

10

Conséquences d'une exposition précoce : approche clinico-épidémiologique

L'exposition précoce aux médicaments psychotropes concerne le fœtus, l'enfant et l'adolescent. Dans les différentes études disponibles, il est difficile de distinguer usage et mésusage de médicaments psychotropes. Cette analyse a par conséquent pour objectifs d'évaluer la prévalence et l'impact d'une exposition précoce, quel que soit le mode d'usage, en se focalisant sur les principaux médicaments psychotropes à risque de mésusage : benzodiazépines, carbamates, barbituriques, opiacés et psychostimulants.

Il est utile de préciser que, même si une exposition précoce n'entre pas toujours dans le cadre des indications officielles des médicaments concernés ou se révèle insuffisamment évaluée, elle est souvent indispensable au soulagement des souffrances et des dysfonctionnements. Les pathologies traitées chez la femme enceinte ou chez l'enfant ont elles-mêmes des conséquences importantes sur le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'enfant. L'impact attendu et souvent obtenu est avant tout positif.

Exposition *in utero* aux médicaments psychotropes à risque de mésusage, d'abus et de dépendance

La prévalence de l'exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse est peu évaluée en France, malgré la fréquence de la psychopathologie dans cette période de la vie, d'une part, et la consommation élevée de médicaments psychotropes en France, d'autre part. Ainsi, on retrouve un épisode dépressif caractérisé chez 12 % des femmes enceintes (Le Strat et coll., 2011), un trouble panique chez 2,5 % d'entre elles (Guler et coll., 2008), la survenue ou une aggravation de troubles obsessionnels compulsifs (Forray et coll., 2010). Les médicaments psychotropes seraient relativement fréquemment prescrits pendant la grossesse, en particulier les benzodiazépines afin de gérer l'anxiété, l'épilepsie, la pré-éclampsie ou l'éclampsie (Marinucci et coll., 2011).

Prévalence de l'exposition chez le fœtus

Études menées en France

Deux études épidémiologiques étendues ont porté sur l'exposition aux médicaments *in utero*. Elles ont été menées en Haute-Garonne, à partir des données de la Caisse primaire d'assurance maladie (médicaments remboursés) (tableau 10.I).

Le projet Efemeris¹³⁰ (Évaluation chez la Femme Enceinte des MÉdicaments et de leurs RISques) a pour objectif de créer une base de données française sur les médicaments délivrés pendant la grossesse et le devenir de ces grossesses. Il a inclus 40 355 couples mère-enfant et relie des données de la Caisse primaire d'assurance maladie (médicaments remboursés), de la Protection maternelle et infantile (certificats médicaux obligatoires de l'enfant à huit jours, neuf mois et deux ans) et du Centre de diagnostic anténatal (interruptions médicales de grossesse ou IMG). Une première analyse a concerné 10 174 couples mère-enfant, ce qui représentait 86 % des naissances en Haute-Garonne entre juillet 2004 et juin 2005 (Lacroix et coll., 2009). Des anomalies étaient identifiées dans 2,2 % des cas : 15 décès dans les 15 premiers jours de vie, 200 malformations et 30 IMG. La plupart des femmes incluses (93 %) avaient reçu un traitement pendant la grossesse, en excluant les suppléments en fer et en vitamines. Un traitement psychotrope avait été délivré à 6 % d'entre elles : antipsychotique (1 %), antidépresseur (2 %), benzodiazépine (3 %) et autres anxiolytiques (1 %). Les auteurs soulignent que les benzodiazépines les plus fréquemment prescrites sont des molécules à demi-vie longue (bromazépam, diazépam et prazépam), ce qui accroît le risque d'hypotonie néonatale (Swortfiguer et coll., 2005). Il est à noter que l'étude de Lacroix et coll. (2009) ne dispose pas des données des hospitalisations, des médicaments non remboursés, ni d'informations sur les fausses-couches spontanées.

La même équipe avait mené une étude chez 1 000 femmes ayant accouché en mai, juin, novembre et décembre 1996 (Lacroix et coll., 2000). Elle a montré que 99 % d'entre elles avaient pris au moins un médicament au cours de leur grossesse, et 25 % un médicament de la classe système nerveux (classification ATC¹³¹). Ces femmes avaient pris en moyenne 13,6 médicaments différents durant la grossesse (ET=5,8). L'exposition précoce aux médicaments a également été abordée dans cette étude en fonction du risque présenté par les médicaments pour le fœtus, en se fondant sur la classification du risque tératogène élaborée par la *Food and Drug Administration* américaine (*FDA Pregnancy Risk Category*). S'agissant des médicaments jugés à risque, classés

130. <http://www.efemeris.fr>

131. Classification ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique

D¹³², sept femmes ont pris un barbiturique (phénobarbital), 51 des benzodiazépines et trois de la buprénorphine haut dosage, soit au total six femmes enceintes sur cent.

Tableau 10.1 : Prévalence de l'exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse

Pays	Date	Population	n	Exposition aux médicaments psychotropes pendant la grossesse	Références
Haute-Garonne (France)	1996	Assurance maladie	1 000	0,7 % barbituriques 5 % benzodiazépines 0,3 % buprénorphine haut dosage	Lacroix et coll., 2000
Haute-Garonne (France)	2004-2005	Assurance maladie	10 174	6 % psychotropes : 1 % antipsychotiques 2 % antidépresseurs 3 % benzodiazépines 1 % autres anxiolytiques	Lacroix et coll., 2009
Bristol (Royaume-Uni)	1991-1992	Cohorte	11 545	≥0,8 % psycholeptiques ≥0,3 % psychoanaleptiques	Headley et coll., 2004
États-Unis d'Amérique	Depuis 1996	Centres de consultation prénatale	2 793	10,7 % de psychotropes 3,4 % de benzodiazépine	Calderon-Margalit et coll., 2009
Finlande	1999	Assurance maladie	43 470	1,4 % antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques	Malm et coll., 2003
Allemagne	2000-2001	Assurance maladie	41 293	0,1 % benzodiazépines, 0,03 % barbituriques et 0,09 % opioïdes au 3 ^e trimestre	Egen-Lappe et Hasford, 2004
Emilia-Romagna (Italie)	2004	Bases de données régionales	33 343	2,1 % pour la classe ATC système nerveux	Gagne et coll., 2008
Norvège	Depuis 2004	<i>Norwegian Prescription database</i>	106 329	1 ^{er} / 2 ^e / 3 ^e trimestres Sédatifs : 1 % / 0,5 % / 0,6 % Opioides : 1,3 % / 0,9 % / 1 %	Engeland et coll., 2008
Tenerife (Canaries)	2006	Maternités publiques	1 374	2,5 % (en début de grossesse) puis 1,9 %	De Las Cuevas et coll., 2007

132. Classification du risque tératogène établie par la *Food and Drug Administration* américaine (*FDA Pregnancy Risk Category*). A : Des études comparatives chez la femme ne montrent aucun risque fœtal au 1^{er} trimestre. B : Des études comparatives chez l'animal ne montrent aucun risque fœtal. C : Des études chez l'animal montrent des risques fœtaux mais il n'existe pas d'étude chez la femme. D : Il existe des arguments pour un risque fœtal mais les bénéfices peuvent être acceptables malgré les risques. X : Des études chez l'animal ou la femme montrent des anomalies fœtales et le risque est clairement supérieur aux bénéfices attendus.

Autres études menées sur le territoire européen

Plusieurs pays européens ont mené des études sur l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes chez un nombre élevé de femmes enceintes (tableau 10.1). Les premières études décrites ci-dessous ont été menées sur de larges échantillons sélectionnés sur des bases de données administratives ou médicales. On retrouve également une étude de cohorte (Headley et coll., 2004), une petite étude transversale ayant effectué des analyses toxicologiques (Sanaullah et coll., 2006) et une étude rétrospective (De Las Cuevas et coll., 2007).

L'étude qui a porté sur le plus grand nombre de sujets a été menée en Norvège. Elle a inclus 106 329 grossesses à partir de la base de données des délivrances de médicaments qui couvre l'ensemble de la population depuis 2004 (*Norwegian Prescription database*) et du registre des naissances (*Medical Birth Registry of Norway*) (Engeland et coll., 2008). Les auteurs se sont intéressés à la consommation médicamenteuse des femmes dans les trois mois précédant la grossesse, considérant que la grossesse peut rester longtemps méconnue, puis au cours de la grossesse. Cette étude montre que la fréquence de l'usage des médicaments psychotropes diminue au cours de la grossesse : elle est passée de 7,3 % des femmes avant la grossesse à 2,8 % au troisième trimestre. Le constat est le même pour les sédatifs et les médicaments opioïdes. Pour les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques, 1,8 % des femmes les utilisaient avant la conception, puis les fréquences étaient respectivement de 1 %, 0,5 % et 0,6 % pour les premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse. Pour les médicaments opioïdes, la fréquence est passée de 2,5 % des femmes avant la conception à 1,3 %, 0,9 % et 1 %, respectivement pour les premier, deuxième et troisième trimestres de grossesse.

En Finlande, une étude a utilisé les bases de données de l'assurance sociale (KELA) (Malm et coll., 2003). Elle a inclus, à partir du registre des allocations maternité, 43 470 femmes recevant des allocations en 1999. Elle a comparé les médicaments prescrits et remboursés, avant et pendant la grossesse et durant l'allaitement, chez ces femmes et chez des femmes non enceintes appariées sur l'âge et la zone de résidence. Moins de la moitié des femmes enceintes (43,2 %) prenaient au moins un médicament contre 55,2 % des femmes non enceintes (OR=0,7 ; IC 95 % [0,6-0,7]). Elles étaient également moins exposées aux médicaments antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques (1,4 % *versus* 4,1 % ; OR=0,3 ; IC 95 % [0,3-0,4]), aux antidépresseurs (1 % *versus* 4,6 % ; OR=0,2 ; IC 95 % [0,2-0,2]) et antihistaminiques (1,3 % *versus* 6,3 % ; OR=0,2 ; IC 95 % [0,2-0,2]). Il existait une forte diminution de l'exposition à ces médicaments au cours du premier trimestre de grossesse (OR=0,8 ; IC 95 % [0,7-0,9] pour les antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques).

Une étude menée aux Pays-Bas, à partir de la base de données de l'assurance maladie, s'est intéressée à la prévalence et au mode d'usage des antidépresseurs avant, pendant et après la grossesse (Ververs et coll., 2006). Elle a inclus

29 005 bébés nés vivant entre janvier 2000 et juillet 2003 et 26 719 femmes âgées de 15 à 50 ans et vivant à la même adresse. L'exposition aux antidépresseurs était de 2,9 % avant la grossesse, 2 % au premier trimestre, et 1,8 % aux deuxième et troisième trimestres. Parmi les femmes qui prenaient un antidépresseur avant la grossesse, un tiers consommait des benzodiazépines avant la grossesse et 3,4 % en prenaient au troisième trimestre. Chez les femmes qui ont interrompu leur traitement antidépresseur pendant la grossesse (n=495), l'usage de benzodiazépines était de 17 % au premier trimestre, 3,2 % au deuxième trimestre et 2,8 % au troisième trimestre. Une autre étude hollandaise a évalué la délivrance de médicaments pendant la grossesse à partir d'*InterAction database*, la base de données des pharmacies publiques (Bakker et coll., 2006). Elle détaille cependant peu les médicaments à risque d'abus, précisant seulement que l'usage d'anxiolytiques est stable.

En Allemagne, une étude a inclus 41 293 femmes à partir des bases de données de l'assurance maladie et inventorié les médicaments remboursés 450 jours avant et 180 jours après les accouchements survenus entre juin 2000 et mai 2001 (Egen-Lappe et Hasford, 2004). La plupart des femmes ont reçu un traitement pendant la grossesse (96,4 %), même en excluant le fer et les vitamines (85,2 %). Il existait peu de variations sur la période d'observation concernant les psycholeptiques (classe ATC N05), avec un taux d'exposition très faible soit 43 femmes exposées aux benzodiazépines au troisième trimestre, 33 aux antidépresseurs, 25 aux antipsychotiques, 12 aux barbituriques et 38 aux médicaments opioïdes.

En Italie, la prévalence de l'usage de médicaments chez les femmes enceintes, suivies en ambulatoire, a été étudiée dans la région Emilia-Romagna à partir de bases de données régionales (Gagne et coll., 2008). Le registre hospitalier a permis d'identifier 33 343 accouchements en 2004 et les remboursements de médicaments dans les 271 jours précédents ont été analysés. Il est retrouvé 70 % d'exposition à un médicament remboursé, 48 % en excluant minéraux et vitamines. Les médicaments de la classe ATC correspondant au système nerveux central sont prescrits à 2,1 % des femmes. Cette classe ne comporte pas uniquement les psychotropes mais également les antalgiques. Le psychotrope le plus prescrit est la paroxétine (n=199 ; 0,3 %), un antidépresseur.

Au Royaume-Uni, une étude a été conduite sur la base de données GPRD (*General Practice Research Database*) constituée par des médecins généralistes, afin de décrire la fréquence, le type et l'impact des médicaments prescrits avant la grossesse (dans les 90 jours précédant) et au premier trimestre des grossesses chez 81 975 femmes, entre 1991 et 1999 (Hardy et coll., 2006). Cette étude a abordé l'exposition précoce aux médicaments psychotropes en fonction du risque représenté par les médicaments pour le fœtus. Elle a utilisé deux classifications du risque tératogène, celle de la *Food and Drug Administration* (FDA) et la *Classification British National Formulary* (BNF). La majorité des femmes (65 %) avait reçu au moins une prescription sur les deux périodes. Des médicaments sédatifs ou hypnotiques avaient été prescrits à 0,6 % des

femmes dans les trois mois précédant leur grossesse et à 0,3 % des femmes au cours du premier trimestre.

Une deuxième étude conduite au Royaume-Uni (ALSPAC, *Avon Longitudinal Study of Parents And Children*) est une cohorte prospective qui a inclus 14 119 grossesses en 1991 et 1992 (Headley et coll., 2004). Quatre auto-questionnaires ont été envoyés pendant la grossesse. Les informations complètes étaient disponibles pour 11 545 grossesses. Elles ont permis d'identifier une fréquence de 92,4 % de prise médicamenteuse avec 83 % de médicaments conventionnels : 5 249 femmes à 18 semaines de grossesse, 3 914 à 32 semaines et 196 tout au long de la grossesse. Des psycholéptiques et des psychoanaleptiques étaient pris respectivement par 70 et 29 femmes à 18 semaines, 90 et 14 femmes à 32 semaines, 21 et 29 femmes tout au long de la grossesse.

Une troisième étude anglaise a utilisé une méthodologie différente et pratiqué des analyses toxicologiques urinaires chez 150 femmes consultant dans une consultation prénatale (Sanaullah et coll., 2006). Seize femmes (10,7 %) avaient utilisé des substances psychoactives ou de l'alcool ; toutes le niaient. Parmi les médicaments psychotropes potentiels, on retrouvait 3,3 % d'amphétamines, 1,3 % d'opiacés, 3,3 % de benzodiazépines ou apparentés.

Une étude menée aux Canaries entre mai et juillet 2006, dans les services publics d'obstétrique de Tenerife, a inclus 1 332 femmes et 1 374 bébés (80 % des naissances) (De Las Cuevas et coll., 2007). Les femmes étaient interrogées après la naissance sur leurs antécédents psychiatriques et leurs traitements. Trente trois femmes (2,5 %) prenaient un traitement psychotrope lorsqu'elles ont appris leur grossesse et huit ont interrompu ce traitement par la suite. Parmi ces 33 femmes, 25 (soit 1,8 % des femmes de l'échantillon global) prenaient une benzodiazépine, avec au premier rang l'alprazolam puis le clorazépam et le diazépam. Aucune complication obstétricale n'a été associée à ces traitements.

Études menées aux États-Unis

La cohorte Omega (Calderon-Margalit et coll., 2009) a suivi 2 793 femmes dans l'État de Washington. Il s'agit d'une étude prospective qui a inclus les femmes enceintes consultant dans deux centres de soins prénataux affiliés au *Swedish Medical Center* (Seattle, WA) ou au *Tacoma General Hospital* (Tacoma, WA) à partir de décembre 1996. Les femmes devaient être majeures, avoir consulté avant 20 semaines de grossesse, ainsi qu'avoir prévu de poursuivre cette grossesse à terme et d'accoucher dans un des deux hôpitaux participant à l'étude. L'usage de médicaments pendant la grossesse était documenté par un entretien médical prénatal dans les 20 premières semaines de grossesse, et par le dossier médical qui fournissait le devenir périnatal. Trois cents femmes (10,7 %) avaient utilisé un médicament psychotrope pendant la grossesse, dont 85 (3,04 %) une benzodiazépine. Les molécules les plus fréquemment identifiées étaient le lorazépam (n=73), l'alprazolam (n=7), le clonazépam (n=4) et le diazépam (n=2).

Les deux études suivantes ont abordé l'exposition précoce aux médicaments en fonction du risque représenté par les médicaments pour le fœtus. Ces études se sont fondées sur la classification du risque tératogène élaborée par la FDA.

Une étude transversale a été menée par le NCHS (*National Center For Health Statistics*) sur deux enquêtes, le NAMCS (*National Ambulatory Medical Care Survey*) et le NHAMCS (*National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*), incluant toutes les consultations ambulatoires de femmes enceintes chez les médecins participants en 1999 et 2000 (Lee et coll., 2006). Parmi les 4 362 femmes incluses, trois prenaient du lithium, une de l'alprazolam, une du lorazépam, trois du midazolam, deux du phénobarbital, une de la méthadone, ces médicaments étant classés D. Une femme recevait un médicament de catégorie X, le triazolam.

Une autre étude a évalué la prévalence de l'usage de médicaments pendant la grossesse sur le *CERT program*, base de données qui comprend huit programmes HMO (*Health Maintenance Organization*), entre 1996 et 2000 (Andrade et coll., 2004). Elle a inclus 152 351 accouchements. La plupart des femmes (82 %) avaient reçu au moins un médicament pendant la grossesse, 64 % en excluant les minéraux et les vitamines. Le psychotrope le plus fréquemment identifié était l'hydroxyzine, un anxiolytique de mécanisme antihistaminique (2,6 %). Parmi les médicaments classés D (3,4 % des grossesses), on retrouvait du secobarbital (0,3 %), du lorazépam (0,2 %), du clonazépam (0,2 %) et, parmi la catégorie X (1,1 %), du témazépam (0,04 %), du flurazépam (0,02 %) et du triazolam (0,008 %). Parmi les 114 165 femmes ayant mené leur grossesse à terme, 6 600 (5,8 %) avaient été exposées à des médicaments classés D ou X (Andrade et coll., 2006). Dans les psychotropes classés D, étaient identifiés le lorazépam (0,24 %), le clonazépam (0,2 %), l'alprazolam (0,18 %), le diazépam (0,12 %), la nortriptyline (0,12 %), l'acide valproïque (0,08 %), le lithium (0,06 %), l'imipramine (0,05 %), le phénobarbital (0,5 %), l'oxazépam (0,04 %) et la carbamazépine (0,14 %) et dans les médicaments classés X, le témazépam (0,06 %).

Enfin, une étude a effectué des analyses toxicologiques chez 416 femmes admises début 2005 pour accoucher (Azadi et Dildy, 2008). Près de 20 % d'entre elles présentaient un dosage positif : amphétamines (2,4 %), barbituriques (2,1 %), benzodiazépines (5,7 %) et opiacés (2,6 %).

Au total, selon les données de ces études, malgré une diminution de l'utilisation des benzodiazépines entre 1996 et 2004, il semblerait que l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes soit supérieure en France par rapport à d'autres pays, en particulier européens (tableau 10.I). Si l'utilisation des médicaments psychotropes pendant la grossesse est plus élevée aux États-Unis, elle est équivalente en ce qui concerne les benzodiazépines. Il est cependant possible que la cohorte de Calderon-Margalit et coll. (2009) (États-Unis) présente des biais de sélection liés au site de recrutement, avec une sur- ou sous-représentation des utilisatrices de psychotropes.

Conséquences cliniques d'une exposition chez le fœtus

Il est essentiel de mentionner que la dépression et les troubles anxieux au cours de la grossesse entraînent de nombreuses complications périnatales ou chez l'enfant, telles que des pré-éclampsies, des accouchements prématurés, des dysfonctionnements fœto-placentaires, des retards de croissance intra-utérins, des retards psychomoteurs. Les médicaments psychotropes sont parfois indispensables pendant la grossesse pour soulager la souffrance morale de la mère mais ils pourraient également se montrer favorables pour le déroulement de la grossesse.

Peu d'études de cohorte ont été menées sur les conséquences de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes. Ces conséquences peuvent être réparties dans trois catégories : les complications périnatales, la tératogénicité et les conséquences neuro-développementales.

Impact périnatal des médicaments psychotropes : syndromes de sevrage néonatal et d'imprégnation néonatale

Une conséquence immédiatement visible de l'exposition fœtale aux médicaments psychotropes est le syndrome de sevrage néonatal (Bandstra et coll., 2010). Il peut s'observer dans les deux ou trois jours qui suivent la naissance, et jusqu'à six mois après une exposition à la méthadone, à la buprénorphine, aux benzodiazépines ou aux barbituriques. Le syndrome de sevrage néonatal aux opiacés peut se manifester par une hypersalivation, une diarrhée, des difficultés de succion pouvant nécessiter un gavage, une fièvre, des bâillements, des éternuements, une polypnée, une pâleur cutanée, des sueurs, un encombrement nasal, une insomnie, une irritabilité, une tension interne, des cris incessants, des pleurs croissants, difficilement consolables, une hypertonie, une agitation, une hyperréflexie, des tremblements, des convulsions. Le sevrage néonatal aux benzodiazépines inclut agitation, hypertonie, hyperréflexie, trémulations, apnée, diarrhée et vomissements (Jain et Lacy, 2005). Par ailleurs, le sevrage néonatal peut entraîner chez la mère une culpabilité, une honte et des difficultés à comprendre les besoins de son enfant, compliquant la relation mère-enfant.

Le traitement du sevrage néonatal aux opiacés comprend des mesures environnementales (environnement calme, faiblement éclairé, évitement des stimuli nocifs, emmaillotement large), parfois associées à un traitement médicamenteux opiacé et/ou du phénobarbital (Osborn et coll., 2005). L'allaitement est recommandé avec une surveillance des taux plasmatiques des opiacés chez le bébé (Bandstra et coll., 2010). L'intérêt d'un traitement par clonidine, un agoniste des récepteurs adrénergiques de type α_2 , est à l'étude (Leikin et coll., 2009). La prise en charge du sevrage néonatal aux benzodiazépines est similaire, à l'exception du traitement médicamenteux opiacé.

Plusieurs études ont comparé l'impact néonatal des traitements de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine) prescrits pendant la grossesse. Une étude multisite, randomisée, en double insu, menée entre mai 2005

et octobre 2008 dans huit centres, aux États-Unis, au Canada et en Autriche (Jones et coll., 2010a) a comparé l'effet de ces deux médicaments chez 175 femmes enceintes, âgées de 18 à 41 ans, dépendantes aux opiacés et substituées. Le traitement a été interrompu pour 18 % des femmes sous méthadone et 33 % des femmes sous buprénorphine. Comparés aux enfants nés de femmes traitées par la méthadone, les enfants des femmes traitées par buprénorphine recevaient une dose moyenne de morphine à la naissance très inférieure (1,1 mg *versus* 10,4 mg), séjournèrent moins longtemps à l'hôpital (10 *versus* 17,5 jours) et étaient traités moins longtemps pour un syndrome d'interruption (4,1 *versus* 9,9 jours). Une revue de la littérature rassemble les observations ayant porté sur 309 enfants issus de 15 cohortes (Bandstra et coll., 2010). Un sevrage néonatal était observé chez 62 % des enfants exposés *in utero* à la buprénorphine et 60 à 80 % des enfants exposés à la méthadone. Une autre revue rapporte 78 % de sevrage néonatal (sévère pour 53 %) après une exposition à la méthadone et 40 % (sévère pour 15 %) après une exposition à la buprénorphine (Boyer et coll., 2010). Cependant, une méta-analyse *Cochrane* conclut que le nombre d'essais cliniques comparatifs randomisés est insuffisant pour montrer la supériorité de l'un ou l'autre traitement substitutif aux opiacés (Minozzi et coll., 2008).

Une étude rétrospective s'est intéressée aux facteurs favorisant la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal nécessitant un traitement médicamenteux chez 228 femmes enceintes traitées par méthadone (Liu et coll., 2010a). Les trois-quarts des enfants ont reçu un traitement pour sevrage (74 %). Le risque de sevrage augmentait de 17 % par palier de 5 mg/jour de méthadone. Il était diminué chez les bébés de bas âge gestationnel et les bébés nés par césarienne.

Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées à l'impact des benzodiazépines. Une étude a évalué l'impact d'un traitement par benzodiazépine pendant les 30 jours précédant la naissance chez 70 enfants (Swortfiguer et coll., 2005). Les trois-quarts des enfants (73 %) ont été hospitalisés pour une surveillance de leur fonction respiratoire. La durée moyenne d'hospitalisation était de neuf jours (étendue 2-30). Un enfant sur cinq a nécessité une oxygénothérapie ou une ventilation assistée. Parmi les manifestations imputables aux benzodiazépines, 42 % correspondaient à un syndrome d'imprégnation par les benzodiazépines, 20 % un syndrome de sevrage et 11 % les deux. Le syndrome d'imprégnation¹³³ (ou *floppy-infant syndrome*) était moins fréquent après une exposition *in utero* à l'oxazépam. Il est d'autant plus prolongé que la posologie était élevée et que la demi-vie du produit est longue. Le syndrome de sevrage tendait à être également moins fréquent avec l'oxazépam.

133. Le « syndrome d'imprégnation médicamenteuse », en particulier suite à l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse, peut associer hypotonie, troubles de la succion, sédation, dépression respiratoire.

Une étude conduite à partir du registre de naissances suédois entre 1995 et 2004 a comparé 1 979 enfants exposés *in utero* aux benzodiazépines en début de grossesse, 401 exposés en fin de grossesse et 873 879 enfants de la population générale nés au cours de la même période (Wikner et coll., 2007). Une exposition tardive aux benzodiazépines était associée d'une part à un risque de détresse néonatale (score d'Apgar inférieur à 7 ; OR=2,0 ; IC 95 % [1,1-3,7]), y compris en ne considérant que les enfants nés à terme (OR=2,2 ; IC 95 % [1,1-4,4]), et d'autre part à des problèmes respiratoires (OR=2,2 ; IC 95 % [1,6-3,0]).

Autres complications périnatales

Concernant les traitements de substitution aux opiacés, il paraît essentiel de rappeler que ces traitements, par rapport à l'héroïne, ont un impact positif sur le poids de naissance et permettent de diminuer le risque de prématurité (Bandstra et coll., 2010). Cependant, les traitements de substitution peuvent entraîner un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Dans une étude conduite chez 215 femmes enceintes, dépendantes aux opiacés et substituées par méthadone, 27 % des enfants présentaient un RCIU (Liu et coll., 2010b). Lorsque les femmes traitées par méthadone et non fumeuses étaient comparées à des femmes non dépendantes aux opiacés et non fumeuses, le traitement par méthadone était associé au RCIU avec un risque relatif de 3,5 (IC 95 % [1,7-7,1]). Le RCIU était indépendant de la posologie de méthadone et de la dose cumulée au cours de la grossesse. Au cours des grossesses sous méthadone, la nicotine n'avait pas d'impact sur le risque de RCIU. Le seul facteur associé était l'indice de masse corporelle maternel. Dans deux autres études plus limitées (n=93 et n=74, respectivement), le poids de naissance semblait associé à la posologie de méthadone, de même que l'usage de benzodiazépines (McCarthy et coll., 1999 ; Wouldes et Woodward, 2010). Dans cette dernière étude, la dose de méthadone était également associée au risque de prématurité et à la durée d'hospitalisation du nouveau-né.

Les benzodiazépines prescrites au premier trimestre de la grossesse sont suspectées d'augmenter le risque de fausse-couche, de malformation, de retard de croissance, de carcinogénèse et de mutagénèse (Marinucci et coll., 2011). Les données sont cependant contradictoires.

Chez 70 enfants nés après une exposition *in utero* aux benzodiazépines, 14,5 % présentaient un RCIU (Swortfiguer et coll., 2005). Dans l'étude suédoise de Wikner et coll. (2007), que l'exposition aux benzodiazépines soit précoce ou tardive, il était constaté un accroissement du risque de prématurité (respectivement, OR=1,5 ; IC 95 % [1,3-1,8] ; OR=2,6 ; IC 95 % [1,9-3,4]) et de faible poids de naissance (respectivement, OR=1,3 ; IC 95 % [1,1-1,6] ; OR=1,9 ; IC 95 % [1,3-2,8]).

Dans la cohorte américaine Omega qui a suivi 2 793 femmes, les complications périnatales étaient comparées entre les femmes utilisant des benzodiazépines et celles n'ayant utilisé aucun psychotrope (Calderon-Margalit et coll.,

2009). Le risque de naissance prématurée était plus élevé lors d'un usage de benzodiazépines (OR=6,79 ; IC 95 % [4,0-11,5]), plus particulièrement un usage de lorazépam (OR=7,94 ; IC 95 % [4,5-14,1]). Cette association existait si l'usage de benzodiazépine avait débuté avant la grossesse ou au premier trimestre (OR=5,15 ; IC 95 % [1,3-19,8]), au deuxième trimestre (OR=7,39 ; IC 95 % [2,4-23,2]) ou au troisième trimestre (OR=10,1 ; IC 95 % [4,8-21,1]). Elle persistait après exclusion des femmes ayant débuté un traitement par benzodiazépine dans les quatre dernières semaines de grossesse (OR=3,6 ; IC 95 % [1,7-7,5]). L'usage de benzodiazépine était associé à la fois au risque de déclenchement pré-terme (OR=5,4 ; IC 95 % [2,2-13,3]) et au risque d'accouchement pré-terme spontané (OR=7,3 ; IC 95 % [4,1-13,0]). De plus, l'usage de benzodiazépines augmentait le risque de petit poids de naissance (OR=7,43 ; IC 95 % [4,2-13,3]), de détresse respiratoire (OR=3,74 ; IC 95 % [1,9-7,5]), de réanimation néonatale (OR=4,33 ; IC 95 % [2,5-7,6]) et de score d'Apgar inférieur à sept, correspondant à une détresse néonatale (OR=3,87 ; IC 95 % [1,5-9,8]). Les limites de cette étude sont l'absence de renseignement sur la dose, la durée du traitement et, en particulier, il n'est pas précisé si le traitement est poursuivi au moment de l'accouchement.

Très peu de données sont disponibles sur l'impact de l'exposition *in utero* aux psychostimulants (Humphreys et coll., 2007). La dextroamphétamine entraînerait un risque de faible poids de naissance et de prématurité qui pourrait être lié à une vasoconstriction placentaire. Une étude menée chez 38 femmes enceintes qui abusaient de méthylphénidate par voie intraveineuse a rapporté 21 % de naissances prématurées, 31 % de retard de croissance, 28 % de sevrage néonatal (Debooy et coll., 1993). Cependant, la plupart de ces femmes abusaient également d'alcool, 10 d'autres substances illicites et toutes fumaient.

Malgré le manque et la divergence des données, il semble que les médicaments psychotropes puissent entraîner certaines complications néonatales comme le RCIU ou la prématurité. Ces études sont cependant soumises à de nombreux biais parmi lesquels le biais d'indication, c'est-à-dire que la cause de la prescription des médicaments psychotropes peut elle-même augmenter ces risques.

Effets tératogènes

Les traitements de substitution aux opiacés ne semblent pas être à l'origine de malformations congénitales (McGlone et coll., 2009 ; Bandstra et coll., 2010). Cependant, il existe des préoccupations concernant des effets ophtalmologiques des médicaments opioïdes et benzodiazépiniques. Des études de cas ou de séries de cas se sont intéressées à la survenue d'anomalies visuelles avant l'âge de six mois chez 24 enfants exposés *in utero* aux médicaments opiacés (dont 13 étaient également exposés au diazépam) et un uniquement au diazépam (Gupta et coll., 2011). Tous ces enfants présentaient un

nystagmus¹³⁴ horizontal et certains présentaient une baisse de l'acuité visuelle. Selon les auteurs, ces anomalies seraient liées à une atteinte neurologique plutôt qu'ophtalmique. Une seconde étude a également retrouvé chez 20 enfants exposés *in utero* à la méthadone et adressés en ophtalmologie pédiatrique des troubles visuels tels qu'une réduction de l'acuité visuelle (19 cas/20), un nystagmus (14 cas/20), un retard de maturité visuelle (10 cas/20), un strabisme (6 cas/20), des erreurs réfractives (6 cas/20), et des troubles visuels d'origine cérébrale (5 cas/20) (Hamilton et coll., 2010). Cinq de ces enfants présentaient également des anomalies neuro-développementales (retard du développement).

Dans une étude australienne, des enfants exposés *in utero* à la méthadone (n=133) présentaient des déficiences cognitives et psychomotrices, et un retard de croissance à 18 mois et trois ans qui persistait après la prise en compte de facteurs de confusion (Hunt et coll., 2008).

Une revue de la littérature sur l'exposition *in utero* aux psychostimulants (méthylphénidate, dextroamphétamine, anorexigènes) ne met pas en évidence de risques accrus de malformations aux doses thérapeutiques (Humphreys et coll., 2007).

Quant aux benzodiazépines, l'existence d'effets tératogènes est controversée. Elles ont été soupçonnées de favoriser le risque de fente labio-palatine, de malformations sévères ou un syndrome fœtal benzodiazépinique ressemblant au syndrome d'alcoolisation fœtale (Jain et Lacy, 2005 ; Marinucci et coll., 2011). Les enfants présenteraient un retard de croissance, une dysmorphie, un retard mental et psychomoteur (Laegreid et coll., 1987). Des séries de cas d'exposition à des doses massives de benzodiazépines *in utero* ne retrouvent pas d'augmentation du nombre de malformations mais les faibles effectifs de ces études ne permettent pas réellement de conclure (Gidai et coll., 2008a, b, c). On peut également remarquer le nombre important de grossesses non menées à terme dans ces séries.

Dans une étude française menée chez 70 enfants exposés pendant toute la grossesse aux benzodiazépines, six cas (8,5 %) présentaient une malformation : une dysmorphie faciale, un metatarsus varus, une coarctation de l'aorte, une malformation cardiaque complexe et deux malformations multiples (Swortfiguer et coll., 2005). Il est nécessaire de préciser que dans quatre cas sur les six, d'autres médicaments psychotropes étaient associés aux benzodiazépines. Dans l'étude suédoise de Wikner et coll. (2007), 105 enfants sur 1 979 exposés aux benzodiazépines en début de grossesse présentaient une malformation (5,3 % *versus* 4,7 % des enfants de la population générale nés au cours de la même période). L'exposition aux benzodiazépines était associée à un risque de malformation sévère (OR=1,4 ; IC 95 % [1,1-1,8]) mais cette association n'était plus significative après exclusion des femmes prenant

240 134. Le nystagmus est un mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire.

concomitamment un anticonvulsivant (OR=1,2 ; IC 95 % [0,97-1,5]). Dans une étude menée en Colombie Britannique (Canada) entre 1998 et 2001, à partir des bases de données de l'assurance maladie, chez 119 547 femmes, l'exposition *in utero* à l'association de benzodiazépines et d'antidépresseur sérotoninergique augmentait le risque de malformations cardiovasculaires (OR=0,2 ; IC 95 % [0,2-2,2]) (Oberlander et coll., 2008). L'exposition aux benzodiazépines seules n'augmentait pas le risque de malformation congénitale ni de malformation cardiaque.

Une méta-analyse de 23 études de cohortes et cas-témoins a porté sur l'exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse au moins (Dolovich et coll., 1998). Elle n'a pas trouvé d'association avec des malformations lorsqu'elle regroupait les études de cohorte. En revanche, quand la méta-analyse portait sur les quatre études cas-témoins, elle montrait une association avec des malformations importantes (OR=3,0 ; IC 95 % [1,3-6,8]) et les fentes labio-palatines (OR=1,8 ; IC 95 % [1,1-2,8]) (Dolovich et coll., 1998).

Les études ou revue de la littérature suivantes se sont intéressées non pas à des classes de médicaments, mais à certaines substances. Tout d'abord, une revue de la littérature a étudié l'association entre exposition au diazépam et risque de fente labio-palatine non syndromique (Marinucci et coll., 2011). De nombreuses études montrent une association positive quand d'autres non, ce qui ne permet pas de conclure. Les auteurs suggèrent cependant que le diazépam pourrait jouer un rôle de facteur de risque dans le cadre d'un modèle étiologique de type interactions gènes-environnement.

Une étude menée à partir des données de l'Institut Européen des Génomutations (1976-1997) a rassemblé 13 703 dossiers pour lesquels l'exposition médicamenteuse *in utero* était documentée (Bonnot et coll., 2003). Si l'on considérait les benzodiazépines, le risque de malformation n'augmentait pas. En revanche, l'exposition au lorazépam augmentait le risque d'atrésie anale (OR=6,2 ; IC 95 % [2,4-15,7]) après ajustement sur l'âge maternel et la parité.

Une étude a comparé l'usage de phénobarbital et de diazépam aux deuxième et troisième mois de grossesse et aux cinquième et sixième mois en utilisant les données de la *Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities* (1980-1996) et une méthodologie de type cas-témoins (Kjaer et coll., 2007). Elle a inclus 22 843 enfants présentant une malformation et 38 151 enfants qui n'en présentaient pas. L'augmentation du risque de malformation n'était significative avec aucune des molécules (phénobarbital : OR=1,1 ; IC 95 % [0,7-1,7] et diazépam : OR=1,2 ; IC 95 % [0,3-49,6]). Cette même étude n'a pas trouvé d'association significative entre exposition au chlordiazépoxyde et malformations congénitales, malgré un doute sur une augmentation du risque de malformation cardiaque (Czeizel et coll., 2004).

Une étude s'est intéressée aux enfants exposés *in utero* au clonazépam, à visée anticonvulsive ou anxiolytique, à partir des dossiers médicaux de 28 565 enfants nés dans un hôpital de Boston (États-Unis) entre mai 1998 et décembre 2000 (Lin et coll., 2004). Parmi ces enfants, 52 avaient été exposés *in utero* au clonazépam, 43 en monothérapie. Parmi ces 43 enfants, 33 l'avaient reçu au premier trimestre de grossesse. Un enfant sur 33 présentait des malformations graves, ce qui ne constituait pas une augmentation de risque. Cette polymalformation associait une tétralogie de Fallot, une dysmorphie faciale, un retard de croissance et 11 paires de côtes.

Il est difficile de conclure quant aux potentiels effets tératogènes des médicaments psychotropes susceptibles de mésusage. Les études observationnelles se heurtent au faible nombre de sujets exposés et à la rareté des événements étudiés et, comme pour l'étude des risques néonataux, aux biais d'indication et de prescription.

Développement psychomoteur

Les modèles de « tératogénèse comportementale » prennent en compte l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur l'expression d'un effet tératogène (Bandstra et coll., 2010). L'environnement est à la fois un facteur de confusion, jouant directement sur le développement psychomoteur, et un facteur d'interaction. Il influence directement l'expression ou la sévérité d'un effet toxique. Il peut s'agir de l'instabilité, du stress ou de la consommation de substances psychoactives des parents. À l'inverse, l'irritabilité, l'agitation ou l'hypotonie de l'enfant peuvent avoir un impact fort sur ses interactions avec ses parents et les relations d'attachement.

Ainsi, les enfants exposés *in utero* aux traitements opiacés paraissent plus désorganisés dans leurs jeux ; ils dispersent, tapent, ramassent leurs jouets sans tenter de nouvelles expériences, sans se raconter d'histoires (pour revue : Coombs, 2008). Cependant, la disponibilité émotionnelle et la réactivité de la mère joueraient un rôle important dans ce domaine, l'insécurité réduisant ses capacités d'exploration. De la même manière, les enfants exposés *in utero* aux opiacés présentent une mauvaise régulation émotionnelle, avec un haut niveau d'éveil, un mauvais contrôle moteur, une tension interne, un haut tonus musculaire ; ces faits sont également observés chez les enfants de parents usagers d'opiacés.

Les enfants exposés *in utero* à la méthadone et dont la mère poursuit son traitement de substitution présenteraient un attachement désorganisé, des difficultés à maintenir le contact, un haut niveau d'évitement, un haut niveau d'attachement de type insécuré-désorganisé ou insécuré-évitant (Coombs, 2008).

La méthadone entraînerait des signes neurologiques mineurs, tels que des troubles de l'attention et des difficultés d'apprentissage (Coombs, 2008).

242 Cependant, les enfants qui présentent un retard moteur à quatre mois n'en

montreraient les années suivantes que si la famille est à haut risque et peu stimulante. L'hypothèse serait donc que l'exposition à la méthadone *in utero* crée une vulnérabilité qui rend l'enfant plus sensible à des environnements carencés.

Une étude a évalué le développement psychomoteur des enfants pendant les 14 premiers jours de vie chez un petit nombre de sujets : 11 femmes traitées par buprénorphine et 10 par méthadone pendant la grossesse (Jones et coll., 2010b). Les nouveau-nés exposés *in utero* à la buprénorphine étaient hospitalisés moins longtemps que ceux qui avaient été exposés à la méthadone (6,8 *versus* 8,1 jours) ; ils étaient plus irritables, plus changeants, plus difficiles à consoler dans les premiers jours, mais cette relation s'inversait le 14^e jour. Le développement psychomoteur était similaire dans les deux groupes.

Une revue de la littérature a rassemblé 41 études sur le neuro-développement des enfants nés sans malformation et dont les mères avaient reçu des médicaments psychotropes pendant la grossesse (Gentile, 2010). Seules quatre études ont évalué l'exposition *in utero* aux benzodiazépines ou aux carbamates. Les deux études rétrospectives, une évaluant 126 enfants à deux ans et l'autre 10 enfants en âge préscolaire, n'ont trouvé aucun impact sur le développement psychomoteur. L'étude prospective ayant suivi pendant 3 ans 1 870 enfants qui avaient été exposés au chlordiazépoxyde ou au méprobamate *in utero* n'a pas trouvé de conséquence neuro-développementale. La seconde étude prospective avait suivi 17 enfants dont un présentait des troubles développementaux à 18 mois.

Une étude de cohorte danoise a été réalisée à partir de la base de données des prescriptions danoises (Mortensen et coll., 2003). Entre 1991 et 1996, 435 femmes enceintes avaient reçu un traitement psychotrope. Elles étaient comparées à 1 304 femmes enceintes à la même période et vivant dans la même région, sélectionnées aléatoirement. Les enfants âgés de sept à 10 mois ont passé le test de Boel lors d'une visite infirmière à domicile. Ce test mesure le développement psychomoteur dont l'audition, la vue et l'attention motrice. Il était plus fréquemment anormal chez les enfants exposés *in utero* aux psychotropes (16 %) que chez les sujets témoins (4 %). Après ajustement sur l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'allaitement, le lieu de résidence et l'âge de l'enfant, l'exposition aux benzodiazépines *in utero* multipliait le risque d'anormalité du test par près de huit (OR=7,7 ; IC 95 % [3,0-19,3]). Ces résultats sont restés inchangés en excluant les enfants nés avant terme (OR=5,5 ; IC 95 % [2,5-12]).

Une étude menée chez 38 femmes enceintes qui abusaient de méthylphénidate par voie intraveineuse a relevé quatre malformations et quatre enfants sur les 21 suivis présentaient un développement psychomoteur dans les limites inférieures de la normale (Debooy et coll., 1993). Cependant, la plupart de ces femmes abusaient également d'alcool, 10 d'entre elles d'autres substances illicites et toutes fumaient.

Il existe peu de données sur les conséquences à long terme de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes sur la croissance et le neuro-développement. En effet, les études se heurtent à de nombreuses limites méthodologiques : la taille des échantillons nécessaires pour mettre en évidence des effets rares, la définition de la population de référence, la difficulté de prendre en compte les nombreux facteurs de confusion, le risque de perdre de vue de nombreux sujets lors d'études longues (Bandstra et coll., 2010).

Exposition de l'enfant et de l'adolescent aux médicaments psychotropes à risque de mésusage, d'abus et de dépendance

Prévalence de l'exposition chez l'enfant et l'adolescent

La première exposition aux médicaments psychotropes susceptibles de mésusage chez l'enfant peut se faire par la voie de l'allaitement. Sa prévalence n'est pas connue. Comme nous l'avons vu, elle peut être encouragée à la naissance lorsque l'enfant a été exposé *in utero* aux médicaments de substitution aux opiacés afin de minimiser le sevrage néonatal. Elle semble cependant limitée, en particulier pour les benzodiazépines, les dosages toxicologiques montrant des taux assez faibles dans le lait (Birnbaum et coll., 1999 ; Jain et Lacy, 2005).

Exposition aux médicaments psychotropes en France

Dans une étude menée à partir de la base de données de la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN), 3,3 % des sujets âgés de 0 à 17 ans ont utilisé au moins un médicament psychotrope en 2003, dont 35 % de phytothérapie (Sevilla-Dedieu et Kovess-Masfety, 2008). Les prescripteurs étaient majoritairement des médecins généralistes (63,5 %). La plupart des délivrances étaient des délivrances uniques (71 %). Seulement 15 % de ces délivrances étaient faites pour des médicaments n'ayant pas d'AMM dans cette tranche d'âge.

Une autre étude française a été conduite en 2004, chez des sujets âgés de trois à 18 ans, à partir de la base de données du Régime social des travailleurs indépendants (RSI) (n=536 606) et de la base de données de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) (n=259 885) et a permis une extrapolation au niveau national français (Acquaviva et coll., 2009). Respectivement, 1,85 à 1,97 % des garçons et 2,46 à 2,62 % des filles avaient utilisé un médicament psychotrope remboursé ; et 0,21 à 0,22 % des garçons et 0,39 à 0,40 % des filles des benzodiazépines. Plus l'âge avançait, plus l'estimation de la prévalence de l'usage de psychotropes augmentait : de 0,63 à 0,67 % jusqu'à quatre ans, de 1,33 à 1,42 % de cinq à neuf ans, de 1,93 à 2,06 % de 10 à 14 ans et de 3,78 à 4,03 %

de 15 à 18 ans. De zéro à quatre ans, cette prévalence est similaire dans les deux sexes ; elle est supérieure chez les garçons entre cinq et neuf ans, puis chez les filles à partir de 10 ans.

Acquaviva et coll. (2009) ont mis en avant une fréquence importante de l'automédication dans ces tranches d'âge, en comparant ces estimations de prévalence aux estimations de prévalence d'usage de médicaments psychotropes rapportées par les jeunes de 17 et 18 ans dans l'étude Escapad¹³⁵ de 2003 (n=15 710) et de 2005 (n=29 393). En 2005, 14,9 % de ces jeunes ont pris un psychotrope dans l'année qui précède (8 % des garçons et 22 % des filles), 7,7 % dans les 30 derniers jours (2,2 % au moins 10 prises) dont 38 % d'homéopathie ou de phytothérapie et 2,7 % ont pris un traitement psychotrope régulièrement pendant au moins six mois. En 2003, les principaux motifs d'utilisation étaient « pour se soigner » (23,3 %), l'anxiété (62,3 %), les troubles du sommeil (56,8 %), la survenue d'un traumatisme (0,8 %). Deux motifs évoquaient clairement un usage non thérapeutique : « pour se stimuler » (8,8 %), pour le plaisir (3 %). Le prescripteur était un médecin dans seulement 49,7 % des cas. Il s'agissait de la famille (28,4 %), des amis (3,1 %) et d'une initiative propre (17,5 %) dans un nombre non négligeable de cas.

Dans une étude prospective menée sur six mois dans une population d'enfants et d'adolescents hospitalisés en pédiatrie (de un jour à 18 ans), 68 % des prescriptions étaient hors AMM (Winterfeld et coll., 2009). Les cinq médicaments les plus fréquents étaient des psychotropes dont le clobazam (12 %) et des doses hors AMM de diazépam (7 %). Un quart des indications était l'anxiété et 12 % l'agressivité.

Exposition aux psychostimulants : position de la France

En France, le méthylphénidate (Ritaline[®]) est commercialisé depuis 1995 pour les enfants âgés de plus de six ans, souffrant d'un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). Il doit être initié par un médecin hospitalier, psychiatre, neurologue ou pédiatre. De plus, un médecin hospitalier doit également vérifier et confirmer chaque année la pertinence de ce traitement et la posologie nécessaire. Par ailleurs, les psychostimulants peuvent également être prescrits dans le cadre d'une narcolepsie et, dans certains pays, pour l'obésité.

Il existe peu de données françaises concernant l'exposition des enfants et adolescents aux psychostimulants. Le nombre d'utilisateurs a été estimé à 1 800 en 1997 (0,019 % des enfants âgés de 6 à 18 ans) et à 4 500 en 2001 (0,047 %) (Frances et coll., 2004).

135. L'enquête Escapad (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense) consiste en un questionnaire proposé à l'ensemble des jeunes présents lors d'une Journée d'appel de préparation à la défense (JAPD) à l'âge de 17-18 ans. Elle renseigne sur les niveaux d'usage et les évolutions en termes de produits et de modalités de consommation.

Dans l'étude précitée (Acquaviva et coll., 2009) réalisée en 2004, il a été estimé que 0,25-0,26 % des garçons et 0,038-0,039 % des filles âgés de trois à 18 ans avaient consommé du méthylphénidate à visée thérapeutique. Une autre étude a été réalisée à partir de la base de données de l'assurance maladie des travailleurs indépendants (RSI) concernant l'utilisation du méthylphénidate entre 2003 et 2005, chez des enfants âgés de six à 18 ans (Knellwolf et coll., 2008). Parmi ceux qui avaient bénéficié d'au moins un remboursement au cours de l'année, la prévalence de cet usage était de 1,1/1 000 en 2003, 1,4/1 000 en 2004 et 1,8/1 000 en 2005, ce qui correspondrait à une augmentation de 63 %. Parmi les nouveaux utilisateurs, 16,6 % avaient reçu une délivrance unique et le mode d'utilisation a été considéré comme régulier pour 49,6 % d'entre eux (au moins neuf mois de traitement avec une seule interruption dans l'année, pouvant correspondre à la période des vacances scolaires estivales). La plupart des nouveaux utilisateurs étaient des garçons (85 %) et 61,5 % avaient entre 6 et 11 ans. On remarque un usage plus important dans le Sud-Est de la France.

Une étude menée aux États-Unis dans deux échantillons représentatifs, en 1987 (*National Medical Expenditure Survey*) et 1996 (*Medical Expenditure Panel Survey*), a montré que 1,4 % des sujets de 18 ans ou moins utilisaient des psychotropes en 1987 et 3,9 % en 1996 (Olfson et coll., 2002). La progression était particulièrement importante pour les psychostimulants (0,6 à 2,4 %), tandis que l'usage de benzodiazépines demeurait stable. La prescription ambulatoire des traitements psychostimulants a été spécifiquement étudiée dans ces deux échantillons de population américaine, chez les sujets âgés de 3 à 18 ans (Olfson et coll., 2003). En 1987, 0,9 % des enfants recevaient ces traitements contre 3,4 % en 1996. Les facteurs associés à cet usage étaient un bas niveau socioéconomique et la tranche d'âge des 12-18 ans. Les tendances étaient à l'augmentation du nombre moyen de prescriptions de stimulants (3,8 (ET 0,6) *versus* 5,4 (ET 0,4)) et la diminution du nombre de consultations pour ces patients (10,3 (ET 3,3) *versus* 3,5 (ET 0,5)). Une autre étude américaine s'est intéressée aux enfants âgés de deux à quatre ans, au travers de deux systèmes d'assurance maladie entre 1991 et 1995 (Zito et coll., 2000). En 1995, 12,3 enfants pour 1 000 avaient reçu un psychostimulant ; il s'agissait du méthylphénidate pour 11,1 pour 1 000.

Par comparaison avec des pays comme les États-Unis, le Canada ou le Royaume-Uni, l'usage de méthylphénidate en France est faible. Le phénomène pourrait s'expliquer par l'utilisation des critères diagnostiques de la CIM 10 (Classification internationale des maladies) plus restrictifs que ceux du DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), par une certaine méfiance européenne vis-à-vis du traitement médicamenteux de ce trouble et des traitements psychotropes en général chez l'enfant, ainsi que par une législation française restrictive concernant la prescription de méthylphénidate (Frances et coll., 2004).

Conséquences cliniques de l'exposition chez l'enfant et l'adolescent

En préambule, il est essentiel de noter que les troubles psychiques chez les enfants et les adolescents ont de nombreuses conséquences, notamment sur leur développement psychomoteur, leurs apprentissages et leur réussite scolaire. Ainsi, le TDAH qui affecterait 8 % des enfants en âge scolaire entraîne des troubles des apprentissages et des dysfonctionnements psychosociaux (Kociancic et coll., 2004 ; Purper-Ouakil, 2008).

Psychostimulants

Le méthylphénidate est le principal médicament psychostimulant indiqué chez l'enfant. Il est considéré comme bien toléré. Entre 1955 et 2001, 14 notifications d'effets potentiellement imputables au méthylphénidate chez les enfants ont été faites dans la base de Pharmacovigilance française (Frances et coll., 2004). Les effets indésirables les plus fréquents des psychostimulants sont des céphalées, une baisse de l'appétit, une perte de poids, des troubles de l'endormissement, une nervosité, une irritabilité, des douleurs abdominales, des nausées et une fatigue (Frances et coll., 2004 ; Kociancic et coll., 2004 ; Brown et coll., 2005 ; Findling, 2008 ; Purper-Ouakil, 2008 ; Merkel et Kuchibhatla, 2009). Des effets moins fréquents sont l'anxiété, des vertiges, une somnolence (Merkel et Kuchibhatla, 2009 ; Merkel, 2010). Ont également été rapportés des convulsions, des tics, une chute des cheveux, des allergies cutanées, des symptômes obsessionnels et compulsifs, thymiques et psychotiques (Frances et coll., 2004 ; Merkel et Kuchibhatla, 2009 ; Merkel, 2010). Cependant, ces effets apparaissent modérés, de courte durée, sensibles aux ajustements de dose, d'horaires de la prise ou de forme galénique (Merkel, 2010). Les effets cardiovasculaires potentiellement graves sont très rares (moins d'un cas pour 10 000) (Purper-Ouakil, 2008). À l'interruption du traitement, il peut se manifester une tension interne, une irritabilité, des pleurs (Merkel et Kuchibhatla, 2009).

Il n'existe pas de différences majeures entre les diverses formes de méthylphénidate (libérations immédiate ou prolongée) en termes de tolérance, mais elles semblent mieux tolérées que les amphétamines (Merkel et Kuchibhatla, 2009). Les enfants en âge préscolaire pourraient présenter davantage d'effets indésirables. Ils peuvent devenir lents, fatigués, apathiques, en retrait et présenter des mouvements répétitifs (Merkel et Kuchibhatla, 2009).

Le mésusage des amphétamines avec une augmentation de dose serait à l'origine d'insuffisance rénale, de déshydratation chronique, d'hyperthermie, d'hémorragie cérébrale et d'accident vasculaire cérébral sur spasme vasculaire (Collopy et Friese, 2010).

Une revue récente rassemblant des études prospectives sur la croissance staturo-pondérale des enfants traités par psychostimulant (Faraone et coll., 2008) semble indiquer que l'usage de psychostimulants est associé à un léger retard de poids et de taille, dose-dépendant, avec une normalisation à l'âge

adulte. Il se pourrait cependant que ce retard de croissance léger et temporaire soit lié au TDAH lui-même (Kociancic et coll., 2004).

L'observation de dommages sur les neurones dopaminergiques chez des animaux exposés expérimentalement à la méthamphétamine a soulevé la question du lien entre psychostimulants amphétaminiques et survenue ultérieure d'une maladie de Parkinson. Une étude a suivi pendant 10 ans 1 863 sujets hospitalisés pour un abus ou une dépendance à la méthamphétamine et âgés d'au moins 50 ans (Callaghan et coll., 2010). Par rapport à un groupe de référence, ces sujets avaient un risque accru de développer une maladie de Parkinson (HR=2,65 ; IC 95 % [1,17-5,98]). Toutefois, une étude rétrospective menée chez 88 patients présentant une maladie de Parkinson et 88 témoins a cherché les antécédents de TDAH ou d'exposition au méthylphénidate dans l'enfance (Walitza et coll., 2007) ; elle n'a pas montré d'association entre la maladie de Parkinson et l'usage antérieur de méthylphénidate.

Anxiolytiques

Certains anxiolytiques ont une AMM en population pédiatrique et leur utilisation ponctuelle peut être justifiée dans les troubles anxieux (Nash et Hack, 2002). Ils n'ont pourtant fait l'objet que de très peu d'essais cliniques comparatifs et randomisés, en double insu (Nash et Hack, 2002) et leur usage est peu documenté (Younus et Labellarte, 2002). La prescription de ces médicaments dans les troubles anxieux est limitée en raison de leurs effets indésirables rapportés dans cette population : une sédation, des troubles de la mémoire potentiellement délétères sur les performances scolaires, une altération des performances cognitives, l'accentuation des effets déprimeurs respiratoires en cas d'association avec l'alcool, une ataxie, une constipation, des vertiges, une diplopie, une hypotension artérielle et des réactions paradoxales associant désinhibition, nervosité et agressivité (Nash et Hack, 2002 ; Purper-Ouakil, 2008).

Opiacés

Aux États-Unis, la méthadone est utilisée dans le traitement de la douleur chronique chez l'adulte et chez l'enfant. Plus généralement, l'augmentation des prescriptions de méthadone (dans le cadre du traitement de la dépendance aux opiacés ou de la douleur chronique) augmente sa disponibilité et le risque d'ingestion accidentelle chez les enfants âgés de un à trois ans (Boyer et coll., 2010). Les risques principaux de la méthadone chez les enfants sont la détresse respiratoire, suivie d'une anoxie cérébrale, et les troubles de la conduction cardiaque. Ceux de l'ingestion de buprénorphine sont la sédation et la détresse respiratoire, d'apparition très rapide en raison de la vitesse d'absorption. Entre 2000 et 2008, les centres anti-poison américains ont enregistré chez les enfants 2 186 expositions à la méthadone (dont 20 morts) et 1 786 expositions à la buprénorphine (sans décès).

Risque de mésusage chez les enfants et les adolescents

Le risque de mésusage des médicaments psychotropes est augmenté par leur disponibilité et donc par le nombre de prescriptions (Swanson et Volkow, 2008). La prévalence de l'usage des médicaments psychotropes augmentant chez les enfants et les adolescents, le risque de mésusage s'accroît dans ces populations (Hertz et Knight, 2006). Les phénomènes addictifs peuvent être redoutés (Younus et Labellarte, 2002). Environ 15 millions d'américains abuseraient actuellement de médicaments, principalement les antalgiques (notamment opiacés), les barbituriques, les benzodiazépines et les psychostimulants (Collopy et Friese, 2010).

Ce problème semble croissant chez les adolescents. Ainsi, les adolescents américains utilisent plus fréquemment des médicaments opioïdes à visée festive que du cannabis (Collopy et Friese, 2010). Le mésusage de médicaments psychotropes est plus fréquent chez les filles que chez les garçons. Il semble lié à la facilité d'accès au produit à la maison (65 % des mésusages), à la facilité d'achat sur Internet, au partage des prescriptions à l'école (47 % des mésusages), et à la croyance que les médicaments sont moins dangereux que les substances illicites (Collopy et Friese, 2010). Le mésusage de médicaments psychotropes entraîne un risque de surdosage aigu ou subaigu avec de nombreux effets psychiques et somatiques et un risque d'abus et de dépendance. Dans la *National Survey on Drug Use and Health*, le mésusage de psychostimulants concerne surtout les jeunes âgés de 12 à 25 ans et 13 % d'entre eux remplissent les critères diagnostiques d'abus ou de dépendance (Kroutil et coll., 2006). Une étude a été menée chez 24 409 adolescents et jeunes adultes américains, âgés de 16 à 25 ans, interrogés chez eux pendant un entretien d'une heure en 2003 (2003 NSDUH). Environ 10 % reconnaissaient avoir utilisé des psychostimulants (10,5 % des garçons et 9,6 % des filles) et 7,6 % mésusaient de médicaments psychostimulants (Wu et coll., 2007). Le mésusage de médicaments psychostimulants débutait à un âge plus précoce et survenait plus fréquemment chez les étudiants que l'usage de substances illicites. Les médicaments les plus mésusés étaient le méthylphénidate, les anorexigènes et la dexedrine.

Ainsi, 22 % des adolescents traités pour un TDAH reconnaîtraient abuser de leurs médicaments et 11 % le vendraient (Hertz et Knight, 2006). Les facteurs de risque d'abus et de dépendance chez les adolescents souffrant d'un TDAH sont un trouble bipolaire, un trouble du comportement alimentaire, un TDAH sévère, des comportements de type antisociaux et un arrêt de la scolarité (Kollins, 2008). Il a été suggéré que l'initiation d'un traitement à l'adolescence ou à l'âge adulte pouvait augmenter le risque d'abus ou de dépendance. Il apparaît cependant que lorsque les psychostimulants sont utilisés aux doses et fréquences recommandées, ils sont peu susceptibles d'induire un mésusage (Kollins, 2008a et b).

En France, le CEIP de la région PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur) a identifié 191 cas d'abus de substances chez des enfants et des adolescents entre 1992 et 2002 (Arditti et coll., 2004). Les médicaments psychotropes correspondaient à 16 % des cas enregistrés, les plus fréquemment retrouvés étant les benzodiazépines (51,6 %).

Exposition précoce et risque de dépendance ultérieure

On a longtemps pensé que l'exposition au méthylphénidate des enfants pouvait favoriser l'émergence d'une dépendance ultérieure aux substances psychoactives. Cette crainte était fondée sur deux éléments : l'action dopaminergique du méthylphénidate au niveau du noyau accumbens pouvant sensibiliser aux propriétés renforçantes des substances ; et un impact possible de l'âge d'exposition avec une augmentation du risque de dépendance lorsque l'usage d'une substance est précoce (phénomène observé pour le tabac et l'alcool) (Mannuzza et coll., 2008 ; Volkow et Swanson, 2008). Cependant, le TDAH étant lui-même un facteur de risque important de dépendance aux substances, il a également été suggéré que son traitement pouvait inverser cette tendance et réduire ce risque de 85 % (Biederman et coll., 1999).

Toutes les études menées en population clinique jusqu'à présent n'ont pas trouvé d'augmentation du risque de développement ultérieur d'une addiction aux substances après le traitement d'un TDAH par méthylphénidate chez l'enfant ou l'adolescent, sauf une (Lambert et Hartsough, 1998). Cette étude montrait un risque accru de dépendance à la nicotine, à la cocaïne et aux stimulants à l'âge adulte lorsque les enfants avaient été traités par psychostimulants. Elle souffrait cependant de plusieurs biais méthodologiques. Tout d'abord, ces enfants présentaient des comorbidités multiples qui n'étaient pas prises en compte dans les analyses statistiques. Or, ces comorbidités représentent des biais de confusion fréquents, comme on le verra ultérieurement. De plus, la méthodologie ne permettait pas de distinguer l'impact de la pathologie et celui du traitement.

Chilcoat et Breslau (1999) ont suivi 717 enfants traités par méthylphénidate jusqu'à l'âge de 11 ans sans trouver d'impact de l'exposition au méthylphénidate sur le risque ultérieur de dépendance (Chilcoat et Breslau, 1999). Cependant, l'âge de 11 ans est probablement insuffisant pour observer un tel phénomène. De la même manière, l'équipe de Biederman (1999) a suivi des enfants traités par stimulants et autres traitements du TDAH pendant quatre ans (Biederman et coll., 1999). Le traitement permettait de réduire le risque d'abus ou de dépendance mais l'âge atteint par les enfants au terme du suivi était probablement insuffisant.

Dans une étude rétrospective ayant inclus 215 enfants présentant un TDAH, dont environ la moitié avaient été traités par méthylphénidate, il n'existait

pas d'association entre ce traitement et l'installation d'une dépendance à la nicotine, évaluée à un âge moyen de 22 ans (Huss et coll., 2008). Les enfants n'avaient pas reçu d'autres traitements psychotropes et les deux groupes ne différaient pas entre eux en termes d'âge de diagnostic, de sexe et de caractéristiques cliniques telles que l'impulsivité, les troubles des conduites ou de l'attention.

L'équipe de Burke (2001) a suivi pendant neuf ans 177 enfants jusqu'à l'âge de 15 ans (Burke et coll., 2001). Un traitement par méthylphénidate accroissait le risque de dépendance ultérieure au tabac mais cette association disparaissait lorsque l'existence d'un trouble des conduites était prise en compte. Une étude prospective a suivi pendant 13 ans 147 enfants présentant un TDAH, âgés de quatre à 12 ans, et 73 enfants de référence (Barkley et coll., 2003). Ils étaient évalués à deux reprises entre 12 et 20 ans et entre 19 et 25 ans (âge moyen de 21 ans). Dans cette étude, les traitements stimulants pendant l'enfance ou l'adolescence n'étaient pas associés aux troubles liés à l'usage de substances à l'âge adulte, à la fréquence de l'expérimentation, ni à la fréquence de l'usage. De même, la durée du traitement n'était pas associée aux abus ou dépendance ultérieurs. L'usage de stimulants sur la période du lycée semblait augmenter l'usage de la cocaïne mais cette association disparaissait dès que la sévérité du TDAH et l'existence de troubles des conduites étaient prises en compte. L'usage de stimulants durant l'enfance pourrait protéger contre les abus d'hallucinogènes à l'âge adulte.

Une étude prospective a suivi 112 enfants présentant un TDAH, âgés de six à 17 ans, pendant 10 ans (Biederman et coll., 2008). L'existence d'une consommation de substances était évaluée à un âge moyen de 22 ans, en termes d'âge de première expérimentation, d'abus ou de dépendance. Les substances étudiées étaient le tabac, l'alcool et un ensemble composé de cannabis, cocaïne, amphétamines, sédatifs, hallucinogènes, opiacés, stéroïdes, colle, ecstasy, médicaments anorexigènes ou hypnotiques obtenus sans prescription. Les trois-quarts des patients avaient utilisé du méthylphénidate au cours de leur vie et 22 % étaient traités par méthylphénidate lors de l'évaluation à 10 ans. La durée moyenne d'exposition était de six ans (ET=4,7) et l'âge de début de 8,8 ans (ET=3,5). Il n'existait aucune association dans cette étude entre un traitement par méthylphénidate et un trouble lié à l'utilisation de substances, ni entre l'âge d'exposition ou la durée d'exposition et la survenue d'un abus ou d'une dépendance. L'équipe de Paternite (1999) avait déjà montré l'absence d'association entre la durée ou le dosage des traitements psychostimulants et le risque ultérieur de troubles liés à l'utilisation d'alcool ou d'autres substances (Paternite et coll., 1999).

Une autre étude prospective a suivi 176 enfants âgés de six à 12 ans et traités pour un TDAH, ainsi que 178 sujets de référence appariés, avec pour objectif d'évaluer l'association entre l'âge d'exposition aux psychostimulants et le risque d'une dépendance ultérieure aux substances psychoactives (Mannuzza et coll., 2008). Les enfants souffraient d'un TDAH avec un retentissement

scolaire et familial, mais sans trouble des conduites. Ils étaient recrutés entre 1970 et 1977. Quatre types de troubles liés à l'usage de substances ont été considérés au cours de deux phases de suivi, la fin de l'adolescence (moyenne d'âge=18,4 ans ; ET=1,3) et le début de l'âge adulte (moyenne d'âge=25,3 ans ; ET=1,3) : substance quelconque ; alcool ; substances autres que l'alcool ; stimulants. Chez les sujets atteints de TDAH, il était retrouvé 45 % de troubles liés à l'usage de substances, 28 % d'alcool, 37 % de substances autres que l'alcool et 24 % de stimulants. Les analyses statistiques prenaient en compte l'âge de début de l'exposition au méthylphénidate, la dose cumulée, la durée de traitement, le QI, la sévérité du TDAH, le statut socioéconomique et les antécédents psychiatriques parentaux. La seule association retrouvée concernait l'âge de début du traitement et les troubles liés à l'usage de substances autres que l'alcool ; plus le traitement était tardif, plus le risque de troubles liés à l'usage de substances était élevé. Cependant, cette association disparaissait lorsque l'on ajoutait dans le modèle l'existence d'un trouble de la personnalité de type antisocial. Une des limites de cette étude est liée à son interprétation ; les troubles pourraient être liés à un âge de début tardif d'exposition mais également à la durée de maladie non traitée.

Il est important de souligner les limites de ces différentes études (Volkow et Swanson, 2008). Il s'agit d'études observationnelles sans randomisation du traitement et il se peut que les populations traitées et non traitées ne soient pas comparables. Ces études, pour la plupart, concernent de petits effectifs. L'exposition au méthylphénidate est limitée dans le temps, parfois non documentée de manière précise, et les enfants pourraient avoir été exposés dans l'enfance et non au cours de l'adolescence, période qui pourrait entraîner une plus grande vulnérabilité.

Quelques études ont procédé à une randomisation. L'équipe de Loney a suivi 295 garçons jusqu'à l'âge adulte (Mannuzza et coll., 2008). Ces enfants étaient randomisés en deux groupes : traitement médicamenteux et absence de traitement médicamenteux. Ces groupes étaient comparables pour la sévérité du trouble et les comorbidités. Cette étude a rapporté un effet protecteur du traitement vis-à-vis des troubles liés à la consommation de tabac, stimulants, inhalants, opiacés et alcool. De même, l'équipe de Milberger (1997) retrouve une diminution de la consommation de tabac chez les adolescents traités, tous les traitements étant considérés ensemble (Milberger et coll., 1997). Il n'existait pas d'association entre les traitements pendant l'enfance et la consommation de tabac à l'adolescence. Dans une étude prospective et randomisée (Mannuzza et coll., 2003), des enfants âgés de sept à 12 ans souffrant uniquement d'un trouble d'apprentissage de la lecture ont été randomisés en deux groupes, un groupe méthylphénidate et un groupe placebo. Ces traitements duraient 12 à 18 semaines. Seize ans plus tard, à un âge moyen de 26 ans, il n'était pas retrouvé d'association entre le type de traitement et la prévalence, l'âge de début, la durée ou le nombre de rechutes des troubles liés à l'usage d'une substance psychoactive.

Enfin, une méta-analyse (Wilens et coll., 2003) a été conduite sur six études ayant suivi des enfants jusqu'à l'adolescence ou un âge adulte jeune et pour lesquels la sévérité du TDAH était renseignée (Lambert et Hartsough, 1998 ; Biederman et coll., 1999 ; Huss, communication personnelle¹³⁶ ; Molina et coll., communication personnelle¹³⁷ ; Paternite et coll., 1999 ; Lambert, 2002 ; Loney et coll., 2002 ; Wilens, 2002). Elle incluait 674 enfants traités par psychostimulants et 360 enfants référents, suivis pendant au moins quatre ans. Les enfants qui présentaient un TDAH traité par psychostimulant avaient un risque de développer ultérieurement un trouble lié à l'usage de substances divisé par près de deux (OR=1,9 ; IC 95 % [1,1-3,6]), alcool ou autres substances (hors nicotine), par rapport aux enfants hyperactifs sans traitement pharmacologique. Cette réduction du risque était plus marquée à l'adolescence (OR=5,8) que chez les adultes jeunes (OR=1,4).

Ainsi, les psychostimulants apparaissent comme un traitement efficace du TDAH sans accentuation du risque de dépendance ultérieure aux substances psychoactives lorsque les règles de prescription sont respectées. Il est cependant nécessaire de souligner le risque de mésusage des psychostimulants obtenus sur prescription chez les adolescents et les étudiants (Kroutil, 2006 ; Kollins, 2008). Des traitements non stimulants pourraient être envisagés chez les patients à haut risque d'addiction, même si les psychostimulants peuvent s'avérer bénéfiques sur les deux types de troubles.

En conclusion, si la prévalence de l'exposition *in utero* aux médicaments psychotropes à risque de mésusage a été beaucoup étudiée, peu d'études se sont déroulées en France. De la même manière, l'évaluation de ses conséquences, particulièrement à long terme, reste très limitée et insuffisante. L'étude de l'exposition précoce des enfants et des adolescents, à l'exception du méthylphénidate, demeure anecdotique compte tenu de l'étendue potentielle de ce phénomène. Enfin, de plus en plus, des effets différés dans le temps sont suspectés mais non encore évalués, comme un retentissement de l'exposition aux neuroleptiques ou aux psychostimulants sur un risque ultérieur de maladie de Parkinson, ou de l'exposition aux benzodiazépines sur un risque ultérieur de démence.

136. HUSS M. ADHD and substance abuse. Psychiatry laeco. 1999. Communication personnelle

137. MOLINA B, PELHAM W, ROTH J. Stimulant medication and substance use by adolescents with a childhood history of ADHD. Psychopathology Patbmotisfricaa 1999. Communication personnelle

BIBLIOGRAPHIE

ACQUAVIVA E, LEGLEYE S, AULELEY GR, DELIGNE J, CAREL D, et coll. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009, **9** : 72

ANDRADE SE, GURWITZ JH, DAVIS RL, CHAN KA, FINKELSTEIN JA, et coll. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004, **191** : 398-407

ANDRADE SE, RAEBEL MA, MORSE AN, DAVIS RL, CHAN KA, et coll. Use of prescription medications with a potential for fetal harm among pregnant women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 546-554

ARDITTI J, SPADARI M, CAMPRASSE MA, DALECKY C, BOURDON JH. Abuse of licit and illicit psychoactive substances in children and teenagers in the PACA Region (Southeastern France). *Thérapie* 2004, **59** : 595-597

AZADI A, DILDY GA, III. Universal screening for substance abuse at the time of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2008, **198** : e30-e32

BAKKER MK, JENTINK J, VROOM F, VAN DEN BERG PB, DE WALLE HE, et coll. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006, **113** : 559-568

BANDSTRA ES, MORROW CE, MANSOOR E, ACCORNERO VH. Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis* 2010, **29** : 245-258

BARKLEY RA, FISCHER M, SMALLISH L, FLETCHER K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003, **111** : 97-109

BIEDERMAN J, WILENS T, MICK E, SPENCER T, FARAONE SV. Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999, **104** : e20

BIEDERMAN J, MONUTEAUX MC, SPENCER T, WILENS TE, MACPHERSON HA, et coll. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 597-603

BIRNBAUM CS, COHEN LS, BAILEY JW, GRUSH LR, ROBERTSON LM, et coll. Serum concentrations of antidepressants and benzodiazepines in nursing infants: A case series. *Pediatrics* 1999, **104** : e11

BONNOT O, VOLLSET SE, GODET PF, D'AMATO T, DALERY J, et coll. In utero exposure to benzodiazepine. Is there a risk for anal atresia with lorazepam? *L'Encephale* 2003, **29** : 553-559

BOYER EW, MCCANCE-KATZ EF, MARCUS S. Methadone and buprenorphine toxicity in children. *Am J Addict* 2010, **19** : 89-95

BROWN RT, AMLER RW, FREEMAN WS, PERRIN JM, STEIN MT, et coll. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005, **115** : e749-e757

BURKE JD, LOEBER R, LAHEY BB. Which aspects of ADHD are associated with tobacco use in early adolescence? *J Child Psychol Psychiatry* 2001, **42** : 493-502

CALDERON-MARGALIT R, QIU C, ORNOY A, SISCOVICK DS, WILLIAMS MA. Risk of pre-term delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009, **201** : 579

CALLAGHAN RC, CUNNINGHAM JK, SAJEEV G, KISH SJ. Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders. *Mov Disord* 2010, **25** : 2333-2339

CHILCOAT HD, BRESLAU N. Pathways from ADHD to early drug use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999, **38** : 1347-1354

COLLOPY KT, FRIESE G. Prescription for danger. Prescription drug abuse is rampant among today's adolescents; here's what you need to know about this epidemic. *EMS World* 2010, **39** : 34, 36, 38-45

COOMBS N. Infants of parents who misuse drugs. In : Infants of parents with mental illness: Developmental, clinical, cultural and personal perspectives. WILLIAMS AS, COWLING V (eds). Australian Academic Press, Bowen Hills, QLD Australia, 2008 : 195-211

CZEIZEL AE, ROCKENBAUER M, SORENSEN HT, OLSEN J. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol* 2004, **26** : 593-598

DE LAS CUEVAS C, DE LA ROSA MA, TROYANO JM, SANZEJ. Are psychotropics drugs used in pregnancy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16** : 1018-1023

DEBOOY VD, SESHIA MM, TENENBEIN M, CASIRO OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child* 1993, **147** : 1062-1065

DOLOVICH LR, ADDIS A, VAILLANCOURT JM, POWER JD, KOREN G, et coll. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998, **317** : 839-843

EGEN-LAPPE V, HASFORD J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60** : 659-666

ENGELAND A, BRAMNESS JG, DALTVIT AK, RONNING M, SKURTVEIT S, et coll. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol* 2008, **65** : 653-660

FARAONE SV, BIEDERMAN J, MORLEY CP, SPENCER TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008, **47** : 994-1009

FINDLING RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther* 2008, **30** : 942-957

FORRAY A, FOCSENEANU M, PITTMAN B, MCDOUGLE CJ, EPPERSON CN. Onset and exacerbation of obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 2010, **71** : 1061-1068

FRANCES C, HOIZEY G, MILLART H, TRENQUE T. Paediatric methylphenidate (Ritalin) restrictive conditions of prescription in France. *Br J Clin Pharmacol* 2004, **57** : 115-116

GAGNE JJ, MAIO V, BERGHELLA V, LOUIS DZ, GONNELLA JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, **64** : 1125-1132

GENTILE S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety* 2010, **27** : 675-686

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY 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. *Toxicol Ind Health* 2008a, **24** : 29-39

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY F, CZEIZEL AE. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of chlordiazepoxide used for self-poisoning by 35 pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008b, **24** : 41-51

GIDAI J, ACS N, BÁNHIDY F, CZEIZEL AE. A study of the effects of large doses of medazepam used for self-poisoning in 10 pregnant women on fetal development. *Toxicol Ind Health* 2008c, **24** : 61-68

GULER O, SAHIN FK, EMUL HM, OZBULUT O, GECICI O, et coll. The prevalence of panic disorder in pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Compr Psychiatry* 2008, **49** : 154-158

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. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011, 1-6

HAMILTON R, MCGLONE L, MACKINNON JR, RUSSELL HC, BRADNAM MS, et coll. Ophthalmic, clinical and visual electrophysiological findings in children born to mothers prescribed substitute methadone in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 2010, **94** : 696-700

HARDY JR, LEADERER BP, HOLFORD TR, HALL GC, BRACKEN MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 555-564

HEADLEY J, NORTHSTONE K, SIMMONS H, GOLDING J. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol* 2004, **60** : 355-361

HERTZ JA, KNIGHT JR. Prescription drug misuse: a growing national problem. *Adolesc Med Clin* 2006, **17** : 751-769

HUMPHREYS C, GARCIA-BOURNISSEN F, ITO S, KOREN G. Exposure to attention deficit hyperactivity disorder medications during pregnancy. *Can Fam Physician* 2007, **53** : 1153-1155

HUNT RW, TZIOUMI D, COLLINS E, JEFFERY HE. Adverse neurodevelopmental outcome of infants exposed to opiate in-utero. *Early Hum Dev* 2008, **84** : 29-35

256 HUSS M, POUSTKA F, LEHMKUHL G, LEHMKUHL U. No increase in long-term risk for nicotine use disorders after treatment with methylphenidate in children with

attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from a non-randomised retrospective study. *J Neural Transm* 2008, **115** : 335-339

JAIN AE, LACY T. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatr Pract* 2005, **11** : 177-191

JONES HE, O'GRADY KE, JOHNSON RE, VELEZ M, JANSSON LM. Infant neurobehavior following prenatal exposure to methadone or buprenorphine: results from the neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale. *Subst Use Misuse* 2010, **45** : 2244-2257

JONES HE, KALTENBACH K, HEIL SH, STINE SM, COYLE MG, et coll. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010, **363** : 2320-2331

KJAER D, HORVATH-PUHO E, CHRISTENSEN J, VESTERGAARD M, CZEIZEL AE, et coll. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, **16** : 181-188

KNELLWOLF AL, DELIGNE J, CHIAROTTI F, AULELEY GR, PALMIERI S, et coll. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, **64** : 311-317

KOCIANCIC T, REED MD, FINDLING RL. Evaluation of risks associated with short- and long-term psychostimulant therapy for treatment of ADHD in children. *Expert Opin Drug Saf* 2004, **3** : 93-100

KOLLINS SH. A qualitative review of issues arising in the use of psycho-stimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Curr Med Res Opin* 2008a, **24** : 1345-1357

KOLLINS SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord* 2008b, **12** : 115-125

KROUTIL LA, VAN BRUNT DL, HERMAN-STAHN MA, HELLER DC, BRAY RM, et coll. Non-medical use of prescription stimulants in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2006, **84** : 135-143

LE STRAT Y, DUBERTRET C, LE FOLL B. Prevalence and correlates of major depressive episode in pregnant and postpartum women in the United States. *J Affect Disord* 2011, Jul 28. [Epub ahead of print]

LACROIX I, DAMASE-MICHEL C, LAPEYRE-MESTRE M, MONTASTRUC JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000, **356** : 1735-1736

LACROIX I, HURAUULT C, SARRAMON MF, GUITARD C, BERREBI A, et coll. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009, **65** : 839-846

LAEGREID L, OLEGARD R, WAHLSTROM J, CONRADI N. Abnormalities in children exposed to benzodiazepines in utero. *Lancet* 1987, **1** : 108-109

LAMBERT N. Stimulant treatment as a risk factor for nicotine and substance abuse. In : *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices*. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-24

LAMBERT NM, HARTSOUGH CS. Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J Learn Disabil* 1998, **31** : 533-544

LEE E, MANENO MK, SMITH L, WEISS SR, ZUCKERMAN IH, et coll. National patterns of medication use during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006, **15** : 537-545

LEIKIN JB, MACKENDRICK WP, MALONEY GE, RHEE JW, FARRELL E, et coll. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2009, **47** : 551-555

LIN AE, PELLER AJ, WESTGATE MN, HOUDE K, FRANZ A, et coll. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004, **70** : 534-536

LIU AJ, JONES MP, MURRAY H, COOK CM, NANAN R. Perinatal risk factors for the neonatal abstinence syndrome in infants born to women on methadone maintenance therapy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010a, **50** : 253-258

LIU AJ, SITHAMPARANATHAN S, JONES MP, COOK CM, NANAN R. Growth restriction in pregnancies of opioid-dependent mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010b, **95** : F258-F262

LONEY J, KRAMER JR, SALISBURY H. Medicated versus unmedicated ADHD children: adult involvement with legal and illegal drugs. In : Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-16

MALM H, MARTIKAINEN J, KLAUKKA T, NEUVONEN PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003, **59** : 127-133

MANNUZZA S, KLEIN RG, MOULTON JL, III. Does stimulant treatment place children at risk for adult substance abuse? A controlled, prospective follow-up study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003, **13** : 273-282

MANNUZZA S, KLEIN RG, TRUONG NL, MOULTON JL, III, ROIZEN ER, et coll. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 604-609

MARINUCCI L, BALLONI S, CARINCI F, LOCCI P, PEZZETTI F, et coll. Diazepam effects on non-syndromic cleft lip with or without palate: epidemiological studies, clinical findings, genes and extracellular matrix. *Expert Opin Drug Saf* 2011, **10** : 23-33

MCCARTHY JE, SINEY C, SHAW NJ, RUBEN SM. Outcome predictors in pregnant opiate and polydrug users. *Eur J Pediatr* 1999, **158** : 748-749

MCGLONE L, MACTIER H, WEAVER LT. Drug misuse in pregnancy: losing sight of the baby? *Arch Dis Child* 2009, **94** : 708-712

MERKEL RL. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part II. *Expert Opin Drug Saf* 2010, **9** : 917-935

MERKEL RL, JR., KUCHIBHATLA A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf* 2009, **8** : 655-668

MILBERGER S, BIEDERMAN J, FARAONE SV, WILENS T, CHU MP. Associations between ADHD and psychoactive substance use disorders. Findings from a longitudinal study of high-risk siblings of ADHD children. *Am J Addict* 1997, **6** : 318-329

MINOZZI S, AMATO L, VECCHI S, DAVOLI M. Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD006318

MORTENSEN JT, OLSEN J, LARSEN H, BENDSEN J, OBEL C, et coll. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol* 2003, **18** : 769-771

NASH LT, HACK S. The pharmacological treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2002, **3** : 555-571

OBERLANDER TF, WARBURTON W, MISRI S, RIGGS W, AGHAJANIAN J, et coll. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008, **83** : 68-76

OLFSON M, MARCUS SC, WEISSMAN MM, JENSEN PS. National trends in the use of psychotropic medications by children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002, **41** : 514-521

OLFSON M, GAMEROFF MJ, MARCUS SC, JENSEN PS. National trends in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2003, **160** : 1071-1077

OSBORN DA, JEFFERY HE, COLE M. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD002059

OSBORN DA, JEFFERY HE, COLE MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, CD002053

PATERNITE CE, LONEY J, SALISBURY H, WHALEY MA. Childhood inattention-overactivity, aggression, and stimulant medication history as predictors of young adult outcomes. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999, **9** : 169-184

PURPER-OUAKIL D. Use of psychotropic drugs in children. *Arch Pediatr* 2008, **15** : 1834-1836

SANAULLAH F, GILLIAN M, LAVIN T. Screening of substance misuse during early pregnancy in Blyth: an anonymous unlinked study. *J Obstet Gynaecol* 2006, **26** : 187-190

SEVILLA-DEDIEU C, KOVESS-MAFETY V. Psychotropic medication use in children and adolescents: a study from France. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008, **18** : 281-289

SWANSON JM, VOLKOW ND. Increasing use of stimulants warns of potential abuse. *Nature* 2008, **453** : 586

SWORTFIGUER D, CISSOKO H, GIRAUDEAU B, JONVILLE-BERA AP, BENSOUA L, et coll. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Arch Pediatr* 2005, **12** : 1327-1331

VERVERS T, KAASENBROOD H, VISSER G, SCHOBEN F, DE JONG-VAN DEN BERG, et coll. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62** : 863-870

VOLKOW ND, SWANSON JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *Am J Psychiatry* 2008, **165** : 553-555

WALITZA S, MELFSEN S, HERHAUS G, SCHEUERPFLUG P, WARNKE A, et coll. Association of Parkinson's disease with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *J Neural Transm Suppl* 2007, 311-315

WIKNER BN, STILLER CO, BERGMAN U, ASKER C, KALLEN B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007, 16 : 1203-1210

WILENS T. Attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorders – the nature of the relationship, subtypes at risk, and treatment issues. *In* : Attention Deficit Hyperactivity Disorder: State of the Science; Best Practices. JENSEN PS, COOPER JR (eds). Civic Research Institute, Kingston, NJ, 2002 : 1-17

WILENS TE, FARAONE SV, BIEDERMAN J, GUNAWARDENE S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics* 2003, 111 : 179-185

WINTERFELD U, LE HEUZEY MF, ACQUAVIVA E, MOUREN MC, BRION F, et coll. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr* 2009, 16 : 1252-1260

WOULDES TA, WOODWARD LJ. Maternal methadone dose during pregnancy and infant clinical outcome. *Neurotoxicol Teratol* 2010, 32 : 406-413. Epub 2010 Jan 25

WU LT, PILOWSKY DJ, SCHLENGER WE, GALVIN DM. Misuse of methamphetamine and prescription stimulants among youths and young adults in the community. *Drug Alcohol Depend* 2007, 89 : 195-205. Epub 2007 Jan 24

YOUNUS M, LABELLARTE MJ. Insomnia in children: when are hypnotics indicated? *Paediatr Drugs* 2002, 4 : 391-403

ZITO JM, SAFER DJ, DOSREIS S, GARDNER JF, BOLES M, et coll. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000, 283 : 1025-1030