis leur grossesse, soit après l'accouchement ou le transfert à l'Hôpital Mère Enfant, pour une addiction aux MSO et/ou aux benzodiazépines.

I.3.2. Critères d'inclusion

- ✓ Femme enceinte prise en charge au moins pour une addiction aux MSO et/ou aux benzodiazépines depuis 2008 ;
- ✓ Prise en charge addictologique au moins pendant la grossesse ;
- ✓ Absence de critères d'exclusion.

I.3.3. Critères d'exclusion

- ✓ Femme enceinte prise en charge pour une addiction autre que les MSO et/ou benzodiazépines.

I.4. Recueil et traitement des données

I.4.1. Lieu du recueil des données

Le recueil des données a été réalisé dans les cabinets des médecins généralistes, des médecins spécialistes, à l'Hôpital Mère Enfant (HME) du CHU de Nantes et dans les locaux du service de Pharmacologie clinique du CHU de Nantes, au CEIP-A.

I.4.2. Durée de l'étude

Les données de l'étude ont été recueillies de juin à août 2012.

I.4.3. Outils de recueil

Des questionnaires et des fiches de renseignements sur les mères, les conjoints et les enfants ont été réalisés afin d'obtenir certaines données.

Pour les mères, les renseignements concernaient :

- La grossesse
 - ✓ Mode de vie
 - ✓ Antécédents médicaux
 - ✓ Traitements médicamenteux autres que les MSO et benzodiazépines
 - ✓ Suivi
 - ✓ Toxiques consommés
 - ✓ Vécu et déroulement de la grossesse

- L'accouchement
 - ✓ Où ?
 - ✓ Comment ?
 - ✓ Problèmes rencontrés lors de l'accouchement

- Le séjour à la maternité
 - ✓ Type d'allaitement
 - ✓ Relation mère-enfant
 - ✓ Toxiques consommés
 - ✓ Modification du traitement MSO et/ou benzodiazépines

- La sortie de la maternité
 - ✓ Type d'accompagnement

- Actuellement (au moment de l'appel téléphonique)
 - ✓ Mode de vie
 - ✓ Relation mère-enfant
 - ✓ Toxiques consommés

Pour les conjoints, la fiche de renseignement comportait :

- La notion de paternité
- Pendant la grossesse
 - ✓ Mode de vie
 - ✓ Relation avec la mère
- Actuellement (lors de l'appel téléphonique)
 - ✓ Mode de vie
 - ✓ Relation avec l'enfant

Pour les enfants, les renseignements concernaient :

- Les paramètres néonataux à l'accouchement
 - ✓ Terme
 - ✓ Mensurations
 - ✓ Score d'Apgar
- Le syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN)
 - ✓ Présence
 - ✓ Modalité de prise en charge
- Durée d'hospitalisation

- Suivi de l'enfant

- Actuellement (lors de l'appel téléphonique)
 - ✓ Mode de vie
 - ✓ Relation mère-enfant
 - ✓ Suivi médical

Les fiches de renseignement complètes sont présentées dans les annexes n°5, 6 et 7.

I.4.4. Modalités du recueil

Le recueil s'est déroulé en plusieurs étapes :

- Première étape :
 - ✓ Recueil des données *via* les dossiers de suivi du médecin de la consultation addictologique, et les fiches d'addictologie de liaison reçues au CEIP-A ;
 - ✓ Etablissement des liens entre les mères, les conjoints et les enfants ;
 - ✓ Recherche d'informations grâce au logiciel CLINICOM® du CHU de Nantes, afin de compléter les dossiers des mères et des conjoints.

- Deuxième étape :
 - ✓ Recueil d'informations par l'intermédiaire des dossiers : mères et enfants. Ces dossiers sont conservés à l'Hôpital Mère Enfant du CHU de Nantes aux secrétariats de réanimation (pour les enfants ayant été transférés en unité spécialisée) et de gynécologie (pour les enfants n'ayant pas nécessité de transfert en unité spécialisée et pour les mères) ;
 - ✓ Recherche d'informations complémentaires sur les enfants avec le logiciel CLINICOM® ;
 - ✓ Recherche des coordonnées des médecins généralistes, des pédiatres, des centres médico-sociaux et des autres professionnels de santé ayant suivi les mères et les enfants.

- Troisième étape :
 - ✓ Appels téléphoniques aux professionnels de santé pour la passation des questionnaires sur les enfants et leur mère.

I.4.5. Traitement des données

Toutes les étapes du traitement des données ont été réalisées au sein du service de Pharmacologie clinique du CHU de Nantes, au CEIP-A :

- ✓ La création de la base de données informatique en utilisant le logiciel Excel, à l'image des fiches de renseignement et des questionnaires papiers. Cette base regroupe les données en 3 axes principaux : les informations concernant la mère, celles concernant le conjoint et celles relatives à l'enfant ;
- ✓ La saisie des données sur la base informatique a été effectuée une fois le recueil terminé ;
- ✓ L'analyse de cette base informatique est présente en annexe 2. Elle a nécessité plusieurs regroupements de variables.

La base informatique comprend l'analyse de plusieurs paramètres :

- ✓ Environnement de la mère pendant la grossesse : femmes en couple avec le père de l'enfant *versus* femmes célibataires ou en couple avec une autre personne
- ✓ Positionnement du conjoint vis-à-vis de la grossesse : acceptation *versus* non acceptation de la grossesse
- ✓ Situation sociale de la mère : femmes avec un travail, des revenus et un logement stable *versus* instabilité sociale
- ✓ Mode de vie du conjoint : conjoint avec un travail, vivant avec la mère de l'enfant et sans addiction *versus* au moins un des points précédents négatifs
- ✓ Antécédents médicaux de la mère : absence d'antécédents médicaux *versus* présence d'antécédents médicaux

- ✓ Motif de la consultation : regroupe les femmes en 3 catégories suivant leur consommation, opiacé ou benzodiazépine ou opiacé et benzodiazépine
- ✓ Toxiques associés pendant la grossesse : produits (alcool, tabac et substances illicites) consommés avant *versus* pendant la grossesse et traitements médicamenteux prescrits et non prescrits pendant la grossesse
- ✓ Suivis de la grossesse
 - Gynécologique : régularité *versus* irrégularité du suivi
 - Obstétrical : ensemble des problèmes survenus pendant la grossesse
 - Addictologique : pour les femmes sous MSO et celles sous benzodiazépines
- ✓ Vécu de la grossesse : ressenti positif *versus* ressenti négatif
- ✓ Accouchement : voie basse *versus* césarienne, spontané *versus* déclenché ou programmé et problèmes survenus à l'accouchement
- ✓ Terme de la grossesse : regroupe les nouveau-nés en 3 catégories suivant le terme en semaines d'aménorrhée, « dépassé », « à terme » ou « avant terme »
- ✓ Mensurations à la naissance : poids, taille et périmètre crânien des nouveau-nés, nés à terme ou dont le terme était dépassé, *versus* valeurs moyennes calculées pour des nourrissons n'ayant pas présenté d'exposition *in utero* particulière (Bourrillon A, Benoist G, 2011) et valeurs minimales présentes dans le carnet de santé
- ✓ Adaptation à la vie extra-utérine : score d'Apgar à 5 minutes de vie
- ✓ Difficultés rencontrées : difficultés rencontrées par le nouveau-né, notamment au niveau respiratoire
- ✓ Syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN) :
 - Présence *versus* absence du SSNN
 - Transfert en unité spécialisée *versus* absence de transfert
 - Modalités de prise en charge du SSNN
 - Relation entre la dose de MSO ou de benzodiazépine en fin de grossesse avec la sévérité du SSNN
- ✓ Relation mère-bébé à l'hôpital : qualité de la relation et éventuelles reconsommations de la mère pendant l'hospitalisation
- ✓ Environnement familial de l'enfant :
 - Reconnaissance par le père

- Mode de vie : l'enfant vit avec ses parents *versus* l'enfant vit avec sa mère uniquement ou une autre personne
 - Mode de garde
 - Relation mère-enfant
 - Eventuelles reprises de produits par la mère
- ✓ Evolution de l'environnement de l'enfant : regroupe les émissions d'avis d'informations préoccupantes et les séparations mère-enfant
- ✓ Suivi général de l'enfant :
- Suivi par une puéricultrice de PMI pour la population MSO *versus* benzodiazépine
 - Suivi médical : absence *versus* présence d'un suivi médical retrouvé
 - Fréquence du suivi médical : régulier *versus* irrégulier
- ✓ Examen médical du 9^{ème} mois : réalisé *versus* non réalisé et problème(s) de santé mis en évidence
- ✓ Evolution des enfants suivis après la naissance : présence *versus* absence de troubles

1.4.6. Archivage des données

Les fiches de renseignement ainsi que les questionnaires en format papier sont conservés au CEIP. La base de données informatique sera accessible aux membres du CEIP participant à l'étude, ainsi qu'à l'addictologue.

I.5. Analyse des données

I.5.1. Analyse descriptive

Les variables quantitatives sont présentées par l'intermédiaire de leurs moyennes et leurs intervalles. Les variables qualitatives sont décrites au moyen de leurs effectifs et leurs fréquences.

I.5.2. Analyse comparative

Nous avons utilisé les tests statistiques usuels pour l'analyse comparative (test de Student, test du Chi-2, test de Fisher).

Le degré de signification statistique prévu est de 5%.

I.5.3. Méthode de prise en compte des données manquantes

Pour les questionnaires et les fiches de renseignement incomplets, l'effectif total a été recalculé pour chaque variable.

V. Résultats

Cet échantillon était composé de 27 dyades mère-enfant dont 2 dyades ayant la même mère.

L'âge moyen des femmes était de 28 ans (18 à 40 ans).

II.1. Mode de vie de la mère

II.1.1. Environnement familial

II.1.1.1. Environnement de la mère

Dans cet échantillon, pour 20 dyades, les critères analysés étaient renseignés, soit 74.1% des dyades mère-enfant.

En prenant uniquement en compte le paramètre « entourage » de la mère pendant la grossesse, nous observons que 93.6% des femmes enceintes de l'échantillon (n=26) étaient entourées.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'environnement familial de la mère en fonction de son conjoint.

Dans cette étude, 66.7% des conjoints acceptaient la grossesse de leur compagne, étaient soutenant et investis pendant et après la grossesse (n=18).

Pour 7 autres conjoints, soit près d'¼ d'entre eux, des violences ou de la prison, associées ou non à un refus de la grossesse, étaient renseignées.

II.1.1.2. Situation sociale de la mère

Sur les 27 dyades mère-enfant, 10 avaient un travail, des revenus et un logement stable, soit 37.0% des femmes de l'échantillon.

II.1.1.3. Mode de vie du conjoint

Sur les 26 conjoints, 8 avaient un travail, vivaient avec la mère de l'enfant et ne présentaient pas d'addiction, soit 30.8% des conjoints.

En ne considérant que le paramètre « problématique addictive » du conjoint (N=24), nous constatons que 54.2% d'entre eux étaient consommateurs ou avaient des antécédents de consommation, soit 13 conjoints.

Le tableau n°11 présente le motif de consultation de la mère en fonction du statut du conjoint.

Conjoint	Motif de consultation de la mère		
	MSO	Benzodiazépines	MSO et Benzodiazépines
Non consommateur	5	5	1
Consommateur	5	1	
Substitué	7		
	N=17	N=6	N=1

Tableau : Problématiques addictives de la mère et du conjoint en fonction du médicament

Dans la population des mères uniquement sous MSO, nous constatons que les conjoints étaient consommateurs ou avaient des antécédents de consommation dans 70.6% des cas (n=12).

Pour les femmes consommant des benzodiazépines, 83.3% des conjoints ne présentaient aucun problème de consommation (n=5). Le seul cas de conduite addictive était relatif à une consommation excessive d'alcool.

La substitution par les MSO ne concernait que les conjoints des mères sous MSO et représentait près de la moitié des cas soit 41.2% des conjoints.

La seule femme de l'échantillon ayant une problématique addictive MSO et benzodiazépines avait un conjoint non consommateur.

Dans notre échantillon, nous constatons une forte tendance des conjoints des femmes sous MSO à être consommateurs ou avec des antécédents de consommation par rapport aux conjoints des femmes sous benzodiazépines ($p=0.051$).

II.1.2. Antécédents médicaux de la mère

II.1.2.1. Antécédents psychiatriques

Sur les 26 femmes, 17 avaient des antécédents psychiatriques, soit environ les $\frac{2}{3}$ de l'échantillon.

Les antécédents psychiatriques étaient majoritairement représentés par la dépression et les tentatives de suicide.

II.1.2.2. Antécédents gynéco-obstétricaux

Les résultats sont les suivants :

- ✓ Un écart entre gestité et parité était constaté pour 15 femmes, soit 57.7% (N=26). L'intervalle de ces écarts était compris entre 1 et 5 inclus
- ✓ Concernant les Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG), 45.5% des femmes ont eu recours à une ou plusieurs IVG au cours de leur vie, soit 10 femmes (N=22)
- ✓ Pour les Fausses Couches Spontanées (FCS), 5 femmes avaient déjà fait au moins une FCS, soit 21.7% des femmes (N=23)

II.2. La grossesse

II.2.1. Motif de la consultation

Sur les 27 dyades mère-enfant, le motif de consultation en addictologie était :

- ✓ Les MSO pour 18 d'entre elles
- ✓ Les benzodiazépines pour 8 dyades
- ✓ Les MSO et les benzodiazépines pour le dernier couple mère-enfant

Dans 89.5% des cas, le motif principal de mise sous MSO était l'héroïne.

La répartition des motifs est représentée dans le tableau n°12. Le total est supérieur à 19 : une des femmes prenait également du subutex® de rue en plus de l'héroïne.

Motif de la mise sous MSO	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	Total
Héroïne	11	6	17
Skénan [®]		1	1
Subutex [®] de rue		1	1

Opiacés sans précision	1		1
			N = 20

Tableau : Répartition des motifs de consultation en fonction du moment de la prise en charge

La durée moyenne de consommation de ces toxiques, avant l'instauration du MSO, était de 5.4 ans (1 à 12 ans).

La répartition des 19 dyades recevant un MSO pendant la grossesse, buprénorphine ou méthadone, est représentée comme suit :

- ✓ 11 dyades recevaient la buprénorphine
- ✓ 8 dyades recevaient la méthadone, et pour 3 d'entre elles, l'instauration s'est faite pendant la grossesse, par un spécialiste

Pour les dyades exposées aux benzodiazépines, une seule femme sur les 9 consommait 2 benzodiazépines.

La molécule la plus retrouvée était le bromazépam. Il était consommé par 5 dyades, soit plus de la moitié des dyades. Les autres molécules consommées étaient l'alprazolam, l'oxazépam et le zolpidem.

Avant la prise en charge en consultation addictologique, les benzodiazépines étaient consommées depuis 5.1 ans en moyenne (1 à 10 ans).

II.2.2. Toxiques associés pendant la grossesse

II.2.2.1. Consommation de produits

Lors de cette étude, aucune patiente n'est passée du statut de « non consommatrice » à « consommatrice » pour les produits au cours de la grossesse.

– Produits consommés pendant la grossesse

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Produit	Pendant la grossesse	
	n	%
Tabac	24	88,9
Alcool	6	22,2
Cannabis	8	29,6
Psychostimulants	2	7,4
Opiacés illicites	6	22,2

Tableau : Etat des lieux des produits consommés pendant la grossesse (N=27)

– Exposition aux produits

Sur les 27 dyades, 6 étaient exposées à 4 produits ou plus avant la grossesse. Pendant la grossesse, 2 dyades étaient exposées à 4 produits ou plus.

Si nous regardons le nombre de dyades n'ayant aucun produit associé, il passait de 1 avant la grossesse à 2 pendant la grossesse.

Les résultats sont regroupés dans la figure ci-dessous :

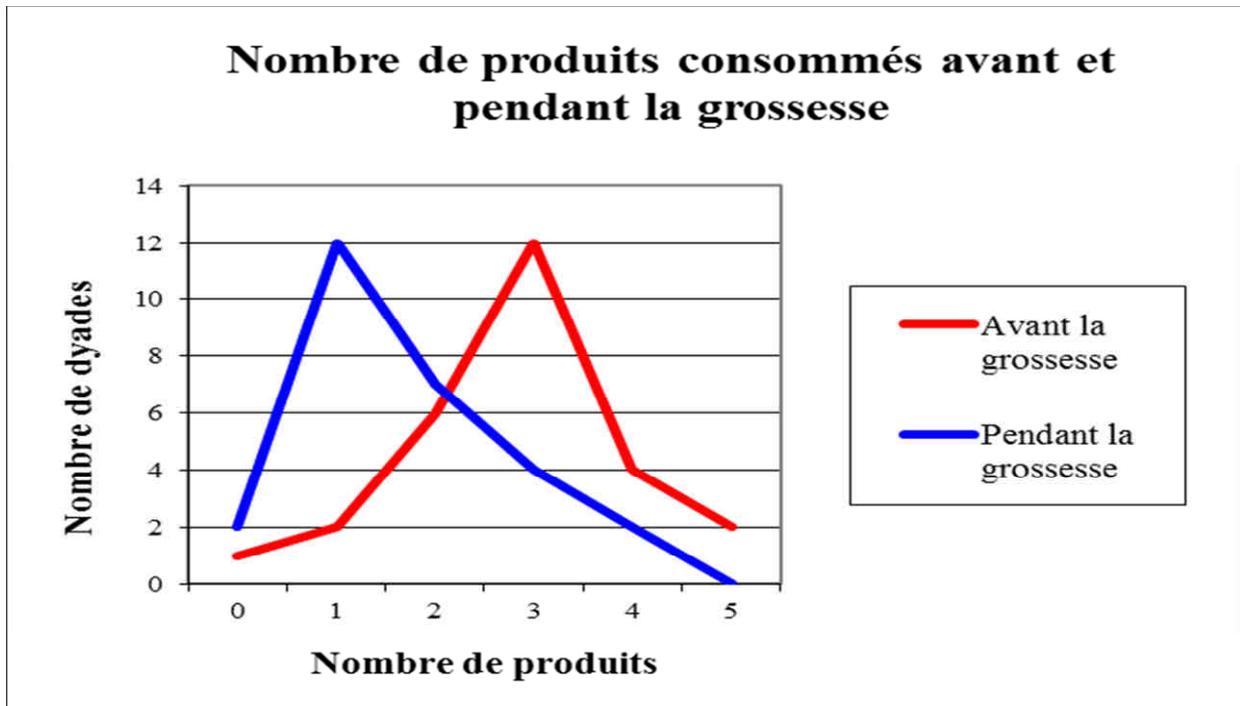


Figure : Comparaison de la consommation de produits avant et pendant la grossesse

– Consommation moyenne de produits

La consommation de produits étant fréquente dans notre échantillon, nous avons comparé la moyenne des consommations associées dans la population des femmes sous MSO et celle des femmes sous benzodiazépines (BZD).

Consommation de produits en moyenne

	Avant la grossesse	Pendant la grossesse	p
Femmes sous MSO	3,22	1,94	p<0,001
Femmes sous BZD	1,88	1,25	NS

Tableau : Consommations moyennes de produits avant et pendant la grossesse en fonction du motif de consultation

Les femmes sous MSO consommaient en moyenne significativement plus de produits avant leur grossesse que pendant ($p<0.001$).

– Evolution de la consommation des produits

Il apparaît que le produit le plus conservé pendant la grossesse était le tabac. Sa consommation avant la grossesse était de 92.6% *versus* 88.9% pendant la grossesse.

Le comportement des femmes lors de la grossesse, à l'égard des autres substances, allait dans le sens d'une diminution de la consommation.

Le graphique ci-dessous représente les diminutions des consommations de chaque produit en pourcentage :

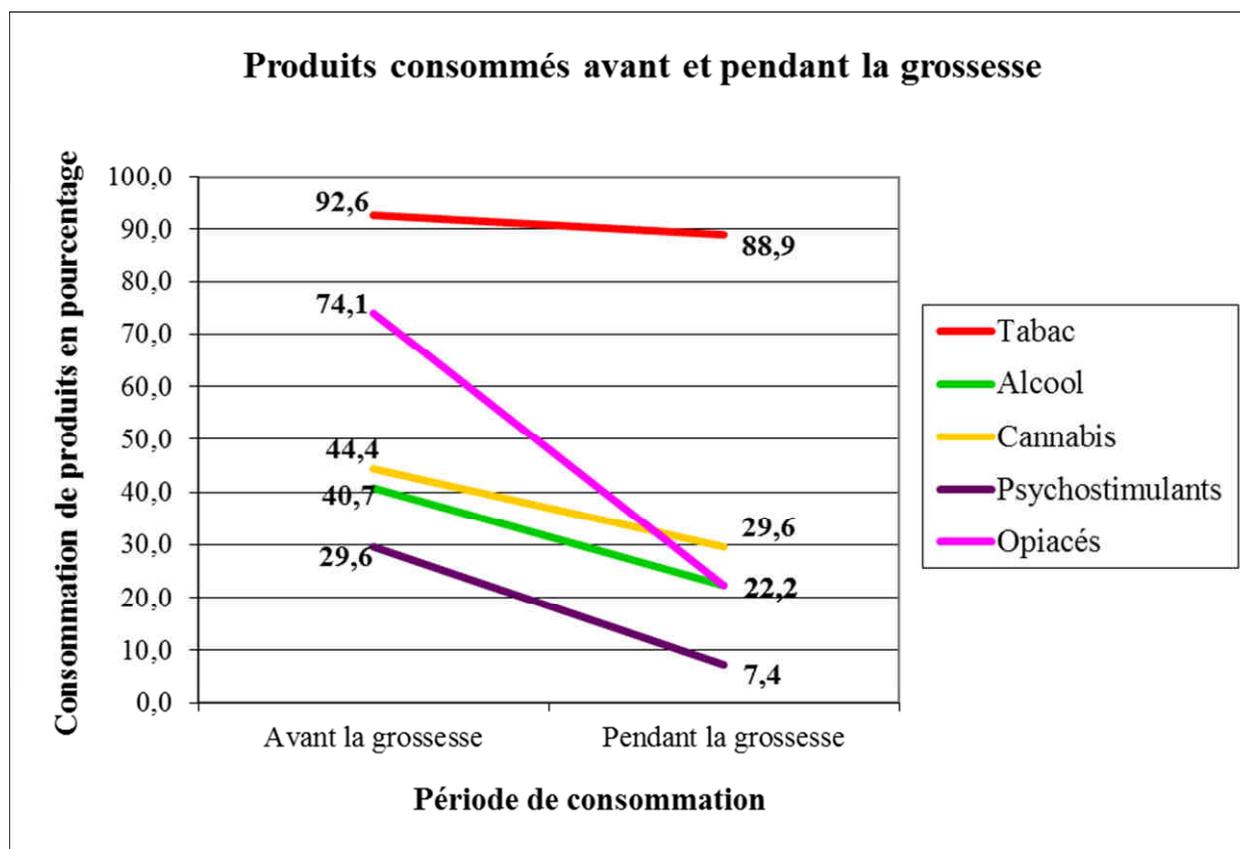


Figure : Représentation de la consommation des produits associés avant et pendant la grossesse

La diminution de consommation des opiacés lors de la grossesse était significative ($p < 0.001$).

II.2.2.2. Consommation de médicaments

– Les médicaments prescrits (hors MSO et benzodiazépines)

Sur les 27 dyades de l'échantillon, 16 n'avaient aucun traitement médicamenteux pendant la grossesse, soit 59.3%.

Une femme sous MSO a consommé très transitoirement des benzodiazépines (posologie non renseignée) en début de grossesse. Son traitement n'a pas été pris en compte lors de l'étude.

Pour les autres femmes, nous retrouvons soit des médicaments antiasthmatiques dans 14.8% des cas (n=4), soit des médicaments psychotropes ou neurotropes (antidépresseurs, benzodiazépines, neuroleptiques, antihistaminiques H1 et antiépileptiques) chez 29.6% des patientes (n=8).

Parmi les médicaments agissant sur le système nerveux central, les antidépresseurs et les antihistaminiques H1 étaient les classes médicamenteuses les plus représentées dans notre échantillon.

– Les médicaments non prescrits

Sur les 27 dyades, 6 ont consommé des médicaments non prescrits durant leur grossesse, soit 22.2% des dyades.

Les médicaments consommés étaient de deux types : psychotropes et anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). Chez 5 patientes sur 6, nous retrouvons des psychotropes. Pour 3 d'entre elles (1 femme sous MSO et 2 sous benzodiazépines) nous avons connaissance d'une consommation de benzodiazépines.

Pour une des femmes, la consommation occasionnelle de clonazépam s'est faite sur les conseils d'une amie « afin de diminuer les contractions utérines ».

II.2.3. Suivi de la grossesse

II.2.3.1. Le suivi gynécologique

Sur les 27 femmes, 19 avaient un suivi gynécologique régulier, soit 70.4% des patientes.

Toutes les sérologies du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), des Hépatites B et C et de la syphilis se sont révélées négatives et aucune séroconversion pendant la grossesse n'a été signalée (N=26).

Pour la rubéole et la toxoplasmose, les statuts immunitaires étaient variables et aucune séroconversion n'a été signalée pendant la grossesse.

II.2.3.2. Le suivi obstétrical

L'analyse du suivi obstétrical a été effectuée chez 26 dyades, puisque des informations étaient manquantes pour une dyade.

Si nous prenons l'ensemble de l'échantillon, 73.1% des dyades ont rencontré des problèmes obstétricaux lors du déroulement de leur grossesse, soit 19 dyades (N=26).

Les résultats sont regroupés dans le tableau n°15 :

Nombre de problèmes obstétricaux pendant la grossesse	MSO		BZD	
	n	%	n	%
0	4	22,2	2	28,6
1	7	38,9	3	42,9
2	1	5,6	0	0
3	2	11,1	2	28,6
4	2	11,1	0	0
5	2	11,1	0	0
	N = 18		N = 7	

Tableau : Nombre de problèmes obstétricaux survenus pendant la grossesse en fonction du motif de consultation de la mère

Nous constatons que 77.8% des dyades exposées aux MSO avaient au moins 1 problème pendant la grossesse *versus* 71.4% des dyades exposées aux benzodiazépines.

Nous avons ensuite recherché quels étaient les problèmes les plus fréquemment observés pendant le déroulement de la grossesse. Pour une dyade mère-enfant, seul le paramètre « hospitalisation en Grossesse à Haut Risque » était renseigné.

- ✓ 34.6% des femmes (N=26) ont présenté un Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU)
- ✓ 23.1% des femmes (N=26) ont présenté une Rupture Prématuroe des Membranes (RPM)
- ✓ 37.0% des femmes (N=27) ont présenté une Grossesse à Haut Risque (GHR)

Après avoir identifié les problèmes les plus fréquemment observés lors de la grossesse, nous avons comparé leur fréquence d'apparition pour les dyades sous MSO et celles sous benzodiazépines.

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

Motif de consultation	RCIU		RPM		GHR	
	n	%	n	%	n	%
MSO	9	47,4	5	26,3	6	31,6
	(N=19)		(N=19)		(N=19)	
Benzodiazépines	0	0,0	1	12,5	4	44,4
	(N=8)		(N=8)		(N=9)	

Tableau : Répartition des problèmes les plus fréquents pendant la grossesse en fonction du médicament prescrit

Dans notre échantillon :

- ✓ Près de la moitié des dyades sous MSO a présenté un RCIU pendant la grossesse

- ✓ Près de la moitié des dyades sous benzodiazépines a été hospitalisée en GHR

II.2.3.3. Le suivi addictologique

✓ Les dyades exposées aux MSO

- Suivi

Pour les 17 dyades suivies pendant la grossesse, 9 l'étaient par un spécialiste soit 52.9% des cas.

Nous avons comparé le mode de suivi des dyades sous buprénorphine et sous méthadone.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Médecin généraliste		Spécialiste	
	n	%	n	%
Buprénorphine (N=10)	6	60,0	4	40,0
Méthadone (N=7)	2	28,6	5	71,4

Tableau : Comparaison du suivi des dyades en fonction du MSO

Les dyades sous buprénorphine étaient suivies par des médecins généralistes dans 60% des cas *versus* 28.6% pour les dyades sous méthadone.

Les dyades sous méthadone étaient majoritairement suivies par des médecins spécialistes (addictologues, psychiatres et médecins des CSAPA).

- **Modification de traitement**

Ces modifications concernaient la molécule et/ou les posologies.

Les changements de molécules ont été observés pour 1 des 19 dyades. Elle est passée d'une substitution par la buprénorphine à une substitution par la méthadone.

Dans 82.4% des cas, nous avons retrouvé une modification de posologie (n=14).

Dans plus de la moitié des cas, la première modification majeure de posologie allait dans le sens d'une diminution.

Les premières modifications de posologie sont représentées dans la figure ci-dessous :

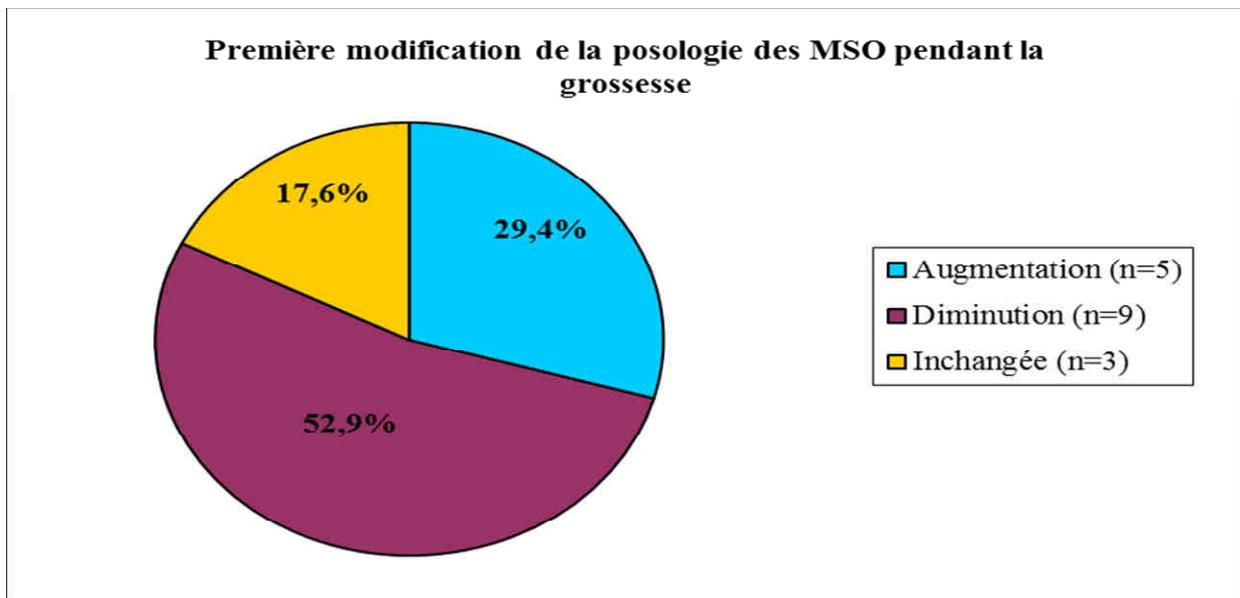


Figure : Représentation de la première modification de posologie des MSO pendant la grossesse (N=17)

Origine des 9 diminutions :

5 étaient l'initiative de médecins généralistes

1 diminution était réalisée par un spécialiste

3 étaient l'initiative de patientes

Concernant les augmentations, elles ont été réalisées dans 4 cas par des spécialistes et dans 1 cas par un médecin généraliste.

Une deuxième modification a été mise en évidence pour 5 dyades.

Dans 80.0% des cas, elle correspondait à une augmentation (n=4).

Sur les 9 dyades ayant eu comme première modification une diminution de la posologie de leur MSO, 3 d'entre elles ont ensuite eu une autre modification de posologie allant dans le sens d'une augmentation.

Du fait des diverses modifications de posologie, nous avons réalisé un bilan d'évolution de la posologie des MSO en fin de grossesse. Sur les 17 dyades :

- ✓ 47.1% des patientes avaient une diminution de posologie (n=8)

- ✓ 29.4% des patientes avaient une augmentation de posologie au cours de leur grossesse (n=5)

- ✓ 23.5% des patientes n'avaient pas de changement de posologie pendant leur grossesse (n=4)

- Dosage moyen du MSO à l'accouchement :

La moyenne était de 4.3 mg (0.4 à 15 mg) pour la buprénorphine.

Pour la méthadone, la dose moyenne était de 78.6 mg (40 à 140 mg).

- Mésusage du MSO

Sur un échantillon de 16 dyades, 5 mésusaient leur traitement. Ces dyades étaient sous buprénorphine.

Nous retrouvions à parts égales : le détournement de la voie d'administration, le partage du traitement avec le conjoint et la consommation d'héroïne associée.

– Les dyades exposées aux benzodiazépines

- Suivi :

Dans la population des dyades exposées aux benzodiazépines (N=9), les $\frac{2}{3}$ avaient un suivi régulier.

- Modifications de traitement :

Au cours de la grossesse, les traitements par benzodiazépines ont été modifiés. L'objectif était d'avoir une posologie minimale en benzodiazépines au moment de l'accouchement, voire de les arrêter.

Les 2 stratégies principalement utilisées étaient : la diminution progressive de la posologie et le switch de molécule suivi d'une diminution.

Au total, pour 55.6% des dyades (n=5), une diminution de posologie (précédée ou non d'un changement de molécule) ou un arrêt étaient constatés.

Le tableau n°18 identifie les dernières modifications au moment de l'accouchement.

Modification	n
Arrêt total des benzodiazépines	2/9
Diminution de la posologie	3/9
Absence de changement	4/9

Tableau : Aboutissement des différentes modifications des traitements par benzodiazépines au moment de l'accouchement

A l'accouchement, 77.8% des dyades étaient exposées à une benzodiazépine (n=7), majoritairement le bromazépam (n=4).

II.2.4. Vécu de la grossesse

En prenant l'échantillon dans sa globalité (N=20), 55.0% des femmes avaient un ressenti négatif vis-à-vis de leur addiction aux MSO et/ou aux benzodiazépines (n=11).

En distinguant les 2 populations : MSO (N=13) et benzodiazépines (N=6), nous constatons que plus de la moitié des femmes sous MSO exprimait un ressenti positif lors de leur grossesse. Les femmes exposées aux benzodiazépines avaient un ressenti négatif dans 83.3% des cas (p=0.18).

Vécu de la grossesse	MSO		Benzodiazépines	
	n	%	n	%
Positif	7	53,8	1	16,7
Négatif	6	46,2	5	83,3
	N=13		N=6	

Tableau : Ressenti de la grossesse en fonction du médicament prescrit

II.3. La période périnatale

II.3.1. L'accouchement

II.3.1.1. Type et mode d'accouchement

Dans notre échantillon (N=25), les accouchements par voie basse étaient majoritaires pour les 2 types de population.

L'accouchement était spontané pour plus de la moitié des dyades (n=14).

II.3.1.2. Problèmes survenus à l'accouchement

Les principaux problèmes relevés étaient les Anomalies du Rythme Cardiaque Fœtal (ARCF), la Souffrance Fœtale Aiguë (SFA) et des anomalies de cordon.

Pour la moitié des dyades exposées aux MSO (n=9), et 57.1% des dyades exposées aux benzodiazépines (n=4), des problèmes sont survenus à l'accouchement.

Les fœtus exposés aux MSO (N=18) ont présenté des ARCF dans 38.9% des cas. Les SFA étaient retrouvées pour 28.6% des fœtus exposés aux benzodiazépines (N=7).

Problème à l'accouchement	MSO	Benzodiazépines
ARCF	7/18	1/7
SFA	1/18	2/7

Tableau : Répartition des ARCF et SFA en fonction du médicament prescrit

II.3.2. La naissance

II.3.2.1. Terme de la grossesse

Dans notre échantillon, 66.7% des nouveau-nés exposés aux MSO et 85.7% de ceux exposés aux benzodiazépines étaient nés à terme. Les nouveau-nés prématurés étaient issus de dyades sous MSO.

La répartition des différents termes de la grossesse est présentée dans le tableau n°21 :

Terme	MSO		Benzodiazépines	
	n	%	n	%
Dépassé	3	16,7	1	14,3
A terme	12	66,7	6	85,7
Avant terme	3	16,7	0	0,0
	N=18		N=7	

Tableau : Terme de la grossesse en fonction du médicament prescrit

II.3.2.2. Mensurations à la naissance

Les mensurations moyennes des bébés nés à terme dans la population générale, sans exposition *in utero* particulière, sont :

- ✓ Un poids moyen à 3500 grammes

- ✓ Une taille moyenne à 50 centimètres

- ✓ Un périmètre crânien moyen à 35 centimètres

(Bourillon A & Benoist G, 2011)

Les mensurations moyennes étaient significativement plus faibles chez les nouveau-nés exposés aux MSO pendant la grossesse ($p < 0.001$ pour tous les items) que chez les nouveau-nés non exposés.

Les nouveau-nés issus de mères sous benzodiazépines pendant la grossesse avaient un poids moyen significativement plus faible que ceux non exposés *in utero* ($p = 0.028$). Les tailles et périmètres crâniens moyens avaient tendance à être inférieurs à ceux des bébés non exposés (respectivement $p = 0.0795$ et 0.146).

Néanmoins, ces résultats doivent être lus avec prudence compte tenu des polyconsommations des mères et de l'usage d'autres substances (en particulier le tabac), qui interfèrent sur le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance.

Les bébés nés de mères sous MSO avaient tendance à avoir un poids moyen inférieur à celui des nouveau-nés issus de mères sous benzodiazépines. De plus, 3 enfants nés de mères sous MSO avaient un poids de naissance inférieur à la valeur minimale de 2400.0 grammes.

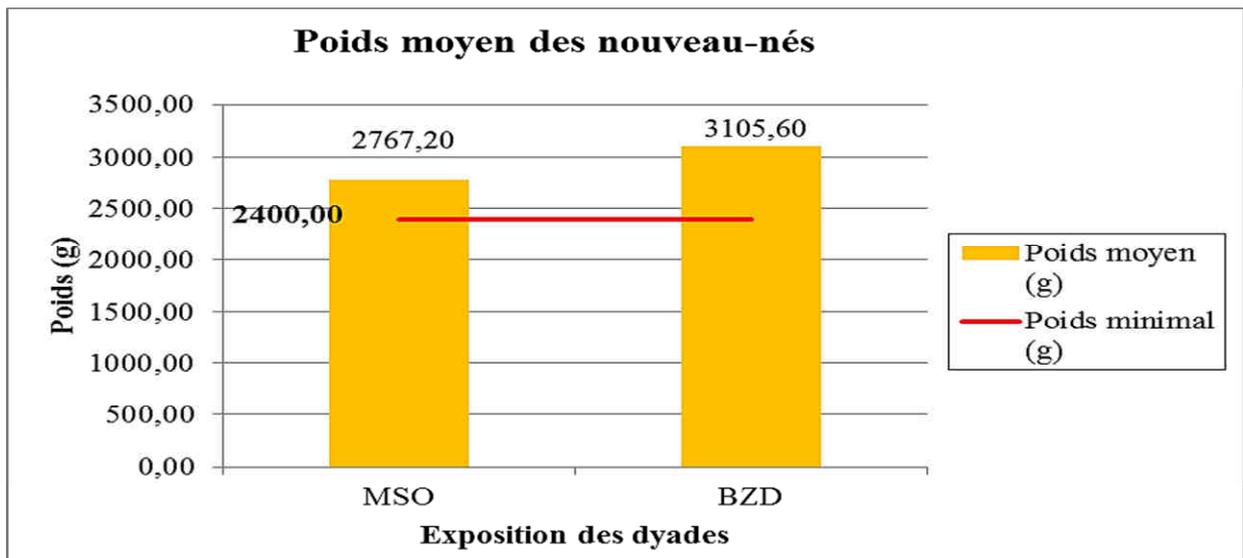


Figure : Poids moyen des nouveau-nés en fonction du médicament prescrit

Concernant la taille moyenne, les nouveau-nés issus de la population des mères sous MSO avaient tendance à être plus petits que ceux nés de mères exposées aux benzodiazépines. Pour 7 bébés nés de mères sous MSO et 1 dont la mère était sous benzodiazépines, leur taille de naissance était inférieure ou égale à la taille minimale. La taille allait de 42.0 à 45.5 centimètres.

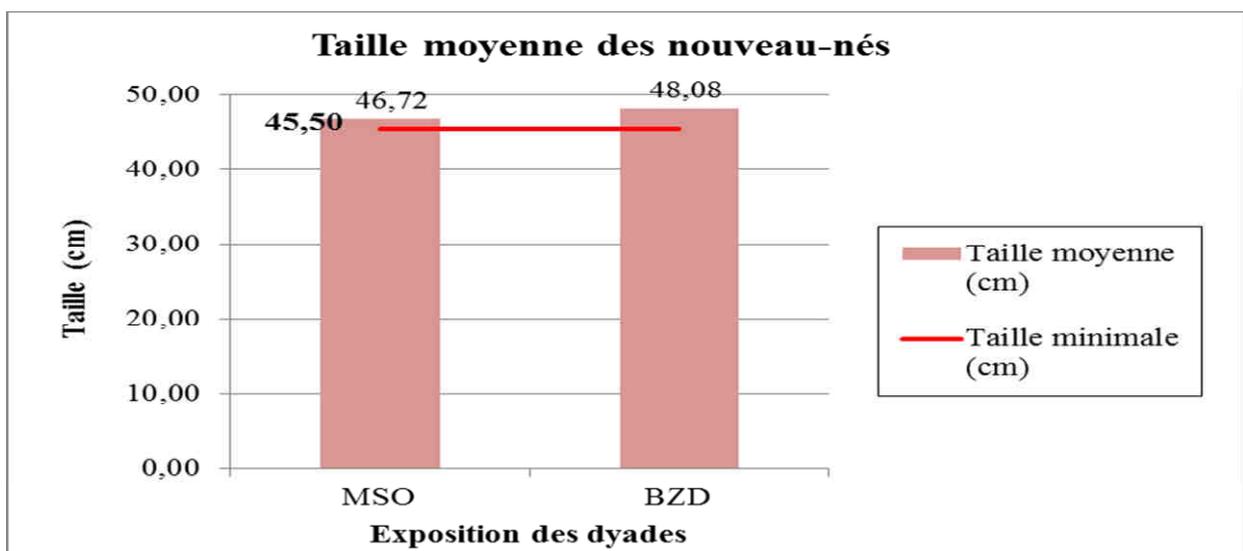


Figure : Taille moyenne des nouveau-nés en fonction du médicament prescrit

Le périmètre crânien (PC) moyen avait tendance à être plus petit chez les nouveau-nés issus de mères sous MSO. Pour 5 nouveau-nés issus de la population des mères sous MSO et 2 dont les mères étaient sous benzodiazépines, le périmètre crânien à la naissance était inférieur ou égal au périmètre crânien minimal. Le périmètre crânien allait de 29.5 à 32.0 centimètres.

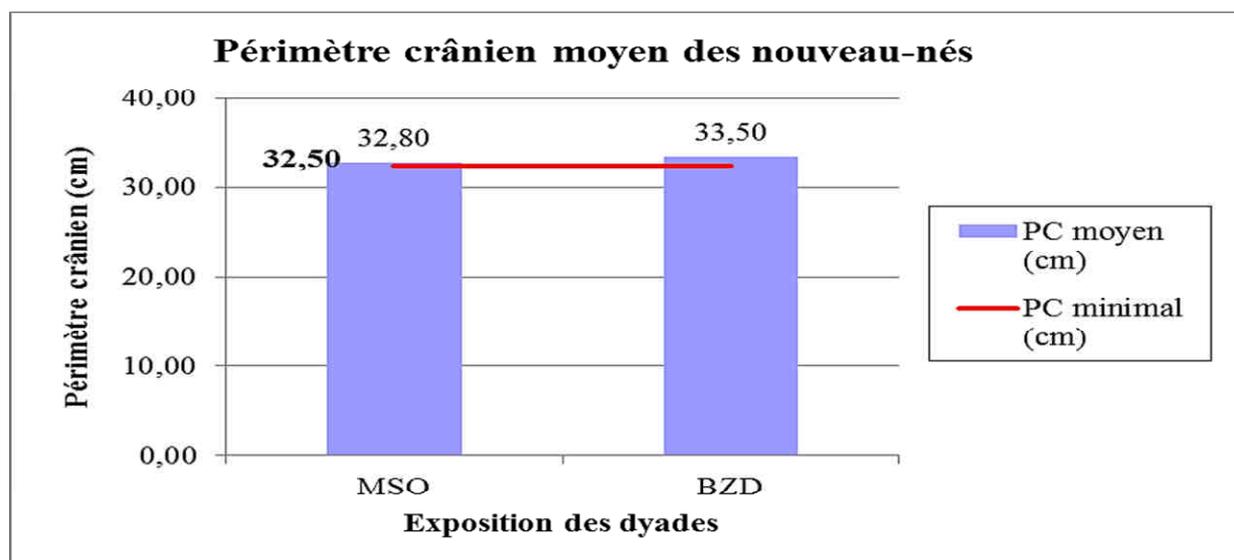


Figure : Périmètre crânien moyen des nouveau-nés en fonction du médicament prescrit

II.3.2.3. Difficultés à la naissance

– Adaptation à la vie extra utérine

Dans notre échantillon, 2 nouveau-nés issus de mères sous MSO avaient un score d'Apgar inférieur à 7 soit 8.3% des cas (N=24). Parmi ces 2 nouveau-nés, 1 était en état de mort apparente avec des scores d'Apgar à 0 et 1 à respectivement 1 et 5 minutes de vie.

– Difficultés rencontrées

Dans notre étude, des nouveau-nés exposés aux MSO (N=18) avaient des difficultés respiratoires à la naissance. Cela concernait 33.3% d'entre eux (n=6).

Dans la population des nouveau-nés issus de mères sous benzodiazépines, 1 cas de fente labio-palatine a été rapporté.

– Syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN)

Dans la population des dyades exposées aux MSO au cours de la grossesse, 17 nouveau-nés sur 18 ont fait un SSNN. Pour le nouveau-né qui n'avait pas fait de SSNN, nous ne connaissons ni la dose de méthadone en fin de grossesse, ni même si la mère était toujours sous MSO à l'accouchement.

Pour ceux exposés aux benzodiazépines (N=6), un syndrome de sevrage a été constaté dans 1/3 des cas. Pour l'un des 2 nouveau-nés, la mère avait arrêté son traitement par benzodiazépines environ 15 jours avant l'accouchement.

Les nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO développaient significativement plus de SSNN que ceux exposés aux benzodiazépines (p=0.0022).

En ne considérant que les nouveau-nés ayant développé un syndrome de sevrage sous MSO, nous constatons que 94.1% d'entre eux ont nécessité un transfert en unité spécialisée (kangourou et/ou en réanimation néonatale ou pédiatrique) pour la prise en charge de leur SSNN (n=16).

Pour les 2 nouveau-nés issus de mères sous benzodiazépines, 1 seul a nécessité un transfert en unité spécialisée pour la prise en charge de son syndrome de sevrage.

- Score de Finnegan :

Des scores de Finnegan ont été réalisés chez 19 nouveau-nés (N=20).

La répartition des nouveau-nés concernés était la suivante :

- Nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO

- ✓ 14 nouveau-nés ayant présenté un syndrome de sevrage ont eu des scores de Finnegan
- ✓ 1 nouveau-né n'ayant pas manifesté de syndrome de sevrage a eu des scores de Finnegan

- Nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines

- ✓ 2 nouveau-nés ont eu des scores de Finnegan parmi les 3 ayant présenté un SSNN
- ✓ 1 nouveau-né n'ayant pas manifesté de SSNN a eu des scores de Finnegan

Le nouveau-né exposé aux MSO et aux benzodiazépines *in utero* a manifesté un syndrome de sevrage et a eu des scores de Finnegan.

Le nombre moyen de scores de Finnegan réalisés pour ces nouveau-nés, était de 39.80 (0 à 130 scores).

- Prise en charge du SSNN :

Sur les 19 bébés ayant présenté un SSNN, 16 avaient nécessité un traitement médicamenteux (15 nouveau-nés de mère sous MSO et 1 de mère sous benzodiazépines).

Ce traitement pouvait associer plusieurs molécules : le paracétamol, la morphine et le glucose à 30% (G30).

Médicament reçu	Nouveau-nés exposés aux MSO		Nouveau-nés exposés aux benzodiazépines	
	n	%	n	%
Paracétamol	15	100,0	0	0,0
Morphine	7	46,7	0	0,0
G30	9	60,0	1	100,0
	N=15		N=1	

Tableau : Médicaments utilisés pour la prise en charge du SSNN en fonction du médicament prescrit

Les prises en charge médicamenteuses étaient similaires chez les nouveau-nés exposés à la méthadone et à la buprénorphine. La seule différence constatée était l'utilisation de paracétamol par voie *per os* et intraveineuse, pour 2 enfants exposés à la buprénorphine.

En plus des traitements médicamenteux, le cocooning (traitement non médicamenteux) était présent dans 94.7% des cas, dont 1 bébé exposé aux benzodiazépines (n=18).

- Durée de la prise en charge du SSNN :

- Nouveau-nés exposés aux MSO ou aux benzodiazépines

	Durée du traitement médicamenteux		Durée du traitement non médicamenteux		Durée d'hospitalisation	
	n	moyenne en jours	n	moyenne en jours	n	moyenne en jours
Nouveau-nés exposés aux MSO	15	13,5	17	12,0	14	13,8
Nouveau-nés exposés aux BZD	1	4,0	1	2,0	2	10,0

Tableau : Durées moyennes concernant la prise en charge des enfants présentant un SSNN en fonction du médicament prescrit

- Nouveau-nés exposés à la buprénorphine ou à la méthadone

Nous avons comparé les durées moyennes des traitements médicamenteux et non médicamenteux et la durée moyenne d'hospitalisation pour les nouveau-nés exposés à la méthadone et ceux exposés à la buprénorphine.

	Durée du traitement médicamenteux		Durée du traitement non médicamenteux		Durée d'hospitalisation	
	n	moyenne en jours	n	moyenne en jours	n	moyenne en jours
Nouveau-nés exposés à la buprénorphine	9	15,1	10	13,7	7	15,1
Nouveau-nés exposés à la méthadone	6	11,0	7	9,6	7	12,4
p	0.373		0.159		0.545	

Tableau : Comparaison des durées de prise en charge des nouveau-nés présentant un SSNN sous buprénorphine et méthadone

Les nouveau-nés ayant été exposés *in utero* à la méthadone avaient tendance à avoir une durée de traitement médicamenteux et non médicamenteux, ainsi qu'une durée d'hospitalisation plus courtes que les nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine.

- Durée moyenne d'hospitalisation des nouveau-nés exposés aux MSO et/ou aux benzodiazépines

En ne prenant pas en compte les prématurés, les nouveau-nés faisant un syndrome de sevrage avaient une durée d'hospitalisation moyenne significativement plus longue que ceux qui ne présentaient pas de syndrome de sevrage : 13.3 jours *versus* 4.7 jours ($p < 0.001$).

– Relation entre la dose de MSO ou de benzodiazépines en fin de grossesse et la sévérité du SSNN

○ Dyades exposées aux MSO

Nous avons croisé la dose de MSO prise en fin de grossesse avec la sévérité du SSNN.

Concernant la méthadone (N=7), la dose reçue en fin de grossesse par l'ensemble des mères était comprise entre 40 et 140 mg.

Pour 6 nouveau-nés, le SSNN était « modéré à sévère » (prise en charge médicamenteuse nécessaire).

Pour le seul bébé dont le SSNN était « très modéré », la dose reçue en fin de grossesse par sa mère était de 80 mg.

Concernant la buprénorphine (N=10), la dose reçue en fin de grossesse par l'ensemble des mères était comprise entre 0.4 et 6.4 mg.

Pour 9 nouveau-nés, le SSNN était « modéré à sévère ».

Pour le bébé ayant présenté un SSNN « très modéré », la dose reçue en fin de grossesse par sa mère était de 2 mg.

Nous n'avons pas pu établir de lien entre la dose de buprénorphine ou celle de méthadone avec la sévérité du SSNN.

- Dyades exposées aux benzodiazépines

Nous n'avons pas pu établir de lien entre la dose de benzodiazépines prise en fin de grossesse et la détection de la sévérité du SSNN.

En effet, un nouveau-né a présenté un syndrome de sevrage ayant nécessité un transfert en unité spécialisée et une prise en charge médicamenteuse, en étant exposé *in utero* à 7.5 mg/jour de bromazépam. Un autre nouveau-né n'a présenté aucun signe de sevrage après une exposition *in utero* à 72 mg/jour de bromazépam.

Malgré l'arrêt environ 15 jours avant l'accouchement de la prise d'oxazépam, un troisième bébé a réalisé un syndrome de sevrage, pris en charge par des traitements non médicamenteux.

II.3.2.4. Relation mère-bébé à l'hôpital

– Evolution de la culpabilité de la mère vis-à-vis de son enfant

Nous avons comparé le sentiment de culpabilité de la mère pendant la grossesse et lors du SSNN de leur bébé.

Sur les 20 bébés ayant fait un SSNN, nous avons obtenu des informations pour 16 d'entre eux.

Sur ces 16 bébés, le sentiment de culpabilité de la mère était :

- ✓ ¼ des mères qui n'exprimaient pas de sentiment de culpabilité sous traitement pendant leur grossesse, ont développé un sentiment de culpabilité en voyant leur enfant présenter un SSNN

- ✓ ¼ des mères qui n'exprimaient pas de sentiment de culpabilité sous traitement pendant la grossesse n'ont pas verbalisé de sentiment de culpabilité en voyant leur bébé présenter un SSNN

- ✓ Inchangé pour la moitié d'entre elles (¼ se sentant coupable et ¼ n'ayant pas exprimé de sentiment de culpabilité)

– Adaptation de la mère à l'enfant

Lors du séjour hospitalier, 2 femmes (1 sous MSO et 1 sous benzodiazépines) ont éprouvé des difficultés à s'adapter à leur enfant (N=26).

– Allaitement

Sur les 26 dyades, 34.6% des nouveau-nés ont été allaités (7 femmes sous MSO, 1 sous benzodiazépines et 1 sous MSO et benzodiazépines).

Les autres ont reçu un allaitement artificiel exclusif (n=17).

– Reconsommation (hors tabac)

Pendant leur hospitalisation à la maternité, 2 femmes (1 sous MSO et 1 sous benzodiazépines) ont consommé des produits (sans rapport avec celles qui avaient des difficultés d'adaptation à leur bébé).

II.4. La période post-natale

II.4.1. *L'environnement de l'enfant*

II.4.1.1. *Environnement familial*

- Reconnaissance par le père

Dans notre échantillon, 92.3% des enfants ont été reconnus par leur père (n=24).

- Mode de vie de l'enfant

Sur les 26 femmes de notre échantillon, 18 étaient toujours en couple avec le père de l'enfant au moment des appels téléphoniques, soit 69.2% des femmes.

Pour la population MSO (N=19), environ les $\frac{2}{3}$ des enfants vivaient avec leurs parents (n=12). Les autres vivaient soit avec leur mère, soit avec leur père.

Pour la population benzodiazépines (N=9), environ les $\frac{3}{4}$ des enfants vivaient avec leurs parents (n=9). Les 2 autres enfants étaient issus de la même mère et ont tous les deux été placés.

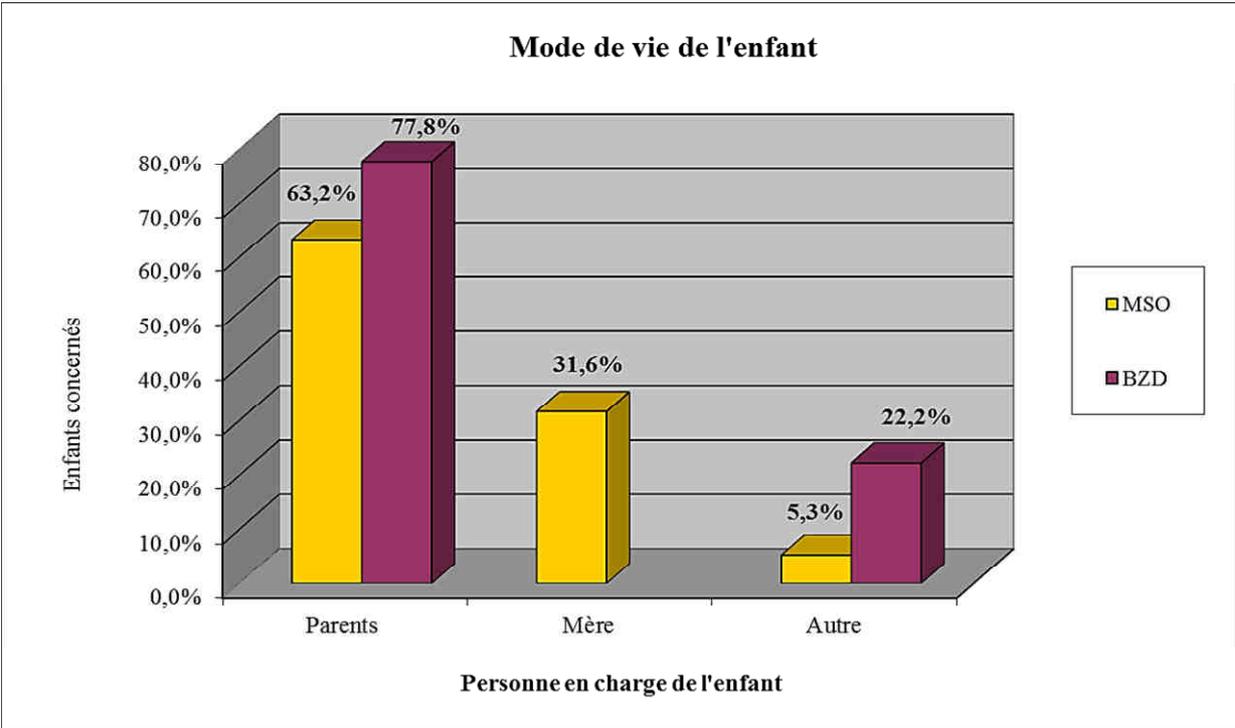


Figure : Entourage familial de l'enfant en fonction du médicament prescrit

– Mode de garde de l'enfant

Concernant le mode de garde, les données étaient incomplètes pour 6 enfants (N=20).

Dans notre échantillon, pour la population des mères sous MSO (N=15), le mode de garde par la mère uniquement était retrouvé pour 46.7% des dyades (n=7). Ce mode de garde n'était pas retrouvé chez les mères sous benzodiazépines.

Pour la population des dyades sous benzodiazépines (N=5), 60.0% des enfants étaient gardés par un système de crèche ou de halte-garderie (n=3).

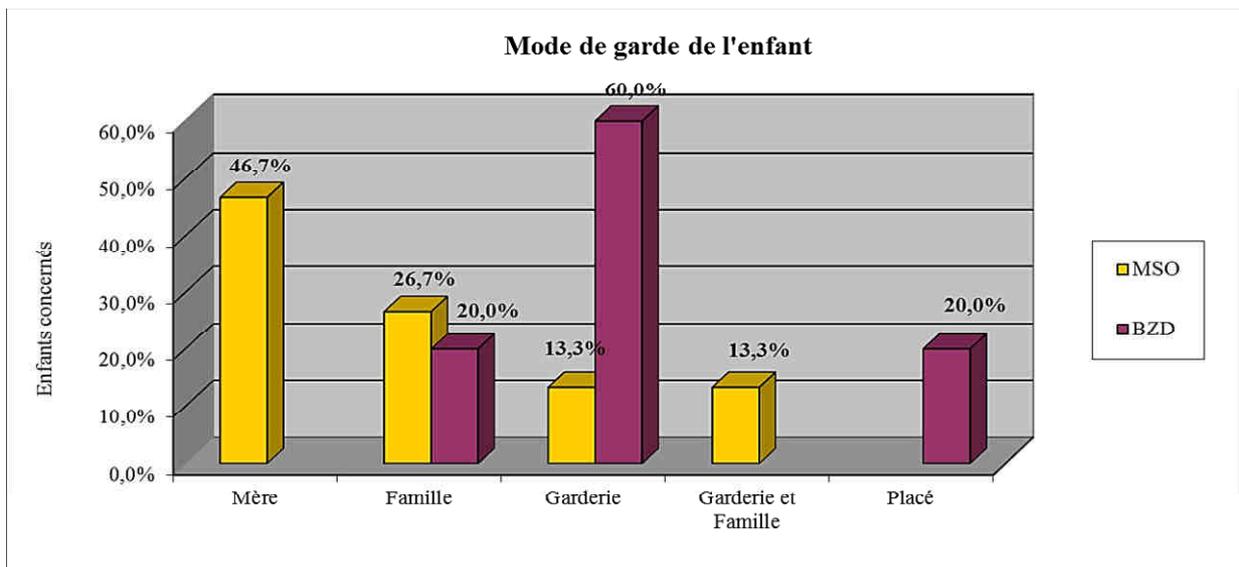


Figure : Mode de garde de l'enfant en fonction du médicament prescrit

– Relation mère-enfant

Sur 26 dyades, 23.1% présentaient des difficultés relationnelles (n=6).

Nous avons relevé des relations très fusionnelles avec leur enfant pour 3 dyades sous MSO et pour 3 autres (2 dyades sous benzodiazépines et 1 sous MSO), les enfants ne vivaient plus avec leur mère.

– Reprise de produits (hors tabac) par la mère

Au moment des appels téléphoniques de notre étude (période été 2012), sur 24 mères, 62.5% d'entre elles avaient arrêté la consommation de produits (5 dyades sous MSO et 4 sous benzodiazépines).

Les produits retrouvés étaient : l'héroïne, l'alcool, le cannabis et les benzodiazépines.

II.4.1.2. Evolution de l'environnement de l'enfant

Sur 26 dyades, 5 dyades ont fait l'objet d'un avis d'informations préoccupantes (2 dyades sous MSO et 3 sous benzodiazépines) et pour 2 dyades sous benzodiazépines, cela a abouti à une séparation de la mère et de l'enfant.

II.4.2. Le suivi général de l'enfant

Dans la population des enfants issus des mères sous MSO (N=17), 76.5% étaient suivis par une puéricultrice de Protection Maternelle et Infantile (PMI) (n=13).

Concernant les enfants exposés aux benzodiazépines pendant la grossesse (N=7), 57.1% étaient suivis par une puéricultrice de PMI (n=4).

II.4.2.1. Suivi médical

Pour 4 enfants, les informations concernant le suivi médical étaient incomplètes (2 enfants issus de mères sous MSO et 2 issus de mères sous benzodiazépines).

Pour les autres, il s'avère que tous les enfants disposaient d'un suivi médical, sauf 1 enfant pour qui le seul suivi connu était celui de puéricultrices de PMI (enfant né de mère sous MSO et benzodiazépines).

II.4.2.2. Fréquence du suivi médical

Sur 21 enfants, le suivi était régulier dans plus de la moitié des cas, soit 8 enfants nés de mères sous MSO et 4 issus de mères sous benzodiazépines.

Les enfants nés de mères sous benzodiazépines avait tendance à avoir un suivi plus régulier que les enfants issus de mères ayant un traitement par MSO.

La fréquence du suivi dans les populations d'enfants nés de mères sous MSO ou benzodiazépines est représentée dans la figure n°12 :

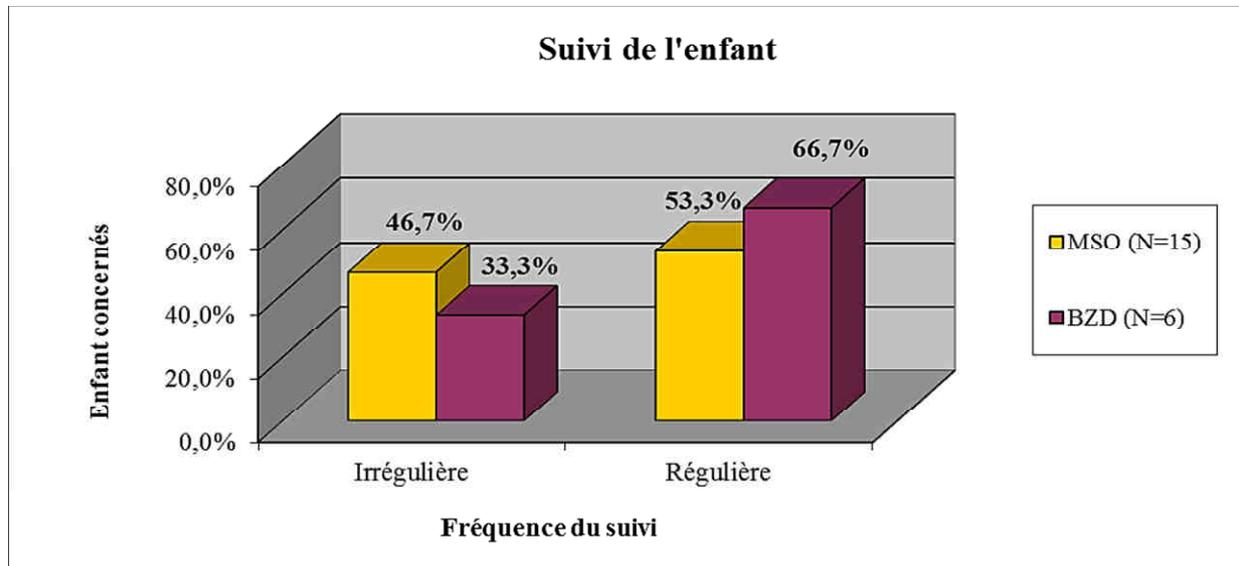


Figure : Fréquence des visites médicales des enfants en fonction du médicament prescrit

II.4.2.3. L'examen médical du 9^{ème} mois

Les enfants n'ayant pas 9 mois au moment du questionnaire ont été exclus, soit 6 enfants. Pour 6 autres, les informations étaient manquantes (N=15).

Les $\frac{3}{4}$ des enfants nés de mères sous benzodiazépines (N=4) ont été examinés à leur 9^{ème} mois. Pour la population des enfants exposés aux MSO *in utero*, environ les $\frac{2}{3}$ n'ont pas été examinés à leur 9^{ème} mois (n=7).

L'examen du 9^{ème} mois avait tendance à être plus fréquemment réalisé chez les enfants nés de mères sous benzodiazépines, que chez les enfants issus de mères ayant un traitement par MSO.

La figure n°13 reprend ces résultats :

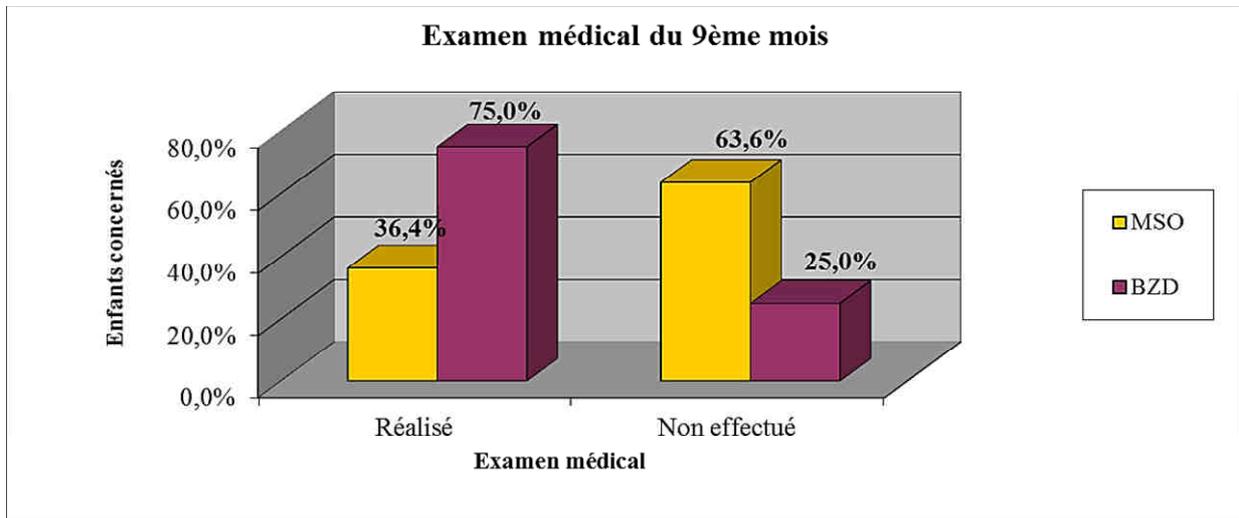


Figure : Réalisation de l'examen médical du 9^{ème} mois en fonction du médicament prescrit

Sur les 15 enfants ayant réalisé cet examen, 1 enfant issu de la population des mères sous MSO avait une diminution importante de l'acuité visuelle et un strabisme.

II.4.2.4. Evolution des enfants suivis après la naissance

Sur l'ensemble de l'échantillon (N=23), nous constatons que 87.0% des enfants ne présentaient pas de trouble psychomoteur, staturo-pondéral ou comportemental. Les 87.0% d'enfants étaient représentés par 13 enfants issus de mères sous MSO, 6 nés de mères sous benzodiazépines et 1 exposé *in utero* à la fois aux MSO et aux benzodiazépines.

Ceux ayant des troubles du développement présentaient soit uniquement des troubles comportementaux (2 enfants nés de mères sous MSO), soit des troubles dans le développement staturo-pondéral, psychomoteur et comportemental (1 enfant exposé *in utero* aux benzodiazépines).

DISCUSSION

Forces et faiblesses de l'étude

Notre étude est basée sur des consultations précises et détaillées d'une addictologue du CHU de Nantes. Cela nous permet d'évaluer, dans des conditions de vie réelle, l'ensemble des consommations des femmes enceintes suivies pour une problématique addictive aux MSO et/ou aux benzodiazépines. Cette étude est également axée sur le contexte socio-environnemental de la mère, son conjoint et son enfant de la naissance jusqu'au mois d'août 2012.

Nous avons donc réalisé un travail, le plus précis possible, afin d'intégrer les consommations de ces femmes pendant leur grossesse en fonction de leur contexte de vie.

Un autre point positif est le suivi à long terme. En effet, certaines de ces dyades mère-enfant ont été prises en charge en 2008. Le suivi s'est donc effectué pour certaines dyades sur 4 ans.

Dans notre étude, pour chaque dyade, nous avons tenté de contacter les professionnels de santé ayant suivi la mère et l'enfant. Ceci nous a permis d'obtenir le plus d'informations possible sur le plan médical, environnemental et social.

Contrairement à notre étude, la littérature rapporte moins souvent des suivis sur le long terme, et évoque plus fréquemment un manque d'informations par « perte » des dyades mère-enfant.

Les populations des femmes enceintes exposées aux MSO ou aux benzodiazépines sont différentes. Cependant, l'intérêt de cette comparaison était de mettre en évidence une même problématique. Celle-ci étant une problématique addictive.

Notre étude est une étude d'association et non de causalité. Elle ne permet donc pas de lier précisément une substance à un effet donné. Ceci est dû à de nombreux facteurs confondants, également mis en évidence dans la littérature : la polyconsommation de médicaments prescrits et/ou de produits toxiques (et particulièrement le tabac), les conditions de vie, la malnutrition, le mauvais suivi ou l'absence de suivi de la grossesse et d'une manière générale, l'état de santé de la mère.

Dans la littérature comme dans notre étude, ce sont les femmes enceintes prises en charge par les MSO qui sont les plus consommatrices de produits associés, par rapport aux femmes enceintes sous benzodiazépines.

Le lien entre MSO ou benzodiazépines et syndrome de sevrage néonatal ne peut pas non plus être établi avec certitude. En effet, un syndrome de sevrage ne s'est pas manifesté chez tous les nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO ou aux benzodiazépines.

Enfin, cette étude est limitée par le faible nombre de femmes enceintes incluses. Nos résultats ne sont donc pas assez puissants pour pouvoir établir des conclusions.

Dépendance et grossesse : un moment particulier

Chez les femmes avec une problématique addictive, la grossesse semble être, dans notre étude, un moment propice aux changements de comportements.

– Diminution des consommations

Une des conséquences majeures du suivi pendant la grossesse chez les femmes de notre étude est la diminution des consommations.

Avant la grossesse, les $\frac{2}{3}$ des femmes consomment, en plus de leur MSO et/ou de leur benzodiazépine, 3 produits ou plus. La grossesse diminue fortement cette polyconsommation associée puisqu'une fois enceinte, un peu plus de la moitié des femmes consomme au plus 1 produit associé. Cette diminution de la consommation est également rapportée dans la littérature.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b))

Le suivi de la grossesse a donc un effet bénéfique sur les consommations associées chez les femmes enceintes. Le tabac reste néanmoins fortement consommé par les femmes enceintes de notre échantillon, avec 88.9% des dyades exposées pendant la grossesse. Cette forte consommation tabagique est également retrouvée dans la littérature.

(Chisolm MS et al., 2013 ; Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Jones HE et al., 2013 ; Chisolm MS et al., 2011 ; Pizarro D et al., 2011)

En comparant les femmes enceintes dépendantes aux MSO à celles dépendantes aux benzodiazépines, nous constatons que la consommation de produits associés est plus présente chez les femmes sous MSO, ce qui est en accord avec la littérature.

La substance illicite la plus consommée par les femmes enceintes de notre étude est le cannabis. Dans leur étude, Lejeune C *et al.* (2013) présentent également le cannabis comme la drogue illicite la plus utilisée chez les femmes enceintes.

– Meilleurs suivis obstétricaux et prénataux

La prise en charge de leur dépendance permet aux femmes enceintes addictes d'entrer dans un parcours de soins relativement tôt dans leur grossesse. La prise en charge est réalisée par une équipe médicale pluridisciplinaire. Ceci permet de répondre au mieux aux besoins de la femme et de son bébé, tout au long de la grossesse et à l'accouchement.

Ce suivi précoce favorise la création de liens de confiance entre la mère (et au mieux les parents) et l'équipe médicale. Ceci permet alors de mieux préparer les parents à la possibilité du syndrome de sevrage du nouveau-né, à la reconnaissance des signes caractéristiques et à leur prise en charge de manière adaptée. Les soins des parents prodigués à leur bébé seront ainsi adaptés. De cette manière, l'équipe médicale intervient auprès des parents pour en faire des membres actifs à part entière dans les soins de leur enfant.

Dans notre étude, les suivis gynécologiques et obstétricaux étaient réguliers. Ces suivis sont importants puisque des problèmes obstétricaux sont souvent évoqués lors du déroulement de la grossesse. En effet, dans notre étude, 77.8 % des femmes enceintes exposées à un MSO ont eu au moins un problème *versus* 71.4% des dyades avec une dépendance aux benzodiazépines.

Les femmes enceintes dépendantes représentent une population particulière qu'il est nécessaire d'intégrer dans un protocole de soins.

– Environnement problématique

Notre étude montre que les femmes enceintes addictes sont relativement bien entourées, de l'ordre de 93.6% avec des conjoints soutenant, investis et acceptant la grossesse de leur compagne dans 66.7% des cas. Les conjoints ont par ailleurs reconnu leur enfant dans 92.3% des cas.

Dans la littérature, les études menées retrouvent aussi un faible pourcentage de femmes isolées. Toutefois, les conjoints de notre étude semblent plus investis et ont plus souvent reconnu leur enfant comparé aux résultats présentés dans différentes études de la littérature.

(Lejeune C et al., 2013 ; Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Dumas et al., 2008)

Concernant la situation sociale de ces femmes, les résultats sont variables selon les études et les paramètres considérés. En effet, certaines études mettent en évidence une vulnérabilité sociale pour les $\frac{2}{3}$ des femmes enceintes addictes. Ces situations sociales précaires sont principalement retrouvées dans les études axées sur les populations de femmes enceintes substituées par MSO.

Dans notre échantillon, seulement 37.0% de l'ensemble des dyades mère-enfant avaient une situation sociale stable (travail, revenus et logement stables).

(Lejeune C et al., 2013 ; Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Goel N et al., 2011 ; Dumas et al., 2008)

Notre étude, ainsi que quelques études de la littérature se sont également intéressées au conjoint des femmes enceintes sous MSO et/ou dépendantes aux benzodiazépines.

Dans notre étude, $\frac{1}{4}$ des conjoints étaient violents ou avaient fait de la prison. Pour 30.8% d'entre eux, ils travaillaient, vivaient avec la mère de l'enfant et ne présentaient pas de problématique addictive. Concernant les addictions, 70.6% des conjoints des femmes substituées par un MSO étaient consommateurs ou avaient des antécédents de consommation. Pour les femmes dépendantes aux benzodiazépines, un seul des conjoints présentaient une consommation excessive d'alcool.

Dans la littérature, nous retrouvons uniquement des informations sur les conjoints des femmes sous MSO. Les violences conjugales sont décrites dans quelques cas et la consommation ou la substitution des partenaires sont également mises en évidence.

(Lejeune C et al., 2013 ; Dumas et al., 2008)

Que ce soit dans notre étude ou dans la littérature, l'environnement familial des femmes sous MSO semble plus précaire que celui des femmes dépendantes aux benzodiazépines.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Pizarro D et la., 2011 ; Dumas et al., 2008)

– Antécédents

Les antécédents médicaux des mères présentant une addiction aux MSO sont fréquemment relevés dans la littérature.

Une forte incidence de comorbidités est souvent décrite. Ainsi, ces femmes présentent fréquemment des désordres psychiatriques et des infections virales comme l'hépatite B, l'hépatite C et le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et des infections bactériennes comme des infections par le Chlamydia.

Comme dans la littérature, les désordres psychiatriques sont fréquents dans notre étude. En effet, les $\frac{2}{3}$ des femmes avaient des antécédents psychiatriques. Les troubles majoritaires étaient représentés par la dépression et les tentatives de suicide.

Les femmes enceintes de notre étude se distinguent toutefois de la littérature par leur statut sérologique. En effet, elles avaient toutes une sérologie négative pour le VIH, les hépatites B et C et la syphilis

(Lejeune C et al., 2013 ; Holbrook AM et al., 2012 ; Goel N et al., 2011 ; Pizarro D et al., 2011 ; Chisolm MS et al., 2011)

Concernant les antécédents gynéco-obstétricaux, nous constatons qu'ils sont relativement fréquents, aussi bien dans la littérature que dans notre étude. Ainsi, dans notre échantillon, 45.5% des femmes ont eu recours à une ou plusieurs Interruption(s) Volontaire(s) de Grossesse (IVG) et 21.7% des femmes ont fait au moins une fausse couche spontanée, avant les grossesses considérées. D'après les données de la littérature, ce serait $\frac{1}{3}$ des femmes substituées par MSO qui auraient subi au moins 2 IVG. La littérature rapporte également des grossesses imprévues.

(Welle-Strand GK et al., 2013 (b) ; Lejeune C et al., 2013)

– Consommations dangereuses

Des consommations occasionnelles dangereuses étaient également mises en évidence dans notre population de femmes enceintes. Ces consommations étaient de deux types : anti-inflammatoire non stéroïdien et psychotrope (dont une consommation occasionnelle de clonazépam dans le but de « diminuer les contractions utérines »). Ces médicaments ont été consommés hors prescription médicale.

Ces consommations dangereuses mettent en évidence le manque d'informations des femmes enceintes sur le danger que peuvent représenter les médicaments, pour elles et leur bébé.

– Objectifs différents selon les traitements

En fonction de la substance consommée par la femme enceinte (MSO ou benzodiazépines), les objectifs des traitements sont différents.

- Femmes enceintes dépendantes aux MSO

Concernant la gestion des doses de MSO chez les femmes enceintes, la littérature fournit des données contradictoires et ne permet pas d'établir de protocole standard. Chaque modification de traitement doit être gérée au cas par cas en fonction de la femme et de ses éventuels symptômes de sevrage.

Les études montrent cependant une volonté des femmes enceintes et parfois de l'équipe médicale de diminuer les posologies du MSO, dans le but de réduire la symptomatologie du sevrage chez le nouveau-né.

Dans notre étude, la quasi-totalité des femmes enceintes substituées par MSO avaient un suivi addictologique.

Au sujet des modifications de traitement pendant la grossesse, nous observons également chez 47.1% de ces dyades mère-enfant, une diminution de la posologie des MSO. Les diminutions sont soit la volonté des femmes enceintes, soit une démarche de leur médecin, le plus souvent le généraliste. Les médecins généralistes sont plus fréquemment en charge de patients sous buprénorphine ou méthadone une fois leur traitement stabilisé. Ces femmes étaient peut-être dans une démarche de décroissance progressive de leur MSO lors de leur grossesse.

Toutefois, nous pouvons nous interroger sur le bien-fondé de la diminution de la posologie du MSO pendant la grossesse. En effet, les résultats de notre étude, tout comme ceux de nombreuses autres études de la littérature, ne permettent pas de lier la posologie du MSO avec le syndrome de sevrage du nouveau-né, que ce soit au sujet de sa sévérité ou même de son apparition.

Ainsi, il semble plus judicieux d'augmenter les posologies du MSO, voire de les fractionner, du fait des modifications pharmacocinétiques (notamment l'augmentation du volume de distribution) qui surviennent chez la femme, lors de la grossesse. Le but de ces modifications de posologie étant d'éviter le syndrome de sevrage pendant la grossesse, celui-ci pouvant être préjudiciable pour la mère et son bébé.

Les augmentations de posologies des MSO concernaient 29.4% des femmes enceintes de notre échantillon.

- Femmes enceintes dépendantes aux benzodiazépines

Les données de la littérature recommandent aux praticiens de revoir l'intérêt des traitements par benzodiazépines lorsqu'une femme leur fait part de son désir de grossesse. Si les benzodiazépines sont indispensables, certaines comme l'oxazépam (demi-vie relativement courte et absence de métabolite actif) sont néanmoins à

privilégier et ce, à la dose la plus faible possible. En fin de grossesse, il est également recommandé de réduire progressivement les posologies lorsque cela est possible, afin de limiter les éventuelles conséquences pour le nouveau-né, notamment des signes d'imprégnation et/ou un syndrome de sevrage. Cette diminution doit être effectuée quelques temps avant l'accouchement du fait des demi-vies plus longues chez les fœtus. Le changement de molécule en fin de grossesse (oxazépam comme benzodiazépine anxiolytique et la doxylamine voire le zolpidem ou la zopiclone pour le traitement de l'insomnie) est aussi un moyen de réduire les éventuels effets indésirables pouvant survenir chez le nouveau-né.

Il est également important d'orienter, en premier lieu, les femmes enceintes vers des prises en charge non médicamenteuses, telles que la relaxation, le yoga et les activités physiques, lorsque ces femmes présentent des signes d'anxiété ou d'insomnie. Ces techniques non médicamenteuses permettent de limiter la prise de benzodiazépines et au mieux de s'en passer complètement.

Ces recommandations sont toutefois issues d'études sur des femmes enceintes sous benzodiazépines dans le cadre d'une prescription, sans notion de dépendance à ces molécules.

Dans notre étude, les $\frac{2}{3}$ des femmes enceintes avaient un suivi addictologique régulier. L'objectif est d'avoir la posologie de benzodiazépines la plus faible possible au moment de l'accouchement, voire d'arrêter le traitement avant, lorsque cela était réalisable. Les principales techniques utilisées étaient la diminution progressive des posologies et la substitution d'une benzodiazépine par une autre à demi-vie plus courte, suivi une diminution progressive des posologies.

La diminution des posologies de benzodiazépines chez ces dyades mère-enfant s'est faite, progressivement afin de limiter l'apparition d'un éventuel syndrome de sevrage maternel, préjudiciable pour le bébé.

Le syndrome de sevrage du nouveau-né

– Concordance entre notre étude et la littérature

- Nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO

Dans notre étude, un syndrome de sevrage a été constaté pour 17 nouveau-nés sur 18 exposés *in utero* aux MSO, soit 94.4%. Les données de la littérature montrent que la fréquence d'apparition du SSNN est variable, elle serait comprise entre 48 et 94%. Notre fort taux de SSNN pourrait être expliqué par la vigilance des puéricultrices et des pédiatres du CHU de Nantes quant à l'apparition des signes de sevrage.

Notre étude diffère cependant de la littérature au sujet des durées de traitements médicamenteux ou non et d'hospitalisation. En effet, la plupart des données de la littérature mettent en avant un syndrome de sevrage moins sévère et moins long chez les nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine comparé à ceux exposés à la méthadone. Or, dans notre étude, les bébés exposés *in utero* à la méthadone ont tendance à avoir des durées moyennes de traitements et d'hospitalisation plus courtes par rapport aux bébés issus de mères substituées par la buprénorphine.

Compte tenu du faible effectif de notre étude, il convient d'être prudent.

- Nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines

Dans notre étude, le syndrome de sevrage chez les nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines a été constaté dans 1/3 des cas.

Le faible taux de SSNN constaté peut possiblement s'expliquer par les durées d'hospitalisation relativement courtes. En effet, les nouveau-nés ne présentant pas de SSNN sortent en moyenne 4.7 jours après la naissance. Or, la littérature montre que le syndrome de sevrage peut survenir en quelques jours à quelques semaines après la naissance. Les bébés peuvent donc développer des signes de sevrage après la sortie de l'hôpital.

En plus de la faible durée d'hospitalisation de ces nouveau-nés, les durées de prise en charge médicamenteuse et non-médicamenteuse sont relativement courtes. Cependant, d'après les données de la littérature, le syndrome de sevrage dure, suivant la molécule utilisée par la mère, de quelques semaines à plusieurs mois après la naissance.

Pour les enfants exposés *in utero* aux benzodiazépines, il est donc essentiel d'orienter les parents vers des consultations régulières en Protection Maternelle et Infantile (PMI) ou chez un médecin de leur choix, afin de surveiller l'apparition d'éventuels signes de sevrage.

– Prise en charge du syndrome de sevrage néonatal

La gestion du syndrome de sevrage néonatal n'est pas standardisée. Elle varie d'un pays à un autre et parfois même d'un hôpital à un autre en l'absence de consensus.

- Evaluation du syndrome de sevrage

L'évaluation du syndrome de sevrage néonatal peut être réalisée à l'aide de différentes échelles. Ces outils d'évaluation attribuent ou non un score au syndrome de sevrage. Ils ont été développés pour évaluer le syndrome de sevrage après une exposition *in utero* aux opiacés.

Ce panel d'outils d'évaluation présente des avantages mais également des inconvénients.

Les nombreux moyens d'évaluation permettent à chaque équipe médicale de choisir celui qu'elle considère comme le plus facile à mettre en place, le moins contraignant ou le plus complet. Les données de la littérature rapportent principalement l'utilisation de l'échelle de Lipsitz pour son aspect pratique et rapide, et l'utilisation du score de Finnegan pour son aspect complet. Parmi les équipes médicales utilisant le score de Finnegan, nombreuses sont celles qui se servent d'un score de Finnegan modifié.

Cette grande variété de scores d'évaluation du syndrome de sevrage présente néanmoins des inconvénients. Il n'existe aucun protocole standardisé de prise en charge du syndrome de sevrage que ce soit pour les nouveau-nés exposés *in utero* aux opiacés ou aux benzodiazépines. La sévérité d'un SSNN est donc variable d'une étude à l'autre. De plus, pour les équipes utilisant le même outil d'évaluation, les données de la littérature montrent qu'il existe là encore des variations, notamment au niveau du score à atteindre avant de débiter une prise en charge médicamenteuse. Ainsi, pour le score de Lipsitz, certaines études

avaient un seuil à 8 et d'autres à 10 pour débiter les traitements médicamenteux. Pour le score de Finnegan, des études débutaient la prise en charge médicamenteuse après deux scores consécutifs supérieurs ou égaux à 8 ou à 9, d'autres ont établi leur seuil, pour débiter une prise en charge médicamenteuse, à 5, 10 ou encore à 13. Suivant les études, les scores de Finnegan étaient réalisés toutes les 4, 8 ou 12 heures.

Ceci montre une certaine hétérogénéité entre les différentes études dans l'évaluation du syndrome de sevrage du nouveau-né.

Au CHU de Nantes, l'évaluation du syndrome de sevrage néonatal est réalisée grâce au score de Finnegan. Il est effectué toutes les 4 à 6 heures et une prise en charge médicamenteuse est débutée pour des scores supérieurs ou égaux à 8.

Concernant le syndrome de sevrage néonatal consécutif à une exposition *in utero* aux benzodiazépines, les échelles utilisées ne sont pas spécifiquement adaptées à l'évaluation de ce syndrome. En effet, la littérature montre que ce sont les outils originellement développés pour évaluer les signes de sevrage aux opiacés.

L'échelle « Sophia Observation withdrawal Symptoms scale » a été utilisée chez des nourrissons et des enfants de 0 à 42 mois. Elle pourrait peut-être également s'appliquer au syndrome de sevrage néonatal suite à une exposition *in utero* aux benzodiazépines.

- Traitements non-médicamenteux

Les traitements non-médicamenteux sont adaptés et utilisés chez les nouveau-nés développant un syndrome de sevrage que ce soit après une exposition *in utero* aux MSO, ou aux benzodiazépines.

La technique du cocooning est retrouvée dans toutes les études de la littérature et se présente comme la méthode de prise en charge à mettre en place en première intention, lors du développement d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Le cocooning doit également être continué lors de l'instauration d'un traitement médicamenteux.

En plus du bien-être qu'il procure au nouveau-né, le cocooning permet aux parents d'interagir avec leur enfant, notamment par l'intermédiaire du peau à peau. Cette technique permet de valoriser la mère. Elle se sent ainsi utile pour lutter contre le syndrome de sevrage de son enfant.

Les traitements non-médicamenteux comprennent également l'allaitement maternel. Ce procédé est valorisé et recommandé par la littérature pour les femmes substituées par un MSO, même lorsque ce traitement est maintenu en post-partum. En effet, les données de la littérature mettent en évidence un très faible passage de buprénorphine et de méthadone dans le lait maternel.

Pour les femmes dépendantes aux benzodiazépines, l'allaitement est recommandé uniquement si elles ne consomment plus de benzodiazépines. Toutefois, certains auteurs tolèrent un traitement de courte durée par l'oxazépam (contre l'anxiété) ou par le zolpidem ou la zopiclone (contre l'insomnie) pendant l'allaitement. Le zolpidem et la zopiclone devront être pris après la tétée du soir. Il est également nécessaire de surveiller le nouveau-né qui pourrait présenter des signes de sédation excessive.

Dans notre étude, le cocooning est effectué chez 94.7% des nouveau-nés et l'allaitement est présent chez 34.6% des dyades mère-enfant.

- Traitements médicamenteux

La prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage néonatal, après une exposition aux MSO est là encore très hétérogène. Dans la littérature, nous retrouvons des traitements médicamenteux différents dans chaque étude. De la même manière, les médicaments de première intention sont variables entre les études.

La prise en charge médicamenteuse du syndrome de sevrage après une exposition *in utero* aux benzodiazépines n'est pas évoquée dans la littérature.

Les données de la littérature concernant les études françaises montrent une évolution de la prise en charge du SSNN. Concernant les plus récentes, nous retrouvons principalement la morphine et les traitements non-médicamenteux pour prendre en charge les signes de sevrage des nouveau-nés exposés aux MSO.

Bien que le paracétamol et les solutions sucrées soient recommandés par le Réseau Sécurité Naissance, ces traitements ne sont pas retrouvés dans la littérature.

Dans notre étude, les médicaments utilisés pour lutter contre le syndrome de sevrage sont de deux types. D'une part la morphine et d'autre part, des médicaments non-morphiniques : le paracétamol et le glucose à 30%.

Un seul nouveau-né exposé *in utero* aux benzodiazépines a nécessité un traitement médicamenteux. Il a uniquement reçu du glucose à 30%. Le sucre aurait un effet bénéfique sur la douleur que peut ressentir un nouveau-né lors d'un syndrome de sevrage. Il permettrait de stimuler la sécrétion d'endorphines, atténuant ainsi la douleur.

Pour les nouveau-nés ayant développé un SSNN après une exposition *in utero* aux MSO, les médicaments non-morphiniques étaient majoritairement utilisés. Tous ces nouveau-nés ont reçu du paracétamol, bien qu'il n'ait pas d'AMM dans cette indication, et 46.7% des nouveau-nés ont nécessité une association de paracétamol et de morphine.

Les différentes études réalisées sur les syndromes de sevrage du nouveau-né présentent des similitudes mais également des différences. Ainsi, il peut être compliqué de comparer la prise en charge d'un SSNN, du point de vue de son évaluation et de ses durées de traitements et d'hospitalisation. En effet, le manque de consensus engendre une hétérogénéité entre les études, dans le choix des outils d'évaluation du syndrome de sevrage, la définition des seuils à partir desquels une prise en charge médicamenteuse est instaurée et le choix des traitements médicamenteux.

Suivi de l'enfant

– Détection d'éventuels effets indésirables chez les nouveau-nés et les enfants

La littérature retrouve parfois des effets indésirables suite à la consommation de benzodiazépines ou de MSO pendant la grossesse. Cependant les résultats des différentes études sont contradictoires et ne permettent pas d'établir de lien de cause à effet entre les benzodiazépines ou les MSO et les effets indésirables potentiels.

Pour 2 enfants de notre échantillon (un exposé aux benzodiazépines et un autre exposé aux MSO), des effets indésirables ont été constatés.

Pour l'enfant exposé aux benzodiazépines pendant la grossesse, une fente labio-palatine a été rapportée à la naissance. L'enfant avait été exposé pendant toute la grossesse à 0.375 mg d'alprazolam par jour, sans co-médication, ni toxique associé. A 14 mois, l'enfant n'en garde pas de séquelle et peut manger normalement.

Pour l'enfant exposé *in utero* aux MSO, une diminution importante de l'acuité visuelle et un strabisme ont été rapportés à son examen médical du 9^{ème} mois. L'enfant a été exposé à la méthadone (80 mg par jour à l'accouchement) et à l'hydroxyzine, prescrite pendant la grossesse et progressivement arrêtée avant l'accouchement. Il a également été exposé à des toxiques associés : l'héroïne (arrêtée par la mère à 1 mois de grossesse, sans notion de quantité consommée pendant cette période), le tabac (10 cigarettes par jour) et le cannabis (arrêté progressivement pendant la grossesse).

– Suivi sur le long terme

- Intérêt de la PMI et du Réseau Grandir Ensemble

La Protection Maternelle et Infantile (PMI) est un service publique géré par le Conseil Général. La PMI a de nombreux rôles.

Elle offre un suivi médical préventif pour les enfants jusqu'à 6 ans. Ce suivi permet au médecin de surveiller la croissance et le développement de l'enfant, de dépister les éventuels troubles du développement moteur, psychomoteur et sensitifs (visuel et auditif).

En plus, de ce suivi médical, la PMI propose des activités d'éveil pour les enfants, participe à l'information, l'accompagnement et le soutien des parents. La PMI participe aussi au dispositif général de Protection de l'enfance.

Le Réseau Grandir Ensemble est un réseau régional créé en 2003. Ce réseau est issu du Réseau Sécurité Naissance des Pays de la Loire.

Il permet de suivre des enfants prématurés ou hospitalisés en période néonatale. Ce suivi est proposé aux parents à la sortie des unités de néonatalogie. Il est réalisé par un médecin référent, choisi par les parents. Des consultations sont ainsi régulièrement proposées de la naissance aux 7 ans de l'enfant. Cela permet d'avoir un suivi sur le long terme de ces enfants.

Le Réseau Grandir Ensemble est intéressant puisqu'il permet un accompagnement optimal et cohérent des enfants, ainsi que de leur famille. Les suivis réguliers permettent une évaluation précoce des compétences et repèrent d'éventuelles difficultés développementales. Enfin, ce réseau met en place et gère une prise en charge pluridisciplinaire précoce.

Dans notre étude, le suivi de l'enfant était réalisé par la PMI chez 76.5% des nouveau-nés issus de mères sous MSO et 57.1% des nouveau-nés exposés *in utero* aux benzodiazépines. La PMI a donc participé au suivi médical régulier de plus de la moitié des enfants de notre étude.

Cela a permis d'avoir un suivi de ces enfants exposés *in utero* à plus ou moins long terme. La littérature est, quant à elle, relativement pauvre en ce qui concerne le suivi de ces enfants.

- Développement de l'enfant

A la naissance, les nouveau-nés exposés *in utero* aux MSO et/ou aux benzodiazépines, avaient en moyenne des mensurations (poids, taille et périmètre crânien) inférieures à celles retrouvées chez les nouveau-nés non exposés pendant la grossesse. Toutefois, pour la majorité des nouveau-nés, les mensurations étaient supérieures aux valeurs minimales issues du carnet de santé.

Le suivi de ces enfants à plus ou moins long terme a permis de suivre leur évolution. Ainsi, au moment des appels téléphoniques en juillet-août 2012, 87% des enfants présentaient un bon développement avec une absence de trouble psychomoteur, staturo-pondéral ou comportemental.

Les données de la littérature, sur les paramètres à la naissance, ne sont pas unanimes.

En effet, concernant les benzodiazépines, la plupart des études semblent en faveur d'un risque de faible poids à la naissance, chez les nouveau-nés exposés pendant la grossesse. Certaines études montrent également des périmètres crâniens et des tailles plus faibles par rapport aux nouveau-nés non exposés.

Concernant les MSO, certaines études ne montrent pas de différence entre les nouveau-nés exposés à la buprénorphine et à la méthadone ou encore entre les nouveau-nés exposés à la buprénorphine et ceux non exposés. Pour d'autres études, la méthadone et la buprénorphine semblent induire chez les nouveau-nés, des mensurations plus faibles à la naissance par rapport aux nouveau-nés non exposés.

Cependant, les études semblent s'accorder sur l'intérêt des MSO pendant la grossesse chez une femme dépendante aux opiacés. En effet, les MSO semblent améliorer les paramètres à la naissance par rapport aux nouveau-nés exposés *in utero* à l'héroïne.

Il est néanmoins indispensable de rappeler que les populations de femmes dépendantes aux MSO et/ou aux benzodiazépines peuvent présenter, en plus, de leur dépendance des consommations associées et autres facteurs confondants (malnutrition, précarité, ...) qui peuvent influencer sur le développement du bébé. Cela est mis en évidence, aussi bien dans la littérature que dans notre étude.

- Protection des enfants

La littérature montre que les femmes enceintes, qui utilisent des drogues illicites ou des MSO pendant la grossesse, ont peur que leur enfant développe un syndrome de sevrage à la naissance. De plus, elles semblent appréhender le regard des professionnels de santé sur leur consommation illicite pendant la grossesse. Elles ont également peur d'une intervention de la protection de l'enfance qui pourrait conduire au placement de leur enfant.

(Leppo A., 2012)

Les données de la littérature montrent que, chez les femmes avec une problématique addictive, la séparation de la mère et de son enfant est due à de nombreux facteurs. Nous pouvons citer certains facteurs défavorables : des conditions de vie maternelle chaotiques, une situation très précaire, une absence du père de l'enfant, une grossesse non acceptée et mal suivie, des consommations illicites importantes et persistantes malgré l'arrivée de l'enfant et des pathologies psychiatriques maternelles mal maîtrisées.

Concernant la séparation mère-enfant, les taux retrouvés dans la littérature, sont variables. Ils sont fonction de la population étudiée et des professionnels. Ces taux sont de l'ordre de 10 à 42%.

(Lejeune C et al., 2013)

Dans notre étude, 5 dyades mère-enfant avaient fait l'objet d'un avis d'informations préoccupantes. Parmi ces 5 dyades, 2 ont été séparées. Ces 2 dyades concernaient la même mère. Le taux de séparation mère-enfant de notre étude est donc inférieur à celui retrouvé dans la littérature.

Rôle du pharmacien d'officine

Ce travail de thèse a été réalisé lors de mon stage hospitalo-universitaire. De ce fait, il met principalement en évidence l'importance d'une équipe médicale multidisciplinaire, lors de la prise en charge globale des femmes enceintes présentant une problématique addictive. Toutefois, dans le cadre de ce travail multidisciplinaire, le pharmacien joue un rôle essentiel.

En effet, le pharmacien d'officine est un acteur de santé à part entière. Il est disponible pour le patient et le connaît dans sa globalité, tant au plan médical, social que familial. Le pharmacien connaît d'autant plus les femmes enceintes de sa patientèle, qu'il est amené à les voir plus régulièrement pendant la grossesse. Ainsi, à chaque dispensation de médicament, le pharmacien a un rôle d'information, de prévention et de promotion du bon usage du médicament auprès de ces patientes.

Le pharmacien permet donc de conseiller et d'informer les femmes enceintes.

Lors d'une délivrance de médicaments, qu'ils soient issus d'une prescription médicale ou d'une demande spontanée, le pharmacien doit faire preuve de vigilance et dispenser à la femme enceinte le traitement adapté et les conseils associés. A cette occasion, il recherche la prise éventuelle d'autres médicaments ou de substances psychoactives qui pourraient être préjudiciables pour la santé de la femme enceinte, mais également pour celle de son bébé. Ces questions permettent ainsi d'informer les femmes enceintes sur la dangerosité de certains médicaments ou de certaines substances pour elles et leur bébé. C'est le cas notamment des AINS. En effet, dans notre étude, une femme enceinte avait consommé de l'aspirine pendant sa grossesse. Il est donc essentiel pour le pharmacien d'être vigilant lors d'une automédication à base d'AINS, tels que l'ibuprofène ou l'aspirine.

Cette recherche d'informations peut également amener le pharmacien à orienter ces patientes vers d'autres professionnels de santé, qui pourront leur proposer une prise en charge adaptée.

Lors des cas d'abus, de mésusage ou de dépendance, à des substances psychoactives principalement, le pharmacien est en première ligne pour les repérer. Il possède des outils indispensables, comme le dossier pharmaceutique et les historiques médicamenteux qui lui permettent de vérifier la fréquence des consommations de substances psychoactives et de repérer la poly-prescription.

Lorsque ces cas d'abus, de mésusage et de dépendance concernent des femmes enceintes, il est essentiel de les informer sur les risques qu'elles encourent et sur ceux qu'elles entraînent pour leur bébé. Il est également important de leur préciser que des professionnels de santé peuvent les aider si elles le souhaitent.

Le pharmacien joue donc un rôle important pour la santé des femmes enceintes et de leur bébé.

CONCLUSION

Lors de ce travail, nous avons pu mettre en évidence que les femmes enceintes de notre étude constituaient une population particulière. Cette population présentait des différences, mais également des caractéristiques communes.

Ainsi, les femmes de notre étude avaient des problématiques addictives différentes (MSO ou benzodiazépines) et des consommations associées variables d'une femme à une autre.

Toutefois, ces femmes avaient des points communs. Elles avaient un environnement social et familial plus ou moins vulnérable, voire précaire. De plus, ces femmes présentaient des risques de complications de la grossesse comme la prématurité ou encore un retard de croissance intra-utérin.

Il est donc indispensable de prendre en charge ces femmes enceintes. En effet, un des bénéfices principaux de leur prise en charge a été la diminution des consommations associées pendant la grossesse. Le suivi addictologique est donc un élément indispensable de la prise en charge globale des femmes enceintes pharmacodépendantes aux MSO ou aux benzodiazépines.

Cette étude met également en évidence la nécessité de mener de nouveaux travaux concernant le suivi des femmes enceintes pharmacodépendantes aux MSO ou aux benzodiazépines. C'est pourquoi il est indispensable de développer des protocoles de prise en charge des femmes enceintes et de leur enfant.

Concernant les femmes enceintes, les objectifs à atteindre en fonction de leur pharmacodépendance sont différents. Ainsi, les protocoles permettraient d'ajuster au mieux les doses de MSO et de gérer, de manière optimale, la diminution progressive des doses de benzodiazépines.

Concernant les nouveau-nés exposés aux MSO ou aux benzodiazépines, il est nécessaire de développer des protocoles de prise en charge pour l'évaluation, l'initiation des traitements médicamenteux et les traitements médicamenteux à utiliser lors du syndrome de sevrage du nouveau-né, mais également pour définir les durées d'hospitalisation optimales.

En plus de montrer l'importance de réaliser de nouvelles études, ce travail met en avant la nécessité d'informer l'ensemble des professionnels de santé qui peuvent être impliqués dans le suivi des femmes enceintes dépendantes aux MSO ou aux benzodiazépines et dans le suivi de leur enfant. En effet, les femmes enceintes avec une problématique addictive constituent une population particulière devant être intégrée, le plus précocement possible, dans un parcours de soins, afin de garantir une prise en charge efficace et adaptée durant toute la grossesse et après l'accouchement.

Concernant le suivi des femmes enceintes sous MSO, il est indispensable d'informer les professionnels de santé que les doses de MSO prises pendant la grossesse ne semblent pas avoir d'influence sur la sévérité du syndrome de sevrage que peut éventuellement développer le nouveau-né. Il est donc essentiel de rappeler que le maintien d'une posologie adaptée en MSO pendant la grossesse est indispensable, plus que la diminution des posologies qui pourrait s'avérer néfaste pour la mère et son fœtus.

Concernant les femmes enceintes dépendantes aux benzodiazépines, il est important de rappeler que certaines benzodiazépines sont à privilégier lors de la grossesse. Il peut donc être nécessaire de substituer une molécule par une autre, avant d'envisager une diminution progressive des posologies.

Les enfants exposés *in utero* aux MSO ou aux benzodiazépines ont la possibilité d'être pris en charge en PMI jusqu'à l'âge de 6 ans. Ce suivi en PMI permet principalement de suivre l'évolution de l'enfant sur le long terme et propose des activités d'éveil. Il doit systématiquement être proposé aux parents à la sortie de la maternité et ce, d'autant plus, pour les nouveau-nés exposés aux benzodiazépines qui peuvent développer un syndrome de sevrage à distance de l'accouchement.

Ce suivi sur le long terme est donc essentiel pour les enfants et leurs parents, mais également pour les professionnels de santé.

Enfin, dans le cadre d'un travail multidisciplinaire, le pharmacien d'officine a un rôle indispensable dans la prise en charge globale des femmes enceintes présentant une problématique addictive. En plus de son rôle de conseil et d'information sur les médicaments et l'automédication, le pharmacien d'officine est en première ligne pour orienter les patientes vers des professionnels de santé, lorsque cela semble nécessaire.

Notre étude met en évidence que des femmes enceintes ont consommé, pendant leur grossesse, des médicaments contre-indiqués. Cela met donc en avant le manque d'information des femmes enceintes sur les potentiels dangers des médicaments. Le rôle du pharmacien d'officine est donc essentiel concernant la mise à disposition des informations sur l'automédication auprès des femmes enceintes.

Cette étude a également fait l'objet d'une communication lors des septièmes ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance qui se sont déroulés à Biarritz, en 2012. Le poster qui a été exposé lors de cette communication, est présenté en annexe n°12.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Par ordre alphabétique :

AAP : American Academy of Pediatrics : Neonatal Drug Withdrawal. Committee on Drugs. Pediatrics 1998; 101:6 1079-1088. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/101/6/1079.full.html>

AAP : American Academy of Pediatrics. Neonatal Drug Withdrawal in Pediatrics. 2012 ; 129 (2) : e540-e560. Disponible sur : <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/e540.full.html>

ACOG, Committee on Health Care for Underserved Women, the American Society of Addiction Medicine. Committee opinion No. 524 : Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy in Obstetrics and Gynecology. 2012 ; 119 (5) : 1070-1076

Almgren M, Källén B, Lavebratt C. Population-based study of antiepileptic drug exposure in utero-influence on head circumference in newborns in Seizure. 2009 ; 18 : 672-675

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Février 2001. Suspension d'AMM de médicaments contenant du phénobarbital dans certaines indications

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Avril 2012. Flunitrazépan, buprénorphine, clonazépan et clorazépanate dipotassique : évolution des modalités de prescription et de délivrance. 2012 ; 1-2 (a)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Janvier 2012. Rapport d'expertise. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2012 ; 1-46 (b)

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Juillet 2013. Point d'information. Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépan (Myolastan et ses génériques). 2013 ; 1-2

Armengaud D. Pédiatrie. 3^{ème} édition. Edition ESTEM, édition MED-LINE. 2003 ; IV (2) : 253

Beddoe A, Lee K, Weiss S, Kennedy H, Yang C. Effects of mindful yoga on sleep in pregnant women : a pilot study in Biological Research for Nursing. 2010 ; 11 (4) : 363-370

Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations : a critical overview in General Hospital Psychiatry. 2013 ; 35 (1) : 3-8. Available on line at : <http://www.ghjournal.com>

Bernard N, Plazanet C, Schir E, Perrault-Pochat M-C, Vial T. Psychiatrie dans Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Jonville-Béra A-P, Vial T. 2012 ; 21 : 209-228

Bio LL, Siu A, Poon CY. Update on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome in Journal of Perinatology. 2011 ; 31 : 692-701

Bongain A, Huss M, Gillet J-Y. Toxicomanie et Grossesse dans La Revue du Praticien. 1992 ; 42 (8) : 1004-1009

Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, D'Amato T, Robert E. maternal exposure to lorazépam and anal atresia in newborns : results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations in Journal of Clinical Psychopharmacology. 2001 ; 21 : 456-458

Bourjeily G, Raker CA, Chalhoub M, Miller MA. Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. European Respiratory Journal. 2010 ; 36 (4) : 849-855

Bourrillon A, Benoist G. Pédiatrie. 5^{ème} édition. Edition Elsevier Masson. 2011 ; 1 : 8

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation (DPL). Lippincott, Williams & Wilkins. 7th Edition. 2005

[Broome L](#), [So T-Y](#). Neonatal Abstinence Syndrome : The Use of Clonidine as a Treatment Option in Neoreviews 2011; 12:10 e575-e584. Disponible sur : <http://neoreviews.aappublications.org/content/12/10/e575>

Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick D, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy in American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009 ; 201 (6) : 579.e1-579.e8

Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes : is there a relationship ? in Sleep Medicine Reviews. 2010 ; 14 (2) : 107-114

Chisolm MS, Acquvita SP, Kaltenbach K, Winklbaaur B, Heil SH, Martin PR, Stine SM, Coyle M, Leoutsakos JM, Tuten M, Jansson LM, Backer PM, Jones HE. Cigarette smoking

and neonatal outcomes in depressed and non-depressed opioid-dependent agonist-maintained pregnant patients in *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2011 ; 10 (4) : 180-187

Chisolm MS, Fitzsimons H, Leoutsakos JM, Acquavita SP, Heil SH, Wilson-Murphy M, Tuten M, Kaltenbach K, Martin PR, Winklbaur B, Jansson LM, Jones HE. A comparison of cigarette smoking profiles in opioid-dependent pregnant patients receiving methadone or buprenorphine in *Nicotine & Tobacco Research*. 2013 ; 15 (7) : 1297-1304

Choo RE, Huestis MA, Schroeder JR, Shin AS, Jones HE. Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug and Alcohol Dependence*. 2004 ; 75 (3) : 253-260

[Cleary BJ](#), [Donnelly J](#), [Strawbridge J](#), [Gallagher PJ](#), [Fahey T](#), [Clarke M](#), [Murphy DJ](#). Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis in [Addiction](#). 2010 ; 105 (12) : 2071-2084

Cleary BJ, Reynolds K, Eogan M, O'Connell MP, Fahey T, Gallagher PJ, Clarke T, White MJ, McDermott C, O'Sullivan A, Carmody D, Gleeson J, Murphy DJ. Methadone dosing and prescribed medication use in a prospective cohort of opioid-dependent pregnant women in *Addiction*. 2013 ; 108 (4) : 762-770

Concheiro M, Jones HE, Johnson RE, Choo R, Huestis MA. Preliminary buprenorphine sublingual tablet pharmacokinetic data in plasma, oral fluid, and sweat during treatment of opioid-dependent pregnant women in *Therapeutic Drug Monitoring*. 2011 ; 33 (5) : 619-626

Courty P, Nacache L. Périnatalité en cas d'addictions dans la *Presse Médicale*. 2012 ; 41 (12) : 1241-1247

Coyle MG, Salisbury AL, Lester BM, Jones HE, Lin H, Graf-Rohrmeister K, Fischer G. Neonatal neurobehavior effects following buprenorphine versus methadone exposure in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) : 63-73

Cramton RE, Gruchala NE. Babies breaking bad : neonatal and iatrogenic withdrawal syndromes in *Current Opinion in Pediatrics*. 2013 ; 25 (4) : 532-542

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes. www.lecrat.org

Czeizel AE, Eros E, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Short-term oral diazepam treatment during pregnancy : a population-based teratological case-control study in *Clinical Drug Investigation*. 2003 ; 23 : 451-462

Damase-Michel C, Daveluy A, Miremont-Salamé G, Boucher A, Haramburu F, Vial T. Toxicomanie et médicaments des états de dépendance dans *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque*. Jonville-Béra A-P, Vial T. 2012 ; 25 : 259-261

Dashe J, Sheffield JS, Olscher DA, Todd SJ, Jackson GL, Wendel GD. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal in The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2002 ; 100 : 1244-1249

Davie-Gray A, Moor S, Spencer C, Woodward LJ. Psychosocial characteristics and poly-drug use of pregnant women enrolled in methadone maintenance treatment in Neurotoxicology Teratology. 2013 ; 29 ; 38C : 46-52

De Chazeron I, Boussiron D, Llorca P-M, Lemery D, Malet L, Perriot J. Eléments pour une prévention et une prise en charge des addictions pendant et après la grossesse dans Traité d'addictologie. Michel Reynaud. Edition Flammarion. 2006 ; 117 : 773-780

De Las Cuevas C, De La Rosa MA, Troyano JM, Sanz EJ. Are psychotropic drugs used in pregnancy ? in Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2007 ; 16 (9) : 1018-1023

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 in American Journal on Addictions. 2013 ; 22 (3) : 252-254

Deman A-C. Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés. Le Flyer juin/juillet 2003. Hors-série n°1

Desai G, Babu GN, Rajkumar RP, Chandra PS. More questions than answers ! Clinical dilemmas in psychopharmacology in pregnancy and lactation in Indian Journal of Psychiatry 2009 ; 51 (1) : 26-33

Diav-Citrin O, Okotore B, Lucarelli K, Koren G. Zopiclone use during pregnancy in Canadian and Family Physicians. 2000 ; 46 : 63-64

Dictionnaire VIDAL 2013 ; 88^{ème} édition

[Doberczak TM](#), [Kandall SR](#), [Wilets I](#). Neonatal opiate abstinence syndrome in term and preterm infants. [J Pediatr](#). 1991 ; 118 (6) : 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 in British Medical Journal. 1998 ; 317 (7162) : 839-843.

Dumas A, Lejeune C, Simmat-Durand L, Crenn-Hébert C, Mandelbrot L. Grossesse et substances psychoactives : étude de prévalence de la consommation déclarée dans Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. Elsevier Masson. 2008 ; 37 : 770-778. Disponible sur : www.sciencedirect.com

Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines : an updated meta-analysis in Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2011 ; 33 (1) : 46-48

Esmaeili A, Keinhorst AK, Schuster T, Beske F, Schlösser R, Bastanier C. Treatment of neonatal abstinence syndrome with clonidine and chloral hydrate. *Acta Paediatrica*. 2010 ; 99 : 209–214

Ewing H. A practical guide to intervention in health and social services with pregnant and postpartum addicts and alcoholics : theoretical framework, brief screening tool, key interview questions, and strategies for referral to recovery resources. Martinez (CA) : The Born Free Project, Contra Costa County Department of Health Services ; 1990

Facco FL, Grobman WA, Kramer J, Ho KH, Zee PC. Self-reported short sleep duration and frequent snoring in pregnancy : impact on glucose metabolism in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010 ; 203 (2) : 142 e141-145 (a)

Facco FL, Kramer J, Ho KH, Zee PC, Grobman WA. Sleep disturbances in pregnancy in *Obstetrics and Gynecology*. 2010 ; 115 (1) : 77-83 (b)

FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology Society Public Affairs Committee in *Teratology*. 1994 ; 49(6) : 446-447

Ferreira E, Rey E. Pharmacologie obstétrique dans *Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique*. Beaulieu P, Lambert C. 2010 ; 31 : 757-772

Field T, Field T, Cullen C, Largie S, Diego M, Schanberg S, Kuhn C. Lavender bath oils reduces stress and crying and enhances sleep in very young infants in *Early Human Development*. 2008 ; 84 : 399-401

Field T, Hernandez-Reif M, Hart S, Theakston H, Schanberg S, Kuhn C. Pregnant women benefit from massage therapy in *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*. 1999 ; 20 (1) : 31-38

Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine in *Addiction*. 2000 ; 95 (2) : 239-244

Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, Aschauer H. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts : a double-blind, double-dummy comparison study in *Addiction*. 2006 ; 101 : 275-281

Fisher JB, Edgren BE, Mammel MC, Coleman JM. Neonatal apnea associated with maternal clonazepam therapy : a case report in *Obstetrics and Gynecology*. 1985 ; 66 (3) : 34S -35S

Floch-Tudal C, Simonpoli A-M, Montamat S, Couettoux M-P, Crenn-Hebert C, Lejeune C. Syndrome de sevrage néo-natal chez des jumeaux d'une mère sous traitement de substitution par la méthadone. *Annales de Médecine Interne*. 2000 ; 151 (supplement B) : B30-B33

Gaalema DE, Heil SH, Badger GJ, Metayer JS, Johnston AM. Time to initiation of treatment for neonatal abstinence syndrome in neonates exposed in utero to buprenorphine or methadone in *Drug and Alcohol Dependence*. 2013 ; [133 \(1\)](#) : 266–269 (a)

Gaalema DE, Higgins ST, Pepin CS, Heil SH, Bernstein IM. Illicit drug use among pregnant women enrolled in treatment for cigarette smoking cessation in *Nicotine & Tobacco Research*. 2013 ; 15 (5) : 987-991

Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, Arria AM, Stine SM, Martin PR, Jones HE. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- versus buprenorphine-exposed neonates in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) : 53-62

Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications in *Depression and Anxiety*. 2010 ; 27 (7) : 675-686

Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy in *Toxicology and Industrial Health*. 2008 ; 24 : 53-60 (a)

Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. Congenital abnormalities in children of 43 pregnant women who attempted suicide with large doses of nitrazépam in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010 ; 19 (2) : 175-182

Gidai J, Acs N, Bánhidly F, Czeizel AE. No association found between use of very large doses of diazepam by 112 pregnant women for a suicide attempt and congenital abnormalities in their offspring in *Toxicology and Industrial Health*. 2008 ; 24 : 29-39 (b)

Goel N, Beasley D, Rajkumar V, Banerjee S. Perinatal outcome of illicit substance use in pregnancy—comparative and contemporary socio-clinical profile in the UK in *European Journal of Pediatrics*. 2011 ; 170 (2) : 199-205

Goodman D. Buprenorphine for the treatment of perinatal opioid dependence : pharmacology and implications for antepartum, intrapartum, and postpartum care in *Journal of Midwifery and Women's Health*. 2011 ; 56 (3) : 240-247

Goodwin A, Astbury J, McMeeken J. Body image and psychological well-being in pregnancy. A comparison of exercisers and non-exercisers in *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000 ; 40 (4) : 442-447

Goubet N, Rattaz C, Pierrat V, Bullinger A, Lequien P. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns in *Developmental Psychobiology*. 2003 ; 42 : 171-180

Greig E, Ash A, Douiri A. Maternal and neonatal outcomes following methadone substitution during pregnancy in *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012 ; 286 (4) : 843-851

Gressier F, Corruble E. Psychotropes et grossesse dans *La Revue du Praticien Médecine Générale*. 2011 ; 25 (864) : 500-502

Grover S, Avasthi A, Sharma Y. Psychotropics in pregnancy : weighing the risks in Indian Journal of Medical Research. 2006 ; 123 (4) : 497-512

Guerreiro da Silva J, Nakamura M, Cordeiro J, Kulay L, Saidah R. Acupuncture for dyspepsia in pregnancy : a prospective, randomised, controlled study in Acupuncture in Medicine. 2009 ; 27 (2) : 50-53

Guerreiro da Silva J, Nakamura M, Cordeiro J, Kulay L. Acupuncture for insomnia in pregnancy - a prospective, quasi-randomised, controlled study in Acupuncture in Medicine. 2005 ; 23 (2) : 47-51

Guerreiro da Silva JB. Acupuncture for mild to moderate emotional complaints in pregnancy - a prospective, quasi-randomised, controlled study in Acupuncture in Medicine : Journal of the British Medical Acupuncture Society. 2007 ; 25 (3) : 65-71

Gupta M, Mulvihill AO, Lascaratos G, Fleck BW, George ND. Nystagmus and reduced visual acuity secondary to drug exposure in utero : long-term follow-up in Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 2012 ; 49 (1) : 58-63

Hardt N, Wong TD, Burt MJ, Harrison R, Winter W, Roth J. Prevalence of prescription and illicit drugs in pregnancy-associated non-natural deaths of Florida mothers, 1999-2005 in Journal of Forensic Sciences. 2013. Available online at: onlinelibrary.wiley.com

HAS : Haute Autorité de Santé, has-sante.fr. Commission de la transparence. Avis du 16 novembre 2011 ; 1-3

HAS : Haute Autorité de Santé, has-sante.fr. Commission de la transparence. Avis du 29 février 2012 ; 1-31

HAS : Haute Autorité de Santé, has-sante.fr. Commission de la transparence. Avis du 16 avril 2008 ; 1-12

HAS : Haute Autorité de Santé, has-sante.fr. Conférence de consensus 2004. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. 2004 ; 1-16

HAS : Haute Autorité de Santé, has-sante.fr. Recommandations de la commission d'audition 2007. Abus, dépendances et polyconsommations : stratégies de soins. 2007 ; 1-40

Heberlein A, Leggio L, Stichtenoth D, Hillemecher T. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women in Current Opinion in Psychiatry. 2012 ; 25 (6) : 559-564

Hedman C, Pohjasvaara T, Tolonen U, Suhonen-Malm AS, Myllyla W. Effects of pregnancy on mothers' sleep in Sleep Medicine. 2002 ; 3 (1) : 37-42

Hodgson ZG, Abrahams RR. A rooming-in program to mitigate the need to treat for opiate withdrawal in the newborn in *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2012 ; 34 (5) : 475-481

Holbrook AM, Baxter JK, Jones HE, Heil SH, Coyle MG, Martin PR, Stine SM, Kaltenbach K. Infections and obstetric outcomes in opioid-dependent pregnant women maintained on methadone or buprenorphine in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) : 83-90

[Hulse GK](#), [Milne E](#), [English DR](#), [Holman CD](#). The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight in *Addiction*. 1997 ; 92 (11) : 1571-1579.

Hutchison BL, Stone PR, McCowan LME, Stewart AW, Thompson JMD, Mitchell EA. A postal survey of maternal sleep in late pregnancy in *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012 ; 12 : 144-160

Ilett KF, Hackett LP, Gower S, Doherty DA, Hamilton D, Bartu AE. Estimated dose exposure of the neonate to buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine via breastmilk during maternal buprenorphine substitution treatment in *Breastfeeding Medicine*. 2012 ; 7 : 269-274

In-dependance. Bulletin d'information sur la dépendance, les abus et les détournements des substances psychoactives du CEIP de Nantes. Hors-série n°5. Mai 2012

Insee. Institut national de la statistique et des études économiques. Démographie - Nombre de naissances vivantes - France métropolitaine. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/bsweb/serie.asp?idbank=000436391#qualite_p

Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant in *Psychiatric Services*. 2002 ; 53 (1) : 39-49

IRR de Nancy : Institut Régional de médecine physique et de Réadaptation de Nancy. Potentiels évoqués cérébraux. Disponible sur le site : <http://irr-nancy.fr/spip.php?article140>

Isemann B, Meinzen-Deer J, Akinbi H. Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants treated for neonatal abstinence syndrome in *Journal of Perinatology*. 2011 ; 31 : 25-29

[Ista E](#), [de Hoog M](#), [Tibboel D](#), [Duivenvoorden HJ](#), [van Dijk M](#). Psychometric Evaluation of the Sophia Observation Withdrawal Symptoms Scale in Critically Ill Children in *Pediatric Critical Care Medicine*. 2013 Aug 19.

Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics : a literature review. "Assessment remains troublesome" in *Intensive Care Medicine*. 2007 ; 33 : 1396-1406

Jansson LM, DiPietro JA, Velez M, Elko A, Knauer H, Kivlighan KT. Maternal methadone dosing schedule and fetal neurobehavior in *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009 ; 22 (1) : 29-35

Jansson LM, Velez M. Neonatal abstinence syndrome in *Current Opinion in Pediatrics*. 2012 ; 24 (2) : 252-258

Johnson K, Gerada C, Greenough A. Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal*. 2003 ; 88 (1) : F2-F5

Jones HE, Finnegan LP, Kaltenbach K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy in *Drugs*. 2012 ; 72 (6) : 747-757 (a)

Jones HE, Heil SH, Baewert A, Arria AM, Kaltenbach K, Martin PR, Coyle MG, Selby P, Stine SM, Fischer G. Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women : a comprehensive review in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) ; 5-27 (b)

Jones HE, Heil SH, Tuten M, Chisolm MS, Foster JM, O'Grady KE, Kaltenbach K. Cigarette smoking in opioid-dependent pregnant women : neonatal and maternal outcomes in *Drug and Alcohol Dependence*. 2013 ; 131 (3) : 271-277

Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, Crocetti M, Dudas R, Harrow C, Huestis MA, Jansson LM, Lantz M, Lester BM, Milio L. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients : effects on the neonatal abstinence syndrome in *Drug and Alcohol Dependence*. 2005 ; 79 : 1-10

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, O'Grady KE, Selby P, Martin PR, Fischer G. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure in *The New England Journal of Medicine*. 2010 ; 363 (24) : 2320-2331

Jones HE, Martin PR, Heil SH, Kaltenbach K, Selby P, Coyle MG, Stine SM, O'Grady KE, Arria AM, Fischer G. Treatment of opioid-dependent pregnant women : clinical and research issues in *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2008 ; 35 : 245-259

Jones J, Kassity N, Duncan K. Complementary care : alternatives for the neonatal intensive care unit in *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2001 ; 1 : 207-210

Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN. Zolpidem (Ambien) in pregnancy : placental passage and outcome in *Archives of Women's Mental Health*. 2009 ; 12 (6) : 441-446

Kaltenbach K, Holbrook AM, Coyle MG, Heil SH, Salisbury AL, Stine SM, Martin PR, Jones HE. Predicting treatment for neonatal abstinence syndrome in infants born to women maintained on opioid agonist medication in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) : 45-52

[Kandall SR](#), [Albin S](#), [Lowinson J](#), [Berle B](#), [Eidelman AI](#), [Gartner LM](#). Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight in [Pediatrics](#). 1976 ; 58 (5) : 681-685.

Karila L, Reynaud M. Cannabis dans *Traité d'addictologie*. Michel Reynaud. Edition Flammarion. 2006 ; 116 : 769-772

Kayemba-Kay's S, Laclede JP. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns : a report of 13 cases in *Addiction*. 2003 ; 98 (11) : 1599-1604

Konijnenberg C, Melinder A. Prenatal exposure to methadone and buprenorphine : A review of the potential effects on cognitive development in *Child Neuropsychology*. 2011 ; 17 (5) : 495-519

Koren G. Aspects particuliers de la pharmacologie périnatale et pédiatrique dans *Pharmacologie fondamentale et clinique*. Katsung BG. 9^{ème} édition. 2005 ; 60 : 990-1001

Kraft WK, Van den Anker JN. Pharmacologic management of the opioid neonatal abstinence syndrome in *Pediatric Clinics of North America*. 2012 ; 59 (5) : 1147-1165

Kuschel CA, Austerberry L, Cornwell M, Couch R, Rowley RSH. Can methadone concentrations predict the severity of withdrawal in infants at risk of neonatal abstinence syndrome ? in *Journal of Fetal Neonatology*. 2004 ; 89 (5) : 390-393

La Revue Prescrire. 2013 ; 33 (358) : 561-640

Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Buprénorphine in pregnant opioid-dependent women : first results of a prospective study in *Addiction*. 2004 ; 99 : 209-214

Lacroix I, Chaumerliac C, Berrebi A, Garipuy D, Schmitt L, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Traitement de substitution pendant la grossesse : effets de la buprénorphine (Subutex®) sur la femme enceinte et le nouveau-né. Extrait des 2^{èmes} journées nationale du PIC. 20 juin 2008.

Lacroix I, Hurault C, Saivin A, Raoul V, Berrebi A, Souchet E, Desboeuf K, Montastruc J-L, Damase-Michel C. Exposition *in utero* à des substances psychoactives : résultats de l'étude « NENUPHAR » dans *Thérapie*. 2007 ; 62 (2) : 177-183

Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. Neurodevelopment in late pregnancy after prenatal exposure to benzodiazepines : a prospective study in *Neuropediatrics*. 1992 ; 23 (2) : 60-67 (a)

Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn in *Neuropediatrics*. 1992 ; 23 (1) : 18-23 (b)

Lancini J, Linkowski P, Leistedt S. Psychotropes, grossesse, allaitement et conséquences neurodéveloppementales : une revue de la littérature dans *La Revue Médicale de Bruxelles*. 2011 ; 32 : 459-472

Lejeune C, Genest L, Miossec E, Simonpoli A-M, Simmat-Durand L. Analyse rétrospective des données de 170 nouveau-nés de mères consommatrices de substances psychoactives dans *Archives de Pédiatrie*. 2013 ; 20 (2) : 146-155

Lejeune C, Simmat-Durand L, Aubisson S, Gourarier L, Piquet 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 ; 1-142. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/>

Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions. Prospective multicenter observational study of 206 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug and Alcohol Dependence*. 2006 ; 82 : 250-257. Available online at : www.sciencedirect.com

Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, Concheiro M. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy in *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013 ; 35 (3) : 296-304

Leppée M, Culig J, Eric M, Sijanovic S. The effects of benzodiazepines in pregnancy in *Acta Neurologica Belgica*. 2010 ; 110 (2) : 163-167

Leppo A. "Subutex is safe" : perceptions of risk in using illicit drugs during pregnancy in *International Journal of Drug Policy*. 2012 ; 23 (5) : 365-373

Lim S, Prasad M, Samuels P, Gardner D, Cordero L. high-dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome in *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009. 2009 ; 200 : 70.e1-70.e5

Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations in *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2004 ; 70 (8) : 534-536

Lund IO, Fisher G, Welle-Strand GK, O'Grady KE, Debelak K, Morrone WR, Jones HE. A comparison of buprenorphine + naloxone to buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence during pregnancy : maternal and neonatal outcomes in *Substance Abuse*. 2013 ; 7 : 61-74 (a)

Lund IO, Skurtveit S, Engeland A, Furu K, Ravndal E, Handal M. Prescription drug use among pregnant women in opioid maintenance treatment in *Addiction*. 2013 ; 108 (2) : 367-376 (b)

Marlier L, Gagler C, Messer J. Olfactory stimulation prevents apnea in premature newborns in *Pediatrics*. 2005 ; 115 : 83-88

Massaro AN, Hammad TA, Jazzo B, Aly H. Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants in *Journal of Perinatology*. 2009 ; 29 (5) : 352-357

McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL, Boulton R, Bradnam MS, Weaver LT, Mactier H. Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone in Pediatrics. 2013 ; 131 (3) : e857-e863 (a)

McGlone L, Mactier H, Hassan H, Cooper G. In utero drug and alcohol exposure in infants born to mothers prescribed maintenance methadone in Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition 2013 ; 0 : F1-F3 (b)

Meddispar : Médicaments à dispensation particulière. Substances vénéneuses : Médicaments stupéfiants et assimilés. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles>. Meddispar (a)

Meddispar : Médicaments à dispensation particulière. Substances vénéneuses : Médicaments hypnotiques ou anxiolytiques. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques>. Meddispar (b)

Melinder A, Konijnenberg C, Sarfi M. Deviant smooth pursuit in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine and tobacco affects integrative visuo-motor capabilities in Addiction. 2013

Metz V, Jagsch R, Ebner N, Würzl J, Pribasnik A, Aschauer C, Fischer G. Impact of treatment approach on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-maintained women in Human Psychopharmacology. 2011 ; 26 (6) : 412-421

Mindell JA, Jacobson BJ. Sleep disturbances during pregnancy in Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. 2000 ; 29 (6) : 590-597

Nacache L, Cherrih B, Darreya A, Lejeune C. Méthadone et grossesse, revue de la littérature et données récentes. Le Flyer n°36 mai 2009 : 1-7

Napolitano A, Theophilopoulos D, Seng SK, Calhoun DA. Pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome in a community hospital in Clinical Obstetrics and Gynecology. 2013 ; 56 (1) : 193-201

Neau JP, Texier B, Ingrand P. Sleep and vigilance disorders in pregnancy in European Neurology. 2009 ; 62 (1) : 23-29

Newport DJ, Ji S, Long Q, Knight BT, Zach EB, Smith EN, Morris NJ, Stowe ZN. Maternal depression and anxiety differentially impact fetal exposures during pregnancy in Journal of Clinical Psychiatry. 2012 ; 73 (2) : 247-251

O'Connor A, Alto W, Musgrave K, Gibbons D, Llanto L, Holden S, Karnes J. Observational study of buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women in a family medicine residency : reports on maternal and infant outcomes in The Journal of the American Board of Family Medicine. 2011 ; 24 (2) : 194-201

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution aux opiacés (buprénorphine haut dosage 8 mg, méthadone 60 mg) entre 1995 et 2011. Données nationales. Série statistique. 2013. Disponible sur : http://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00028.xhtml

OmediT Aquitaine. Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. Bon usage des benzodiazépines. 2012 ; 1-4

Ornoy A, Arnon J, Shechtman S, Moerman L, Lukashova I. Is benzodiazepine use pregnancy really teratogenic ? in *Reproductive Toxicology*. 1998 ; 12 (5) : 511-515

Patel P, Abdel-Latif ME, Hazelton B, Wodak A, Chen J, Emsley F, Feller JM, Lui K, Oei JL. Perinatal outcomes of Australian buprenorphine-exposed mothers and their newborn infants in *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2013 ; 49 (9) : 746-753

Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy in *Sleep*. 2005 ; 28 (10) : 1299-1305

Pillon F. Médicaments et grossesse. Module 13 dans *Actualités pharmaceutiques*. 2009 : 1-40

Pizzaro D, Habli M, Grier M, Bombrys A, Sibai B, Livingston J. Higher maternal doses of methadone does not increase neonatal abstinence syndrome. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2011 ; 40 : 295-298

Pritham UA, Paul JA, Hayes MJ. Opioid dependency in pregnancy and length of stay for neonatal abstinence syndrome in *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 2012 ; 41 (2) : 180-190

Procianoy RS, Silveira RC, Fonseca LT, Heidemann LA, Neto EC. The influence of phototherapy on serum cytokine concentrations in newborn infants in *American Journal of Perinatology*. 2010 ; 27 : 375-379

Raith W, Kutscher J, Muller W et Urlesberger B. Active ear acupuncture points in neonates with neonatal abstinence syndrome in *American Journal of Chinese Medicine*. 2011 ; 39 : 29-37

Reis M, Källén B. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy : risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study in *BMJ Open*. 2013 ; 3 (2)

Rohrmeister K, Bernert G, [Langer M](#), [Fischer G](#), [Weninger M](#), [Pollak A](#). Opiate addiction in gravidity - consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept. [Z Geburtshilfe Neonatol](#). 2001 ; 205 (6) : 224-230

RSN : Réseau Sécurité Naissance. Douleur et inconfort du nouveau-né en maternité. 2007 : 1-14

RSN : Réseau sécurité naissance. Recommandations sur la prise en charge d'un syndrome de sevrage des opiacés maternels chez un nouveau-né. 2011 : 1-6

RSVH : Réseau Synergie Ville Hôpital. A propos de quelques idées reçues : La découverte de la méthadone par les nazis ! Le comité de rédaction. Article extrait du Flyer N°51, juin 2013

Salisbury AL, Coyle MG, O'Grady KE, Heil SH, Martin PR, Stine SM, Kaltenbach K, Weninger M, Jones HE. Fetal assessment before and after dosing with buprenorphine or methadone in *Addiction*. 2012 ; 107 (1) : 36-44

Savagner C, Leblanc-Deshayes M, Malbrunot A-C, Boithias C, Chabernaude J-L, Biran-Mucignat V, Carbajal R. Prise en charge de la douleur et de l'inconfort du nouveau-né en maternité. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 2005 ; 8 (5-6) : 323-328

Score d'Apgar : Evaluation de l'état d'un nouveau-né. Disponible sur le site : <http://www.telesante-paysdelaloire.fr/portail-pdl/pro/aides-a-la-pratique-1/perinatalite/perinatologie/>

Score de Finnegan : Evaluation du sevrage du nouveau-né. Disponible sur le site : <http://www.telesante-paysdelaloire.fr/portail-pdl/pro/aides-a-la-pratique-1/perinatalite/perinatologie/>

Score de Lipsitz. D'après Lipsitz PJ. A Proposed Narcotic Withdrawal Score for Use with Newborn Infants: A Pragmatic Evaluation of Its Efficacy in Clinical Pediatrics. 1975 ; 14 : 592-594

Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghella V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2010 ; 157 (3) : 428-433. Available online at : www.jpeds.com

Serreau R, Komaha M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy in *Reproductive Toxicology*. 2005 ; 20 (4) : 573-574

Shanker SA, Saia K, Lee-Parritz A. Opioid addiction in pregnancy in *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2012 ; 67 (12) : 817-825

Sharma A, Sayeed N, Khees CR, Akhtar S. High dose zolpidem induced fetal neural tube defects in *Current Drug Safety*. 2011 ; 6 (2) : 128-129

Sharp C, Kuschel C. outcomes of infants born to mothers receiving methadone for pain management in pregnancy in *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Education*. 2004 ; 89 : 33-36

Shiu JR, Ensom MHH. Dosing and monitoring of methadone in pregnancy : literature review in *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2012 ; 65 (5) : 380-386

Soyka M. Buprenorphine use in pregnant opioid users : a critical review in *CNS Drugs*. 2013 ; 27 (8) : 653-662.

Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle*. Médecine Sciences Flammarion. 1^{ère} édition française. 2002 ; 8 : 318-319

Sublett J. Neonatal abstinence syndrome : therapeutic interventions in MCN the American Journal of Maternal Child Nursing. 2013 ; 38 (2) : 102-107

Swift R, Dudley M, DePetrillo P, Camara P, Griffiths W. Altered methadone pharmacokinetics in pregnancy : implications for dosing in *Journal of Substance Abuse*. 1989 ; 1 : 453-460

[Swortfiguer D](#), [Cissoko H](#), [Giraudeau B](#), [Jonville-Béra A-P](#), [Bensouda L](#), [Autret-Leca E](#). Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse dans [Archives de Pédiatrie](#). 2005 ; 12 (9) : 1327-1331 Disponible en ligne sur : www.sciencedirect.com

Tasci Y, Demir B, Dilbaz S, Haberal A. Use of diazepam for hyperemesis gravidarum in *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009 ; 22 : 353-356

Tella BA, Sokunbi OG, Akinlami OF, Afolabi B. Effects of aerobic exercises on the level of insomnia and fatigue in pregnant women in *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011 ; 15 (1) : DOI: 10.5580/549

Tinelli F, Gamucci A, Battini R, Cioni G. Congenital nystagmus in two infants born from mothers exposed to methadone during pregnancy in *Italian Journal of Pediatrics*. 2013 ; 39 (1) : 40

Tourrette C, Guedeney A. *L'évaluation en clinique du jeune enfant*. Dunod. 2012 ; 77-78

Tripathi BM, Majumder P. Lactating mother and psychotropics drugs in *Mens Sana Monographs*. 2010 ; 8 (1) : 83-95

Unger A, Jagsch R, Jones H, Arria A, Leitich H, Rohrmeister K, Aschauer C, Winklbaaur B, Băwert A, Fischer G. Randomized controlled trials in pregnancy : scientific and ethical aspects. Exposure to different opioid medications during pregnancy in an intra-individual comparison in *Addiction*. 2011 ; 106 (7) : 1355-1362

[Unger A](#), [Metz V](#), Fischer G. Opioid Dependent and Pregnant: What Are the Best Options for Mothers and Neonates? in *Obstetrics and Gynecology International*. 2012 ; 2012 : 1-6

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines in *Psychiatria Danubina*. 2010 ; 22 (1) : 90-93

Velez M, Jansson M. The opioid dependent mother and newborn dyad : nonpharmacologic care in *Journal of Addiction Medicine*. 2008 ; 2 (3) : 113-120

Vignau J. Toxicomanies aux drogues illicites (sauf cannabis) dans *Traité d'addictologie*. Michel Reynaud. Edition Flammarion. 2006 ; 115 : 761-768

Wachman EM, Newby PK, Vreeland J, Byun J, Bonganzi A, Bauchner H, Philipp BL. The relationship between maternal opioid agonists and psychiatric medications on length of hospitalization for neonatal abstinence syndrome in *J Addict Med*. 2011 ; 5 (4) : 293-299

Walhovd KB, Watts R, Amlien I, Woodward LJ. Neural tract development of infants born to methadone-maintained mothers in *Pediatric Neurology*. 2012 ; 47 (1) : 1-6

Wang LH, Lin HC, Lin CC, Chen YH, Lin HC. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women receiving zolpidem during pregnancy in *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2010 ; 88 (3) : 369-374

Wang S, Dezinno P, Maranets I, Berman M, Caldwell-Andrews A, Kain Z. Low back pain during pregnancy : prevalence, risk factors, and outcomes in *Obstetrics and Gynecology*. 2004 ; 104 (1) : 65-70

[Welle-Strand GK](#), [Skurtveit S](#), [Jansson LM](#), [Bakstad B](#), [Bjarkø L](#), [Ravndal E](#). Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment in opioid-exposed infants in *Acta Paediatrica*. 2013 (a)

Welle-Strand GK, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarkø L, Ravndal E. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine : ANational Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009 in *Drug and Alcohol Dependence*. 2013 ; 127 (1-3) : 200-206 (b)

[Whitham JN](#), [Spurrier NJ](#), [Sawyer MG](#), [Baghurst PA](#), [Taplin JE](#), [White JM](#), [Gordon AL](#). The effects of prenatal exposure to buprenorphine or methadone on infant visual evoked potentials in *Neurotoxicology and Teratology*. 2010 ; 32 (2) : 280-288. Disponible on line at : www.elsevier.com/locate/neutera

Wikner BN, Källén B. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonists teratogenic in humans ? in *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011 ; 31 (3) : 356-359

Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepines receptor agonists during pregnancy : neonatal outcome and congenital malformations in *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007 ; 16 (11) : 1203-1210

[Winklbaaur B](#), [Baewert A](#), [Jagsch R](#), [Rohrmeister K](#), [Metz V](#), [Aeschbach Jachmann C](#), [Thau K](#), [Fischer G](#). Association between prenatal tobacco exposure and outcome of neonates born to opioid-maintained mothers. Implications for treatment in *European Addiction Research*. 2009 ; 15 (3) : 150-156

Wittman B, Segal S. A comparison of the effects of the single- and split-dose methadone administration on the fetus : ultrasound evaluation in *International Journal of the Addictions*. 1991 ; 26 : 213-218

Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome in *Neurotoxicology Teratology*. 2010 ; 32 (3) : 406-413

ANNEXES

SIGNES	POINTS		
	0	1	2
Fréquence cardiaque	Nulle	< 100 battements / minute	> 100 battements / minute
Respiration	Absente	Irrégulière	Efficace
Tonus musculaire	Hypotonie globale	Légère flexion des extrémités	Mouvements actifs
Réactivité à la stimulation	Pas de réaction	Faible : grimace	Vive : cri
Coloration de la peau	Pâleur ou cyanose diffuse	Corps rose, extrémités cyanosées	Totalement rose

Annexe : Score d'Apgar : Evaluation rapide de l'état clinique du nouveau-né

(Score d'Apgar)

ANOMALIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL				
				Nombre de points accordés
Cri	Pas de cri 0 point	Cri aigu excessif 2 points	Cri aigu continu 3 points	
Sommeil après le repas	> 3 heures 0 point	< 3 heures 1 point	< 2 heures 2 points	< 1 heure 3 points
Moros spontanés (réflexe de défense)	Absents 0 point	Fréquents 2 points	Très fréquents 3 points	
Trémulations provoquées par les manipulations	Absentes 0 point	Faibles 3 points	Importantes 3 points	
Trémulations spontanées	Absentes 0 point	Faibles 3 points	Importantes 3 points	
Tonus musculaire	Normal 0 point	Augmenté 3 points		
Mouvements myocloniques	Absents 0 point	Présents 3 points		
Convulsions généralisées	Absentes 0 point	1 fois / semaine 5 ou 3 points selon les versions		

TROUBLES DIGESTIFS				
				Nombre de points accordés
Succion excessive	Non 0 point	Oui 1 point		
Tétées lentes	Non 0 point	Oui 2 points		
Régurgitations	Non	Oui		

	0 point	2 points	
Vomissements en jet	Non 0 point	Oui 3 points	
Selles	Normales 0 point	Molles 2 points	Liquides 3 points

ANOMALIES VASOMOTRICES ET RESPIRATOIRES			
			Nombre de points accordés
Transpiration	Non	Oui	
			0 point 1 point
Bâillements fréquents 3 à 4 fois de suite	Non	Oui	
			0 point 1 point
Température	Inférieure à 38°C	Supérieure à 38°C	
			0 point 2 points
Marbrures	Non	Oui	
			0 point 1 point
Ecoulement nasal	Non	Oui	
			0 point 2 points
Eternuements (plus de 3 ou 4 de suite)	Non	Oui	
			0 point 1 point
Battements des ailes du nez	Absents	Présents	
			0 point 2 points
Rythme respiratoire	Normal	Plus de 60 battements par minute	Plus de 60 battements par minute et tirage
			0 point 1 point 2 points

Annexe : Score de Finnegan : Evaluation du syndrome de sevrage du nouveau-né

(Score de Finnegan)

Les excoriations cutanées sont également évaluées dans cette rubrique par le Réseau Sécurité Naissance.

Il existe donc plusieurs versions du score de Finnegan.

SIGNES	SCORE			
	0	1	2	3
Trémulations (activité musculaire des membres)	Normales	Faible augmentation quand le nourrisson a faim ou est dérangé	Augmentation modérée ou marquée quand il est au calme ; Diminution quand il est nourri ou bercé confortablement	Augmentation marquée ou continue même au calme, allant jusqu'à des mouvements de crise d'épilepsie
Irritabilité (cris excessifs)	Aucune	Augmente légèrement	Modérée à sévère quand il est dérangé ou a faim	Marquée même au repos
Réflexes	Normaux	Augmentés	Très augmentés	
Selles	Normales	Liquides, mais de fréquence normale	Liquides, supérieures à 8 / jour	
Tonus musculaire	Normal	Augmenté	Rigidité	
Lésions cutanées	Aucune	Rougeur des genoux et des coudes	Erosions	
Fréquence respiratoire par minute	< 55 / minute	55-75 / minute	76-95 / minute	
Eternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
Fièvre	Non	Oui		

Annexe : Score de Lipsitz : Evaluation du syndrome de sevrage néonatal

(Score de Lipsitz, 1975 ; Deman A-C, 2003)

SYMPTOMES	INTENSITE		
	Faible	Modérée	Sévère
Vomissements	Régurgitations	Vomissements à 3 repas consécutifs	Vomissements et troubles électrolytiques
Diarrhée	Moins de 4 selles liquides par jour	Plus de 5 selles liquides par jour pendant 3 jours	Diarrhée et troubles électrolytiques
Perte de poids	< à 10 % du poids de naissance	Entre 11 et 15 % du poids de naissance	> à 15 % du poids de naissance
Irritabilité	Minime	Importante mais calmée par l'alimentation ou le bercement	Importante et non calmée
Trémulations Myoclonies	Faibles à la stimulation	Importantes à la stimulation	Convulsions
Tachypnée	60 à 80 / minute	80 à 100 / minute	> 100 / minute et alcalose

Annexe : Score d'Ostrea : Evaluation de la sévérité du syndrome de sevrage néonatal

(Bongain A et al., 1992 ; Deman A-C, 2003)

Annexe : Fiche de renseignement sur les enfants ayant permis le recueil des données

dyade	identifiant
-------	-------------

La mère :

age_m	âge de la mère à l'accouchement
statut_pdt	statut matrimonial pendant la grossesse
vit_avec_pdt	personne(s) avec qui la mère vit pendant la grossesse
entourage_pdt	mère entourée pendant sa grossesse
commentaire_mdv_pdt	commentaire éventuel du mode de vie de la mère pendant la grossesse
travail_pdt	activité professionnelle avant et pendant la grossesse
revenus_pdt	ressources financières avant et pendant la grossesse
logement_pdt	stabilité du logement pendant la grossesse
atcd_mc	présence d'antécédents médico-chirurgicaux
atcd_obst	présence d'antécédents gynéco-obstétricaux
atcd_psy	présence d'antécédents psychiatriques
gp	geste et parité
ecart_gp	écart calculé entre le nombre de geste et le nombre de parité
nb_geu	nombre de grossesses extra-utérines que compte l'écart
nb_fcs	nombre de fausses couches spontanées que compte l'écart
nb_ivg	nombre d'interruptions volontaires (ou médicamenteuse) de grossesse que compte l'écart
commentaire_atcd	commentaire sur tous les antécédents

rubeole	séroconversion rubéole pendant la grossesse
toxoplasme	séroconversion toxoplasmose pendant la grossesse
vih	séropositivité au VIH découverte avant ou pendant la grossesse
vhb	séropositivité au Virus de l'Hépatite B découverte avant ou pendant la grossesse
vhc	séropositivité au Virus de l'Hépatite C découverte avant ou pendant la grossesse
syphilis	diagnostic de syphilis avant ou pendant la grossesse
ttt_pdt	présence d'au moins un traitement médicamenteux pendant la grossesse (hors MSO et BZD)
commentaire_ttt_pdt	commentaire sur ces traitements
pma	procréation médicalement assistée
suites_grossesse	existence d'un suivi régulier de la grossesse

motif_consult	motif principal de la consultation d'addictologie
motif_mso	substance(s) consommée(s) ayant justifié la substitution (type commentaire)
anteriorite_conso	nombre d'années de consommation d'opiacés avant la mise sous MSO
der_prise	moment de la dernière prise d'opiacés (ayant entraîné une dépendance)
commentaire_prises	infos sur les opiacés pris pendant la grossesse : fréquence, moment,...
nom_mso	DCI du MSO
debut_mso	moment de la mise en place du MSO par rapport au début de la grossesse
qui_debut_mso	type de prescripteur initiant le MSO
suivi_mso	existence d'un suivi addictologique régulier pour le MSO
qui_suivi_mso	type de prescripteur poursuivant la prescription du MSO
commentaire_suivi_mso	
modif_molecule_mso	existence d'une modification du type de MSO pendant la grossesse
modif1_poso_mso	type de la 1 ^{ère} modification de posologie du MSO
qui_modif1_mso	type de prescripteur ayant modifié le MSO la 1 ^{ère} fois
modif2_poso_mso	type de la 2 ^{ème} modification de posologie du MSO
qui_modif2_mso	type de prescripteur ayant modifié le MSO la 2 ^{ème} fois
modif_mso	au moins 1 modification du MSO (dose et/ou type)
dose_fin_bhd	dose de la buprénorphine en fin de grossesse (en mg/j)
dose_fin_metha	dose de la méthadone en fin de grossesse (en mg/j)
mesusage_mso	mésusage du mso pendant la grossesse
commentaire_mesusage_mso	
anteriorite_conso_bzd	nombre d'années de consommation des benzodiazépines (BZD)
dci_bzd1_pbq	DCI de la première benzodiazépine ayant entraîné une prise en charge
dci_bzd2_pbq	DCI de la deuxième benzodiazépine ayant entraîné une prise en charge
dci_bzd1_acc	DCI de la première BZD à l'accouchement
dci_bzd2_acc	DCI de la deuxième BZD à l'accouchement
poso_bzd1_acc	posologie de la première BZD à l'accouchement (en mg/j)

poso_bzd2_acc	posologie de la deuxième BZD à l'accouchement (en mg/j)
modif_thera_bzd	modification thérapeutique pendant la grossesse
commentaire_modif	
mesusage_bzd	mésusage des BZD pendant la grossesse
commentaire_mesusage_bzd	
tabac_av	prise de tabac avant la grossesse
tabac_pdt	prise de tabac pendant la grossesse
thc_av	prise de cannabis avant la grossesse
thc_pdt	prise de cannabis pendant la grossesse
oh_av	prise d'alcool avant la grossesse
oh_pdt	prise d'alcool pendant la grossesse
psychostimulant_av	prise de cocaïne avant la grossesse
psychostimulant_pdt	prise de cocaïne pendant la grossesse
opiacé_av	prise d'héroïne avant la grossesse
opiacé_pdt	prise d'héroïne pendant la grossesse
autre_av	prise d'un autre toxique avant la grossesse
autre_pdt	prise d'un autre toxique pendant la grossesse
commentaire_conso	

vecu_grossesse	vécu pendant la grossesse
compliance_soins	compliance aux soins pendant la grossesse (rendez-vous, traitement,...)
der_acc_rciu	déroulement de l'accouchement : Retard de Croissance Intra Utérin
der_acc_arr_croi	déroulement de l'accouchement : arrêt de la croissance
der_acc_map	déroulement de l'accouchement : Menace d'Accouchement Prématuro
der_acc_rpm	déroulement de l'accouchement : Rupture Prématuro des Membranes
der_acc_hrp	déroulement de l'accouchement : Hématome Rétro Placentaire
der_acc_metro	déroulement de l'accouchement : métrorragies
der_acc_ghr	déroulement de l'accouchement : hospitalisation en Grossesse à Haut Risque (et Suivi Intensif de la Grossesse)
der_acc_autre	déroulement de l'accouchement : autre
commentaire_der_acc	
lieu_acc	lieu de l'accouchement
type_acc	type d'accouchement
mode_acc	mode d'accouchement
la_acc	liquide amniotique (type commentaire)
pb_acc_arcf	problème à l'accouchement : Anomalie Rythme Cardiaque Fœtal
pb_acc_sfa	problème à l'accouchement : Souffrance Fœtale Aiguë
pb_acc_autre	problème à l'accouchement : autre
commentaire_pb_acc	
allaitement	type d'allaitement choisi
culp_ssn	culpabilité de la mère vis-à-vis du SSNN de son bébé
rela_hopi_mb	qualité de la relation mère/bébé à l'hôpital
modif_ttt_ap_acc	modification du traitement après l'accouchement
toxiq_ap_acc	reprise de toxique(s) après l'accouchement
sortie_domicile	sortie à domicile de la mère et du bébé
sortie_home	accompagnement par le HOME
sortie_foyer	prise en charge de la mère et du bébé dans un foyer

sortie_pmi	accompagnement par la Protection Maternelle Infantile
sortie_trav_fam	accompagnement par une travailleuse familiale
sortie_separ_mb	bébé séparé de sa mère dès la sortie de la maternité
info_preoccup	émission d'un avis d'information préoccupante
actu_etayage	actuellement la mère bénéficie d'un étayage
difficultes	difficultés rencontrées par la mère (commentaire)
actu_bhd	actuellement la mère prend de la buprénorphine
actu_metha	actuellement la mère prend de la méthadone
actu_bzd	actuellement la mère prend une/des BZD
reprise_toxiq	actuellement la mère prend un ou des toxiques
commentaire_reprise_toxiq	
actu_travail	actuellement la mère a un travail
actu_conjoint	actuellement la mère est toujours avec son conjoint

Annexe : Tableaux de correspondance des variables concernant la mère

Le conjoint :

age	âge du conjoint à la naissance de l'enfant
pere_enfant	c'est le père de l'enfant
vit_ac_m	le conjoint vit avec la mère
travail	le conjoint a un travail
consommateur	le conjoint est consommateur (alcool problématique, cannabis, héroïne, Buprénorphine Haut Dosage mésusée, ...)
accepte_grossesse	le conjoint accepte la grossesse
info_addiction	le conjoint est informé de l'addiction de sa compagne
soutien	le conjoint est soutenant, aidant pendant la grossesse et après
investi	le conjoint s'investi dans la grossesse et après
violence_prison	le conjoint est violent et/ou a séjourné en prison
actu Voit enf	actuellement le conjoint voit son enfant

Annexe : Tableau de correspondance des variables concernant le conjoint

L'enfant :

sexe	sexe du bébé
terme_sa	terme de la grossesse en Semaines Aménorrhée +/- jour
terme_classe	terme de la grossesse en classe
poids	poids de naissance (en gramme)
pc	périmètre crânien à la naissance (en centimètre)
taille	taille à la naissance (en centimètre)
apgar	adaptation à la vie extra utérine en fonction des scores d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie
gestes	gestes réalisés à la naissance
commentaires_gestes	
diff_respi	présence de difficulté respiratoire à la naissance
ssnn	présence d'un syndrome de sevrage néonatal
autre_pb	présence d'autre(s) problème(s) à la naissance
commentaire_partic	commentaire si d'autres particularités sont relevées
ssnn_transf	transfert dans une unité en cas de SSNN
ssnn_nb_fin	nombre de scores de Finnegan réalisés lors du SSNN
ssnn_severite	sévérité du SSNN
ttt_med_b	prise en charge du SSNN par un traitement médicamenteux
doliprane_po	doliprane <i>per os</i>
perfalgan	doliprane en intra-veineuse
morphine	morphine
g30	glucose à 30%
duree_ttt_med_b	durée du traitement médicamenteux (en jours)
ttt_non_med_b	prise en charge du SSNN par un traitement non médicamenteux
duree_ttt_non_med_b	durée du traitement non médicamenteux (en jours)
duree_hospit_b	durée de l'hospitalisation (en jours)

commentaire_duree	
suivi_puer_pmi	suivi du bébé par une puéricultrice de PMI
suivi_ped_pmi	suivi du bébé par un pédiatre de PMI
suivi_ped_autre	suivi du bébé par un pédiatre de ville ou autre
suivi_mt	suivi du bébé par un médecin traitant
reconnu_pere	reconnu par le père
vit_ac_b	le bébé vit avec
garde	système de garde du bébé
relat_mb	qualité de la relation mère enfant
freq_visites	fréquence des visites chez le médecin
pb_vu_b	présence de problème(s) de santé
commentaires_pb_vu	
exam_9m_b	examen du 9 ^{ème} mois réalisé
pb_exam_9m_b	problème de santé rencontré lors de cet examen
tr_dvpt_psymo	trouble dans le développement psychomoteur
tr_dvpt_statpond	trouble dans le développement staturo-pondéral
crptmt_b	trouble dans le comportement de l'enfant
commentaires_tr	commentaire des troubles relevés

Annexe : Tableaux de correspondance des variables concernant l'enfant

Regroupement de variables étudiées	Méthode d'analyse
<p>Environnement de la mère pendant la grossesse</p> <p>Items considérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Statut matrimonial - Personne avec qui elle vivait - Entourage (conjoint et/ou famille) 	<p>Pour cet item, nous avons regroupé les femmes en 4 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> • En couple (mariée, pacsée ou vivant en concubinage) avec le père du bébé • En couple avec une autre personne que le père du bébé • Célibataire et entourée • Célibataire et non entourée <p>Nous avons comparé la première catégorie aux 3 autres.</p>
<p>Positionnement du conjoint vis-à-vis de la grossesse</p> <p>Items considérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acceptation de la grossesse - Informé de l'addiction de sa compagne - Soutien et investissement dans la grossesse - Absence de violence et/ou de séjour en prison 	<p>Nous avons regroupé les conjoints selon 2 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceux qui acceptaient la grossesse, étaient informés de l'addiction de leur compagne et étaient soutenant et investis pendant la grossesse et après l'accouchement • Ceux qui étaient violents et/ou avaient séjourné en prison, ainsi que ceux qui refusaient la grossesse de leur compagne
<p>Situation sociale de la mère</p> <ul style="list-style-type: none"> - Travail - Revenus - Logement 	<p>La mère avait soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un travail ou était insérée dans le circuit scolaire, des revenus et un logement stable • Un logement instable ou pas de logement et/ou un Revenu de Solidarité Active (RSA) ou était considérée en grande précarité
<p>Mode de vie du conjoint</p> <ul style="list-style-type: none"> - Travail - Vit avec la mère - Consommation 	<p>Nous avons regroupé les conjoints selon 2 types de mode de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le conjoint a un travail, vit avec la mère de l'enfant et n'a pas d'addiction • Le conjoint n'a pas de travail et/ou ne vit pas avec la mère de l'enfant et/ou présente

	une problématique addictive
<p>Antécédents médicaux de la mère avant la grossesse</p> <p>Du fait de la grossesse et des addictions des femmes suivies, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à certains de leurs antécédents.</p> <p>Items considérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents psychiatriques - Antécédents gynéco-obstétricaux <ul style="list-style-type: none"> o Ecart entre gestité et parité o Proportion d'Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) et de Fausses Couches Spontanées (FCS) pour chaque femme 	<p>Concernant le paramètre Antécédents gynéco-obstétricaux, nous avons calculé l'écart entre gestité et parité comme suit :</p> <p>Différence entre le nombre de grossesses débutées, quel que soit leur évolution, et le nombre d'enfants nés viables pour chaque femme.</p>

<p>Motif de la consultation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Motif principal de la consultation d'addictologie - Substance(s) ayant justifiée(s) la mise en place d'un MSO avant ou pendant la grossesse - Antériorité de la consommation des toxiques (opiacés et benzodiazépines) - Moment de la dernière prise d'opiacés - DCI du MSO instauré - Moment de la mise en place du MSO par rapport au début de la grossesse - Type de prescripteur initiant le MSO - DCI des benzodiazépines problématiques 	<p>Cet item nous a permis de constituer 3 catégories de femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une catégorie pour les femmes consultant pour une addiction aux opiacés • une catégorie pour celles consultant pour une addiction aux benzodiazépines • une catégorie pour celles consultant pour une problématique opiacée et benzodiazépine
<p>Produits associés pendant la grossesse</p> <p>Produits consommés avant et/ou pendant la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabac - Alcool - Cannabis - Psychostimulants - Opiacés <p>Traitements médicamenteux</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitements médicamenteux prescrits pendant la grossesse - Traitements médicamenteux, non prescrits, pris pendant la grossesse 	<p>Dans cette étude, les femmes ayant une addiction aux benzodiazépines et/ou aux MSO avaient généralement, une voire plusieurs autres substances associées.</p> <p>Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux produits (alcool, tabac et substances illicites), puis aux traitements médicamenteux prescrits et enfin aux médicaments non prescrits.</p>
<p>Suivi gynécologique de la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suivi de la grossesse 	<p>Nous avons considéré que le suivi gynécologique de la grossesse était régulier si la femme venait à ses rendez-vous et ses échographies et qu'elle faisait réaliser les bilans nécessaires pour un bon</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Sérologies : <ul style="list-style-type: none"> o Rubéole o Toxoplasmose o Virus de l'Immunodéficience Humaine o Hépatite B o Hépatite C o Syphilis 	<p>suiwi.</p> <p>Les sérologies des mères lors de la grossesse ont également été étudiées.</p>
<p>Suivi obstétrical de la grossesse</p> <p>Recherche de problèmes pouvant survenir pendant la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retard de Croissance Intra Utérin (RCIU) - Arrêt de la croissance - Menace d'Accouchement Prématuro (MAP) - Rupture Prématuroe des Membranes (RPM) - Hématome Rétro Placentaire (HRP) - Métorrhagies - Hospitalisation dans le service de Grossesse à Haut Risque (GHR) - Autres problèmes comme des hypertensions artérielles ou des cholestases gravidiques 	<p>Nous avons analysé l'ensemble de l'échantillon sans différencier les dyades exposées aux MSO de celles sous benzodiazépines, puis nous avons comparé ces 2 populations.</p> <p>L'analyse a été réalisée en prenant en compte l'ensemble des problèmes pouvant survenir pendant la grossesse, puis nous avons ciblé les problèmes les plus fréquemment observés.</p>

<p>Suivi addictologique pendant la grossesse</p> <p>Items considérés pour les femmes sous MSO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suivi du MSO régulier - Type de prescripteur poursuivant la prescription du MSO - Modification du type de MSO - Type de la première modification de posologie du MSO - Personne modifiant la posologie du MSO la première fois - Type de la deuxième modification de posologie du MSO - Type de prescripteur ayant modifié le MSO la deuxième fois - Dose de buprénorphine ou méthadone en fin de grossesse - Mésusage du MSO pendant la grossesse 	<p>Nous avons observé le suivi et le type de prescripteur impliqué dans le suivi des MSO, les changements apportés aux traitements et les personnes à l'origine de ces changements, le dosage des MSO à l'accouchement et les éventuels mésusages de MSO.</p>
<p>Items considérés pour les femmes sous benzodiazépines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Compliance aux soins - DCI de la benzodiazépine à l'accouchement - Posologie de la benzodiazépine à l'accouchement - Type de modification thérapeutique pendant la grossesse 	<p>Nous avons observé la régularité du suivi des traitements par benzodiazépines, les modifications apportées à ces traitements, la proportion de femmes sous benzodiazépines à l'accouchement et la benzodiazépine majoritaire à l'accouchement.</p>
<p>Vécu de la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vécu de la femme pendant la grossesse 	<p>Nous nous sommes intéressés au ressenti de la mère pendant sa grossesse vis-à-vis de son addiction aux MSO et/ou aux benzodiazépines.</p> <p>Le vécu de la grossesse était perçu comme négatif lorsque la mère éprouvait de la culpabilité, de la peur ou des craintes dues au</p>

	traitement relatif à son addiction.
<p>Accouchement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type d'accouchement - Mode d'accouchement - Problèmes à l'accouchement <ul style="list-style-type: none"> o Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal (ARCF) o Souffrance Fœtale Aiguë (SFA) o Autres problèmes survenus à l'accouchement 	<p>Nous avons analysé le type d'accouchement (accouchement par voie basse <i>versus</i> césarienne), le mode d'accouchement (spontané <i>versus</i> déclenché ou programmé), la survenue de problèmes à l'accouchement et la proportion des ARCF et SFA pour les dyades exposées aux MSO et celles sous benzodiazépines.</p>
<p>Terme de la grossesse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terme de la grossesse en semaines d'aménorrhée (SA) - Terme de la grossesse en catégorie 	<p>Nous avons catégorisé les différents termes de la grossesse.</p> <p>Les termes étaient classés comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • « Dépassé » : né à 41 SA ou plus • « A terme » : né entre 37 et 41 SA • « Avant terme » regroupant les prématurés nés entre 32 et 37 SA et les grands prématurés nés avant 32 SA

<p>Mensurations à la naissance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids - Taille - Périmètre crânien (PC) 	<p>Nous avons comparé les poids, taille et périmètre crânien des nouveau-nés, nés à terme ou dont le terme était dépassé, en fonction :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des valeurs moyennes calculées pour des nourrissons n'ayant pas présenté d'exposition <i>in utero</i> particulière • des valeurs minimales présentes dans le carnet de santé
<p>Adaptation à la vie extra utérine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score d'Apgar 	<p>Le score d'Apgar permet d'évaluer l'adaptation du nouveau-né à la vie extra utérine. Lorsqu'il est supérieur à 7, le nouveau-né présente une bonne adaptation à la vie extra utérine</p> <p>Afin d'être le plus homogène possible, nous avons pris en compte le score d'Apgar à 5 minutes de vie.</p>
<p>Difficultés rencontrées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difficulté respiratoire - Autre(s) difficulté(s) rencontrée(s) 	<p>Pour « Autres difficultés rencontrées », les ictères et les complications dus à la prématurité n'ont pas été pris en compte.</p>
<p>Syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un SSNN - Transfert en unité spécialisée - Score de Finnegan 	<p>Pour le paramètre « Score de Finnegan », nous avons compté le nombre de scores de Finnegan réalisés pour chaque enfant.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge du SSNN <ul style="list-style-type: none"> o Traitement médicamenteux <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracétamol <i>per os</i> ▪ Paracétamol IV ▪ Morphine ▪ Glucose à 30% o Traitement non médicamenteux 	<p>Nous avons analysé les types de traitements reçus par les nouveau-nés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitements médicamenteux : type(s) de molécule(s) donnée(s) aux nouveau-nés faisant un syndrome de sevrage, en fonction du médicament reçu par la mère pendant la grossesse • Traitements non médicamenteux : proportion de nouveau-nés recevant ce type de traitement pour leur syndrome de sevrage

<ul style="list-style-type: none"> - Durée de prise en charge <ul style="list-style-type: none"> o Durée du traitement médicamenteux o Durée du traitement non médicamenteux (cocooning) o Durée de l'hospitalisation 	<p>Nous avons analysé les durées moyennes des traitements médicamenteux et non médicamenteux et la durée d'hospitalisation.</p> <p>Pour ce dernier paramètre, nous n'avons pas tenu compte des prématurés, puisque leur durée normale d'hospitalisation est supérieure aux bébés nés à terme.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Relation dose de MSO ou benzodiazépine en fin de grossesse et sévérité du SSNN <ul style="list-style-type: none"> o Sévérité du SSNN o Dose du MSO à l'accouchement o Dose de la benzodiazépine à l'accouchement 	<p>La « Sévérité du SSNN » était fonction du type de prise en charge du SSNN :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Très modérée : pas de traitement médicamenteux, l'enfant se calme rapidement • Modérée à sévère : traitement(s) médicamenteux nécessaire(s)

<p>Relation mère-bébé à l'hôpital</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evolution de la culpabilité de la mère vis-à-vis de son enfant - Adaptation de la mère à l'enfant - Allaitement - Reconsommation 	<p>Pour essayer de déterminer la qualité de la relation établie à l'hôpital entre la mère et son bébé, nous nous sommes basés sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les sentiments de culpabilité que pouvait ressentir la mère vis-à-vis du SSNN de son bébé • Les éventuelles difficultés d'adaptation de la mère à son bébé, relevées par l'équipe médicale <p>Nous avons observé les éventuelles reconsommations de produits pendant l'hospitalisation.</p> <p>Le tabac n'était pas pris en compte dans les produits.</p>
<p>Environnement familial de l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reconnaissance par le père - Mode de vie de l'enfant <ul style="list-style-type: none"> o Avec qui vit l'enfant - Mode de garde de l'enfant 	<p>L'environnement familial de l'enfant est un élément important pour un bon développement.</p> <p>Pour le paramètre « Mode de vie de l'enfant », nous avons regroupé les données en 3 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'enfant vit avec ses parents • L'enfant vit avec sa mère uniquement • Autre : l'enfant vit avec son père, ses grands-parents ou est placé en structure d'accueil <p>Mode de garde utilisé par la famille entre la sortie de la maternité et les appels téléphoniques (délais variables puisque les enfants ont entre quelques mois et 4.5 ans).</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Relation mère-enfant <ul style="list-style-type: none"> o Qualité de la relation mère-enfant - Reprise de produits 	<p>Cet item comprend 2 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de difficulté relationnelle entre la mère et son enfant • Présence de difficultés relationnelles entre la mère et son enfant : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Relation très fusionnelle ➤ Séparation mère-bébé <p>Eventuelle reprise de produits (hors tabac) par la mère :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au moment des appels téléphoniques (période été 2012)
<p>Evolution de l'environnement de l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avis d'informations préoccupantes - Séparation mère-enfant 	<p>Cet item considère tous les avis d'informations préoccupantes et les séparations mère-enfant du séjour à la maternité aux appels téléphoniques.</p>

<p>Suivi général de l'enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Suivi par une puéricultrice de PMI – Suivi médical <ul style="list-style-type: none"> ○ Suivi par un pédiatre (PMI ou non) ○ Suivi par un médecin traitant – Fréquence du suivi médical <ul style="list-style-type: none"> ○ Fréquence des visites chez un médecin 	<p>Proportion des enfants suivis par une puéricultrice de PMI (principalement après leur sortie de la maternité), en fonction du motif de consultation de la mère.</p> <p>Pour que le paramètre « Suivi médical » soit coté positivement, l'enfant devait être suivi par un médecin traitant et/ou un pédiatre de ville, à l'hôpital ou de PMI.</p> <p>Nous avons catégorisé les données :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Suivi régulier : les enfants ont des consultations médicales fréquentes ● Suivi irrégulier : soit les enfants n'ont pas de suivi médical, soit les consultations sont rares ou peu fréquentes
<ul style="list-style-type: none"> – Examen médical du 9^{ème} mois <ul style="list-style-type: none"> ○ Réalisation de l'examen médical du 9^{ème} mois ○ Problème(s) de santé mis en évidence lors de l'examen du 9^{ème} mois 	<p>La réalisation de l'examen médical du 9^{ème} mois était coté soit positivement, soit négativement.</p> <p>Pour cet examen, nous nous sommes basés sur les critères présents dans le carnet de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Un examen médical : staturo-pondéral, ophtalmologique, auditif, ● Un examen somatique, ● Le développement psychomoteur.
<ul style="list-style-type: none"> – Evolution des enfants suivis après la naissance <ul style="list-style-type: none"> ○ Trouble(s) dans le développement psychomoteur ○ Trouble(s) dans le développement staturo-pondéral ○ Comportement de l'enfant 	<p>Nous avons regroupé les résultats en 2 catégories :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Présence de troubles : l'enfant présente des troubles psychomoteurs et/ou staturo-pondéraux et/ou comportementaux ● Absence de trouble : l'enfant ne présente aucun trouble

--	--

Annexe : Tableau d'utilisation des variables étudiées

Grossesse et addiction : analyse des syndromes de sevrage chez les nouveau-nés

Marylène Guerlais*, Caroline Victorri-Vigneau*,**, Anne Chassevent***, Cécile Boscher****, Laura Wainstein**, Suzy Olivier*, Pascale Jolliet*,**



* Service de Pharmacologie Clinique, CEIP-Addictovigilance, CHU de Nantes
** Equipe d'accueil 4275 : Biostatistique, Recherche Clinique et Mesures Subjectives en Santé
*** Service d'addictologie, CHU de Nantes
**** Service de pédiatrie, CHU de Nantes



INTRODUCTION

Le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN) après une exposition pendant la grossesse à un traitement de substitution aux opiacés (TSO) ou à un traitement par benzodiazépines (BZD) est décrit dans la littérature. Cependant, actuellement en France, peu d'études ont évalué la prévalence des SSNN exposés aux TSO ou aux BZD *in utero*. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'apparition d'un SSNN dans deux populations (TSO et BZD). Dans un second temps, nous décrivons la prise en charge des SSNN.

METHODE

A partir de l'ensemble des dossiers des patientes suivies dans la consultation « addictologie et grossesse » pour consommation de BZD et/ou de TSO du CHU de Nantes depuis 2008, nous avons recueilli les données cliniques concernant le SSNN :

- Présentation ou non d'un SSNN
- Nombre de scores de Finnegan effectués*
- Prise en charge des nouveau-nés ayant présenté un SSNN
- Durée du traitement et de l'hospitalisation

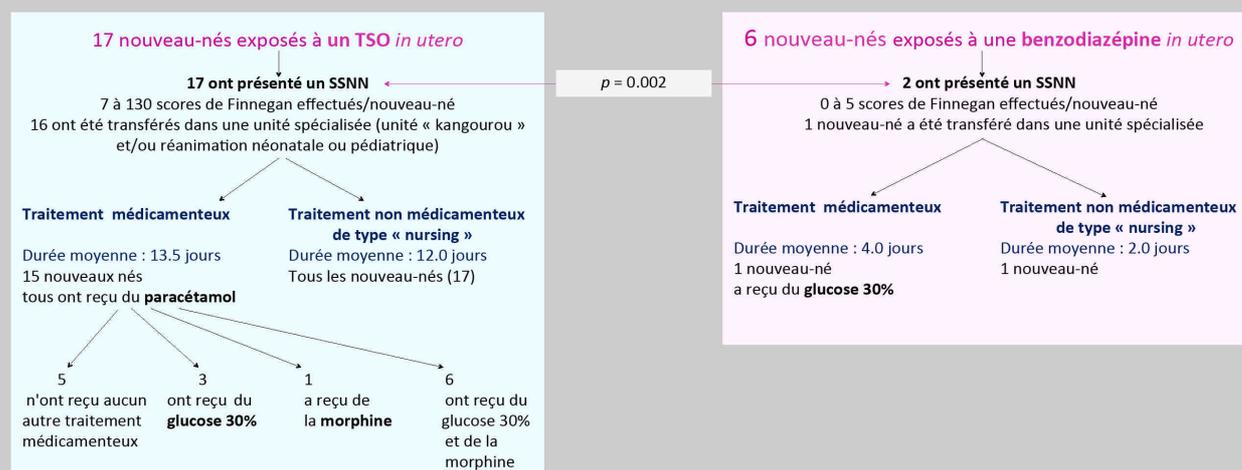
Nous avons défini des dyades, c'est à dire des couples mère-enfant.

*Score de Finnegan : score retenu par le réseau « sécurité naissance » des Pays de la Loire pour estimer l'apparition et la sévérité d'un SSNN. Ce score est effectué de façon pluriquotidienne en cas de suspicion d'un SSNN. Un traitement médicamenteux est mis en place lorsque le nouveau-né présente plusieurs scores consécutifs élevés.

RESULTATS

23 dyades étaient exposées à un TSO ou à une BZD au moment de l'accouchement :

- 17 dyades exposées à un TSO (11 à la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), 6 à la méthadone).
- 6 dyades exposées à une benzodiazépine (4 au bromazépam, 1 à l'alprazolam, 1 à l'oxazépam)



En excluant les nouveau-nés nés prématurément, la durée moyenne d'hospitalisation des nouveau-nés ayant présenté un SSNN est de 13.8 jours versus 4.67 jours pour ceux n'en ayant pas présenté ($p < 0.001$).

Dans notre étude, il semble ne pas y avoir de lien entre :

La dose de TSO consommée en fin de grossesse par la mère et la sévérité du syndrome de sevrage : un nouveau-né exposé *in utero* à 40mg/j de méthadone a présenté un SSNN ayant nécessité un traitement médicamenteux, un autre nouveau-né exposé *in utero* à 80mg/j de méthadone a présenté un SSNN n'ayant pas nécessité de traitement médicamenteux.

La dose de BZD consommée en fin de grossesse par la mère et l'apparition d'un SSNN : un nouveau-né a présenté un SSNN après une exposition à 7.5mg/j de bromazépam *in utero*; un autre nouveau-né n'a pas présenté de SSNN après une exposition à 72mg/j de bromazépam *in utero*.

DISCUSSION - CONCLUSION

Les résultats de cette étude rapportent une différence significative entre le nombre de SSNN parmi les dyades exposées à un TSO par rapport à celui des dyades exposées aux BZD. Cependant le SSNN après une exposition aux benzodiazépines survient à distance de l'accouchement, possiblement après l'hospitalisation (d'une durée de moins de 5 jours en moyenne en l'absence d'un SSNN) et peut donc ne pas être évalué médicalement. Cette durée d'hospitalisation atteint presque 2 semaines lorsqu'un SSNN est diagnostiqué et pris en charge.

L'absence de corrélation entre la posologie de TSO en fin de grossesse et la sévérité du SSNN retrouvée dans notre étude correspond à ce qui est observé dans l'étude multicentrique réalisée par le Groupe d'Etude Grossesse et Addiction(1). Par ailleurs, il n'existe pas à l'heure actuelle, en France, de recommandations officielles en ce qui concerne la prise en charge des SSNN. Les outils d'évaluation ne sont pas spécifiques d'un SSNN aux TSO ou aux BZD ce qui complexifie la prise en charge: la sévérité du SSNN au TSO ou aux BZD est indifféremment évaluée par le score de Finnegan, or les symptômes détectés par ce score ne correspondent pas à ceux retrouvés dans un SSNN aux BZD. Un travail d'élaboration d'outils spécifiques d'évaluation des SSNN et de recommandations pour la prise en charge des SSNN est nécessaire.

(1) Lejeune C. Et al. Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprénorphine haut dosage, étude multicentrique prospective de 246 cas. La lettre du gynécologue, oct 2001 (265) : 32-38

Nom – Prénoms : Ollivier Suzy

Titre de la thèse : Consommation de substances psychoactives et grossesse :

**Suivi de femmes enceintes prises en charge en consultation
d'addictologie au CHU de Nantes de 2008 à 2012**

Résumé de la thèse :

En France métropolitaine, on estime à 790 290 le nombre de naissances en 2012. La grossesse est un moment privilégié où les premiers liens se créent entre une mère et son bébé. C'est également une période à risque puisque les consommations de la mère, qu'elles soient licites ou illicites, vont possiblement imprégner le fœtus. C'est le cas des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et des benzodiazépines.

Au travers d'une étude réalisée au sein du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance, en collaboration avec le service d'addictologie du CHU de Nantes, nous avons suivi des femmes enceintes, consommatrices de MSO et/ou de benzodiazépines. Ces femmes enceintes ont été prises en charge en consultation d'addictologie au CHU de Nantes de 2008 à 2012.

Cette étude souligne l'importance de la prise en charge des femmes enceintes présentant une problématique addictive.

En effet, la substitution chez les femmes pharmacodépendantes aux opiacés permet de réduire les risques de complication de la grossesse, notamment ceux associés aux conditions de vie, à l'environnement, à la malnutrition, au suivi médical aléatoire ou encore à la consommation d'autres substances à risque. Elle vise également à réduire les périodes de manque, néfastes pour le fœtus.

Pour les femmes pharmacodépendantes aux benzodiazépines, nous décrivons les bénéfices de la prise en charge et présentons les recommandations actuelles sur la consommation des benzodiazépines chez les femmes enceintes.

MOTS CLÉS : GROSSESSE – PHARMACODEPENDANCE – OPIACES –
BENZODIAZEPINES – MSO – SSNN

JURY :

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury : Mme Caroline VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie Clinique
au CEIP

Mme Marylène Guerlais, Docteur en Pharmacie, Praticien
attaché au CEIP

Mme Anne Chassevant-Pajot, Addictologue au CHU de Nantes

Mme Cécile Boscher, Pédiatre au CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : Suzy Ollivier, 44200 Nantes