

Mémoire de Maîtrise en médecine No 1947

« En fonction de la prise de Méthadone® maternelle peut-on prévoir l'outcome et l'adaptation néonatale, ainsi que la survenue d'un sevrage néonatal, sa durée et le développement à court terme de l'enfant ? »

“ Depending on the maternal Methadone® maintenance treatment, can we predict the neonatal adaptation and outcome, including the occurrence of the neonatal opioid abstinence syndrome, its duration and the development of the infant at short term? ”

Etudiant

Caroline Bante

Tuteur

Prof. Patrick Hohlfeld

Dpt de gynécologie-obstétrique et génétique, CHUV

Co-tutrice

Dr Katyuska Francini

Dpt de gynécologie-obstétrique et génétique, CHUV

Expert

Prof. Jean-Jacques Cheseaux

HEL, Service de pédiatrie de l'Hôpital du Valais

Lausanne, 15.12.2014



Abstract

Objectif :

Le but de cette étude consiste à étudier un éventuel lien entre le dosage du traitement de substitution par la Méthadone® pendant la grossesse et les issues obstétricales (rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré), ainsi que néonatales (telles que le retard de croissance intra-utérin, l'adaptation néonatale, le sevrage néonatal aux opiacés et l'hypoglycémie néonatale). Nous évaluerons également le développement psychomoteur de l'enfant à court terme (jusqu'à 18 mois de vie) via l'échelle de Griffiths.

Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 50 femmes enceintes sous Méthadone® suivies au CHUV et ayant accouché entre les années 2000 et 2010, ainsi que sur leurs enfants suivis par l'Unité du Développement du CHUV et évalués moyennant l'échelle du développement psychomoteur appelée Griffiths (il s'agit de 26 enfants entre 6-9 mois et 20 entre 18-19 mois). Pour ce faire, nous avons parcouru les différentes archives du CHUV (informatiques et papiers) dans un premier temps. Ces données ont été ensuite saisies dans un tableau Excel avant d'être analysées via STATA.

Résumé des résultats :

En fonction du dosage de la Méthadone®, 27% (dose plus faible) à 47 % (dose plus élevée) des femmes de notre collectif accouchent prématurément ($p = 0.139$). 48 % de leurs nouveau-nés présentent un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Ce risque est d'autant plus élevé que la Méthadone est faiblement dosée ($p = 0.073$). Inversement au RCIU, le risque d'hypoglycémie néonatale croît avec la dose maternelle de Méthadone® ($p = 0.148$). La survenue du syndrome de sevrage néonatal aux opiacés ainsi que sa durée sont significativement plus importantes lorsque le dosage maternel de Méthadone est élevé ($p = 0.022$; $p = 0.0118$) ou lors de la prise concomitante de benzodiazépines ($p = 0.004$; $p = 0.0129$). La prise d'autres substances illicites a elle aussi tendance à prolonger le sevrage ($p = 0.065$).

Entre 6-9 mois de vie, il y a plus de microcéphalie (périmètre crânien inférieur au P10) lorsque les enfants reçoivent une dose plus faible in utéro ($p = 0.005$). Le développement psychomoteur est quant à lui plus favorable lorsque le traitement de substitution est fortement dosé ($p = 0.039$) et que l'enfant vit chez sa mère biologique ($p = 0.050$) ou bénéficie d'un contact maternel régulier ($p = 0.008$). L'effet du dosage de la Méthadone® ($p = 0.683$) et du lieu de vie ($p = 0.211$) sur le développement psychomoteur ont néanmoins tendance à s'estomper entre 18-19 mois de vie.

Conclusions :

Bien qu'un traitement de substitution par la Méthadone hautement dosé augmente la survenue et la durée du syndrome de sevrage néonatal aux opiacés, il y a maintenant des indices pour un meilleur outcome de l'enfant lorsque la substitution est importante (moins de RCIU, de microcéphalie et un développement psychomoteur plus favorable). A propos de l'issue néonatale, tous les enfants nés de mères toxicodépendantes semblent être à risque d'hypoglycémie néonatale.

Implications pratiques :

Il serait désormais préférable d'augmenter les doses de substitution des futures mères toxicomanes d'autant plus lorsque celles-ci le réclament et tous leurs enfants devraient bénéficier d'une alimentation précoce et de contrôles glycémiques, même s'ils sont eutrophiés.

Mots-clé : Méthadone®, Grossesse, Sevrage, Développement

Table des matières

I. Introduction	Page 4
II. Problématique	Page 5
- Choix de ce sujet de travail de maîtrise	Page 5
III. Méthodologie	Page 5
- PICO (Population, Intervention, Comparatif, Outcome)	Page 6
- Difficultés rencontrées	Page 7
IV. Résultats globaux	Page 7
V. La question du dosage de la Méthadone®	Page 12
- Consommations annexes	Page 12
- Issues obstétricales	Page 13
- Issues néonatales	Page 14
<i>Syndrome de sevrage</i>	<i>Page 15</i>
- Issues développementales	Page 17
VI. Discussion	Page 21
- Tableau récapitulatif des résultats significatifs	Page 26
VII. Conclusion	Page 27
VIII. Remerciements	Page 27
IX. Bibliographie	Page 28
X. Annexes	Page 30

I. Introduction

Selon l'*American Journal of Obstetrics & Gynecology* 10% des femmes en âge de procréer consomment des substances illicites. Enceintes, 4% d'entre elles déclarent en avoir recours¹. Parmi ces molécules, on peut compter les opiacés : bien que probablement non tératogènes pendant la grossesse, ils sont néanmoins responsables de problèmes du développement foetal, allant jusqu'à la mort in utero.

Aujourd'hui, nous savons que la consommation d'héroïne peut être substituée par l'administration contrôlée de Méthadone®. Ce traitement favorise l'intégration sociale et permet une meilleure prise en charge néonatale. Toutefois il n'est pas nécessaire d'avoir un passé d'héroïnomane pour avoir recours à la Méthadone®, il peut y avoir une consommation primaire. Dans ce cas la Méthadone® est obtenue au noir.

Lorsque le désir de grossesse devient une réalité, la majorité des femmes soumises à cette thérapie éprouvent quotidiennement une grande culpabilité vis-à-vis de leur enfant. Ce sentiment croît souvent en fonction du dosage journalier de Méthadone®. J'ai notamment pu m'en rendre compte en parcourant des forums internet où j'ai pu lire, je cite : *« J'ai surtout peur que mon futur bébé reste des semaines à l'hôpital (ou au moins 7 à 15j) en surveillance et qu'on soit séparé... Et j'ai pas envie qu'il commence sa vie par des crises de manque, mais bon... J'accepte de payer pour les erreurs que j'ai faites mais là on parle de mon futur bébé et je culpabilise malgré le fait que mon ami soit de son côté, très compréhensif et optimiste. »* (http://forum.doctissimo.fr/sante/alcool-tabac-drogues/methadone-grossesse-sujet_165336_1.htm) Une autre patiente souffrant de toxicodépendance attendant son secondant enfant partage avec nous ce qu'elle a éprouvé lorsque l'équipe médicale l'a informée du syndrome de sevrage que cet enfant pourrait lui aussi traverser *« [...] j'en avais les larmes au yeux car le souvenir du sevrage de ma fille à Reims est un souvenir extrêmement douloureux pour nous [...] j'étais à la limite de la dépression, j'ai même fui avec ma fille toute une après midi voir ma psy au CSST [Centre de Soins Spécifiques pour Toxicomanes] car j'en pouvais plus. [...] J'ai comme un besoin de réparation par rapport à ma première grossesse, de pouvoir faire mieux avec ce bébé que ce que j'ai fait avec ma fille [...] »* (<http://www.psychoactif.fr/forum/t9075-p1-Debrifing-sur-deuxieme-grossesse-sous-tso-Methadone.html>)

Ces témoignages illustrent combien ces femmes désireuses de donner la vie se trouvent confrontées à leurs « erreurs » du passé et bien souvent encore du présent, se culpabilisent devant les souffrances de leur(s) enfant(s) et sont désespérées face à la séparation induite par le séjour hospitalier. Mère et enfant sont ainsi pénalisés et les séquelles peuvent être importantes.

Une fois ce sevrage surmonté, ces enfants sont encore susceptibles de rencontrer d'autres écueils. Ils peuvent non seulement présenter un retard dans leur croissance staturo-pondérale, mais également dans leur développement psychomoteur et dans l'apprentissage des acquisitions. Cela peut encore être influencé par le milieu social dans lequel ils évoluent

Quel rôle tient vraiment le dosage de la Méthadone® maternelle dans cette problématique ? Y a-t-il une relation évidente de cause à effet entre le dosage de la Méthadone® maternelle et l'issue néonatale, le sevrage ou encore le développement de l'enfant ? Voilà plusieurs questions auxquelles notre étude va tenter de répondre.

II. Problématique

But de l'étude :

Ce travail de Master a pour premier but d'étudier la relation entre la dose de Méthadone® et le développement néonatal, l'issue obstétricale, la survenue du sevrage et le développement psychomoteur de l'enfant jusqu'à 18 mois.

Dans l'ensemble, cette étude s'efforcera de mieux appréhender les risques liés à la consommation de Méthadone® pour permettre une meilleure approche des mères dépendantes et de leurs enfants.

Pourquoi ai-je choisi ce sujet d'étude pour mon travail de maîtrise :

En ce qui me concerne j'ai choisi ce sujet parce qu'il m'a permis de me familiariser avec un aspect des deux disciplines médicales que j'apprécie particulièrement: la gynécologie-obstétrique et la pédiatrie. Hésitant entre ces deux formations post-graduées, je suis sensible à tous les facteurs pouvant influencer le développement pré- et post-natal.

Il s'agit d'un travail sur des personnes vulnérables que la société a pour habitude de laisser pour compte et de juger. Personnellement j'estime qu'il est important de s'intéresser aussi aux situations précaires et la prise en charge des femmes souffrant de dépendance en fait largement partie. Accompagner ces patientes dans leur grossesse, les soutenir, les rassurer par nos connaissances peuvent aider à réduire leur culpabilité.

III. Méthodologie

Préambule :

Au début de mon travail, j'ai commencé par étudier la littérature existante sur le dosage de la Méthadone® et le sevrage néonatal, ainsi que le développement ultérieur de l'enfant.

En parallèle j'ai élaboré un protocole d'étude destiné à la Commission d'Ethique. J'y ai détaillé toute la méthodologie, ainsi que les critères d'inclusions.

J'ai ensuite parcouru Archimed, les archives informatisées du CHUV, pour trouver le maximum de données maternelles nécessaires à l'étude. Ces données ont été saisies dans un fichier Excel. J'ai aussi fait appel à l'Unité de Développement de l'enfant du CHUV pour les dossiers médicaux des enfants.

Pour les statistiques j'ai eu recours au Dr David Baud, gynécologue-obstétricien au CHUV.

Population, Interaction, Comparaisons, Outcome :

Setting de l'étude : L'étude a eu lieu à la Maternité avec la collaboration de l'Unité de Développement de l'enfant du CHUV, à Lausanne.

Critères d'inclusion : L'étude a inclus toutes les femmes enceintes sous traitement de Méthadone® suivies au CHUV entre 2000 et 2010 et y ayant accouché.

Taille de l'échantillon : 50 patientes, ainsi que leurs enfants ont été éligibles pour l'étude. Nous avons pu retrouver les dossiers médicaux de 44 nouveau-nés parmi lesquels 38 ont été vus à l'Unité du Développement du CHUV (26 enfants entre 6-9 mois, 20 entre 18-19 mois).

Design de l'étude : Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur les dossiers médicaux.

Interventions : Nous avons examiné les dossiers médicaux des mères en les subdivisant en trois groupes selon leur consommation :

- a) Patientes sous Méthadone® uniquement.
- b) Patientes sous Méthadone® et Benzodiazépines
- c) Patientes sous Méthadone® consommant activement d'autres substances illicites

Dans un deuxième temps, nous avons encore divisé nos groupes selon le dosage de Méthadone® le dernier mois de grossesse. Finalement, nous avons comparé dans les différents sous-groupes, moyennant diverses scores cliniques, le sevrage néonatal, les malformations congénitales et le développement de l'enfant au cours des 18 premiers mois de vie.

Outcome (issue clinique) : Le but de l'étude consiste à déterminer si une dose plus faible de Méthadone® permet de diminuer ses effets néfastes sur le fœtus et l'enfant. Ainsi, nous tenterons de répondre aux questions ci-dessous. Cependant, en raison de notre collectif restreint, cette étude vise plutôt à trouver des tendances que des résultats statistiquement significatifs.

Quelle est l'influence du dosage de la Méthadone® sur :

1. Les malformations fœtales
2. Le sevrage
 - a. L'allaitement joue-t-il un rôle dans la survenue du sevrage ?
3. Peut-on observer une différence entre les sous-groupes dans le développement psychomoteur de l'enfant au cours des 18 premiers mois de vie ?
4. La prise d'une autre substance illicite : Que peut-on dire de l'influence de ces substances sur le développement de l'enfant ?

Difficultés rencontrées :

Tout d'abord, j'aimerais mentionner que c'est à l'occasion de ce travail de maîtrise que j'ai été confrontée pour la première fois à une étude scientifique. Je n'avais auparavant encore jamais réalisé un travail aussi complet et conséquent ni été confrontée à devoir élaborer un protocole d'étude, récolter autant de données et les interpréter par la suite.

De plus, cette étude fait appel à des connaissances médicales souvent bien spécifiques et qui ne m'étaient pas encore familières à ce moment-là.

Cette expérience m'a été bénéfique puisqu'elle m'a aidée à développer mon autonomie et l'expérience acquise me sera utile dans mon futur professionnel.

IV. Résultats globaux

Généralités :

Taille de notre échantillon : Au final, 50 femmes ont pu être incluses dans notre étude.

Origine maternelle : 54% de nos patientes sont suisses, 34% viennent de l'Europe du Sud, 6% de l'Europe de l'Ouest et une minorité est originaire soit de l'Europe de l'Est, d'Asie ou d'Inde (2% à chaque fois).

Age maternel : L'âge maternel moyen au moment de la grossesse est de 32.54 ans (\pm 4.85 SD).

Gestité / Parité : La moitié des femmes sont nullipares au moment de leur grossesse.

Désir de grossesse : Seulement 18 % des grossesses résultent planifiées et 50% se trouvent être des grossesses surprises, parmi lesquelles 26% ont été très bien investies, alors que 24% restent non désirées, mais poursuivies.

Notons que nous n'avons pas d'information pour le 32% des grossesses restantes.

Sérologies : Sur le plan sérologique, 38% de nos patientes sont infectées par l'HBV et 12% par le VIH.

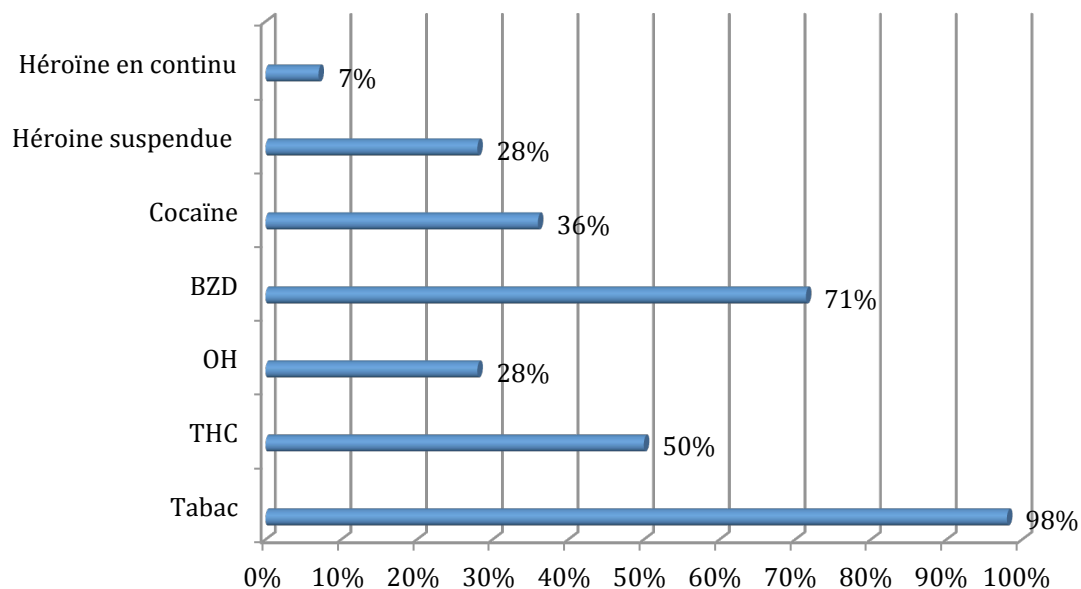
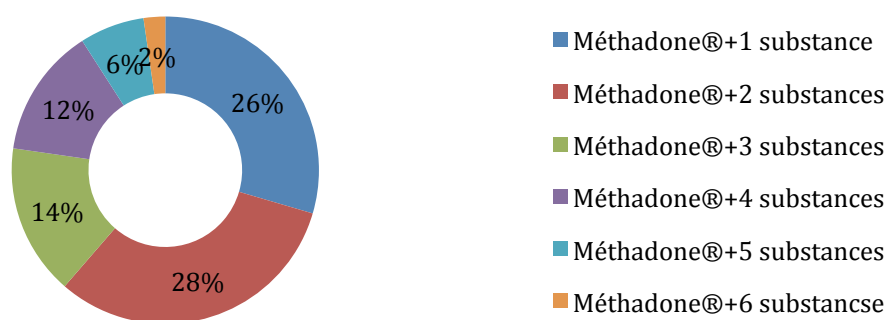
Consommations :

Une équipe spécialisée s'est chargée d'interroger les futures mères sur leurs consommations. Comme cette relation thérapeutique était exclusivement basée sur la

confiance, des tests urinaires de dépistage toxicologique n'ont pas été effectués. Ainsi il peut y avoir un biais dans ces résultats sous forme d'une sous-estimation de la consommation réelle.

12% des patientes ne prennent que leur substitution de Méthadone®, les autres ont une co-dépendance à diverses substances. La consommation de plus de 100 mg/j de Méthadone® concerne le 34 % de notre collectif. Le tabac n'a pas été compté comme consommation annexe.

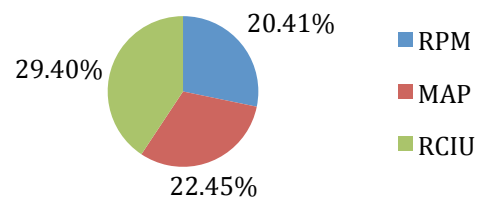
Consommations



Devenir obstétrical :

65.31 % de nos patientes accouchent à terme, mais l'âge gestationnel moyen est de 36.76 semaines d'aménorrhée (SA) \pm 3.05 SD. En ce qui concerne les naissances prématurées, elles concernent 34.69 % de nos enfants dont 82 % sont nés entre 32 et 36 SA, 12 % à 30 SA, et un seul (6%) à 26 SA. Ces naissances sont précipitées en partie par une rupture prématurée des membranes (RPM ; 20.41% des patientes), une menace d'accouchement prématuré (MAP ; 22.45%) et le diagnostic de retard de croissance (<P10) (RCIU ; 29.4%).

Prématurité



Le taux global de césarienne atteint les 61.22%.

Dans l'ensemble, 48 % des enfants présentent un retard de croissance (RCIU) à la naissance avec un poids inférieur au P10. Celui-ci se situe même en dessous du P3 pour 32 % de ces nouveau-nés. Ce paramètre nous a semblé pertinent et il a été étudié en fonction du dosage de Méthadone®.

Issues néonatales :

L'adaptation néonatale est globalement bonne avec un APGAR moyen à 5 minutes de 9.02 (un seul enfant présentait un APGAR de 6 à 5 minutes de vie) avec un pHa compris entre 7.18 et 7.39. Il faut néanmoins mentionner qu'un nouveau-né est mort-né dans les suites d'une overdose maternelle et une mère a accouché à Genève, ils ont donc dû être exclus de l'étude.

Trente-huit sur quarante-sept nouveau-nés doivent être hospitalisés en Néonatalogie en raison d'un sevrage, 9 enfants ne font pas de sevrage.

L'évolution néonatale immédiate est marquée essentiellement par l'hypoglycémie néonatale (29.8% = 14 enfants de tout poids confondus). Globalement un syndrome de détresse respiratoire (SDR) touche 20 nouveau-nés (45.5 %) d'un âge gestationnel moyen de 35.05 SA (\pm 3.62 SD). Par contre, seulement trois cas sur quarante-sept (6.4 %), nés à 26, 30 et 36 SA, font des complications respiratoires sur une MMH (une pathologie respiratoire liée au manque de surfactant dû à l'immaturité pulmonaire) ou de type apnée.

Au niveau alimentaire, 26 % des enfants bénéficient d'un allaitement maternel.

Un syndrome de sevrage touche 80.9 % des enfants. Cet état se caractérise par une hyperactivité du système nerveux autonome (tremblements, éternuements), de troubles respiratoires (polypnée pouvant aller jusqu'à une alcalose respiratoire), digestifs (diarrhées, vomissements), alimentaires (suction frénétique inefficace) et neurologiques (mouvements anormaux, convulsions voir coma), ainsi que relationnels (ces bébés sont réputés être pénibles à cause de leur irritabilité et de leurs cris aigus, ce qui peut mettre en péril la relation mère-enfant)(voir les signes du sevrage néonatal aux

opiacés et le Score de Finnegan qui sert à mesurer son intensité dans les tableaux ci-dessous)^{3, 18} :

SYSTEMS	SIGNS AND SYMPTOMS	SCORE	AM				PM				DAILY WT.			
			2	4	6	8	10	12	2	4		6	8	10
CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISTURBANCES	High Pitched Cry	2												
	Continuous High Pitched Cry	3												
	Sleeps < 1 Hour After Feeding	3												
	Sleeps < 2 Hours After Feeding	2												
	Hyperactive Moro Reflex	2												
	Markedly Hyperactive Moro Reflex	3												
	Mild Tremors Disturbed	2												
	Moderate Severe Tremors Disturbed	3												
	Mild Tremors Undisturbed	1												
	Moderate Severe Tremors Undisturbed	2												
	Increased Muscle Tone	2												
	Excoriation (specify area): _____	1												
	Myoclonic Jerks	3												
Generalized Convulsions	3													
METABOLIC VASOMOTOR/ RESPIRATORY DISTURBANCES	Sweating	1												
	Fever < 101°F (39.3°C)	1												
	Fever > 101°F (39.3°C)	2												
	Frequent Yawning (> 3-4 times/interval)	1												
	Mottling	1												
	Nasal Stuffiness	1												
	Sneezing (> 3-4 times/interval)	1												
	Nasal Flaring	2												
	Respiratory Rate > 60/min	1												
	Respiration Rate > 60/min with Retractions	2												
GASTROINTESTINAL DISTURBANCES	Excessive Sucking	1												
	Poor Feeding	2												
	Regurgitation	2												
	Projectile Vomiting	3												
	Loose Stools	2												
Watery Stools	3													
SUMMARY	TOTAL SCORE													
	SCORER'S INITIALS													
	STATUS OF THERAPY													

Adapted from Finnegan L. Neonatal abstinence syndrome: assessment and pharmacotherapy. Neonatal Therapy: An update, F.F. Rubaltelli and B. Granti, editors. Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1986: 122-146

Fréquence relative (%) des signes du sevrage à l'héroïne

75-100 %	25-75 %	< 25 %	rare
Tremblements	Alimentation difficile	Fièvre	Convulsion
Irritabilité	Hyperactivité		
Hyperactivité	Vomissements		
Hypertonie	Diarrhée		
Sommeil perturbé	Eternuements		
Cris aigus	Tachypnée		
Succion excessive	Transpiration		

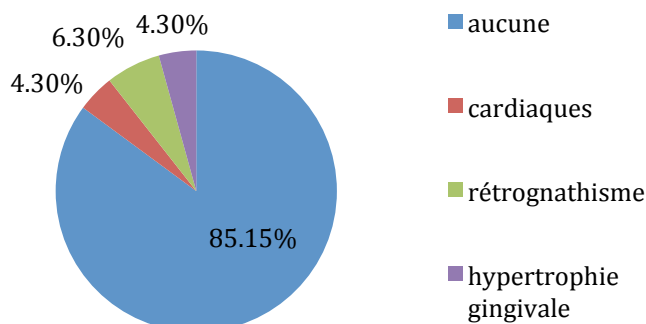
1987, Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In Neurology of the Newborn, Vol JJ, ed. Philadelphia : WB Saunders, 680.

Au sein de notre collectif, la durée moyenne d'hospitalisation est de 60 jours (59.59 ± 35.19). Pendant leur séjour la dose moyenne de morphine administrée est de 678 mcg/kg/j sur une moyenne de 49 jours. Une dose supérieure à 1000 mcg/kg/j doit être administrée chez 15% des bébés. Lorsque non seulement un sevrage aux opiacés mais aussi à d'autres substances est suspecté, le bébé est également traité par d'autres médicaments. Ainsi, le phénobarbital est administré à 32% des nourrissons à une dose moyenne de 5.93 mg/kg, le chlorpromazine à deux nouveau-nés (5%), le midazolam, tout comme le clonazépam à un enfant.

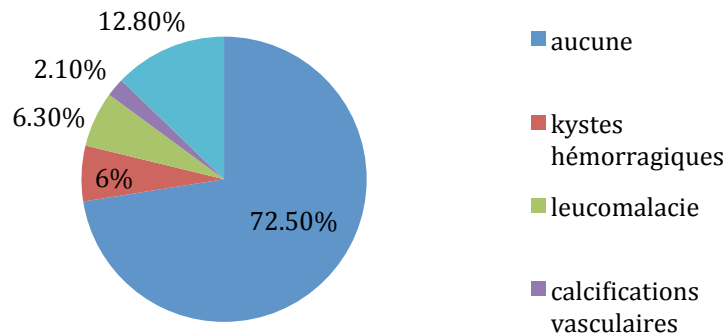
Malformations vs séquelles de la prématurité :

Nous n'avons pas retrouvé un taux de malformations majoré par la prise de Méthadone®.

Malformations



Séquelles de prématurité



Le timing des acquisitions :

Bien que peu fiables et peu reproductives dans la littérature scientifique, nous avons décidé de décrire le timing de diverses acquisitions motrices et cognitives. Pour avoir des résultats entièrement fiables, il faudrait procéder à des études prospectives. Néanmoins voici quelques constatations effectuées sur un collectif de 21 enfants :

	Sourire	Babillage	Préhension	Position assise	Premiers mots	Premiers pas
Moyenne	7.31 semaines	5.22 mois	3.97 mois	7.15 mois	14.5 mois	16.21 mois
SD	± 4.23	± 3.09	± 2.04	± 3.74	± 7.37	± 8.0
Médiane 4, 12	6 semaines			6 (dos rond) à 8 mois (dos droit)	15 mois	13 mois
Limite supérieure 4, 12	8 semaines	7 mois (babillage polysyllabique)	6 mois	9 mois	18 mois	18 mois

V. La question du dosage de la Méthadone®

Comme nos patientes ont eu des dosages de Méthadone® très différents en fin de grossesse, nous avons choisi de les regrouper en deux puis trois groupes. Dans l'analyse bimodale, nous avons regroupé toutes les femmes qui recevaient moins de 100 mg/j de Méthadone® (66%) et celles qui en recevaient plus de 100 mg/j (34 %). Dans l'analyse trimodale, nous avons subdivisé le collectif en fonction du traitement : moins de 50 mg/j (40 %), celles entre 50 et 100 mg/j (26%) et celles qui en recevaient plus de 100 mg/j (34 %).

Consommations annexes :

La co-dépendance est invariablement présente en fonction du dosage de Méthadone® : 84.9 % pour le groupe de moins de 100 mg/j de Méthadone® et 94.1 % dans celui de plus de 100 mg/j (valeur p selon 1-sided Fisher exact = 0.324).

Les benzodiazépines (BZD) :

Dans notre étude, 28.6 % (quatorze futures mères) n'ont pas recours aux BZD et 8 % (quatre mères) les ont arrêtées en début de grossesse. Les trente-et-une femmes restantes en ont consommé tout au long de la grossesse (63 %). En conclusion, 71% des enfants ont été exposés à un moment ou un autre de leur vie fœtale à cette catégorie de médicament.

Lorsque l'on compare la prise de BZD en fonction de l'absorption de Méthadone® il est intéressant de relever qu'elle est plus importante dans le groupe qui reçoit une dose de Méthadone® supérieure à 100 mg/j, 88.2 % versus 62.5 % (moins de 100 mg/j). Ce résultat, bien que non significatif (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.055), tend à illustrer une tendance à la consommation de psychotropes anxiolytiques ou sédatifs lors d'une prise importante de Méthadone®.

La cocaïne :

La consommation de cocaïne est absente chez 64 % de nos patientes (32 sur 50). Parmi les 36 % restantes, 12 % parviennent à arrêter cette consommation lors de la grossesse (12 % = 6 patientes), mais 24 % en consomment activement jusqu'à la fin (24 % = 12 patientes). De ce fait, 36 % des bébés de notre étude y sont exposés.

Nous constatons une consommation très légèrement plus élevée de cocaïne parmi les femmes sous un traitement de substitution inférieur : 44.4 % des femmes avec une dose inférieure à 100 mg/j de Méthadone® en consomment pour 38.4 % de celles qui en nécessitent d'avantage. Cette valeur n'est pas statistiquement significative (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.5).

THC :

La moitié des futures mères ont recours au THC. Cette consommation est elle aussi indépendante de la dose de Méthadone®.

LSD et amphétamines :

Ces substances sont très peu présentes dans notre collectif, elles concernent deux patientes consommant moins de 100 mg/j de Méthadone®.

Alcool :

Bien que rarement dépisté chez les femmes, quatorze de nos futures mères avouent une consommation régulière d'alcool (28%). Cette substance accompagne fréquemment la consommation de drogues illicites.

Héroïne :

Quatorze de nos patientes toxicomanes (28%) sont dépistées positivement pendant leur grossesse pour une consommation d'héroïne malgré la substitution et ce majoritairement dans le groupe de plus de 100 mg/j (83.3 % versus 57.1 %). Ce résultat n'est pas statistiquement significatif (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.277).

Issues obstétricales :

Abordons maintenant les issues obstétricales selon le dosage gestationnel de la Méthadone®.

Rupture prématurée des membranes (RPM) :

L'analyse bimodale montre un taux de RPM de 15 % pour un dosage inférieur à 100 mg/j de Méthadone®. Ce taux double avec un dosage plus généreux (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.232$). Nous ne pouvons donc pas conclure à une relation de cause à effet de la Méthadone® sur la RPM.

Menace d'accouchement prématuré (MAP) :

Lorsque l'on étudie le risque de menace d'accouchement prématuré (MAP), l'analyse bimodale conclut à un taux de 18% pour des doses inférieures à 100 mg/jour et de 29% pour des doses au-delà. Mais cela n'est toujours pas significatif (p = 0.475).

Issues néonatales :

Age gestationnel :

Dans notre étude 27 % des mères recevant moins de 100 mg/j de Méthadone® ont accouché prématurément. Ce taux augmente à 47 % si le dosage de Méthadone® est supérieur à 100 mg/j. Ce résultat n'est pas statistiquement significatif (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.139).

RCIU en fonction de l'âge gestationnel :

L'analyse bimodale démontre une corrélation presque statistiquement significative entre le dosage de la Méthadone® et le RCIU (valeur p de 0.073 selon 1-sided Fisher's exact). Contrairement à ce que l'on pourrait croire, il y a plus du double de retards de croissance intra-utérins dans le groupe qui bénéficie de moins de 100 mg de Méthadone® par jour. En effet, seulement 17.7 % des enfants (3 sur 17) présentent un RCIU si leur mère prend plus de 100 mg/j de Méthadone®, contre 42.4 % (14 enfants sur 33) si celle-ci en a moins de 100 mg par jour.

Périmètre crânien :

Le périmètre crânien (PC) moyen des enfants de mères substituées par plus de 100 mg/j est de 31.6 cm (± 0.50 SD) contre 32.1 cm (± 0.65 SD) si la substitution était inférieure à 10 mg/j. Ce résultat n'est pas statistiquement significatif (valeur p = 0.270).

Hypoglycémie néonatale :

Nous avons également pu constater qu'à la naissance les épisodes d'hypoglycémie, définies par une glycémie inférieure à 2.5 mmol/l, sont plus fréquentes à tout âge. Elles touchent 60 % des nouveau-nés (30 nouveau-nés).

Il est intéressant de relever que cela concerne 15 % des nouveau-nés de mère recevant moins de 50 mg/j de Méthadone®, pour 46 % des nourrissons de mère consommant entre 50-100 mg/j et 29 % de ceux de mère consommant plus de 100 mg/j sont touchés (le faible pourcentage dans le groupe de plus de 100 mg/j peut s'expliquer par le petit nombre des représentants de cette catégorie). Ce résultat reste cependant statistiquement non significatif (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.148$).

Syndrome de sevrage

Le sevrage est présent chez 80 % de nos nouveau-nés et nécessite une hospitalisation en Néonatalogie du CHUV puis éventuellement à l'HEL (Hôpital de l'Enfance). L'analyse trimodale démontre d'une manière statistiquement significative une forte augmentation de l'incidence du syndrome de sevrage chez le nouveau-né en fonction des doses de Méthadone® pendant la grossesse (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.022$). Ainsi, 59 % des enfants exposés à une dose maternelle allant jusqu'à 50 mg/j ont à surmonter un sevrage, contre 92-93% de ceux exposés à une dose supérieure (92.3 % pour un dosage compris entre 50 et 100 mg/j de Méthadone®, 93.3 % pour une dose au-delà de 100 mg/j).

Jours d'hospitalisation :

En parallèle, il existe une corrélation claire entre la dose maternelle de Méthadone® et la durée d'hospitalisation du nouveau-né. La durée moyenne d'hospitalisation est de 43.7 jours (± 31.5 SD) pour un fœtus exposé à moins de 10 mg/j de Méthadone® en intra-utérin et de 71.3 jours (± 37.4 SD) en moyenne pour celui qui en reçoit quotidiennement plus de 100mg/j (valeur p = 0.0118).

La durée d'hospitalisation est en moyenne de 29.2 jours si la mère prend exclusivement son traitement substitutif par Méthadone®. Cependant, lorsqu'elle a recours à une co-dépendance à d'autres substance illicites, la durée moyenne d'hospitalisation de son nouveau-né est de 54.9 jours. Ce résultat n'est pas statistiquement significatif (valeur p = 0.065).

Le moment du sevrage :

Que la dose soit inférieure à 10 mg ou supérieure à 100 mg, le sevrage survient en moyenne entre 41 heures (100 mg/j et plus) et 42 heures (moins de 10 mg/j) après la naissance (valeur p = 0.527). Parmi les enfants des mères qui ont consommé que de la Méthadone® pendant leur grossesse (5 femmes), uniquement deux de leurs nouveau-nés présentent un sevrage : le premier bébé a été exposé in utéro à 212 mg/j de Méthadone® et commence son sevrage 12 heures après sa naissance, et le deuxième a reçu 50 mg/j in utéro et montre des signes de sevrage à 48h.

Le rôle des benzodiazépines dans le sevrage :

Les nouveau-nés soumis à la prise maternelle de BZD font quasi tous un sevrage (92.6 %) alors que parmi ceux non soumis sept sur treize enfants (53.9 %) subissent un sevrage néonatal. L'arrêt des BZD pendant la grossesse réduit ce taux à 75% (trois enfants sur quatre). Cette association entre la prise de benzodiazépines et le sevrage néonatal est fortement significative (valeur p selon Fisher's exact = 0.009). Cette différence reste statistiquement significative lorsque la mère interrompt la prise de BZD

(valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.004$). En d'autres termes, la prise de BZD à un moment ou un autre de la grossesse expose d'office le nouveau-né à un sevrage.

Le rôle des BZD dans les jours d'hospitalisation : Qui dit sevrage dit hospitalisation et cette dernière est prolongée de manière statistiquement significative lorsque la mère a consommé des BZD. En effet, lorsque la future mère n'a jamais pris ce psychotrope pendant sa grossesse, la durée moyenne d'hospitalisation de son bébé est de 33 jours (± 37.5 SD). Cependant, si elle en a eu recours à un moment ou un autre de sa grossesse, ou pendant celle-ci, la durée moyenne d'hospitalisation de son enfant est plus longue de presque 27 jours (51.6 ± 25.1 SD). Cette différence est statistiquement significative (valeur p = 0.0129).

Le rôle de l'allaitement :

L'allaitement semble avoir un rôle protecteur quant à la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.131$).

Analyse de régression logistique sur le sevrage néonatal :

Afin de déterminer les principaux facteurs impliqués dans la survenue du sevrage néonatal aux opiacés, nous avons décidé de procéder à une analyse multivariée de régression logistique. Nous proposons alors à Stata plusieurs critères tels que :

- L'origine ethnique de la mère
- Sa gestité / parité
- Sa prise de benzodiazépines pendant plus ou moins longtemps lors de sa grossesse
- Son dosage de Méthadone®, supérieur ou inférieur à 50 mg
- Le type d'accouchement
- La présence d'un RCIU
- La présence d'une prématurité

L'analyse retrouve alors que seuls deux facteurs sont statistiquement impliqués dans la survenue du syndrome de sevrage. Il s'agit en effet de la prise maternelle de benzodiazépines lors de la grossesse (Odds Ratio fois 12.8), ainsi que d'un dosage de la Méthadone® supérieur à 50 mg (Odds Ratio fois 28.4, valeur p selon $\chi^2 = 0.0115$).

Issues développementales :

Tous les enfants nés des mères de notre collectif qui ont dû être hospitalisés en Néonatalogie sont convoqués pour un suivi à l'Unité du Développement du CHUV. En raison du nombre important d'enfants perdus de vue, notre collectif des nouveau-nés se réduit considérablement. Nous avons considéré les examens standards réalisés entre 6-9 mois (effectués auprès de 26 bébés) et entre 18-19 mois (20 bébés). Sept enfants ont été vus plus tardivement, entre 30 et 32 mois, mais s'agissant d'un examen de rattrapage ils n'ont pas été pris en considération par manque de référentiel.

Notons que 60 % des enfants de notre étude ont été exposés in utero à un dosage de Méthadone® supérieur à 50 mg/j et 34% à plus de 100 mg/j.

Entre 6-9 mois :

Généralités: Vingt-six bébés sur les quarante-quatre qui ont fait un sevrage sont vus entre six et neuf mois par l'Unité du Développement du CHUV. Ils ont une taille moyenne de 66.7 cm (± 20.9 SD), pèsent en moyenne 7.4 kg (± 2.2 SD) et leur PC moyen est de 43.3 cm (± 11.3 SD) : 43.5 cm pour les garçons et de 43.0 cm pour les filles.

Huit enfants sur les vingt-six pour lesquels nous possédons cette information (30.8%) présentent un strabisme, dont un est au bénéfice d'un traitement par occlusion (cette anomalie oculaire est typique pour une exposition fœtale aux opiacés). Le QD (quotient développemental) sur l'échelle de Griffiths est en moyenne de 95.8 (± 38.7 SD), c'est-à-dire inférieur de 4.2 points à la moyenne de la population, telle que définie via l'étalonnage du test de Gauss par la courbe du même nom. Dans l'ensemble, quatre enfants (sur les 25 pour lesquels nous possédons cette information = 16.0 %) nés à 33, 36, 38 et 39 SA montrent un retard du développement global, deux (nés à 36 et 38 SA) un retard verbal et trois autres (nés à 33, 34 et 38 SA) un retard du développement moteur. Neufs bébés, c'est-à-dire un tiers, souffrent d'une anomalie neurologique telle qu'une hypertonie ou une hyperextension (ils sont nés en moyenne à 35 SA ± 4.56 SD).

Lieu de vie des enfants: Nos enfants vivent essentiellement avec leur mère biologique entre six et neufs mois de vie (62.5 %). Une petite partie loge en foyer (16.7 %) ou dans une famille d'accueil (20.8 %). Seuls deux enfants ne bénéficient pas de contacts réguliers avec leur mère.

Croissance: En absence de pertinence, nous n'avons pas détaillé le poids et la taille en fonction du dosage de la Méthadone®. Cependant, il est intéressant de relever que les enfants ayant été exposés à plus de 50 mg de Méthadone® pendant leur vie foetale présentent paradoxalement un périmètre crânien plus important que ceux qui étaient confrontés à une dose plus faible. En effet, dans le groupe des mères recevant moins de 50 mg, 71.4 % des enfants (5 enfants sur 8) présentent un périmètre crânien inférieur au P10, alors que ce taux est de seulement 10.5 % (2 enfants sur 19) si les mères bénéficient d'un dosage plus élevé. Ce résultat est significatif (valeur P selon Pearson $\chi^2 = 0.005$).

De plus, nous retrouvons le même résultat, toujours statistiquement significatif (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.018$), lorsque nous corrélons le périmètre crânien à une dose

maternelle inférieure ou supérieure de 100 mg : 41.2% des enfants dont la mère suivait un traitement substitutif de moins de 100 mg de Méthadone® par jour, possèdent un périmètre crânien en dessous du P10 (à savoir 7 enfants sur 17). Cependant, aucun des dix enfants de mère qui reçoit plus de Méthadone® pendant sa grossesse ne présente une tête de petite taille.

Développement psychomoteur : Examinons maintenant le développement psychomoteur de ces enfants grâce à l'échelle de Griffiths. Celle-ci sert à établir un Quotient Développementale (QD) dont la moyenne de la population selon la courbe de Gauss se situe à 100. Une déviation standard se situe entre 85 et 115. Ainsi, on parle d'un excellent développement au-delà d'un QD de 115. Quand le QD se situe en dessous de 85, nous pouvons dire qu'il y a un retard du développement plus ou moins franc.

L'analyse du QD nous permet de trouver une autre information. Lorsque le traitement substitutif est supérieur à 50 mg/j, le QD sur l'échelle de Griffiths est de 98.0 en moyenne contre 91.4 chez les enfants soumis à moins de Méthadone® in utero. Cette différence de 6.6 points au niveau du QD n'est pas statistiquement significative (valeur p = 0.128). Nous retrouvons le même résultat, mais cette fois-ci statistiquement significatif (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.039$), quand nous corrélons le QD à un dosage de la Méthadone® inférieur ou supérieur à 100 mg. En effet, 23.5 % des enfants nés de mères toxicomanes recevant moins de 100 mg obtiennent un QD défavorable sur à l'échelle de Griffiths entre six et neuf mois de vie (c'est-à-dire 4 enfants sur 17), alors que cela n'est vrai pour aucun des sept bébés dont la mère recevait un traitement substitutif d'au moins 100 mg par jour.

En ce qui concerne la consommation de benzodiazépines pendant la grossesse, celle-ci ne semble pas avoir d'influence sur le développement d'un enfant entre six et neuf mois de vie : sur l'échelle de Griffiths, le QD moyen des bébés de mères ayant eu recours à cette médication plus ou moins longuement est de 95.5, alors qu'il est de 95.9 en l'absence de ce traitement (valeur p = 0.476).

	QD normal (> 100)	QD moyen (85-100)	QD mauvais, défavorable (< 85)
BZD (6 E)	2 E = 33%	3 E = 50 %	1 E = 16.7 %
Pas de BZD (18 E)	7 E = 38.9 %	8 E = 44 %	3 E = 16.7 %

E = enfant(s)

L'allaitement ne paraît pas non plus être impliqué dans le développement psychomoteur : le QD moyen sur l'échelle de Griffiths est de 96.7 chez les sept bébés nourris au sein et de 95.4 chez les dix-sept alimentés au lait artificiel ; cette différence de 1.3 points n'est pas significative (valeur p = 0.416).

Nous avons évalué le développement psychomoteur en fonction du lieu de vie de l'enfant. Celui-ci paraît, de manière peu étonnante et statistiquement significative, être le plus favorable lorsque l'enfant vit avec au moins un parent biologique (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.050$) : 53.9 % de ces bébés (7 sur 13) présentent un QD normal sur l'échelle de Griffiths et 38.5 % (5 sur 13) un QD moyen ; un seul bébé pour lequel le parent a la garde (7.7%) obtient un mauvais QD. De manière superposable, le QD est normal chez les enfants qui vivent en foyer : 75% des bébés qui y logent (3 sur 4) présentent un développement moyen et le dernier (25%) un développement qualifié de normal. Par contre, les enfants vivant en famille d'accueil ont tendance à avoir de moins bons QD : un seul des trois enfants placés en famille d'accueil (33.3 %) présente un

développement moyen et les deux autres (66.7%) frappent même par un développement psychomoteur défavorable sur l'échelle de Griffiths.

Notre analyse statistique révèle de manière très significative qu'un des facteurs importants pour influencer le développement est le contact maternel régulier (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.008$). Par exemple, les deux seuls bébés entre six et neuf mois d'âge qui n'ont pas un contact régulier avec leur mère biologique présentent tous les deux un développement qualifié de défavorable sur l'échelle de Griffiths. Par contre, aucun des bébés qui voit sa mère régulièrement ne montre un mauvais développement : parmi eux 60% (3 enfants sur 5) obtiennent un QD dans la moyenne et 40% (2 enfants sur 5) même un QD normal. En ce qui concerne les bébés pour lesquelles la mère biologique a le droit de garde, la moitié (7 enfants sur 14) obtient également un score de développement normal sur l'échelle de Griffiths et 42.9 % (6 enfants sur 17) un score moyen; un seul des bébés qui vit avec sa mère (7.1 %) montre un développement défavorable. Ces résultats soulignent donc l'importance d'un contact maternel régulier pour ces enfants, et cela même si les conditions de vie ne sont pas optimales pour notre société.

Entre 18 à 19 mois :

Généralités : Vingt enfants consultent l'UD entre 18 et 19 mois (par contre ne pas tous leurs dossiers sont complets). Ils mesurent en moyenne 79.6 cm (± 17.7 SD), pèsent 10.3 kg (± 2.7 SD) et ont un PC moyen de 47.1 cm (± 10.4 SD), c'est-à-dire de 47.1 cm pour les garçons (P10-25) et de 47.0 cm pour les filles (P25-50). Parmi eux, neuf (47.4 %) dévoilent un strabisme dont deux nécessitent un traitement occlusif. Un seul enfant présente un nystagmus (autre anomalie oculaire connue pour être en lien avec une exposition fœtale aux opiacés).

Le QD moyen est de 91.08 (± 45.9 SD) sur l'échelle de Griffiths, soit de 4.7 points moins favorable que douze mois auparavant. Trois enfants (sur dix-huit = 16.7 %) montrent un retard du développement global, cinq (sur quatorze = 35.7%) un retard du développement moteur. Une anomalie neurologique telle qu'un trouble du tonus ou une hyperextension touche quatre (sur dix-huit = 22.2%) des enfants. La moitié des enfants (sept) sont diagnostiqués comme ayant un retard verbal, touchant dans un cas à la fois la compréhension et l'expression verbale. Enfin, trois enfants (sur dix-neuf = 15.79 %) démontrent un comportement marqué par des traits hyperactifs.

Lieu de vie des enfants : Les enfants de dix-huit à dix-neuf mois d'âge (pour lesquels nous possédons cette information) vivent majoritairement chez leur mère biologique (55 %). Les autres habitent essentiellement en famille d'accueil (30%) et une petite partie loge dans un foyer (15 %). Seuls quatre enfants n'ont pas un contact maternel régulier.

Croissance : Il est très intéressant de constater qu'à l'âge d'un an et demi, la Méthadone® ne semble plus avoir d'influence sur la croissance crânienne : le périmètre crânien est favorable pour 75% des enfants, c'est-à-dire qu'uniquement 25% des enfants présentent un périmètre crânien inférieur au P10. Et cela indépendamment du dosage de la Méthadone® (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.718). Nous ne pouvons également plus retrouver une quelconque influence de celle-ci sur le périmètre crânien lorsque nous reproduisons la même analyse en nous basant sur un dosage gestationnel

cette fois-ci inférieur ou supérieur à 100 mg : sept enfants sur les dix dont la mère prenait moins de 100 mg de Méthadone® lorsqu'elle était enceinte, tout comme huit sur les dix enfants qui sont nés de mères recevant plus de 100 mg, ont un périmètre crânien tout à fait normal à 18 et 19 mois de vie (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.500).

Développement psychomoteur : Dans la même optique, l'opiacé de substitution s'avère être moins important en ce qui concerne le développement psychomoteur des enfants de 18-19 mois d'âge, analysé via l'échelle de Griffiths. Ceux qui étaient exposés in utéro à plus de 50 mg présentent surtout un bon développement sur l'échelle de Griffiths : parmi eux, 45 %, c'est-à-dire 5 enfants sur 11, obtiennent un QD moyen, entre 85-100, et même 18 % (2 enfants) un QD normal (de 101 et plus). Cependant, 36% des enfants (au nombre de quatre et nés en moyenne à 37.8 SA ± 2.49 SD) sont tout de même diagnostiqués comme ayant un QD inférieur à une déviation standard (c'est-à-dire de 84 et moins). Cela est aussi le cas pour deux des trois enfants dont la mère consommait moins de 50 mg de Méthadone® tout au long de la grossesse (le tiers restant présente un développement moyen, valeur p selon Pearson chi2 = 0.568).

Quand nous nous intéressons au développement psychomoteur en fonction d'une dose quotidienne plus ou moins élevée que 100 mg, nous constatons que la moitié des enfants exposés à moins de 100 mg de Méthadone® pendant leur vie fœtale (4 enfants sur 8) obtiennent un QD de moins de 85. Parmi les six enfants qui étaient confrontés à plus de Méthadone® en intra-utérin, deux sont également jugés comme ayant un QD défavorable. Mentionnons enfin que les deux seuls enfants avec un QD normal (au-delà de 100) ont été soumis in utéro à moins de 100 mg/j de Méthadone® (valeur p selon Pearson chi2 = 0.211).

Au vu des valeurs p non significatives en raison du petit nombre de patients, nous ne pouvons pas conclure à une association entre les différents groupes de dosage gestationnel de la Méthadone® et le QD de l'enfant de 18 à 19 mois sur l'échelle de Griffiths.

En ce qui concerne l'allaitement maternel, celui-ci semble à nouveau ne pas avoir d'influence sur le développement de l'enfant né d'une mère toxicodépendante (valeur p selon Pearson chi2 = 0.627) :

	QD normal	QD moyen	QD mauvais
Allaitement maternel (4 E)	1 E = 25 %	1 E = 25 %	2 E = 50 %
Allaitement artificiel (10 E)	1 E = 10 %	5 E = 50 %	4 E = 60 %

Quant aux benzodiazépines, elles ne semblent pas non plus influencer sur le développement psychomoteur de l'enfant d'un an et demi (valeur p selon Pearson chi2 = 0.211) :

	QD normal	QD moyen	QD mauvais
BZD (11 E)	1 E = 9.1 %	6 E = 54.6 %	4 E = 36.7 %
Pas de BZD (3 E)	1 E = 33.3 %	0	2 E = 66.7 %

Il est intéressant de relever que le lieu de vie de l'enfant ne paraît plus non plus jouer un rôle statistiquement significatif sur le développement psychomoteur à l'âge d'un an et demi (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.683$) et il en est de même pour le contact maternel (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.663$) :

	QD normal	QD moyen	QD mauvais
Chez la mère (7 E)	2 E = 28.6 %	3 E = 42.9 %	2 E = 28.6 %
En famille d'accueil (3 E)	0	1 E avec cct mat = 33.3 %	2 E (dont 1 avec cct mat) = 66.7 %
Au foyer (2 E)	0	1 E sans cct mat = 50 %	1 E sans cct mat = 50 %

cct mat = Contact maternel régulier

VI. Discussion

Bien que le nombre de patientes éligibles pour notre étude soit faible et que de nombreux cas ont été perdus de vue, nous avons obtenu quelques résultats intéressants.

La prise additionnelle de substances illicites ne paraît pas être liée à la dose de Méthadone®. Cela paraît logique puisque ces dernières n'ont pas du tout les mêmes mécanismes pharmacologiques que cette dernière (voir les annexes pour une description des modes d'action de diverses substances illicites).

En ce qui concerne la consommation d'héroïne en dehors de la substitution, il est également intéressant de relever que celle-ci est majoritaire dans le groupe recevant une dose journalière de Méthadone® supérieure à 100 mg (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.277). Bien que non significatif, ce résultat pourrait être un indice de polymorphismes génétiques responsables d'un métabolisme rapide de la Méthadone®, encore accentué par l'état gravidique. Cela pourrait être aussi l'expression d'un problème de toxicomanie plus sérieux chez les grandes consommatrices de Méthadone®.

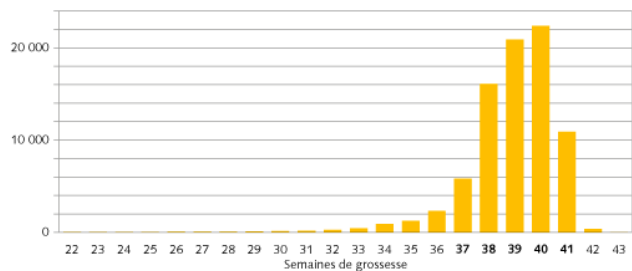
A propos de la consommation de BZD, celle-ci croît avec le dosage de la Méthadone® (valeur p selon Fisher's exact = 0.055). Cette tendance pourrait être expliquée par un métabolisme rapide de la patiente ce qui rend la substitution optimale difficile car le traitement atteindrait des doses toxiques. Les patientes se voient alors prescrire des BZD pour pallier à ce manque.

Concernant l'âge gestationnel des nouveau-nés de notre collectif, nous retrouvons une incidence accrue des naissances prématurées. En effet, en fonction de la dose quotidienne de Méthadone®, 27 à 47 % de nos femmes accouchent prématurément (alors que l'incidence des naissances avant terme est de 7 % au sein de la population générale suisse²). Dans notre étude, le risque de prématurité a tendance à être d'autant plus élevé que la dose journalière de Méthadone® est importante (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.139) ce qui est corrélé par le risque de menace d'accouchement prématuré (valeur p = 0.242). Toutefois nous n'avons pas pu déterminer une relation directe entre les complications obstétricales en grande partie responsables de la

prématurité (RPM, MAP) et le dosage de la méthadone (valeurs p respectives de 0.552 et de 0.475). Bien que ces résultats sur la prématurité ne sont pas statistiquement significatifs, ils font écho à une étude de Wouldes & Woodward²⁰ de l'année 2010 dans laquelle les auteures constatent une augmentation du risque d'accouchement prématuré avec un dosage élevé de Méthadone®. Nos résultats corroborent également avec un article apparu en 2005 dans *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavia* dans lequel Arlettaz⁸ décrit un risque quadruplé d'accouchement prématuré parmi les consommatrices de la Méthadone®.

Répartition des naissances selon l'âge gestationnel

Nombre de naissances vivantes en 2013



Source: OFS - Statistique du mouvement naturel de la population (BEVNAT)

© OFS, Neuchâtel 2014

Nouveau-nés	2010	2011	2012	2013
Naissances vivantes	80'290	80'808	82'164	82'731
Age gestationnel				
très grands prématurés (22-27 semaines)	0.4%	0.4%	0.3%	0.4%
grands prématurés (28-31 semaines)	0.6%	0.7%	0.6%	0.6%
prématurés (32-36 semaines)	6.1%	6.2%	6.4%	6.2%
naissances à terme (37-41 semaines)	92.3%	92.2%	92.1%	92.3%
naissances après terme (plus de 41 semaines)	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
Poids de naissance				
poids moyen à la naissance	3'292g	3'296g	3'294g	3'287g
Part des nouveau-nés de faible poids				
poids extrêmement faible (moins de 1'000g)	0.4%	0.4%	0.5%	0.5%
poids très faible (moins de 1'500g)	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
poids faible (moins de 2'000g)	2.3%	2.2%	2.3%	2.3%
Hypotrophie néonatale¹	9,6%	9,5%	9,3%	9,7%

¹...hypotrophie néonatale décrit le fait qu'un enfant présente à la naissance un poids inférieur au 10^e percentile du poids à la naissance d'une population de référence, du même sexe et au même âge gestationnel. (Valeurs de référence: Allemagne 1995-2000, Voigt M. and al., 2006)

(<http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/03/key/04.html>)

Au niveau de la croissance fœtale, 48 % des nouveau-nés de notre étude présentent un RCIU alors que ce taux est de moins de 10 % au sein de la population générale suisse (voir tableau ci-dessus). L'incidence de ce retard de croissance est encore de deux fois et demi plus importante parmi les enfants dont la mère bénéficie d'un traitement de substitution de moins de 100 mg/j de Méthadone® (valeur p selon 1-sided Fisher's exact = 0.073). Ce résultat, bien que toujours non significatif, pourrait être expliqué soit par un métabolisme fœtal lent (pas évaluable), soit par un éventuel état de manque maternel lors d'une substitution faiblement dosée qui favoriserait la prise annexe d'autres substances illicites. Ce dernier pourrait provenir d'une réticence à avouer un état de manque pour le bien de leur enfant ou d'un refus des soignants d'augmenter la dose quotidienne.

Cette tendance corrobore avec l'étude d'Arlettaz⁸ dans laquelle elle conclut également à une augmentation du risque de RCIU de neuf fois en présence d'un traitement substitutif par la Méthadone® par rapport à la population générale.

Inversement au RCIU, nous avons constaté une tendance accrue à l'hypoglycémie néonatale lorsque les doses maternelles de Méthadone® étaient élevées (plus de 50 mg/j) (valeur p selon Pearson chi² = 0.148). Ces résultats nous ont de prime abord surpris. On s'attendrait à ce qu'un nouveau-né avec un retard de croissance présente plus d'hypoglycémies néonatales puisqu'il possède moins de réserves énergétiques que celui qui est eutrophique. Toutefois après réflexion, nous avons néanmoins pu conclure à une tendance accrue d'hypoglycémies avec l'augmentation du dosage de Méthadone®. En effet, les bébés déclarés RCIU à la naissance bénéficient automatiquement d'une alimentation précoce et de contrôles glycémiques prescrits par les néonatalogues. Ces mesures prophylactiques n'existent pas automatiquement pour les nouveau-nés

eutrophiques. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que tous les fœtus exposés à une consommation multiple sont souvent déjà très stressés in utéro. À la naissance, ce stress s'accroît en raison de celui engendré par le sevrage ou la séparation avec la mère. De plus le foie de ces nouveau-nés est occupé par la métabolisation des opiacés reçus in utéro, il est donc moins disponible pour effectuer la néoglucogenèse postnatale. Aussi le sevrage vient aggraver les hypoglycémies. Tout ceci pourrait donc expliquer pourquoi il y a plus d'hypoglycémies avec un traitement de substitution plus fortement dosé, et cela peu importe le poids de l'enfant : même un nouveau-né eutrophique est à risque d'hypoglycémie !

Qu'en est-il du sevrage ? En principe son apparition est différée pour les enfants dont les mères bénéficient d'un traitement substitutif par Méthadone®. Notre étude retrouve ce délai puisque quelle que soit la dose, il survient en moyenne entre 41 et 42 heures après la naissance (valeur $p = 0.527$). Ce laps de temps peut s'expliquer par la longue demi-vie de la Méthadone®, qui peut se situer entre 15 et 55 heures (elle est d'autant plus importante que son utilisation est chronique)⁶. En comparaison, un enfant soumis à une consommation active d'héroïne seule présente un sevrage dans les six premières heures de vie. Nous avons également pu constater une augmentation considérable de sa survenue avec un dosage de la Méthadone® au-delà de 50 mg/j (en dessous de cette dose six enfants sur dix subissent un sevrage, alors que si la dose était plus importante, cette pathologie néonatale touche plus de neuf enfants sur dix ; valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.022$). Au sein de notre collectif, l'incidence du sevrage ainsi que la durée d'hospitalisation en Néonatalogie qui s'en suit croissent également d'une manière significative lorsque la future mère consomme des BZD (valeurs p respectives de 0.009 et de 0.0129) ou d'autres substances illicites en dehors de sa substitution (valeur $p = 0.065$). Nous avons donc constaté que la consommation annexe prolonge le sevrage et que les BZD prédisposent non seulement à la survenue du sevrage néonatal aux opiacés, mais aussi à la prolongation de ce dernier. Toutes ces constatations sur le sevrage corroborent avec celles d'autres études. Welle-Strand¹⁹, dans une étude publiée en 2013, retrouve un traitement prolongé du sevrage pour les nouveau-nés dont la mère a eu recours à ces autres substances illicites. Seligmann en 2008¹² a de son côté corrélié le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés avec la prise concomitante de benzodiazépines et à l'âge gestationnel à la naissance. Il explique ceci par l'exposition prolongée in utéro de l'enfant aux opiacés et par le transport transplacentaire accru de l'opiacé en fin de grossesse. A ceci s'ajoute le fait que le nouveau-né à terme possède un système hépatique de bio-élimination qui est plus mature, par opposition au prématuré : la lente élimination des substances l'expose à un sevrage plus modéré.

Quant à l'influence du dosage de la Méthadone® sur l'incidence du sevrage, nos conclusions correspondent à celles de Dryden et Lim qui ont aussi décrit une augmentation statistiquement significative de l'incidence du sevrage proportionnelle au dosage du traitement de substitution (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.022$). Dans son étude de 2009 publiée dans le *BJOG*, Dryden⁹ conseille même de maintenir le dosage minimal de Méthadone® pendant toute la grossesse. Quant à Lim¹⁰, elle démontre qu'un dosage élevé de Méthadone® implique une augmentation du taux de sevrage et de sa durée, tout comme ses collègues Wouldes & Woodward²⁰ dans leur étude citée plus haut. Par contre, leurs conclusions ainsi que la nôtre s'opposent à d'autres études. Cleary en 2010 ne retrouve pas de lien entre la sévérité du syndrome de sevrage néonatal et la dose maternelle de Méthadone®¹¹. Jones²¹ plus récemment n'a pas observé de différence en termes d'outcome néonatal (c'est-à-dire Apgar, paramètres de croissance,

sevrage, durée d'hospitalisation) entre les différents groupes de dosage de Méthadone®. Il est intéressant à mentionner que dans cette étude le biais dû à la consommation d'autres substances a pu être fortement réduit moyennant des contrôles toxicologiques urinaires trois fois par semaine (si négatives, les femmes recevaient une récompense financière).

En ce qui concerne l'allaitement maternel, notre étude lui trouve un faible rôle protecteur du sevrage (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.131$), mais ceci ne constitue pas un argument suffisant pour influencer l'allaitement d'une façon ou d'une autre. Nos résultats vont dans le même sens que ceux de Lim¹⁰ : elle a constaté sur un échantillon de soixante-six nouveau-nés que les 26 % des ceux nourris au sein traversent un sevrage plus court de 7.76 jours en moyenne (valeur p = 0.062).

La présence de quelques malformations n'est pas relevante. Les trois enfants dysmorphiques de notre étude sont nés de mères ayant présenté une consommation régulière d'alcool pendant la grossesse.

La microcéphalie définie par une circonférence céphalique inférieure au P10 est par contre plus fréquemment rencontrée dans le sous-groupe de moins de 50 mg/j de Méthadone® (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.005$) entre six et neuf mois de vie. Ceci se retrouve dans l'étude de Soeptami¹⁶ qui décrit des enfants à croissance générale plus lente au cours de leurs premiers mois de vie lorsqu'ils sont soumis à la Méthadone® comparé à ceux de la population générale (longueur corporelle, poids, périmètre crânien) ; l'auteur finit toutefois par préciser qu'ils ont néanmoins tendance à rattraper cet écart avec le temps.

Le développement psychomoteur des enfants évalués entre six et neuf mois de vie n'est pas influencé par la prise maternelle de BZD puisque, sur l'échelle de Griffiths, le QD moyen est identique à celui des enfants non exposés à ce psychotrope (valeur p = 0.476). L'allaitement n'a pas d'influence non plus (valeur p = 0.416). Par contre, le développement psychomoteur est en général plus souvent favorable lorsque l'enfant vit chez sa mère biologique (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.050$). En effet, notre analyse statistique révèle de manière hautement significative l'importance d'un contact maternel régulier (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.008$).

En fonction du dosage de la Méthadone® le développement de l'enfant est plus favorable s'il est exposé à plus de 100 mg de Méthadone® par jour pendant la vie fœtale (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.039$). À notre connaissance ce résultat est nouveau dans la littérature. Plusieurs études se sont efforcées d'étudier ce paramètre, toutefois sans évaluer le développement en fonction des doses maternelles de Méthadone®. Ceci va à l'encontre de ce que nous apprennent Soeptami¹⁶ et De Cubas¹⁷ pour qui le Score Neurologique d'Optimalité et le développement cognitif sont moins favorables que chez les enfants de la population générale. Ceci pourrait être expliqué par la sévérité de la maladie maternelle motivant soit un placement momentané de l'enfant soit le retrait de garde parentale. Ainsi vivant dans des milieux moins vulnérables, leur développement rejoindrait celui de la population générale.

Cet effet du dosage de la Méthadone® et du lieu de vie de l'enfant (valeur p selon Pearson $\chi^2 = 0.683$) sur son développement s'estompe entre 18 à 19 mois (valeur p de 0.568 pour l'analyse trimodale et de 0.211 pour l'analyse bimodale).

Biais, limitations de l'étude :

La principale limitation de cette étude réside dans le faible collectif de patientes. Ce dernier est encore réduit par le nombre d'enfants perdus de vue et le mode rétroactif de l'étude ce qui rend les analyses statistiques difficiles à interpréter, ne permettant souvent que des trends mais pas de valeurs significatives.

Un autre biais d'importance majeure provient des consommations annexes avouées ne ou peut être pas qui peuvent influencer nos valeurs. Ceci est le témoin de toute la complexité de la prise en charge de la future mère toxicodépendante et illustre bien la difficulté d'effectuer des études médicales entièrement fiables dans ce domaine.

Enfin, l'absence de suivi à l'Unité du Développement des enfants n'ayant pas fait de sevrage contribue à la perte de précieuses informations.

Tableau récapitulatif des résultats significatifs :

<i>Type de médication :</i>	<i>Bénéfices</i>	<i>Risques</i>
Méthadone® < 10 mg	Durée d'hospitalisation plus brève (44 jours)	
Méthadone® < 50 mg	- Moins de sevrage (59%) - Probablement moins d'hypoglycémie néonatale	7 fois plus de périmètres crâniens < P10 (70%)
Méthadone® > 50 mg	7 fois moins de périmètres crâniens < P10 (10%)	- Survenue augmentée du sevrage (> 90%) - Probablement plus d'hypoglycémie néonatale
Méthadone® < 100 mg		- Survenue augmentée du sevrage (> 90 %) - Presque 2.5 fois plus de RCIU (42 %) - Développement psychomoteur moins favorable entre 6-9 mois de vie
Méthadone® > 100 mg	- Presque 2.5 fois moins de RCIU (18 %) - Développement psychomoteur plus favorable entre 6-9 mois de vie	- Durée d'hospitalisation plus longue (72 jours) - Probablement plus d'hypoglycémie néonatale
Méthadone® + BZD		- Plus de sevrage (93%) - Durée d'hospitalisation plus longue (52 jours)
Méthadone® seule	- Moins de sevrage (54 % sans BZD) - Durée d'hospitalisation plus brève (33 jours sans BZD, 29 jours sans consommation annexe)	
Méthadone® + autre		Durée d'hospitalisation presque 2 fois plus longue (55 jours)

VII. Conclusion

En conclusion cette étude nous enseigne que le mieux pour le futur enfant d'une femme toxicodépendante n'est pas forcément ce qui paraît le plus logique. Même si une mère reçoit de généreuses doses de Méthadone®, il vaut mieux ne pas hésiter à augmenter les doses afin de limiter les consommations annexes, notamment les BZD qui précipitent et prolongent le sevrage néonatal.

De plus, pour soutenir la fonction hépatique occupée par la métabolisation de la Méthadone®, tous les enfants nés de mères toxicodépendantes devraient bénéficier d'une alimentation précoce et de contrôles glycémiques dans le but de limiter les hypoglycémies néonatales.

Enfin, pour améliorer la prise en charge de ces patientes, des études prospectives éventuellement multicentriques sont nécessaires. Elles devraient entre autre évaluer le dosage plasmatique de la Méthadone® et s'accompagner d'analyses toxicologiques urinaires pour mieux apprécier la co-dépendance et adapter le traitement de la future mère.

Il serait également intéressant de connaître le devenir pédiatrique à court, moyen et long terme de ces enfants.

VIII. Remerciements

J'aimerais d'abord remercier ma co-tutrice, la Doctoresse Katyuska Francini qui m'a guidée tout au long de ce travail. Puis le Professeur Patrick Hohlfeld qui a accepté de superviser le tutorat. Je vais également adresser mes plus vifs remerciements au Docteur David Baud qui a effectué toute l'analyse statistique pour ce travail de Master. J'aimerais aussi exprimer toute ma gratitude à l'expert de cette étude, le Docteur Jean-Jacques Cheseaux, médecin-chef en Pédiatrie à Sion, ainsi qu'à la Doctoresse Sarah Depallens, pédiatre spécialisée du CAN Team et de l'UMSA du CHUV, pour la relecture de ce travail. Je ne manquerai pas non plus d'exprimer ma reconnaissance à la Doctoresse Myriam Bickle-Graz de l'Unité de Développement du CHUV qui m'a mis à disposition les dossiers de ses patients et qui a accepté de me recevoir dans le but de m'éclairer sur l'interprétation des échelles du développement psychomoteur ainsi que de relire cette étude. Je n'oublierai pas non plus l'informaticien du Département de Gynécologie-Obstétrique et de Génétique, Monsieur Christian Sinobas, qui m'a aidé pour l'extraction de ma base de données et la secrétaire de l'Unité de Développement du CHUV, Karine Peretten, qui n'a pas hésité à fouiller les vastes archives de son unité pour pouvoir me donner les dossiers des enfants participants à l'étude.

Un grand merci à vous tous !

IX. Bibliographie

- ¹ Seligmann N, Salva N, Hayes EJ, Dysart KC, Pequignot EC, Baxter JK. Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):396.e1-7.
- ² Office Fédéral de la Statistique. Procréation, santé des nouveau-nés – Données, indicateurs. Disponible : <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/03/key/04.html>
- ³ Deman AC. Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés. Le Flyer. Juin/juillet 2003. Hors série n°1. Disponible : <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/299-le-syndrome-de-sevrage-chez-le-nouveau-ne-de-mere-dependante-aux-opiaces.html>.
- ⁴ Howard D. Child development and developmental problems Chapter 2. Septembre 2007. Disponible : <https://www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9780443101908/9780443101908.pdf>.
- ⁴ T. Lissauer. Normal child development, hearing and vision Chapter 3. Illustrated Textbook of Pediatrics, Fourth Edition.
- ⁵ Hohlfeld P. Cours « Dépendances » destiné aux étudiants du M1.2 de la Faculté de Médecine de Lausanne (hiver 2012)
- ⁶ Wikipedia. Méthadone. Disponible : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Méthadone>
- ⁷ Le Réseau canadien pour la santé des femmes. Grossesse et antidépresseurs ISRS : risques et considérations. Disponible : <http://www.cwhn.ca/fr/node/42354>.
- ⁸ Arlettaz R, Kashiwagi M, Das-Kundu S, Fauchère JC, Lang A, Bucher HU. Methadone maintenance program in pregnancy in a Swiss perinatal center (II) : neonatal outcome and social resources. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Feb;84(2):145-50.
- ⁹ Dryden C, Young D, Hepburn M, Mactier H. Maternal methadone use in pregnancy : factors associated with the development of neonatal abstinence syndrome and implications for healthcare resources. *BJOG.* 2009 Apr;116(5):665-71.
- ¹⁰ Lim S, Prasad MR, Samuels P, Gardner DK, Cordero L. High dose methadone in pregnant women and its effect on duration of neonatal abstinence syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):70.e1-5.
- ¹¹ Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, Gallagher PJ, Fahey T, Clarke M, et al. Methadone dose and neonatal abstinence syndrome – systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2010 Dec;105(12):2071-84.
- ¹² Seligmann N, Salva N, Hayes EJ, Dysart KC, Pequignot EC, Baxter JK. Predicting length

of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):396.e1-7.

¹³ Pascal L, Rambourg Schepens MO, Lasalle JL. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Juillet 2004, Disponible : http://www.invs.sante.fr/publications/2004/malformations_genitales_211004/rapport_malformations_congenitales.pdf.

¹⁴ Sekarski N, Vial Y, Di Bernardo S., Mivelaz Y, Hurni M, Von Segesser L, et al. Pédiatrie Avantages du diagnostic prénatal dans les cardiopathies congénitales. *Revue Médicale Suisse.* N° 3002. Disponible : <http://titan.medhyg.ch/mh/formation/print.php3?sid=30035>.

¹⁵ Fasnacht S. La cardiologie du fœtus est davantage que l'échocardiographie fœtale. *Paediatrica.* 2004. Vol.15. No. 4. Disponible : <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol15/n4/pdf/32-34.pdf>.

¹⁶ Soepatmi S. Developmental outcomes of children of mothers dependant on heroin or heroin/methadone during pregnancy. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Nov;404:36-9.

¹⁷ De Cubas MM, Field T. Children of methadone-dependant women : developmental outcomes. *Am J Orthopsychiatry.* 1993 Apr;63(2):266-76.

¹⁸ Ashraf H. Neonatal Abstinence Syndrome Clinical Presentation. *Medscape.* Août 2014. Disponible : http://img.medscape.com/pi/emed/ckb/pediatrics_cardiac/1331339-1331345-978763-1704221tn.jpg

¹⁹ Welle-Strand G, Skurtveit S, Jones HE, Waal H, Bakstad B, Bjarkø L, et al. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine : A National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Jan 1;127(1-3):200-6.

²⁰ Wouldes TA, Woodward LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicol Teratol.* 2010 May-Jun;32(3):406-13.

²¹ Jones HE, Jansson LM, O'Grady KE, Kaltenbach K. « The relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal outcome : Methodological and design considerations ». *Neurotoxicol Teratol.* 2013 Sep-Oct;39:110-5.

²² Université de Genève, Faculté de Médecine. *Pharmacologie.* Edition 2009. ISBN 978-2-88049-281-6.

²³ Chevalley AF. Neurobiologie des effets de la cocaïne. *Dépendances.* [environ 4 pages]. Disponible : http://www.suchtschweiz.ch/fileadmin/user_upload/DocUpload/dep_18_chevalley.pdf

²⁴ Besson J. Addictions – Prise en charge de la toxicodépendance. *Cours du M2.6* destiné aux étudiants en Médecine de Lausanne. 13 et 17 mars 2014.

²⁵ Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes. [environ 12 pages]. Disponible : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=19>

Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *N Engl J Med* 2010. 363:2320-2331. Disponible : <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1005359>.

van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroine and methadone. *Acta Paediatr Suppl.* 1994 Nov;404:40-6.

Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD, Gallagher PJ, Fahey T, White MJ, et al. Methadone and perinatal outcomes : a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Feb;204(2):139.e1-9.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Substance Abuse Reporting and Pregnancy : The Role of the Obstetrician-Gynecologist. Committee Opinion ACOG®. Janvier 2011. N° 473. Disponible : <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Health-Care-for-Underserved-Women/Substance-Abuse-Reporting-and-Pregnancy-The-Role-of-the-Obstetrician-Gynecologist>

Van Huis M, van Kempen AA, Peelen M, Timmers M, Boer K, Smit BJ, et al. Brain ultrasonography findings in neonates with exposure to cocaine during pregnancy. *Pediatr Radiol.* 2009 Mar;39(3):232-8.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Opioid Abuse, Dependence, and Addiction in Pregnancy. ACOG®. Mai 2012. N° 524. Disponible : <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Health-Care-for-Underserved-Women/Opioid-Abuse-Dependence-and-Addiction-in-Pregnancy>

Pouclet O. Méthadone® et grossesse : revue récente de la littérature. *Le Flyer. Hors-série n°1.* Juin 2003. Disponible : <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/215-methadone-et-grossesse-revue-recente-de-la-litterature.html>.

Heard I. Grossesse et Méthadone® : un point sur la littérature. *Swaps n° 2.* Disponible : http://www.pistes.fr/swaps/2_25.htm.

²⁶ **Source de l'image sur la page 1** : <http://www.asud.org/2014/02/10/evaluation-de-la-campagne-de-sensibilisation-des-usagers-recevant-un-traitement-par-la-methadone-sirop-ou-gelule-dans-le-cadre-du-plan-de-gestion-des-risques-risque-dintoxication-pediatriq/>

X. Annexes

1. La pharmacologie des substances illicites
2. Le document d'analyse statistique (effectuée via STATA)