

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2012-2013

**Cocaïne et grossesse : quel impact sur le développement
neurocognitif des enfants à long terme ?**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

VALENTIN Aude

Née le 22/03/1989 à HAGUENAU

Directeur de mémoire : Madame le Docteur Michèle WEIL

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement Madame le Docteur Michèle Weil pour avoir accepté d'être mon directeur de mémoire, pour son investissement et sa grande disponibilité tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier Madame Henriette Walther, ma guidante, pour ses précieux conseils, sa patience et ses encouragements.

J'ajoute aussi mes remerciements à Mme Maïca Reichert, Sage-femme cadre et coordinatrice du Réseau « Maternité et Addictions », qui m'a permis d'initier ma recherche clinique.

Je remercie également le Professeur Laugel, le Professeur Kehrli, le Docteur Astruc et le Docteur Jernite qui m'ont permis d'accéder à leurs dossiers afin de réaliser mon étude de cas cliniques.

Un grand merci à mes parents, à mon frère Brice et à mon petit ami Julien pour leur amour et leur soutien sans failles durant toutes ces années d'études.

Un très grand remerciement à ma maman et mon parrain pour leur investissement dans ce mémoire et leurs encouragements tout au long de ma scolarité.

Je remercie également toute ma famille pour le soutien qu'elle m'a toujours apportée.

Merci à Marie et Julia d'être toujours à mes côtés et pour nos moments de complicité, vous êtes des amies en or.

Merci à Oriane, Aline et Julie pour leur amitié, leur présence et leur aide durant ces quatre années passées ensemble.

SOMMAIRE

GLOSSAIRE.....	2
INTRODUCTION.....	3
MATÉRIELS ET MÉTHODES	12
RÉSULTATS	16
1. Description des articles scientifiques.....	17
1.1. Description de l'étude de Trksak GH et al., septembre 2007.....	17
1.2. Description de l'étude de Richardson GA et al., janvier 2011.	24
1.3. Description de l'étude de Lewis BA et al., janvier 2011.....	39
1.4. Description de l'étude de Sheinkopf SJ et al., 2009.....	52
2. Description des cas cliniques.....	59
2.1. Premier cas clinique	59
2.2. Deuxième cas clinique	65
DISCUSSION	72
1. Analyse critique des articles.....	73
1.1. Analyse critique de la méta-analyse d'études animales de GH.Trksak et al., septembre 2007..	73
1.2. Analyse critique de l'étude de Richardson GA et al., janvier 2011	75
1.3. Analyse critique de l'étude de Lewis BA et al., janvier 2011.....	79
1.4. Analyse critique de l'étude de Sheinkopf SJ et al., 2009	83
2. Discussion des résultats et confrontation aux données de la littérature ..	85
3. Proposition de prise en charge et implication professionnelle.....	92
CONCLUSION.....	94
RÉFÉRENCES	97
ANNEXES	

GLOSSAIRE

AVR : Abstract/Visual Reasoning

BD : Block Design

BSI : Brief Symptom Inventory

CBCL : Child Behavior Checklist

CES-D : Center for Epidemiological Studies - Depression Scale

CPT : Continous Performance Test

CTOPP : Comprehensive Test of Phonological Processing

EAS : Emotional Availability Scale

GSI : General Severity Index

NCE : Non-Cocaine Exposure

QR : Quantitative Reasoning

PC: Picture Completion

PCE : Prenatal Cocaine Exposure

PFT : Progressive Figures Test

PPVT-R : Peabody Picture Vocabulary Test-Revised

SBIS : Stanford-Binet Intelligence Scale

SNAP : Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personnality

STAI : Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

STM : Short-Term Memory

TOLD-I : Test of Language Development-Intermediate

TRF : Teacher Report Form

VR : Verbal Reasoning

WAIS-R : Welchsler Adult Intelligence Scale-Revised

WRAML : Wide Range Assessment of Memory and Learning

WRAT : Wide Rang Achievement

INTRODUCTION

La consommation de drogues pendant la grossesse est un problème majeur de santé publique. La cocaïne étant particulièrement délétère pour la mère et le fœtus, nous nous sommes interrogés sur l'impact qu'elle peut avoir à plus long terme, en particulier sur le développement neurocognitif de l'enfant. Afin d'amener notre sujet au questionnement principal, il nous a semblé judicieux de présenter des éléments généraux auxquels nous nous sommes intéressés pour une compréhension optimale.

Historique

Au XIX^e siècle, la cocaïne était utilisée par des chirurgiens pour soigner et guérir, mais on retrouvait également ce produit lors de fêtes ou de cérémonies afin de modifier l'état de conscience et de renforcer les relations entre les personnes (1).

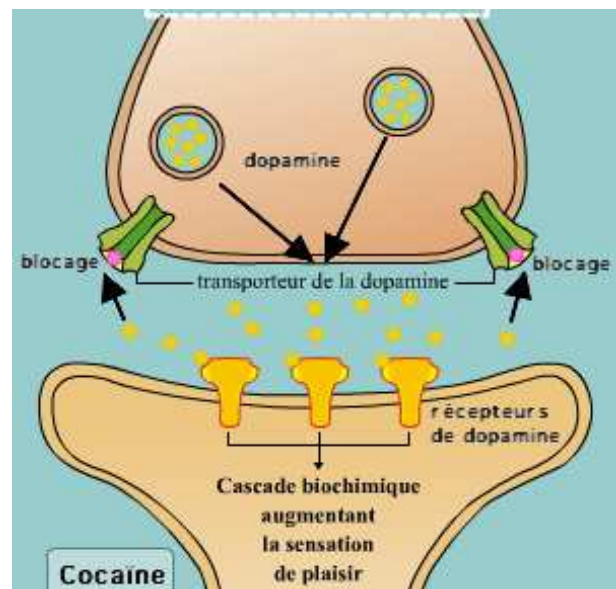
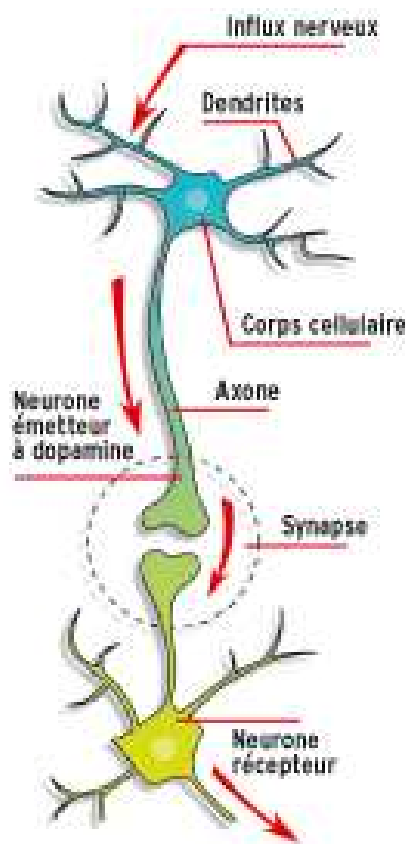
En France, abstraction faite d'une courte période aux alentours de la Première Guerre Mondiale, la consommation de cocaïne est restée modérée et n'a jamais été considérée comme un problème majeur de santé publique. Jusqu'au début des années 1990, l'usage des stimulants en France a toujours été largement devancé par celui des opiacés. Depuis 1995 environ, la disponibilité de la cocaïne n'a cessé de s'élargir, se diffusant notamment dans des milieux festifs de moins en moins « alternatifs » : l'augmentation de sa consommation représente alors une rupture dans l'histoire de notre pays. C'est à cette période que l'on assiste à l'élargissement de la diffusion de la forme chlorhydrate de la cocaïne (poudre), mais aussi à l'émergence de la forme basique (free base ou crack) (2).

Généralités

La cocaïne, généralement représentée sous forme d'une fine poudre blanche, cristalline et inodore, est un psychostimulant pouvant être à l'origine d'une dépendance psychique importante. Le besoin d'en reprendre (appelé « craving ») est tel, que l'arrêt d'une consommation intense ou son apaisement par d'autres substances est très difficile. Lorsque la cocaïne est « sniffée » on emploie le terme « ligne de coke », mais elle peut également être injectée par voie intraveineuse ou fumée, principalement sous sa forme basique (3,4).

Action de la cocaïne

Au même titre que toutes les autres drogues ou substances psychoactives, la cocaïne agit au niveau de la transmission de l'information nerveuse par des messages chimiques. Sa principale cible est la dopamine, produite naturellement par l'organisme. La cocaïne accentue sa présence dans la synapse, empêchant sa recapture et augmentant ainsi son effet au niveau du cerveau des émotions (système limbique) (5).



Action de la cocaïne sur la dopamine au niveau des synapses nerveuses. (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie)

Transmission de l'information nerveuse. (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie)

Selon la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), « l'usage de la cocaïne provoque une euphorie immédiate, un sentiment de toute puissance intellectuelle et physique et une indifférence à la douleur et à la fatigue ». Ces effets laissent ensuite place à un état mêlant dépression et anxiété : « la descente », qui sera dans certains cas apaisée par une prise d'héroïne ou de médicaments psychoactifs. La sensation de « toute-

puissance » entraînée par la cocaïne peut engendrer des passages à l'acte. Une autre de ses caractéristiques est de lever les inhibitions, pouvant mener à des « actes de violence, des agressions sexuelles ou des dépenses compulsives » (4).

La cocaïne provoque également :

- Une contraction de la plupart des vaisseaux sanguins. Les tissus, insuffisamment irrigués, manquent d'oxygène et se détériorent (nécrose), pouvant aller à terme jusqu'à la perforation de la cloison nasale,
- Des troubles du rythme cardiaque pouvant être à l'origine d'accidents cardiaques, notamment chez des personnes fragiles et/ou qui consomment de fortes quantités de tabac,
- Des troubles psychiques, une grande instabilité de l'humeur, des délires paranoïaques ou des attaques de panique,
- Une augmentation de l'activité psychique et, par conséquent, des insomnies, des pertes de mémoire et des phases d'excitation.

La consommation de cocaïne s'accompagne également d'un risque de transmission des virus de l'hépatite B, C et du Virus de l'Immunodéficience Humaine lorsque le matériel utilisé, soit pour « sniffer » soit par voie injectable, est partagé entre plusieurs usagers (4).

Le crack, un dérivé de la cocaïne

Le crack ou free base se présente sous la forme de petits cailloux que l'utilisateur chauffe afin d'en inhaler la fumée, provoquant des craquements, origine de son nom. Il est composé d'un mélange de cocaïne, de bicarbonate de soude et/ou d'ammoniac. Les effets engendrés sont plus intenses et plus brefs que ceux de la cocaïne et « la descente » est plus marquée. L'usage de crack peut entraîner la mort par arrêt respiratoire et/ou cardiaque, des dommages cérébraux, des voies respiratoires, ainsi qu'une altération de l'état général par épuisement physique et psychique. Une consommation régulière crée une forte dépendance psychique et une neurotoxicité pouvant être à l'origine d'hallucinations, de comportements violents, paranoïaques ou suicidaires (6).

De même que pour la cocaïne, il n'existe pas de traitement de substitution.

Détection biologique de la cocaïne

La détection et le dosage de la cocaïne et de ses métabolites peuvent se faire dans les urines, la salive, le sang et les cheveux. L'**Annexe I** représente un tableau des durées moyennes de détection urinaire et capillaire et des seuils retenus pour les principales drogues. En matière de dépistage urinaire pour la cocaïne, la durée de positivité est d'au moins deux jours et peut durer jusqu'à quatre jours (seuil de détection : 300ng/mL). Le dépistage sanguin est limité à 24 heures avec un seuil de détection fixé à 50ng/mL (7,8).

Épidémiologie

Actuellement, la cocaïne est une des drogues illicites les plus consommées après le cannabis en France. En terme d'usage, elle se situe devant les stimulants de type amphotaminique et les opiacés. La consommation de cocaïne est, le plus souvent, une pratique des jeunes adultes. Son expérimentation concerne en particulier les 26-34 ans (8 %) et les 18-25 ans (6 %), et par conséquent des femmes en âge de procréer. La part des 18-64 ans ayant expérimenté la cocaïne a été multipliée par trois en deux décennies, passant de 0.8 % en 1992 à 3.8 % en 2010. Quant à l'usage dans l'année, de 0.2 % en 2000, il se situait à 0.9 % en 2010 parmi cette même population. La population consommatrice de cocaïne en France augmente donc à un rythme soutenu (2,9).

Cocaïne et grossesse

La prévalence exacte de l'usage de cocaïne pendant la grossesse est difficile à estimer, les études publiées utilisant des techniques différentes pour l'évaluer. Le Professeur Lejeune, dans son étude de 2009 portant sur les conséquences obstétricales et pédiatriques de la consommation de cocaïne pendant la grossesse, nous fait part des chiffres suivants : le National Institute on Drug Abuse (NIDA) estimait le taux de prévalence aux Etats-Unis de 1.1 % en 1996, la cohorte multicentrique de Bauer et al. de 2005 avait des variations selon le site allant de 5.3 à 14.6 % et plus récemment, à la Nouvelle-Orléans, une étude rétrospective réalisée la même année retrouvait une prévalence de 3.1 %. En France, les chiffres de la prévalence de la consommation de cocaïne chez la femme enceinte sont inconnus et de ce fait extrapolés à partir des données de la littérature internationale et de celles recueillies chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, l'estimation serait de 0.5 à 3 % durant la grossesse. Dans son rapport d'activité de 2011, le réseau « Maternité et Addictions » d'Alsace suivait, parmi les femmes enceintes non dépendantes aux opiacés, 8 % de femmes cocaïnomanes. La

consommation de cocaïne était estimée à 1 % sur l'ensemble des patientes suivies dans le cadre de ce réseau (10–12).

Les milieux sociaux concernés par la cocaïne sont larges et hétérogènes, de ce fait il n'y a pas de profil type de consommatrice. Le rapport annuel européen de l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie (OEDT) nous a néanmoins permis de distinguer deux groupes d'usagères ayant pour trait commun d'être majoritairement polyconsommatrices de substances, d'alcool et de tabac. D'un côté, nous avons les femmes « socialement insérées » dont la consommation est souvent liée à la fréquentation du milieu festif (cocaïne ou free base). Ces patientes sont souvent issues de milieux aisés et ont une situation professionnelle et familiale stable. D'un autre côté, nous avons les usagères « désinsérées », une population de femmes en situation irrégulière, prostituées, vivant dans un climat de grande précarité et de violence, originaires le plus souvent d'Afrique sub-saharienne ou d'Europe de l'Est, consommant d'avantage de crack pour son faible coût et des benzodiazépines. Ces dernières ont souvent des suivis de grossesse insuffisants et une fréquence accrue d'infections sexuellement transmissibles (syphilis, gonococcie, hépatite, VIH) (9).

Le contexte de consommation, le style de vie et les polyconsommations sont des facteurs essentiels à prendre en compte par rapport aux conséquences et, en particulier pour le devenir des enfants par la suite. En effet, l'association du crack, d'un style de vie chaotique et de polyconsommations signe un mauvais pronostic périnatal.

Mécanismes lors de la grossesse

- Modification du métabolisme de la cocaïne : norcocaïne (augmentation) et composés inactifs (diminution),
- Passage transplacentaire de la cocaïne rapide et par simple diffusion : exposition du fœtus à de plus fortes concentrations,
- Survenue de complications en fonction de la dose consommée, la fréquence et la durée de consommation, de l'âge gestationnel au moment de la consommation, ainsi que des autres substances psycho-actives plus ou moins associées,
- Vasoconstriction placentaire pouvant entraîner une insuffisance utéro placentaire, une hypoxie, une acidose ou une détresse fœtale,

- Par un effet direct, la cocaïne peut également entraîner une vasoconstriction chez le fœtus,
- Augmentation de la contractilité du myomètre utérin par la cocaïne à travers des mécanismes multiples qui restent encore à déterminer précisément (10).

Nous avons choisi de ne pas détailler les complications obstétricales en raison du peu d'intérêt par rapport à notre travail.

La grossesse augmente la toxicité cardio-vasculaire de la cocaïne avec (2):

- Risque chez la femme enceinte : gain de poids plus faible et complications cardiaques (tachycardie, hypertension artérielle (HTA), infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral hémorragique),
- Lors d'une intoxication aiguë, un tableau clinique chez la femme enceinte associant HTA et tachycardie peut mimer une éclampsie,
- Risque de perturbation hémodynamique chez la mère pouvant être à l'origine d'une hypoxie fœtale ou d'une mort fœtale in utéro (MFIU).

La prématurité est essentiellement associée à l'usage de la cocaïne quand la consommation a lieu en fin de grossesse (3^e trimestre). Une rupture prématurée des membranes semble également être plus fréquente chez les femmes cocaïnomanes (2).

Conséquences chez l'enfant

La cocaïne a longtemps été suspectée de provoquer des malformations diverses chez les nouveau-nés de femmes consommatrices. Aujourd'hui, ce risque est controversé car il semblerait que ces atteintes soient plutôt imputables aux polyconsommations (13).

Impact sur le développement cérébral

- Malformations rares par comparaison avec leur fréquence dans la population générale : microcéphalies, malformations cérébrales, accidents cérébraux hypoxiques-ischémiques ou hémorragiques, troubles de la cytoarchitecture cérébrale,
- Augmentation de la concentration synaptique en dopamine entraînant une partie des effets vasculaires décrits.

Il n'y a donc pas d'anomalie de l'organogenèse, mais de possibles lésions ischémiques par vasoconstriction sur des organes au préalable normalement formés du point de vue embryologique. Les deux lésions les plus fréquentes étant les hémorragies et les kystes sous-épendymaires, leur fréquence augmente par l'association entre la prématurité et l'exposition prénatale à la cocaïne. D'autres anomalies neurologiques peuvent se manifester comme des convulsions néonatales, source possible de séquelles psychomotrices au même titre que les lésions décrites (10).

Impact sur la biométrie

- Augmentation du taux des retards de croissance intra-utérins (RCIU),
- Diminution de l'âge gestationnel à la naissance (AG),
- Diminution du poids, taille et périmètre crânien moyens à la naissance.

La baisse des mensurations néonatales est dose-dépendante et semble plus intense en cas de consommation de crack ou de polyconsommation de substances psycho-actives.

Adaptation à la vie extra-utérine

- Scores d'Apgar à 1 et 5 minutes de vie légèrement diminués,
- Plus grande fréquence des pathologies néonatales,
- Augmentation du taux et des durées d'hospitalisation (10).

Syndrome de sevrage et prise en charge en Unité Kangourou

Il n'y a pas de syndrome de sevrage strictement décrit avec la cocaïne mais plutôt un syndrome d'imprégnation (hyperactivité, hypersuccion, trémulations, cri aigu). La prise en charge en Unité Kangourou permet de maintenir la proximité du lien mère-enfant, tout en effectuant une surveillance adaptée. Elle consiste à réaliser les soins dans la chambre de la mère tout en favorisant le portage, le peau-à-peau et l'allaitement (11).

Placement

Augmentation du nombre d'enfants placés comme pour tout contexte de toxicomanie.

Mort inattendue du nourrisson

Pas de corrélation avec le risque de mort inattendue du nourrisson (10).

Suite à l'augmentation de la consommation de cocaïne et de crack aux Etats-Unis dans les jeunes populations et, par conséquent, les femmes en âge de procréer, de nombreuses publications ont été consacrées aux conséquences périnatales de la consommation de cocaïne chez les femmes enceintes (10). Nous avons vu précédemment, dans le paragraphe traitant l'épidémiologie, que cette vague de consommation prend peu à peu de l'ampleur en France. Nous risquons donc en temps que future sage-femme d'être de plus en plus confronté à des patientes cocaïnomanes dans les prochaines années. A l'heure actuelle nous connaissons l'impact de la cocaïne sur la grossesse ainsi que ses effets délétères sur le fœtus et le nouveau-né. Nous sommes donc en mesure de nous demander, au vu de ces données et du recul actuel possible, la question suivante : « Qu'en est-il du développement neuro-cognitif à long terme? Est-ce que les données actuelles nous permettent d'identifier de réelles conséquences de l'exposition in utéro à la cocaïne chez les enfants d'âge scolaire ? ». Les résultats nous permettront également de nous interroger sur la justification d'une organisation d'un suivi plus approfondi de ces enfants en période d'âge scolaire et sur l'impact d'une prise en charge multidisciplinaire au cours de la grossesse.

Afin de répondre à notre problématique, nous allons nous aider d'articles de la littérature scientifique et d'une étude de cas réalisée sur deux enfants.

Tout d'abord, nous évoquerons les méthodes utilisées pour mener notre recherche, c'est-à-dire la façon dont nous avons procédé pour notre sélection d'articles et la réalisation de notre étude de cas.

Une deuxième partie nous permettra de décrire les études et d'exposer nos cas cliniques.

Pour finir, une analyse et une discussion autour des résultats obtenus et d'autres publications de la littérature seront réalisées afin de pouvoir répondre à notre question de départ.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Pour répondre à nos questions, nous avons analysé entre mai et novembre 2012 la littérature publiée sur les effets d'une exposition in utero à la cocaïne sur le développement neuro-cognitif des enfants à partir de la base de données « Pubmed-Medline ».

Dans un premier temps, nous nous sommes limités aux articles parus en anglais entre 2007 et 2012, date de notre étude.

Pour cibler notre recherche, nous avons utilisé les mots-clés suivants en les associant :

- « prenatal exposure delayed effects » et « cocaine »,
- « cognition »,
- « child development »,
- « prenatal cocaine exposure »,
- « neurodevelopmental outcome »,
- « children's cognitive-behavioral functioning ».

Après la lecture de l'abstract, nous avons sélectionné plusieurs articles en lien avec notre sujet. Nous avons également consulté leurs références bibliographiques afin de compléter notre documentation, étayant ainsi notre démarche de recherche.

Afin de sélectionner les articles, nous avons utilisé une grille de lecture de survol (**Annexe II**) et avons établi les critères de sélection suivants :

- La méthodologie : une structure Introduction, Matériels et méthodes, Résultats, Discussion (IMRAD),
- La date de publication,
- L'aspect traité de notre sujet, la concordance du titre avec le sujet,
- L'intérêt apporté par les résultats de notre travail,
- La citation dans les références bibliographiques d'autres études et publications parlant du même sujet,
- Le facteur d'impact des revues (impact factor = IF).

Quatre articles abordant différents aspects de notre sujet ont été retenus pour notre travail. Ainsi, nous avons choisi une étude portant sur l'animal, puis deux études cliniques, et pour terminer une étude paraclinique portant sur un examen complémentaire.

Les quatre articles sélectionnés sont :

- L'étude de Trksak GH, Glatt SJ, Mortazavi F, Jackson D. "A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure", septembre 2007, est une méta-analyse d'expérimentations animales montrant l'impact de la cocaïne in utéro sur les capacités de navigation spatiale et de mémorisation (14),
- L'étude de Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J. "Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children", janvier 2011, est une étude longitudinale appréciant le développement cognitif et comportemental des enfants exposés à la cocaïne in utéro (15),
- L'étude de Lewis BA, Minnes S, Short EJ, Weishampel P, Satayathum S, Min MO, et al. "The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age", janvier 2011, étudie les effets à long terme d'une exposition prénatale à la cocaïne sur le langage des enfants âgés de 10 ans (16),
- L'étude de Sheinkopf SJ, Lester BM, Sanes JN, Eliassen JC, Hutchison ER, Seifer R, et al. « Functional MRI and Response Inhibition in Children Exposed to Cocaine in utero », en 2009, montre les effets de l'exposition prénatale à la cocaïne sur le fonctionnement cérébral d'enfants d'âge scolaire en utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (17).

Nous les avons ensuite analysés d'après la grille de lecture standardisée de la méthode globale de lecture critique (**Annexe III**).

Pour compléter notre documentation nous avons consulté les sites internet traitant des toxicomanies : l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie (OEDT), la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), la Haute Autorité de Santé (HAS), drogues et dépendance, drogues info service, la base de données du Centre d'Information Régionale sur les Drogues et Dépendance (CIRDD) et TOXIBASE.

Pour enrichir nos connaissances, nous avons assisté à une journée de formation organisée par le Réseau « Maternité et Addictions » le 30 novembre 2012 à Strasbourg et qui avait pour thème le devenir et l'avenir des enfants de mères addictives.

Afin d'approfondir nos recherches, nous avons réalisé une étude de cas portant sur deux enfants aujourd'hui âgés de 6 ans. Pour préserver l'anonymat, les prénoms des enfants ont été changés. Au cours de cette étude, nous avons uniquement mis en évidence les éléments pertinents en lien avec notre sujet et qui nous permettront d'analyser les cas cliniques. Pour ce faire, nous avons étudié les dossiers obstétricaux des deux mères ainsi que leurs dossiers du Réseau « Maternité et Addictions ». Nous avons ensuite étudié les dossiers pédiatriques de leurs enfants suite à leur hospitalisation en période néonatale. Les informations médicales ont pu être consultées suite au consentement des différents intervenants. Afin de faire un état des lieux de leur développement actuel, nous avons contacté les centres de Protection Maternelle et Infantile (PMI) concernés, ainsi que les pédiatres assurant toujours le suivi médical des enfants. A travers cette recherche d'informations, nous avons pu établir leur devenir actuel.

Les références bibliographiques ont été incluses dans notre mémoire avec le logiciel Zotéro (mode Vancouver).

RÉSULTATS

1.

1. Description des articles scientifiques

1.1. Description de l'étude de Trksak GH, Glatt SJ, Mortazavi F, Jackson D. A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology* 2007 sept;29(5):570-7.

1.1.1 Objectif de l'article

La majorité des études évaluant les effets de l'exposition prénatale à la cocaïne sur la navigation spatiale et les performances de mémorisation des rongeurs dans le labyrinthe de Morris¹ n'ont pas observées de différences significatives pour l'ensemble des journées de formation. L'objectif principal des auteurs est de révéler un effet significatif en réalisant l'analyse des données individuelles lors du premier jour de la phase d'acquisition. L'objectif secondaire est de déterminer la contribution de variables modératrices, en particulier les différences dans les procédures de traitement prénatal des rongeurs (dose et durée de l'exposition à la cocaïne).

1.1.2 Type d'étude

Il s'agit d'une méta analyse d'études animales.

1.1.3 Facteur étudié

Le facteur étudié est la capacité du rongeur exposé à la cocaïne in utero à mémoriser le trajet pour atteindre la plateforme du labyrinthe de Morris lors de la phase d'apprentissage.

1.1.4 Critère de jugement

Le critère de jugement est le temps de latence pour localiser, à l'aide d'indices distaux la plateforme « refuge » et de l'atteindre.

¹ Dispositif aquatique circulaire très utilisé en neurosciences comportementales, évaluant les capacités à mémoriser et à gérer l'information spatiale chez le rongeur dans une situation aversive (14).

1.1.5 Matériels et méthodes

Revue de la littérature et critères d'inclusion

Une recherche documentaire informatisée des études examinant une ou plusieurs variables décrivant la navigation spatiale dans le labyrinthe de Morris a été réalisée à travers des publications de la littérature de 1978 à 2006, sur la base de données MEDLINE ainsi que sur une base de données de recherches personnelles détenues par les auteurs.

Les mots clés utilisés pour ces recherches étaient les suivants : « prenatal cocaine », « cognitive abilities », « cognition », « spatial », « spatial memory », « navigation », « spatial navigation », « maze » and « behavior ».

Une présélection des articles a été réalisée grâce aux références des abstracts des études et dix études ont été incluses dans la méta-analyse selon les critères suivants :

- Études publiées dans un livre ou un journal de revues avec comité de lecture,
- Rédaction en anglais,
- Présentation de données originales,
- Utilisation d'une ou plusieurs mesures de la mémoire spatiale basées sur le temps de latence pour atteindre la plateforme,
- Utilisation d'au moins un groupe contrôle adéquat,
- Fourniture d'une mesure de la taille de l'effet ou suffisamment d'informations pour estimer l'ampleur de l'effet.

Codage des études

Afin de déterminer l'influence possible de variables modératrices, les études ont été codées pour diverses caractéristiques expérimentales :

- La séparation selon le sexe : mâle, femelle ou les deux,
- L'âge jugé en nombre de jours post-nataux (PD) : « jeune » (20-35 PD), « pré adolescent » (36-59 PD), « adulte » (>60 PD),

- L'espèce : rat ou souris,
- La description subjective de la dose de cocaïne dans le régime de l'exposition prénatale, basée sur le taux plasmatique de cocaïne dans le sang : « faible » (<0.8 µg/mL, 10mg/kg), « intermédiaire » (1.1-1.7µg/mL, 20-30mg/kg), « élevé » (>2.1µg/mL, 40mg/kg),
- La durée de l'exposition prénatale à la cocaïne : « courte » (5 à 9 jours au 2^{ème} trimestre), « modérée » (du 2^{ème} trimestre à 3 jours avant l'accouchement au moins), « longue » (du 1^{er} trimestre à 3 jours avant l'accouchement au moins), « combinée » (plusieurs durées d'exposition au cours de la grossesse).

Statistiques

Les dix études incluses dans la méta-analyse ont été analysées séparément. Des comparaisons indépendantes entre le groupe exposé en prénatal à la cocaïne et celui non exposé (groupe contrôle) ont été réalisées prenant en compte le temps de latence pour atteindre la plateforme du labyrinthe au 1^{er} jour lors de la phase d'apprentissage. Une évaluation de la mémoire spatiale au 2^e ou 3^e jour d'apprentissage n'a pas été incluse dans la méta-analyse car elle n'avait au préalable pas démontré de différences significatives entre les deux groupes.

Les données comparatives de chaque étude ont ainsi été utilisées pour calculer le coefficient de corrélation linéaire de Pearson r , qui est une mesure commune de la taille de l'effet. Cette dernière a été extraite en utilisant la moyenne, la taille de l'échantillon, le Standard Error of the Mean (SEM), converti en dérivation standard (SD) pour formuler un t -value qui a été converti en r .

Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs quand $p < 0,05$.

Malgré le caractère arbitraire de la standardisation de la taille des effets, l'évaluation de l'ampleur des effets a été acceptée comme suit : une valeur absolue de $r = 0,1$ correspondant à un petit effet, $r = 0,3$ pour un effet médium et $r = 0,5$ pour un effet large.

L'ensemble des valeurs de Pearson r ont ensuite été converties en coefficient de Fisher r_z pour améliorer la comparaison en utilisant des paramètres statistiques des effets de l'exposition prénatale à la cocaïne.

Les moyennes arithmétiques pondérées et non pondérées ont été calculées avec le coefficient de Fisher r_z puis reconvertis en coefficient de Pearson r . Une combinaison Z et son correspondant p ont été calculés pour les 10 effets de taille pour examiner si la moyenne combinée des effets était statistiquement significative. Un test d'homogénéité χ^2 a été utilisé pour déterminer si une hétérogénéité significative existait parmi les effets de taille. Des analyses statistiques de potentielles variables modératrices ont été effectuées.

1.1.6 Résultats

Taille globale de l'effet de l'exposition prénatale à la cocaïne

L'impact de l'exposition prénatale à la cocaïne se résumant à une augmentation du temps de latence pour atteindre la plateforme du labyrinthe de Morris lors du 1^{er} jour de la phase d'acquisition était compris entre -0.166 et 0.847 selon les dix études (**Tableau I**). Une moyenne pondérée de 0.445 et une moyenne non pondérée de 0.454 ont été obtenues pour les dix effets de taille. L'effet de l'exposition prénatale à la cocaïne fondé sur toutes les variables modératrices a été jugé comme étant statistiquement significatif (combinant $Z=3.58$, $p<0.001$) mais a été démontré à partir d'un groupe hétérogène d'effets de taille ($\chi^2 = 31.05$, $p<0.01$).

Tableau I : Tailles des effets obtenus pour les dix études de la méta-analyse.

Premier auteur	Année	N	r	Z
Bashkatova	2005	12	0.701	1.144
Meunier	2004	40	0.847	2.466
Inman-Wood	2000	46	0.830	2.598
Choi	1998	24	0.300	0.727
Cutler	1996	16	0.451	0.880
Heyser	1995	32	0.582	1.581
Vorhees	1995	40	0.016	0.051
Johns	1992	56	0.300	1.112
Riley	1991	20	- 0.166	- 0.370
Smith	1989	16	0.589	1.130

N= taille de l'échantillon ; r= coefficient de Pearson ; Z= moyenne combinée des effets

Analyse des variables modératrices

Pour chaque comparaison entre les groupes exposés et les groupes témoins, une analyse des variables modératrices potentielles des effets de taille observés a été effectuée pour tenter d'expliquer l'hétérogénéité observée dans l'analyse globale (**Tableau II**). Le sexe, l'âge et la durée d'exposition n'avaient pas d'influence significative sur la taille des effets observés. La variable modératrice « espèce » révélait une augmentation statistiquement significative de l'effet de taille pour la souris comparé aux rats ($Z= 2.50$, $p<0.01$). L'analyse de la dose de cocaïne a également révélé des différences statistiquement significatives, avec des effets de taille issues d'études utilisant des doses « faibles » ($k^2=3$) ou « intermédiaire » ($k=5$) plus significatifs que les études qui utilisaient des doses « élevées » ($k=2$) de cocaïne ($Z=2.69$, $p<0.01$).

Tableau II : Impact des variables modératrices.

Variable	Niveau	Nombre d'effets de taille indépendants	Total N	Moyenne de la taille de l'effet (r)	Moyenne pondérée de la taille de l'effet (r)	Combiné Z
Globalité	-	10	302	0.445	0.454	3.579
Sexe	Mâle	6	136	0.501	0.422	2.464
	Femelle	3	52	0.329	0.394	1.192
Age	Les deux	4	114	0.424	0.532	2.344
	Juvenile	4	108	0.568	0.619	2.786
	Préadolescent	1	40	0.847	0.847	2.466
	Adulte	5	164	0.236	0.209	1.333
Espèce	Combiné	1	16	0.451	0.451	0.880
	Rat	9	256	0.402	0.386	2.906
Dose	Souris	1	46	0.829	0.829	2.598
	Faible	3	68	0.712	0.760	2.737
Durée d'exposition	Intermédiaire	5	174	0.493	0.506	2.926
	Elevé	2	60	- 0.150	- 0.045	- 0.226
	Courte	5	128	0.397	0.383	1.977
Durée d'exposition	Modérée	4	118	0.540	0.603	2.893
	Combinée	1	56	0.301	0.301	1.112

Analyse en tiroir

L'effet de taille commun significatif a également été soumis à une analyse en tiroir. Cette statistique représente les recherches qui ont été menées et jamais publiées ou non disponibles pour l'analyse en raison de résultats statistiquement non significatifs. Elle mesure le nombre

² k représente le nombre d'études.

d'études dont les résultats n'ont pas été publiés et qui seraient nécessaire pour réduire l'effet de taille significatif des statistiques non significatives. L'analyse en tiroir a ainsi révélé qu'il faudrait 37 études avec un effet de taille moyen nul pour annuler la signification du résultat commun qui a été obtenu dans cette méta-analyse.

1.1.7 Discussion et conclusion des auteurs

La présente méta-analyse a été réalisée afin d'examiner la réactivité séquentielle des rongeurs exposés à la cocaïne in utéro dans le labyrinthe de Morris. Elle a permis de révéler une différence significative qui semblait être masquée par des résultats non significatifs quand les données étaient regroupées. L'analyse des données individuelles a ainsi mis en évidence une augmentation du temps de latence lors du 1^{er} jour de la phase d'acquisition chez les rongeurs exposés par rapport à ceux non exposés.

L'existence de telles carences en matière d'acquisition spécifique ou non spécifique de la mémoire spatiale ou de la navigation pourrait être d'un grand intérêt puisque les résultats sont applicables à l'homme. Des études comportementales d'enfants exposés à la cocaïne in utéro ont rapporté diverses anomalies dans les mesures de la fonction cognitive, incluant la mémoire spatiale : des modifications au niveau des systèmes sensoriels incluant le traitement visuel et/ou visio-motrice ainsi qu'une altération de l'attention, pouvant se manifester par un apprentissage déficient.

La présente méta-analyse a également examiné l'influence des potentielles variables modératrices sur l'effet observé à travers différentes méthodologies expérimentales. Fait intéressant, le facteur « dose » de traitement prénatal a révélé que les études utilisant des doses « faibles » ou « intermédiaires » ont données des effets plus importants que les études utilisant des doses « élevées » de traitement prénatal de cocaïne. Ce résultat est important dans la mesure où cliniquement de nombreuses études notaient plutôt des anomalies doses-dépendantes chez les enfants exposés, telles que des perturbations du développement cérébral fœtal dans les processus de prolifération neuronale, de la différenciation et de la migration, conduisant souvent à des déficits neurocomportementaux.

Ces résultats montrent également une différence dans l'adaptation physique de la souris comparée au rat pour cette tâche. Prenant cela en compte et bien que les analyses modératrices doivent être interprétées avec prudence compte tenu de la petite taille de

l'échantillon, l'utilisation des souris plutôt que des rats semblerait plus efficace pour la compréhension des effets de l'exposition à la cocaïne in utéro sur les variables cognitives.

Cette différence lors de la 1^{er} journée de la phase d'acquisition peut avoir de graves conséquences chez l'homme si l'effet du traitement ici observé sur un modèle animal est le reflet de l'exposition des enfants de mères cocaïnomanes. Des troubles de l'apprentissage notamment lorsque l'enfant sera confronté à des environnements nouveaux peuvent interférer avec sa capacité à acquérir de nouvelles tâches et une telle carence pourrait avoir des effets importants sur ses performances dans une multitude de domaines.

**1.2. Description de l'étude de Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J.
Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior
problems and growth in school-age children. Neurotoxicology and Teratology
2011 janv;33(1):69-77.**

1.2.1 Objectif de l'article

L'objectif de cet article est d'évaluer les relations entre l'exposition prénatale à la cocaïne et le développement physique, cognitif et comportemental à 7 ans d'un échantillon d'enfants de mères cocaïnomanes. L'évolution de ces enfants a été suivie par les mêmes auteurs depuis leur naissance avec une évaluation de leur développement à 1 et 3 ans (18,19). Ils avaient conclu que l'exposition prénatale à la cocaïne prédisait de façon significative des problèmes de comportements à 3 ans. L'objectif secondaire est de mesurer l'influence de l'âge maternel, de l'environnement de vie et du sexe des enfants.

1.2.2 Type d'étude

C'est une étude longitudinale prospective.

1.2.3 Facteur étudié

Le facteur étudié est l'exposition prénatale à la cocaïne (PCE).

1.2.4 Critère de jugement

Le critère de jugement principal est le développement physique, cognitif et comportemental. Le critère de jugement secondaire est l'âge maternel, l'environnement de vie et le sexe des enfants.

1.2.5 Matériels et méthodes

Conception de l'étude

L'échantillon a été initialement constitué suite à un interrogatoire sur la consommation de cocaïne de femmes âgées de plus de 18 ans lors de leur consultation prénatale du 4^e ou du 5^e mois au Magee-Women Hospital (MWH). Les femmes débutant leur suivi de grossesse au-delà du 5^e mois étaient exclues. Durant la première consultation, les femmes ont été interrogées sur la consommation de cocaïne, de crack, d'alcool, de tabac, de marijuana et

d'autres substances illicites durant l'année précédant leur grossesse et durant le premier trimestre. Un consentement écrit a été obtenu en accord avec les recommandations du conseil institutionnel de l'université de Pittsburgh et du comité de recherche et d'expérimentation humaine du MWH. Un département de la santé et de la confidentialité des services humains assurait aux patientes l'anonymisation de leurs réponses.

L'échantillon de femmes sélectionnées était ensuite interrogé au 7^e mois de grossesse et 24 heures après leur accouchement sur les substances consommées respectivement aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Tous les enfants ont été examinés après l'accouchement par des soignants ne connaissant pas leur statut de l'exposition prénatale. A 1 an, la croissance, le développement mental et moteur et le tempérament des enfants ont été évalués puis à 3 ans le développement cognitif a été pris en compte.

Les mères et enfants de l'étude ont été revus à 7 ans dans des centres de recherche où un personnel qualifié mesurait la croissance des enfants. L'histoire médicale a été reportée par la mère. Différentes échelles étaient utilisées pour l'évaluation des enfants :

- Le développement cognitif était évalué par la quatrième édition de l'échelle Stanford-Binet Intelligence (SBIS) englobant les points suivants : le raisonnement verbal (VR), le raisonnement abstrait/visuel (AVR), le raisonnement quantitatif (QR), la mémoire à court terme (STM), et le score composé de l'ensemble,
- La réussite scolaire était évaluée par la troisième révision du test Wide Range Achievement (WRAT-3) qui comprend la lecture, l'orthographe et l'arythmique,
- Le Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML) était utilisé pour examiner la mémoire visuelle et verbale ainsi que l'apprentissage verbal,
- Le Grooved Pegboard dans lequel les enfants doivent placer des petits bouts de bois sur un boîtier de 25 petites encoches, testait la rapidité psychomotrice et la coordination yeux-mains,
- Le test Progressive Figures (PFT) donnait une indication sur la flexibilité mentale et sur l'impulsivité,
- Pour évaluer l'attention et l'impulsivité, le test Continuous Performance (CPT-3) a été réalisé. Ce test présente des formes variées de différentes couleurs et l'enfant devait répondre à un stimulus cible.

Les examinateurs étaient des chercheurs qualifiés (licence ou master) ayant une vaste expérience dans les évaluations standardisées d'enfants et étaient supervisés par un psychologue du développement. Le statut des enfants qu'ils examinaient leur était inconnu.

A 7 ans, des professionnels qualifiés ont interrogés les mères sur leurs consommations durant la dernière année, leurs caractéristiques démographiques et psychologiques, la composition du ménage et leur sociabilité. Différentes échelles ont également été employées pour leur évaluation :

- L'échelle du centre des études épidémiologiques-dépression (CES-D) pour une estimation de la dépression maternelle,
- Le Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) pour évaluer le niveau d'anxiété et d'hostilité,
- Le HOME pour l'environnement de vie en lien avec le développement cognitif selon les critères suivants : la disponibilité de moyens de lecture, la durée passée devant la télévision, les repas, la discipline,
- Une estimation de l'intelligence maternelle avec l'échelle Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) comprenant l'évaluation de la conception et du vocabulaire.

Un score total a ainsi été calculé, les scores les plus élevés indiquant un environnement de vie favorable.

Le comportement général des enfants a été évalué par la mère en utilisant :

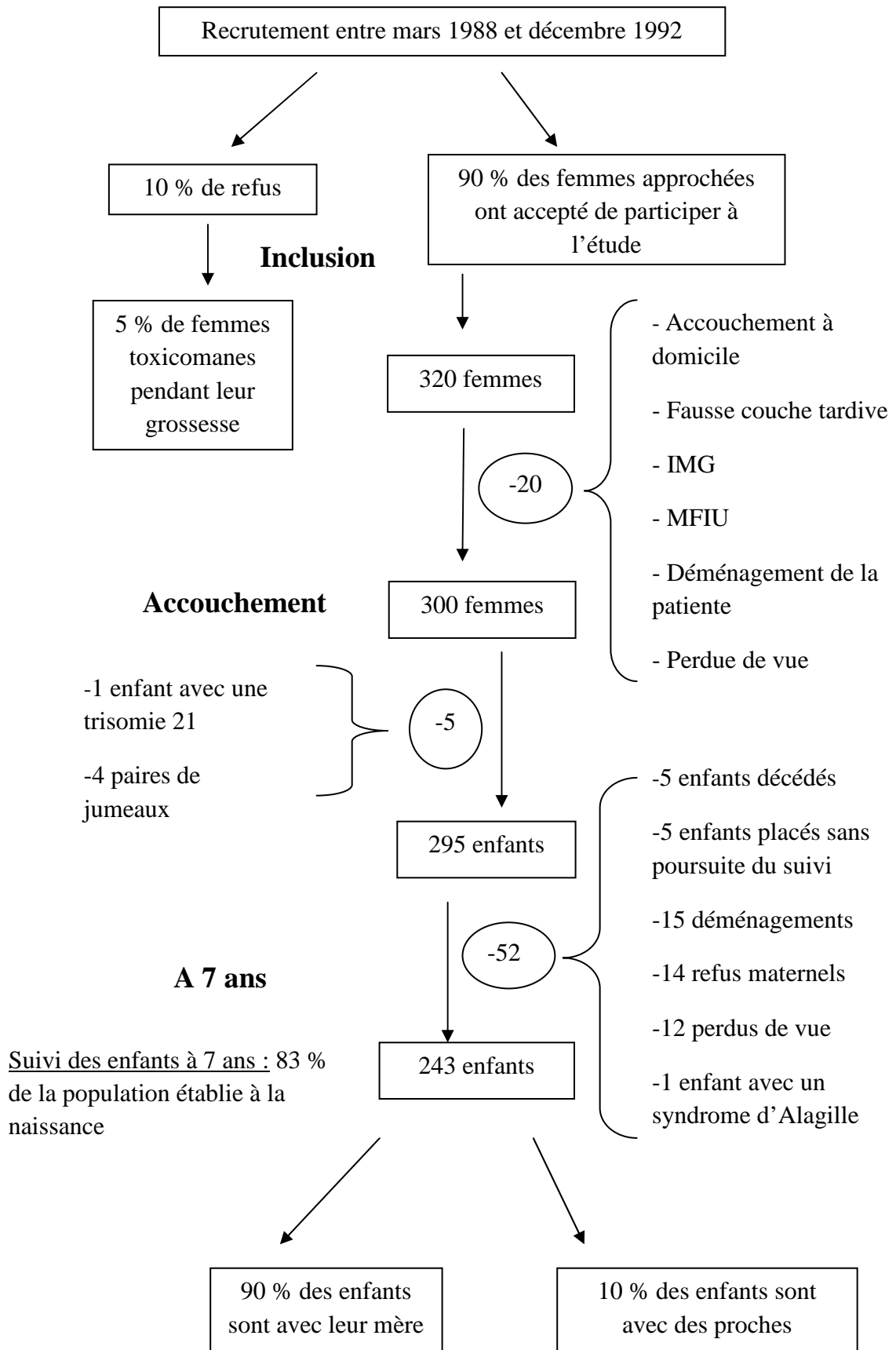
- L'échelle d'adaptation sociale (EAS) qui classe l'enfant selon le degré de détresse, d'activité, de sociabilité, et de timidité. Les coefficients alpha de Cronbach pour l'échantillon étaient respectivement de 0.79, 0.68, 0.55 et 0.58 pour les quatre dimensions étudiées. Ces valeurs étaient considérées comme acceptables à partir de 0.7. La sociabilité et la timidité ont ainsi été éliminées des analyses,
- L'échelle Routh Activity, une évaluation du niveau d'activité de l'enfant dans différentes situations de la vie quotidienne comme le repas, le coucher, les jeux,
- Le Schedule for Nonadaptive and Adaptive Personality (SNAP) qui évalue l'activité, l'attention, l'impulsivité et les relations. Les coefficients alpha de l'échantillon pour ces quatre domaines étaient respectivement de : 0.91, 0.84, 0.85 et 0.66.

Pour estimer les problèmes de comportements la liste « Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL) » a été complétée par la personne en charge de l'enfant à 7 ans si celui-ci était placé. De plus, les enseignants des enfants devaient compléter un « Teacher Report Form (TRF)» en parallèle avec des questions de la CBCL.

Caractéristiques de l'échantillon

L'établissement de l'échantillon étudié ainsi que son évolution jusqu'au suivi à 7 ans des enfants ont été représentés schématiquement dans la **Figure 1**. L'âge médian des enfants au moment de l'évaluation était de 7.2 ans et 53 % étaient des garçons. Les mères avaient en moyenne 33.7 ans lors de ce suivi, 52 % d'entre elles étaient caucasiennes et 48 % étaient afro-américaines. Les femmes avaient un revenu moyen de 1200 dollars par mois. 31 % d'entre elles étaient mariées et 58 % d'entre elles travaillaient. Le quotient intellectuel (QI) moyen de ces femmes était évalué à 90. Le TRF a été complété pour 211 des 243 sujets, soit 87 %.

Figure 1 : Évolution de l'échantillon étudié de son inclusion au suivi à 7 ans des enfants.



Analyse des données

L'usage de cocaïne ou de crack était comptabilisé en lignes, cailloux, grammes ou coût si les femmes ne pouvaient pas reporter la quantité. Pour des raisons analytiques, on définissait pour le premier trimestre de la grossesse la consommation de cocaïne en utilisation / non utilisation et fréquent (> 1 ligne/jour) / peu fréquent (< 1 ligne/jour). La consommation de cocaïne a été divisée en deux catégories (consommation / non consommation) lors du deuxième et troisième trimestre et lors du suivi à 7 ans des enfants, en raison du plus petit nombre de femmes qui continuaient leur consommation durant ces périodes.

Les variables « alcool » et « marijuana » étaient représentées par le nombre moyen de verres ou de joints par jour, nombre qui avait été transformé en logarithme pour réduire l'asymétrie. Le tabac a été évalué par le nombre de cigarettes par jour. Ces trois dernières variables ont été évaluées séparément pour chaque trimestre de la grossesse ainsi que lors du suivi à 7 ans.

Les caractéristiques des enfants, les conditions socio-économiques maternelles, psychosociales et environnementales, la consommation après la grossesse et aux 7 ans de l'enfant étaient considérées comme de potentiels facteurs de confusion et ont été incluses dans des analyses de régression multiples. Ces analyses ont été conduites séparément pour chaque trimestre de la grossesse.

La distance de Cook (méthode statistique) a été utilisée pour identifier les potentielles valeurs sans relations avec l'exposition prénatale à la cocaïne afin de les exclure de ce rapport.

Une analyse descriptive a été réalisée pour évaluer l'impact de la durée de l'exposition prénatale à la cocaïne et a défini trois groupes :

- Les femmes qui se sont abstenues de consommer de la cocaïne pendant toute la grossesse (n=130),
- Celles qui en consommaient uniquement au premier trimestre (n=60),
- Celles qui ont continué jusqu'au troisième trimestre (n=27).

L'influence de l'âge maternel, de l'environnement de vie et du sexe de l'enfant a également été évaluée de la même façon que la relation entre le poids de naissance et le poids des enfants à 7 ans.

1.2.6 Résultats

Description des analyses

Seulement 13 % des femmes consommatrices de cocaïne au 1^{er} trimestre poursuivaient leur consommation aux second et troisième trimestres, avec une moyenne de :

- 0.26g/jour au 1^e trimestre,
- 0.17g/jour au second trimestre,
- 0.14g/jour au 3^e trimestre,
- 0.20g/jour aux 7 ans de l'enfant.

Tableau III : Prévalence de la consommation de cocaïne (%)

Période	Niveau de consommation		
	Aucune	Occasionnelle ^a	Fréquente ^b
Année précédant la grossesse (N=241)	55.2	23.2	21.6
1 ^{er} trimestre (N=243)	57.2	23.0	19.8
2 ^e trimestre (N=218)	91.7	3.2	5.0
3 ^e trimestre (N=240)	88.7	4.6	6.7
Suivi à 1 an (N=231)	84.4	7.8	7.8
Suivi à 3 ans (N=234)	87.2	6.4	6.4
Suivi à 7 ans (N=243)	91.4	5.8	2.9

^a occasionnelle : > 0 et < 1 ligne/jour de cocaïne ou grammes équivalents de crack.

^b fréquente : > 1 ligne/jour de cocaïne ou grammes équivalents de crack.

Les auteurs avaient reporté dans leur étude précédente que les femmes consommant plus d'une ligne de cocaïne par jour pendant le premier trimestre de leur grossesse étaient significativement plus âgées, afro-américaines, célibataires et ayant de plus faibles revenus que les femmes qui n'en consommaient pas à la même période. Les femmes cocaïnomanes étaient généralement polyconsommatrices (alcool, tabac, marijuana, et autres drogues illicites) et cette donnée a également été confirmée chez les femmes toujours consommatrices 7 ans après.

Analyse de régression

L'exposition prénatale à la cocaïne ne modifiait pas de façon significative les évaluations cognitives et neuropsychologiques effectuées par les examinateurs (SBIS, WRAML, WRAT, Grooved Pegboard, PFT ou CPT). Un environnement de vie correct, un QI maternel élevé et la race caucasienne étaient des facteurs prédictifs de meilleures performances aux évaluations. Une exposition prénatale à la cocaïne au troisième trimestre de la grossesse (c'est-à-dire une exposition continue) influençait significativement les échelles d'évaluation du comportement des enfants par les mères, représentées dans le **Tableau IV**. Il n'y avait pas de relations significatives avec le CBCL interne, la timidité, le somatique, l'anxiété/dépression, la réflexion, le social ou un comportement délinquant. Des enfants ayant de jeunes mères plus « agressives » et disposant d'un faible support social étaient les plus exposés à des problèmes de comportement.

Tableau IV : Influence de l'exposition à la cocaïne pendant toute la grossesse sur le comportement des enfants à 7 ans selon l'évaluation maternelle (CBCL, Routh Activity Scale et SNAP).

Echelle utilisée	β brut	coefficients de régression standards	valeur de p
<u>CBCL</u>			
Total	5.12	0.15	0.00
Externe	6.42	0.20	0.00
Problèmes d'attention	4.88	0.23	0.00
Comportement agressif	4.45	0.21	0.00
<u>Routh Activity Scale</u>	4.73	0.18	0.00
<u>SNAP</u>			
Activité	1.81	0.16	0.02
Inattention	1.98	0.21	0.00
Impulsivité	1.65	0.16	0.01

Problèmes avec ses pairs	2.00	0.17	0.00
--------------------------	------	------	------

p<0.05 significatif

Les résultats significatifs des rapports des enseignants (TRF) ont été reportés dans les **Tableaux V et VI**. Il n'y avait pas de relations significatives entre l'exposition prénatale à la cocaïne au premier trimestre et le TRF interne, le somatique, l'attention ou la délinquance.

Tableau V : Influence de l'exposition à la cocaïne durant le 1^{er} trimestre de la grossesse sur le comportement des enfants à 7 ans selon l'évaluation des enseignants (TRF).

TRF	β brut	coefficients de régression standards	valeur de p
Total	4.14	0.15	0.03
Timidité	2.27	0.14	0.04
Problèmes de réflexion	2.39	0.24	0.02
Comportement agressif	3.47	0.17	0.02

p<0.05 significatif

Tableau VI : Influence de l'exposition à la cocaïne durant le 3^e trimestre de la grossesse sur le comportement des enfants à 7 ans selon l'évaluation des enseignants (TRF).

TRF	β brut	coefficients de régression standards	valeur de p
Total	7.06	0.20	0.00
Externe	5.70	0.16	0.03
Anxiété/dépression	2.92	0.16	0.03
Problèmes de sociabilité	4.39	0.20	0.00
Problèmes de réflexion	3.56	0.30	0.00
Comportement agressif	4.78	0.18	0.02

p<0.05 significatif

Analyse de l'influence de la durée d'exposition

Les enfants exposés au premier trimestre de la grossesse avaient un poids et une taille plus faible à 7 ans que les enfants non exposés (résultats encadrés en trait épais **Tableau VII**). Il n'y avait pas d'influence sur le périmètre crânien. Une exposition à la cocaïne pendant toute la grossesse entraînait significativement plus de problèmes de comportements chez les enfants (à la fois dans le milieu familial et scolaire), comparée à des expositions plus courtes ou aucune exposition (résultats encadrés en trait fin **Tableau VII**). Concernant la partie du TRF liée aux problèmes de comportement, 50 % des enfants exposés de façon constante au cours de la grossesse dépassaient le seuil (>60 %) contre 20 % des enfants non exposés.

Tableau VII : Caractéristiques des enfants associées à la durée d'exposition à la cocaïne en prénatal.

	Aucune consommation ^a	Consommation arrêtée ^b	Consommation continue ^c
	N=130	N=60	N=27
Poids (lb)	62.4	56.9	58.2*
Taille (in.)	49.6	48.9	49.4
CBCL Total	51.7	50.6	54.8
- Externe	51.8	51.6	57.0*
- Attention	55.2	55.1	59.1**
- Agressivité	54.9	54.4	58.6*
Routh Activity Scale	36.9	39.2	45.0**
SNAP Activité	10.2	10.0	12.4**
- Attention	8.9	8.9	11.2***
- Impulsivité	10.7	10.8	12.4*
- Problèmes avec ses pairs	11.4	11.3	13.7**
TRF Total	51.8	52.4	59.0**
- Externe	51.8	53.3	60.7**
- Timidité	54.9	55.0	56.7
- Anxiété/dépression	53.9	53.2	57.6**
- Problèmes sociaux	54.6	54.7	58.7*
- Problèmes de réflexion	50.7	51.4	55.7***
- Agressive	55.2	56.1	62.0**

- ^a Aucune consommation de cocaïne pendant la grossesse
 - ^b Consommation de cocaïne uniquement au premier trimestre de la grossesse
 - ^c Consommation de cocaïne à la fois au premier et au troisième trimestre de la grossesse
- * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

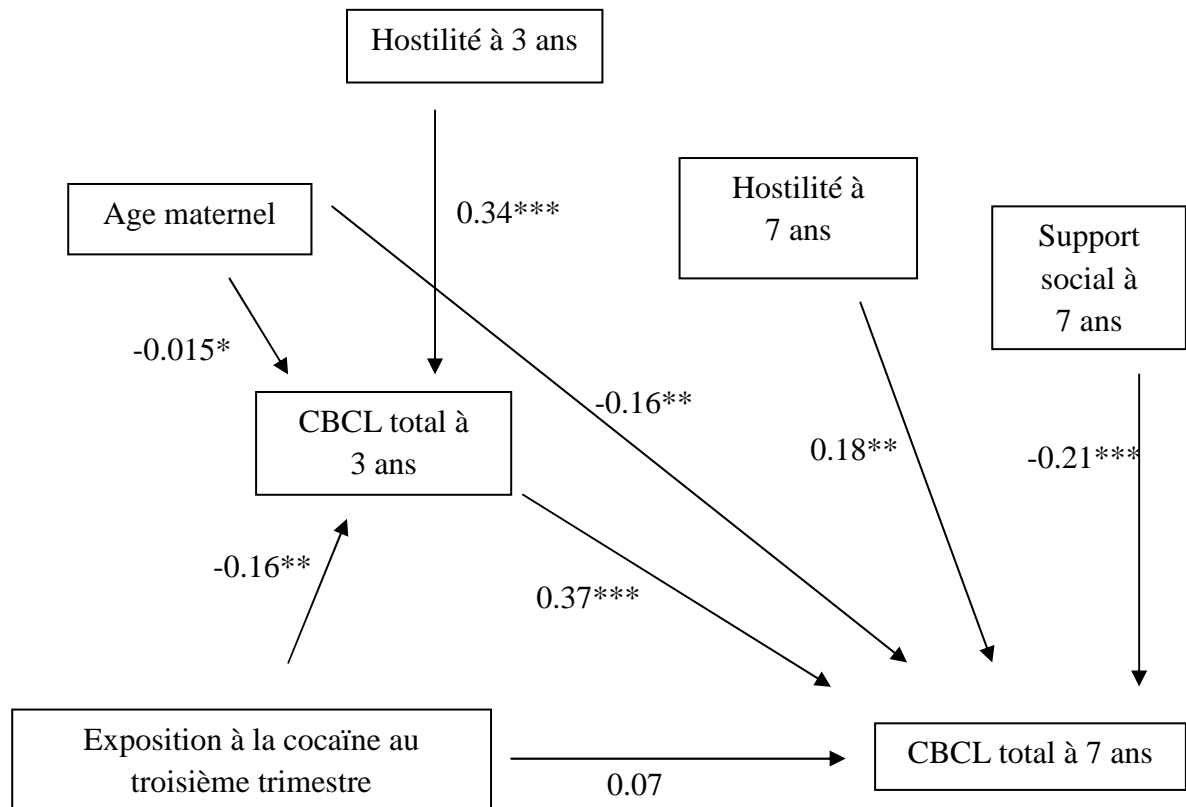
Analyses des potentiels facteurs de confusion

Il n'y avait pas d'interaction significative entre l'exposition au premier trimestre et l'âge maternel, l'environnement de vie et le sexe des enfants pour le poids, la taille et le périmètre crânien. Trente-trois interactions avec l'exposition au troisième trimestre ont été testées sur les résultats du CBCL, du TRF total, du Routh activity et du SNAP. Une seule interaction significative entre l'exposition au troisième trimestre et l'âge maternel sur le TRF interne a été retrouvée : les enfants issus de mères consommatrices plus âgées avaient davantage de problèmes de comportement selon leurs enseignants.

Analyse de médiation

Compte tenu de leurs précédents résultats, les auteurs ont voulu distinguer si les problèmes de comportement à 7 ans étaient en lien direct avec l'exposition prénatale à la cocaïne ou s'ils étaient uniquement dans la continuité des changements observés à 3 ans (effet indirect). Une représentation simplifiée des résultats est illustrée par la **Figure 2**. Quand le CBCL total à 3 ans était intégré dans le modèle, l'exposition au troisième trimestre de la grossesse n'était plus un facteur significativement prédictif du CBCL total en lien avec les problèmes de comportements à 7 ans. L'effet indirect, mesuré par le produit des coefficients, était significatif. Les autres effets significatifs de PCE sur le comportement à 7 ans n'étaient pas liés au comportement à 3 ans.

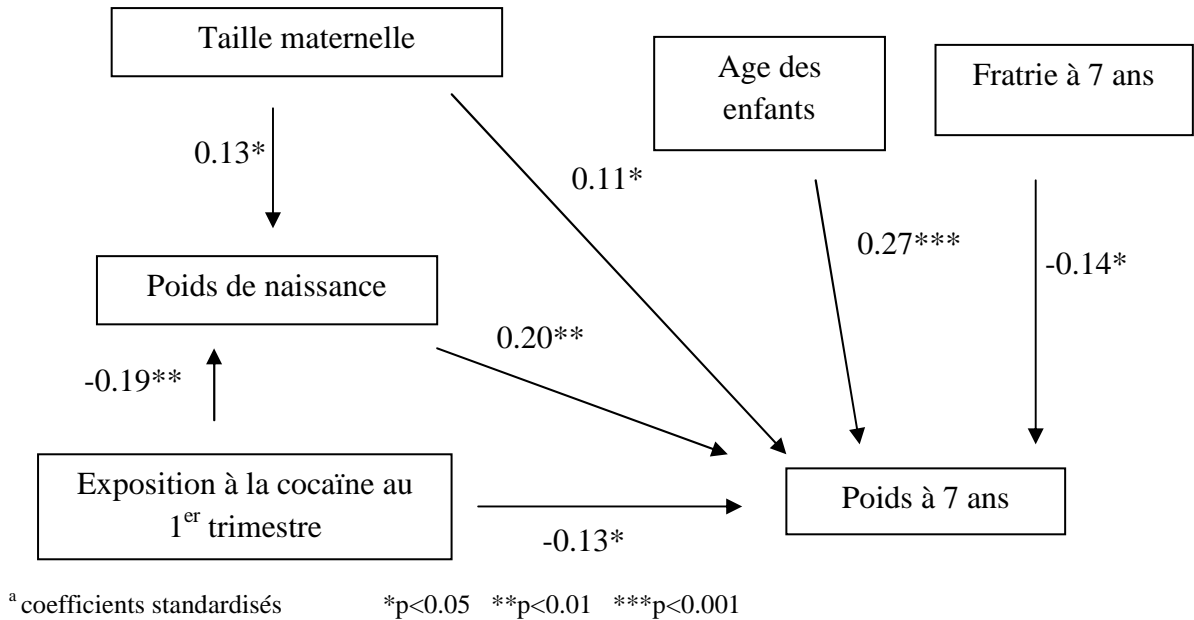
Figure 2 : Relations entre le CBCL total à 3ans, l'exposition à la cocaïne au troisième trimestre de la grossesse et le CBCL total à 7 ans^a.



^a coefficients standardisés *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Les auteurs ont raisonné de la même façon pour le poids des enfants à 7 ans, en tentant de distinguer l'influence d'un effet direct de l'exposition à la cocaïne au 1^{er} trimestre ou d'un effet indirect du poids de naissance (**Figure 3**).

Figure 3 : Relation entre poids de naissance, exposition à la cocaïne au premier trimestre de la grossesse et poids de l'enfant à 7 ans^a.



1.2.7 Discussion et conclusion des auteurs

Cette étude a évalué la relation entre l'exposition prénatale à la cocaïne et la croissance, le développement cognitif et le comportement à 7 ans, données que beaucoup de recherches antérieures n'avaient pas su démontrer et qui mettent en évidence les retards symétriques de croissance résultant d'une exposition précoce dans la grossesse.

La consommation de cocaïne n'avait pas d'influence sur la cognition, l'apprentissage, la mémoire ou l'évaluation neuropsychologique. Cette remarque était conforme aux autres rapports indiquant une subtilité des effets de l'exposition à la cocaïne sur la fonction cognitive, que des mesures globales ne suffisaient pas à détecter.

En accord avec leurs hypothèses et avec les autres données de la littérature, les auteurs ont trouvé une association entre l'exposition prénatale à la cocaïne et les problèmes de comportement des enfants à la fois dans le milieu familial et scolaire. Une consommation au troisième trimestre traduisant une exposition continue tout au long de la grossesse, était significativement associée à une agressivité, une inattention et une impulsivité, tout en tenant compte de la consommation actuelle de la mère, des facteurs environnementaux et socio-

démographiques, ainsi que des caractéristiques de l'enfant (poids, taille, périmètre crânien). Les auteurs, en accord avec d'autres données de la littérature portant sur des études animales, ont émis l'hypothèse que l'exposition prénatale à la cocaïne affecterait la capacité de contrôle du comportement et de régulation des émotions, reflétant des perturbations dans le cortex préfrontal mais également dans d'autres régions cérébrales.

L'interrogatoire confidentiel des patientes semble être pour les auteurs un moyen effectif d'identifier les consommations. Ils décrivent tout de même l'absence de mesure biologique comme une limite à leur étude mais considèrent qu'un mauvais « classement » de certaines femmes ne ferait que réduire les différences entre les groupes sans affecter les résultats significatifs. Un autre biais mis en avant par les auteurs est l'évaluation maternelle du comportement de leur enfant. Les femmes cocaïnomanes sont plus souvent dépressives, ce qui pourrait affecter leur jugement, mais cette variable n'a pas été prise en compte dans l'étude. Alors que les variables socioéconomiques, psychologiques et les caractéristiques de l'environnement de vie ont été contrôlées, aucune mesure n'a été faite quant à l'exposition des violences lors du suivi à 7 ans. Ces mesures ont été ajoutées à des phases du suivi ultérieur.

Par cette étude, les auteurs ont complété leur suivi de cette population documentant ainsi l'augmentation des problèmes de comportement par les mères et les enseignants des enfants à 7 ans. Ces données sont autant de facteurs prédictifs de toxicomanie, de délinquance, de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), d'anxiété et de dépression chez l'adolescent. L'identification de problèmes comportementaux chez un enfant qui a été exposé à la cocaïne in utero permettront donc un suivi plus conséquent et de prévenir ainsi le développement de psychopathologies à l'adolescence.

1.3. Description de l'étude de Lewis BA, Minnes S, Short EJ, Weishampel P, Satayathum S, Min MO, et al. The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age. Neurotoxicology and Teratology 2011 janv;33(1):17-24

1.3.1 Objectif de l'article

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets à long terme d'une exposition prénatale à la cocaïne sur le développement du langage chez des enfants âgés de 10 ans. Les auteurs avaient démarré cette étude de cohorte alors que les enfants étaient âgés de 1, 2, 4 puis 6 ans. Les résultats avaient souligné des déficits de l'audition chez les enfants exposés à la cocaïne in utero et des différences avaient été constatées par rapport aux enfants non exposés dans le langage expressif et total mais pas le langage réceptif. On notait chez les enfants exposés davantage de déficits linguistiques et une déclinaison du langage au fil des années (20–22). Ces effets ont été démontrés dans la petite enfance, il était donc intéressant pour les auteurs d'étendre leur étude quand ces enfants avaient un âge scolaire plus avancé afin de documenter les effets d'une exposition prénatale à la cocaïne sur des compétences linguistiques plus complexes (incluant la sémantique, la syntaxe et la phonologie).

L'objectif secondaire est de mesurer l'impact de l'environnement post natal sur le développement du langage, en fonction du lieu de vie de l'enfant (milieu familial biologique / adoption / placement en famille d'accueil).

1.3.2 Type d'étude

Il s'agit d'une analyse multivariée d'une étude de cohorte prospective.

1.3.3 Facteur étudié

Le facteur étudié est l'exposition prénatale à la cocaïne.

1.3.4 Critère de jugement

Le critère de jugement principal est le développement du langage à travers la sémantique, la syntaxe et la phonologie.

Le critère de jugement secondaire est l'environnement post natal.

1.3.5 Matériels et méthodes

Population étudiée

Cent soixante-quinze enfants exposés à la cocaïne in utéro et 175 enfants non-exposés ont été suivi de façon prospectif de leur naissance à 1, 2, 4, 6, 9 et 10 ans. L'échantillon d'enfants a été tiré d'une cohorte établie à partir des naissances ayant eu lieu entre septembre 1994 et juin 1996 dans un Centre Hospitalier Universitaire urbain. Ces enfants avaient en parallèle participé à une étude longitudinale sur les séquelles fœtales liées à la toxicomanie maternelle pendant la grossesse. Le consentement éclairé des parents était exigé et l'étude a eu l'approbation du comité éthique de l'hôpital universitaire de Cleveland et du « Metrohealth Medical Center ». Tous les sujets ont été anonymisés par un code de confidentialité.

Un dépistage de recherches toxicologiques a été proposé à toutes les femmes enceintes qu'on suspectait à haut risque de toxicomanie en raison d'un mauvais suivi de grossesse, d'un comportement suggérant une intoxication, ou lorsqu'elles étaient en relation avec les services sociaux. Un échantillon d'urines maternelles a été prélevé avant le travail et après l'accouchement, ainsi que les urines du nouveau-né à sa naissance. Des analyses ont été effectuées pour déceler des métabolites de cocaïne (benzoylecgonine), de cannabis, d'opiacés ou d'amphétamines. Une analyse toxicologique du méconium pour la cocaïne et ses métabolites a également été réalisée. Le dépistage reposait sur des réactifs d'immuno-essais de polarisation. La spécificité de ces analyses pour les urines et le méconium est de 99 %.

Critères d'inclusion

Des analyses d'urines maternelles et de méconium positives plaçaient les enfants dans le groupe « exposés à la cocaïne » (PCE), ou si la mère affirmait elle-même sa consommation. Si les trois critères étaient négatifs, les enfants étaient considérés comme « non-exposés » (NCE, groupe témoin).

Les potentiels facteurs de confusion (alcool, tabac et marijuana) étaient inclus dans les deux groupes.

Critères d'exclusion

Sur 647 mères identifiées au départ, 54 cas (20 PCE/34 NCE) ont été exclus pour les critères suivants :

- 15 nouveau-nés n'avaient pas de traces de cocaïne dans le méconium,
- 2 enfants présentaient une trisomie 21,
- 16 mères avaient des problèmes psychiatriques,
- 2 femmes consommaient ou avaient consommé de l'héroïne,
- 5 femmes avaient le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),
- 1 mère avait un QI inférieur à 70,
- 1 nouveau-né avait un syndrome d'alcoolisation fœtal,
- 2 mères avaient moins de 19 ans,
- 3 nouveau-nés avaient des maladies infantiles,
- 4 mères avaient des maladies chroniques,
- 3 exclusions pour d'autres raisons non précisées.

Cent cinquante cinq patientes ont refusé de participer (49 PCE/106NCE). Vingt-trois ne sont jamais venues aux consultations (9PCE/14NCE).

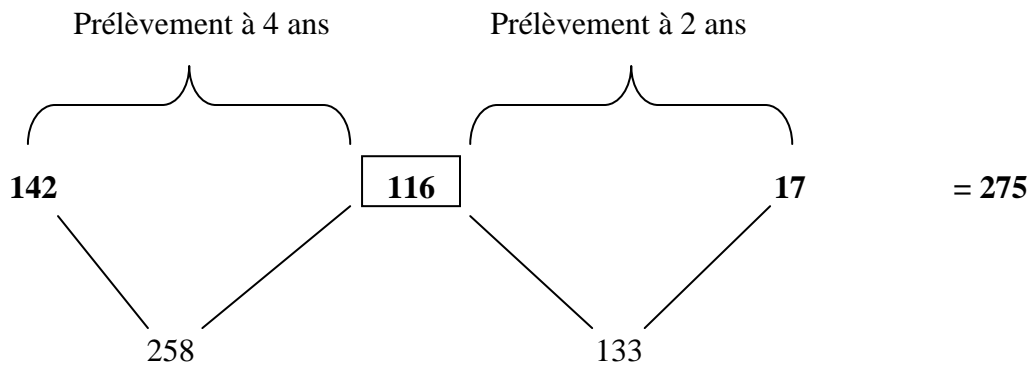
A 10 ans, 11 enfants étaient décédés (8PCE/3NCE).

Au cours de l'étude, 54 enfants inclus n'ont pas été vus : 35 PCE en raison de leur poids de naissance trop élevé ou d'un QI maternel trop déficient et 19 NCE car moins exposés à l'alcool comparé aux autres enfants.

Une recherche d'exposition au plomb a également été effectuée pour un sous-groupe d'enfants inclus en parallèle dans une étude indépendante portant sur ce facteur. Elle a été réalisée à partir de prélèvements sanguins mais tous les enfants n'ont pas été prélevés en raison de difficultés logistiques, du refus des parents, de maladies ou par crainte d'avoir à subir une prise de sang. Deux cent soixante quinze enfants ont été prélevés : 133 enfants à 2

ans et 258 enfants à 4 ans. Deux tests sanguins ont donc été réalisés pour 116 enfants (à 2 et 4 ans), une moyenne des deux prélèvements a été de ce fait effectuée afin de permettre une comparaison plus simple (**Figure 4**).

Figure 4 : Nombre d'enfants prélevés par tranche d'âge pour l'étude de l'exposition au plomb.



Procédures

Afin d'évaluer l'exposition prénatale à la cocaïne, les mères et enfants ont immédiatement été vus après la naissance. Les mères ont été interrogées sur la fréquence des prises et sur l'estimation quantitative de leur consommation pour le mois précédent la grossesse et chaque trimestre de celle-ci. D'autres données ont également été quantifiées : le nombre de cigarettes/semaine, le nombre de joints fumés/semaine, le nombre de verres de bière, vin ou autre liqueur/semaine (chaque boisson équivalent à 0.05 oz d'alcool absolu), la consommation de crack/semaine et la somme d'argent dépensée/semaine.

L'estimation de la prise de toxiques était également recherchée lors de chaque consultation postnatale afin de fournir une mesure du flux de consommation. Une recherche était aussi effectuée auprès des parents adoptifs ou de la famille d'accueil pour évaluer à juste titre un aspect de l'environnement postnatal des enfants.

Les informations concernant les données médicales, démographiques et toutes celles concernant la naissance ont été fournies par l'hôpital : l'origine maternelle, l'âge, la parité, le nombre de consultations au cours de la grossesse, le type d'assurance maladie, le score d'Apgar des enfants, le poids, la taille et le périmètre crânien à la naissance.

Lors de l'inclusion dans l'étude, le statut socio-économique et le niveau d'éducation de chaque mère ont été calculés selon de nombreuses échelles :

- Le Peabody Picture Vocabulary Test-Revised (PPVT-R) pour le vocabulaire maternel,
- Deux sous-tests du Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) donnant une estimation de l'intelligence non verbale :
 - le Block Design (BD),
 - le Picture Completion (PC),
- Le Brief Symptom Inventory (BSI) : échelle d'autoévaluation qui a été renseignée à la naissance et lors de chaque consultation afin d'obtenir des mesures de la sévérité de la détresse psychologique,
- Le General Severity Index (GSI) était un score résumé de l'ensemble des BSI et donnait ainsi une moyenne de cette détresse,
- Le Hobel Neonatal Risk Index (HNRI) mesurait les complications médicales néonatales.

Lors du suivi à l'âge de 10 ans, l'environnement de l'enfant ainsi que des données concernant les personnes en charge de l'enfant étaient pris en compte (famille biologique, d'accueil ou adoptive). Dans le cas où l'enfant était placé, chaque changement de tuteur était spécifié avec les données le concernant. Le Home Observation of the Environment (Home) mesurait la qualité de l'environnement familial à chaque visite et un score total a été calculé à 10 ans pour les analyses de l'étude.

Mesure du langage et de la phonologie à 10 ans

A 10 ans, les enfants étaient évalués par des examinateurs ignorant leur statut d'exposition à la cocaïne (et +/- au plomb). Deux tests ont été réalisés : le Test of Language Development-Intermediate 3rd Edition (TOLD-I:3) et le Comprehensive Test of Phonological Processing (CTOPP).

Le TOLD-I:3 a évalué la compréhension, la signification de l'utilisation des mots ainsi que les différents aspects de la grammaire. Ce test inclut six sous-tests : la combinaison des phrases,

le vocabulaire imagé, l'ordre des mots, la compréhension grammaticale, le classement général des mots par catégories, le malapropisme (les fautes de langage). Pour identifier de façon précise le domaine linguistique particulièrement affecté, le score de chaque sous-test a été pris en compte plutôt que la somme de l'ensemble des sous-tests.

Trois aspects étaient évalués par le CTOPP:

- La connaissance phonologique (Phonological Awareness incluant le Test Elision et le Blending Words),
- La mémoire phonologique (Phonological Memory incluant les tests Memory for Digits et Nonwords subtest),
- La dénomination rapide (Rapid Naming pour les couleurs, les objets et les lettres).

Des difficultés relevées dans un de ces domaines étaient souvent parallèles à des difficultés de lecture. Des scores standardisés selon l'âge étaient disponibles pour les trois sous catégories du CTOPP.

Stratégie d'analyse statistique

Les caractéristiques maternelles, celles des enfants et l'exposition prénatale à la cocaïne ont été résumées en moyennes et dérivations standards. Trois tests ont été utilisés pour effectuer une comparaison entre les deux groupes d'enfants : le t-test, le Wilcoxon rank sum et le Pearson Chi-square. Les corrélations entre l'exposition à la cocaïne et les données sur le langage ont été estimées en utilisant les coefficients de corrélations de Spearman. Dans le but d'éviter l'influence de potentiels facteurs de confusion, une analyse multivariée de la covariance (MANCOVA) a été appliquée pour le TOLD-I :3 et le CTOPP. Les potentiels facteurs de confusion ont été choisis pour leur lien avec le fonctionnement cognitif et s'ils étaient significatifs avec $p < 0.10$. De multiples analyses linéaires et de régression logistique étaient significatives pour $p < 0.1$. Ainsi, l'environnement, les facteurs prénataux, les données démographiques et l'exposition à la drogue ont été pris en compte successivement. L'origine ethnique et le sexe des enfants ont été testés vis-à-vis de leur impact sur les effets de l'exposition à la cocaïne. Une régression logistique a été employée pour examiner la classification du langage < 85 ou > 85 .

1.3.6 Résultats

Caractéristiques des échantillons

Les caractéristiques maternelles et celles des enfants pour les deux groupes ont été répertoriées (**Tableau VIII**).

Tableau VIII : Caractéristiques maternelles et des enfants dans le groupe témoin et le groupe cas exposé à la cocaïne.

<u>Caractéristiques maternelles</u>	Groupe témoin (n=175)		Groupe cas (n=175)	
	n	%	n	%
Mariées	28	16.00	15	8.57
Afro-américaines	142	81.14	146	83.43
Faibles revenus	171	97.71	171	98.28
	moyenne	SD	moyenne	SD
Age maternelle à la naissance	25.54	4.81	29.77	4.94
Nombre de visites prénatales	8.89	4.84	5.17	4.55
Parité	2.71	1.88	3.46	1.84
Score standard PPVT	78.16	14.70	73.93	15.57
Substances consommées				
Tabac (nombre de cigarettes/jours)	4.01	7.48	11.70	10.84
Alcool (dose/semaine)	1.33	4.44	10.17	18.14
Marijuana (dose/semaine)	0.64	3.59	1.38	3.56
Cocaïne (unités/semaine)	0.00	0.00	25.28	47.61
<u>Caractéristiques des enfants</u>				
Age gestationnel (SA)	38.48	2.86	37.70	2.92
Taille à la naissance (cm)	49.12	3.75	47.22	4.10
Périmètre crânien à la naissance (cm)	33.46	2.41	32.21	2.18
Poids de naissance (g)	3103.21	710.27	2680.13	655.63

L'ensemble des données est statistiquement significatif avec $p < 0.05$

A la naissance, 49 enfants PCE (26 %) ont été placés contre 3 (2 %) chez les enfants NCE ($p < 0.05$). A l'âge de 10 ans, 39 enfants PCE ont été placés (22 %) contre 7 (4 %) chez les enfants NCE ($\chi^2 = 25.6$; $p < 0.001$). Parmi les 136 enfants PCE non placés, 93 enfants étaient avec leur mère biologique (53,14 %) et 43 étaient avec des proches (27,43 %).

Effets de l'exposition prénatale à la cocaïne sur le langage des enfants à 10 ans

Concernant le TOLD-I :3, après l'ajustement des covariables significatives, les effets de la cocaïne restaient significatifs pour la combinaison des phrases et le malapropisme (**Tableau IX**).

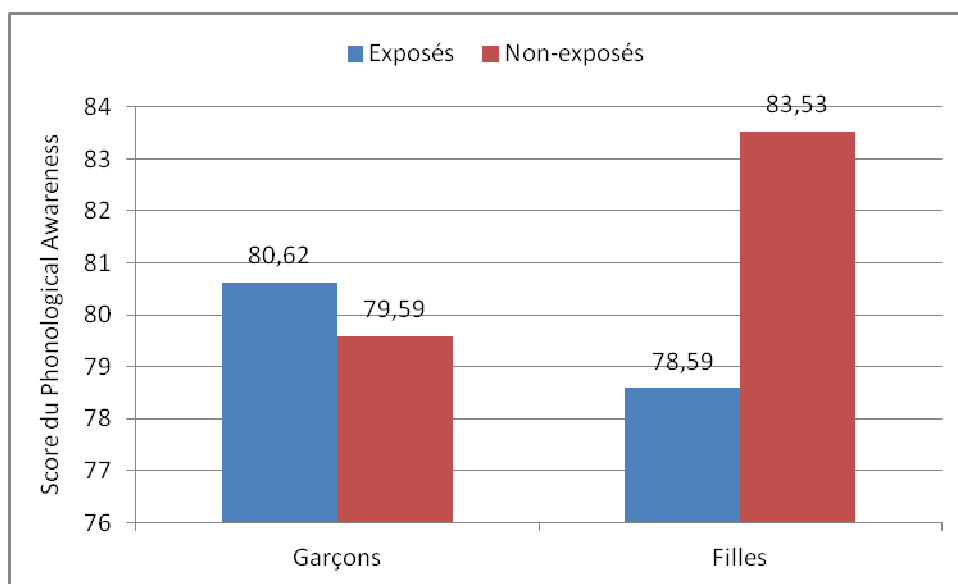
Tableau IX : Moyenne des scores des échelles de langage à 10 ans.

	Exposés à la cocaïne (n=175)	Non-exposés à la cocaïne (n=175)	Valeur de p
<u>CTOPP</u>			
Connaissance phonologique	79.5 (1.05)	81.74 (0.99)	0.01
- Test Elision	6.87 (0.26)	7.30 (0.25)	0.01
- Blending Words	6.27 (0.18)	6.72 (0.18)	0.11
Mémoire phonologique	88.72 (1.20)	91.29 (1.15)	0.15
Dénomination rapide	94.78 (1.19)	93.07 (1.16)	0.31
<u>TOLD-I :3</u>			
Combinaison de phrases	6.28 (0.23)	7.34 (0.22)	0.001
Vocabulaire imagé	7.40 (0.23)	7.39 (0.20)	0.99
Classement des mots par catégories	7.10 (0.23)	7.56 (0.20)	0.17
Compréhension grammaticale	7.47 (0.21)	7.90 (0.19)	0.17
Ordre des mots	6.47 (0.30)	6.68 (0.26)	0.64
Malapropisme	6.69 (0.22)	7.31 (0.19)	0.05

Une analyse de la covariance (ANCOVA) a été conduite pour chaque sous-test du CTOPP afin d'identifier les compétences ayant un effet significatif avec la cocaïne. Après l'ajustement des covariables significatives, les effets de la cocaïne restaient significatifs pour l'échelle Phonological Awareness et le test Elision du CTOPP (**Tableau IX**). Pour ces deux disciplines, on a constaté un fait intéressant : les filles exposées à la cocaïne in utero avaient des scores plus faibles que les filles NCE (**Figure 5**). En effet, 73 % des filles PCE avaient un

score pour le Phonological Awareness <85 comparé à 53 % pour les filles NCE. Ces résultats étaient uniquement significatifs pour les filles : il n’y avait pas de différence notable de langage observée entre les garçons PCE (64 %) et NCE (71 %).

Figure 5 : Ajustement du score moyen du Phonological Awareness pour l’exposition prénatale à la cocaïne et le sexe, contrôlé selon la parité, le statut marital de la mère, le GSI, le PPVT-R et l’exposition à l’alcool par semaine durant les trois trimestres de la grossesse.



Effets des caractéristiques environnementales et des personnes dispensant les soins à l’enfant

Les résultats de ces effets ont été reportés dans le **Tableau X**.

Le score HOME était significativement lié au Rapid Naming, à la combinaison de phrases, au vocabulaire imagé, au classement général de l’ordre des mots et au malapropisme. Le vocabulaire des adultes évalué par le PPVT-R et GSI avait un impact sur les capacités de vocabulaire des enfants à 10 ans. Des scores bas au test PPTV-R de ces personnes entraînaient également des scores plus faibles aux tests énoncés en début de paragraphe ainsi qu’au Phonological Awareness chez les enfants.

Une consommation de tabac au second trimestre de la grossesse était liée à un langage plus pauvre des enfants concernant le malapropisme, le test de mélange de mots et le Rapid Naming.

Des effets significatifs du plomb ont été retrouvés pour le Phonological Awareness, le test Elision, la combinaison de phrase, le vocabulaire imagé et la compréhension grammaticale mais l'effet de la cocaïne sur le langage n'était pas amplifié par ce facteur.

Adoption/famille d'accueil contre mère biologique/famille

Le groupe des enfants PCE placés dans des familles d'accueil ou adoptés a été comparé à celui des enfants qui sont restés avec leur mère biologique ou dans leur famille d'origine. Ils avaient significativement un langage plus évolué, même après avoir contrôlé les effets du plomb, le HOME, le PPVT et le GSI pour les issues suivantes :

- Le classement des mots par catégories : moyenne de 7.95 contre 6.82,
- La compréhension grammaticale : moyenne de 8.76 contre 7.21,
- Le malapropisme : moyenne de 8.02 contre 6.64.

Tableau X : Corrélations entre les issues de langage et les caractéristiques maternelles.

	HOME	Parité	Édu- cation	PPVT	Tabac	Alcool	Marijuana
<u>CTOPP</u>							
Connaissance phonologique	0.07	-0.16**	0.06	0.16**	-0.04	-0.17**	-0.02
- Test Elision	0.04	-0.18***	0.07	0.13*	-0.10	-0.18**	-0.02
- Blending Words	0.09	-0.07	0.03	0.14*	0.07	-0.09	-0.01
Mémoire phonologique	0.05	-0.06	0.01	0.03	-0.01	-0.09	0.04
Dénom. rapide	0.09	0.11*	0.02	-0.05	0.05	0.03	0.0001
<u>TOLD-I :3</u>							
Combinaison de phrases	0.11*	-0.12*	0.09	0.19***	-0.12*	-0.12*	0.06
Vocabulaire imagé	0.13*	-0.23***	0.16**	0.29***	0.04	-0.13*	0.06
Classement des mots par catégories	0.13*	-0.18***	0.16**	0.24***	-0.02	-0.16**	0.06
Compréhension grammaticale	0.07	-0.10	0.19***	0.14*	0.03	-0.07	-0.03
Ordre des mots	0.07	-0.09	0.08	0.15**	-0.08	-0.14*	0.02
Malapropisme	0.16**	-0.12*	0.09	0.19**	-0.12*	-0.12*	0.06

*p< 0.05 **p< 0.01 ***p< 0.001

1.3.7 Discussion et conclusion des auteurs

Cette étude suggère que l'exposition prénatale à la cocaïne semble avoir un impact spécifique sur les compétences cognitives plutôt que sur les habilités globales du langage. Ces effets, préalablement démontrés avec cette cohorte, continuent d'être évident à l'âge de 10 ans, période où les enfants sont en voie d'acquisition de la lecture et de l'écriture, indispensables à leur réussite scolaire.

Effets de la cocaïne sur le langage parlé

Les difficultés de sémantique touchant les enfants PCE ont également été observées dans d'autres données de la littérature. Ainsi, Delanay-black et al. (23) ont entrevus la possible existence d'un seuil de langage pour la réussite académique et conclurent que les enfants PCE étaient bien souvent en-dessous de ce seuil. Une autre étude portant sur la compréhension de la lecture a démontré que la syntaxe et la sémantique étaient deux facteurs indispensables aux enfants d'âge scolaire (24).

Effets de la cocaïne sur le traitement phonologique

Les compétences en lecture précoce sont dépendantes de l'habilité à décoder rapidement les mots. Les enfants PCE semblaient donc plus à risque de déficits en lecture dû à ces problèmes phonologiques mis en avant par le test Phonological Awareness et le test ELISION.

L'exposition prénatale au tabac et à la marijuana a été associée à des issues pauvres de langage et de lecture chez des enfants entre 9 et 12 ans et les auteurs de ces affirmations suggéraient que l'altération de la fonction auditive était une cause importante à considérer. Dans les résultats antérieurs sur la cohorte étudiée, les auteurs ont démontré un déficit de compréhension orale chez les enfants avec PCE. Il semblerait donc que les faibles compétences phonologiques à 10 ans soient liées aux déficits auditifs dans cet échantillon.

Influence du sexe

Concernant l'interaction du sexe de l'enfant, les résultats étaient en accord avec ceux de Beeghly et al. (25). Les filles PCE étaient davantage touchées et avaient des performances plus faibles que les filles NCE pour le Phonological Awareness. Une étude longitudinale d'enfants PCE de 4 à 9 ans (26) a démontré que la cocaïne avait une influence sur les garçons : ces derniers avaient de moins bons QI que les filles aux mêmes âges. Ils avaient également de moins bons scores pour le raisonnement abstrait et visuel. Ainsi, des effets spécifiques selon le sexe de l'enfant sembleraient différer par l'évaluation de compétences cognitives spécifiques.

Variables environnementales et compétence de langage

L'environnement de vie, le vocabulaire et les symptômes psychologiques de la personne en charge de l'enfant étaient prédictifs du développement du langage chez un enfant de 10 ans indépendamment du statut d'exposition.

Les effets significatifs de l'exposition au plomb observés dans différents domaines, traduisaient un impact significatif sur l'organisation cérébrale associée aux fonctions du langage.

Les enfants PCE adoptés ou placés en famille d'accueil

L'adoption et le placement semblaient avoir un effet protecteur. Cette cohorte avait préalablement mis en évidence une contribution de ces facteurs au langage à 4 ans ainsi qu'à la cognition et à la réussite à 9 ans.

Limites de l'étude et conclusion

Les auteurs ont mis en avant quelques faiblesses de l'étude :

- Échantillon limité aux afro-américaines de milieux défavorisés,
- Problème de la polyconsommation et de l'exposition à d'autres toxines environnementales.

Enfin, l'âge de l'évaluation, 10 ans, ne semblait pas avoir capté tout l'impact de l'exposition à la cocaïne sur le langage puisque cette compétence continue de se développer durant l'adolescence. Des suivis durant cette période seraient nécessaires, employant des mesures portant sur des compétences métalinguistiques plus spécifiques.

1.4. Description de l'étude de Sheinkopf SJ, Lester BM, Sanes JN, Eliassen JC, Hutchison ER, Seifer R, et al. Functional MRI and Response Inhibition in Children Exposed to Cocaine in utero. Developmental Neuroscience 2009;31(1-2):159-66

Afin de permettre une meilleure compréhension de cette étude, un rappel de l'anatomie cérébrale est disponible en page annexe (**Annexe IV**).

1.4.1 Objectif de l'article

L'objectif principal de cet article est d'étudier les potentiels effets à long terme de l'exposition prénatale à la cocaïne sur le fonctionnement cérébral des enfants en âge scolaire en utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). Cette étude cherche à démontrer que les enfants exposés présentent des différences fonctionnelles dans les régions cérébrales qui incluent le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et les structures subcorticales apparentées.

1.4.2 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective.

1.4.3 Facteur étudié

Le facteur étudié est l'effet de l'exposition prénatale à la cocaïne sur les fonctions cérébrales de l'enfant.

1.4.4 Critère de jugement

Le critère de jugement est l'activation de régions cérébrales visibles par l'IRMf à travers des tests consistant à inhiber certaines réponses, traduisant ainsi la capacité de contrôle cognitif et comportemental.

1.4.5 Matériels et méthodes

Population étudiée

Vingt-quatre enfants droitiers de 8 à 9 ans ont été sélectionnés à partir d'une étude longitudinale « the Maternal Lifestyle Study » (MLS) qui étudie le développement des enfants

exposés à la cocaïne in utéro. L'exposition prénatale à la cocaïne a été identifiée par des recherches de toxiques positives dans le méconium des nouveau-nés et/ou par l'affirmation de consommation pendant la grossesse par la mère elle-même.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Anomalies chromosomiques,
- Affection par la toxoplasmose, la rubéole, le cytomégalovirus, l'herpès et/ou la syphilis confirmée avant l'âge de un mois,
- Déménagement ultérieur des enfants en dehors de la zone étudiée.

Un consentement éclairé a été soumis aux parents de 33 enfants potentiels. Les enfants avec un QI inférieur à 70 n'ont pas été retenus pour cette étude. Les enfants inclus dans l'étude IRMf étaient généralement représentatifs de l'échantillon de la MLS, à la différence de leur QI qui était plus élevé que la moyenne des autres enfants. Au final, 24 enfants répondaient aux différents critères (12 exposés/12 non exposés), la seule distinction significative entre les deux groupes était la plus forte exposition aux autres drogues (marijuana notamment) des enfants exposés à la cocaïne.

Tableau XI : Caractéristiques des sujets.

	Exposition prénatale à la cocaïne (n = 12)	Pas d'exposition prénatale à la cocaïne (n = 12)
Sexe		
Masculin	5	7
Féminin	7	5
QI	89 (77-111)	88 (70-105)
Age gestationnel	37 (29-41)	38 (33-42)
Autres drogues prénatales*	12	7
Alcool	7	6
Tabac	9	5
Marijuana	3	0

Les écarts sont donnés entre parenthèses.

* la seule différence significative entre les deux groupes était la plus forte exposition à d'autres drogues pour les enfants exposés à la cocaïne in utéro. $p < 0.05$

L'étude a été approuvée par les conseils constitutionnels de trois hôpitaux de Rhode Island.

Concept expérimental

L'expérience reposait sur un test d'évaluation de l'attention : l'épreuve de Go/Nogo qui évalue les capacités de contrôle des réponses des enfants. Pour se faire, les sujets devaient réagir sélectivement à un type de stimulus donné (« Go ») en pressant un bouton (avec l'index de leur main droite) et non aux autres (« Nogo ») durant une session d'IRMf. Les stimuli étaient appropriés à l'âge des enfants (personnages Pokémon®) et la tâche incluait 4 pistes avec 57 stimuli par piste (incluant 43 épreuves « Go » et 14 épreuves « Nogo »). L'ordre de la présentation variait sur la base d'une pseudo randomisation. Un stimulus durait 1 seconde et l'intervalle entre deux stimuli était compris entre 3 et 5 secondes.

Acquisition de l'image

Les images ont été acquises avec un système à 1,5-T MRI et la localisation des zones cérébrales activées était basée sur le signal BOLD (le signal dépendant du niveau d'oxygénation cérébral). La durée de l'IRM était de 40 à 45 minutes pour chaque enfant.

Analyse des données

Les données fonctionnelles ont été analysées chronologiquement en utilisant le logiciel AFNI. Des cartographies d'activations individuelles ont été créées en ajustant un modèle de correction de mouvement et le signal BOLD a été modelé pour les réponses correctes. Les données ont été regroupées au sein des différents groupes et les images étaient ensuite superposées sur une image anatomique représentative.

Analyse statistique

Les données incluant les informations démographiques des sujets, l'exposition prénatale à la cocaïne, le développement post-natal, ainsi que leurs tests de comportement ont été analysés par catégories. Une analyse de la covariance (ANCOVA) a été réalisée pour les différences dans la réponse hémodynamique entre les deux groupes devant le succès de la tâche « Nogo ». Les résultats ont été recueillis en utilisant deux niveaux de correction pour de multiples comparaisons ($p < 0.001$).

1.4.6 Résultats

Caractéristiques des sujets et données sur le comportement

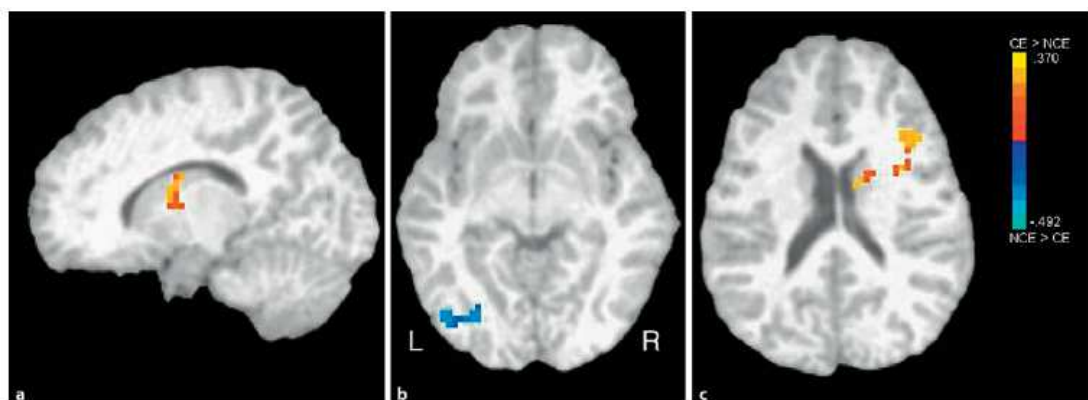
Les résultats en termes d'épreuves correctes ou non ne différaient pas significativement dans les deux groupes d'enfants. Pour les épreuves « Go » la performance moyenne était de 91+/- 3 % pour les exposés et 93+/- 5 % pour les enfants non exposés. Pour les épreuves « Nogo », la performance moyenne était de 81 +/- 3 % pour les exposés et 76 +/- 5 % pour les non exposés. Un seul enfant dans le groupe non exposés avait un pourcentage plus faible dans les épreuves « Nogo » et un enfant exposé a répondu correctement à 61 % dans cette épreuve. Devant un taux de réponse élevé pour l'épreuve « Go » (supérieur à 90 %), on a présumé que les réponses correctes pour l'épreuve « Nogo » reflétaient le succès d'inhibition de la réponse motrice et c'est ainsi que les données ont été retenues.

Données de l'imagerie

- Effets entre les deux groupes :

Des différences statistiquement significatives entre les deux groupes concernant le signal BOLD ont été relevées durant les épreuves « Nogo ». Les enfants exposés à la cocaïne montraient des changements de signal plus importants dans le cortex frontal inférieur droit et le noyau caudé alors que pour les enfants non exposés ils étaient localisés au niveau du cortex occipital gauche et le gyrus fusiforme.

Figure 6 : Différences significatives entre les groupes dans le signal de l'IRMf durant le test de « Nogo ».



a Noyau caudé droit : enfants exposés à la cocaïne (CE) > enfants non exposés (NCE). **b** Gyrus occipital gauche : NCE<CE. **c** Gyrus frontal droit : CE>NCE.

- Analyses au sein des groupes :

Au sein de chaque groupe, des analyses exploratrices ont été conduites afin d'étudier les régions cérébrales montrant des changements significatifs du signal BOLD associées aux épreuves « Nogo » correctes. Le groupe des enfants exposés montrait une zone d'activation qui incluait l'hémisphère droit et les régions antérieures. Dans ce même groupe, l'activité frontale était bilatérale dans le cortex cingulaire antérieur de même que dans la partie droite supérieure et médiane du gyrus frontal. Les autres régions qui montraient des activations étaient situées au niveau de l'insula et du striatum (putamen et noyau caudé).

Le groupe de non-exposés montrait une zone d'activation plus postérieure incluant des activations bilatérales au niveau du gyrus fusiforme, des gyri occipitaux inférieur et moyen, ainsi que le gyrus lingual. Les régions frontales activées dans ce groupe incluaient essentiellement les régions de l'hémisphère gauche : gyrus frontal supérieur, moyen et inférieur. Ce groupe montrait également une petite région d'activation au niveau du cingulaire antérieur droit.

Tableau XII : Régions avec des différences significatives entre les groupes pour le signal de l'IRMf durant des tests corrects « Nogo ».

	Centre de gravité			Centre d'intensité			Latéralisation	Taille en mm ³
	RL	AP	IS	RL	AP	IS		
A. CE>NCE								
1 Gyrus frontal inférieur	36	18	19	36	24	18	droite	1.593
2 Noyau caudé	11	0	14	6	0	9	milieu à droite	864
B. NCE>CE								
1 Gyrus fusiforme, gyrus lingual, gyrus occipital médian	-36	-78	-8	-33	-75	-12	gauche	1.728
2 Tubercule, amygdale cérébelleuse, culmen	41	-62	-33	51	-60	-36	droite	972
3 gyrus para-hippocampal, gyrus lingual	-18	-87	5	-15	-87	6	gauche	702
4 Déclin	-1	-66	-16	3	-66	-18	milieu à droite	648
RL = droite-gauche; AP = antéro-postérieur; IS = inféro-supérieur								

1.4.7 Discussion et conclusion des auteurs

Les auteurs ont donc évalué les zones d'activations cérébrales chez les enfants d'âge scolaire exposés ou non à la cocaïne en prénatal durant une tâche d'inhibition des réponses. La différence entre les deux groupes se situait au niveau de la réponse hémodynamique.

Des recherches précédentes avaient des résultats comparables (27–29), mais elles avaient cependant reportées des modifications du développement à l'adolescence et durant la vie adulte reflétant une augmentation de l'activation au niveau des régions frontales et striatales associées avec l'inhibition de la réponse. Cette constatation traduirait un recrutement différentiel ou alternatif des régions cérébrales pour supporter les fonctions cognitives mises en place avec la maturation. Ces données émettent donc l'hypothèse que l'exposition prénatale à la cocaïne affecterait le processus de maturation cérébral.

Les différences fonctionnelles liées à l'exposition prénatale à la cocaïne dans les systèmes neuronaux qui sous-tendent l'inhibition des réponses reflèteraient la mise en œuvre de mécanismes de compensation au cours de certaines tâches exécutives. En effet, les recherches antérieures précédemment citées ont montré un lien entre l'exposition prénatale à la cocaïne et une créatine frontale élevée, ainsi qu'une augmentation du débit sanguin cérébral frontal et une augmentation de l'activité préfrontale gauche mesurée par l'IRMf durant un travail de mémorisation. Les résultats sont une preuve préliminaire que l'exposition prénatale à la cocaïne touche des régions du cerveau étant impliquées dans le contrôle cognitif et la régulation de l'attention. Ils sont en accord avec la théorie selon laquelle cette exposition affecte le développement des systèmes monoaminergiques et les fonctions exécutives. Une autre hypothèse serait que les différences observées dans les deux groupes dans la réponse hémodynamique pourraient indiquer un traitement plus automatique de l'information dans le groupe non exposé, et donc refléter un recrutement différentiel des régions cérébrales plutôt qu'une dysfonction régionale en soi.

Les résultats de cette étude sont également en accord avec les effets connus à long terme de la cocaïne chez l'adulte sur le fonctionnement cérébral. L'exposition prénatale pourrait donc, dans certains cas, avoir une incidence sur des régions similaires du cerveau affecté par une consommation chronique de cocaïne chez l'adulte.

Les résultats sont également en accord avec les modèles animaux, qui prédisent une spécificité de certains effets de l'exposition prénatale à la cocaïne sur les régions cérébrales concentrées en récepteurs de la dopamine. Cependant, les effets de la cocaïne in utero ne sont pas limités à la dopamine : des administrations répétées de cette drogue entraînerait également

une diminution du GABA³ au niveau du cortex préfrontal médial chez des rats adultes. Ainsi, de tels effets sur la maturation fonctionnelle des circuits GABA pourraient également contribuer à certains résultats de l'étude IRMf.

Cette étude comporte d'importants biais à prendre en compte et qui sont décrits par les auteurs :

- La petite taille de l'échantillon,
- Le problème de la polyconsommation,
- L'influence des facteurs post-nataux. Relatif à ce problème, il aurait été intéressant de savoir si la présence ou l'absence de déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) affecte les résultats. Dans l'échantillon de l'étude, 5 enfants ont été diagnostiqués TDAH à l'âge de 11 ans : 3 dans le groupe exposé et 2 dans le groupe non-exposé (diagnostic déterminé par le Diagnostic Interview Schedule for Children). Cependant, les différences régionales dans l'activation cérébrale entre les groupes persistent quand les enfants avec TDAH ont été exclus des analyses,
- Enfin, la prématurité n'a pas été un critère d'exclusion.

Les limites de cette étude soulignent le fait que ces résultats doivent être considérés comme préliminaires. Néanmoins, les résultats suggèrent que l'exposition prénatale à la cocaïne est associée à des effets à long terme sur le développement du cerveau et pourrait aider à expliquer les déficits cognitifs qui ont été rapportés dans cette population, comme par exemple, dans le domaine de la fonction exécutive. Il serait également important pour les recherches futures de déterminer si ces déficits sont liés à d'autres issues de développement telles que la performance scolaire ou la psychopathologie, incluant l'impact sur l'éventuelle toxicomanie ultérieure.

³ Acide gamma amino-butyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (30).

2. Description des cas cliniques

2.1. Premier cas clinique

L'enfant M, né en 2006, a séjourné en pédiatrie du 5^e au 17^e jour de vie pour prise en charge de convulsions.

2.1.1 Anamnèse maternelle

La mère, Mme Y, âgée de 29 ans, 5^e geste, 2^e pare, présentait dans ses antécédents un contexte de toxicomanie :

- Consommation d'héroïne de 1996 à 1998,
- 1998 : instauration d'un traitement de substitution par buprénorphine haut dosage (Subutex®), procuration de ce traitement au marché noir à raison de 6 à 8 mg/ jour,
- Consommation quotidienne de benzodiazépines en quantité importante (14 comprimés de Lexomyl®/jour).

Dans ses antécédents obstétricaux, nous retrouvons :

- 1994 : Interruption volontaire de grossesse (IVG),
- 1995 : Grossesse unique sous buprénorphine haut dosage (Subutex®). Accouchement normal par voie basse à 41 SA d'un garçon pesant 3580g d'évolution néonatale normale,
- 1998 : Grossesse unique sous buprénorphine haut dosage (Subutex®). Accouchement normal par voie basse à 41 SA d'un garçon pesant 3320g. L'enfant a présenté un syndrome de sevrage au 8^e jour de vie,
- 2002 : Fausse couche spontanée à 12 SA.

Elle vivait seule avec ses deux enfants à cause de problèmes relationnels avec leurs pères respectifs. Elle bénéficiait comme source de revenu du Revenu minimum d'insertion (RMI) et de la Couverture maladie universelle (CMU)

La grossesse était marquée par :

- Une déclaration tardive à 27^{ème} SA,
- Menée sous traitement de substitution par buprénorphine haut dosage (Subutex®),
- Consommation de benzodiazépines diminuée dès la découverte de la grossesse,
- Prise régulière de cocaïne entre la 11^{ème} et la 16^{ème} semaine de grossesse,
- Pas de consommation d'alcool ni de cannabis,
- Tabac : 40 cigarettes par jour,
- Traitement depuis quelques années par Olanzapine (Zyprexa®) pour des épisodes dépressifs (médicament contre-indiqué pendant la grossesse), arrêté à la découverte de la grossesse (27 SA).

La grossesse a été marquée par deux épisodes de convulsions maternelles sans syndrome confusionnel ni perte de connaissance, nécessitant deux consultations aux urgences à 27 SA et 29 SA avec refus de prise en charge. Ces épisodes seraient liés au sevrage brutal de benzodiazépines.

Grossesse très peu suivie malgré les recommandations du réseau « Maternité et addictions » qui préconisait :

- Suivi en surveillance intensive de grossesse avec enregistrement cardiotocographique hebdomadaire,
- Suivi obstétrical en parallèle pour une surveillance fœtale liée à la consommation de morphiniques et pour évaluer les autres consommations afin d'anticiper l'accueil du nouveau-né en unité kangourou et sa prise en charge pédiatrique,
- Mise à disposition de son traitement de substitution de manière officielle et régulière, pour éviter d'éventuelles variations de consommation d'opiacés préjudiciable pour le fœtus.

La patiente n'avait pas adhéré au suivi proposé et il avait été convenu que c'était à elle de prendre l'initiative d'une prise de rendez-vous lorsqu'elle le jugerait nécessaire.

A l'échographie :

- Morphologie fœtale normale, bonne croissance, annexes sans particularités,
- Des dopplers utérin et ombilical normaux.

La grossesse était marquée par une faible prise de poids (+3 kg).

2.1.2 Déroulement du travail et de l'accouchement

- Un déclenchement à 42 SA + 2 jours pour dépassement du terme théorique par gélules de Misoprostol (Cytotec*),
- Durée : 3 heures,
- Analgésie : anesthésie péridurale,
- Enregistrement cardiotocographique avec des ralentissements variables isolés du rythme cardiaque fœtal,
- État maternel normal : pas de fièvre ni de contexte infectieux,
- Rupture artificielle de la poche des eaux, liquide amniotique clair,
- Accouchement par voie basse en présentation céphalique. Circulaire serré du cordon ombilical,
- Le score d'Apgar était à 10 à 1, 3 et 5 minutes de vie. Poids de naissance : 3560 g, pH artériel au cordon : 7,25. État néonatal sans particularités.

L'enfant avait par la suite un examen clinique normal, n'avait pas de dysmorphie et ne présentait pas d'épisode d'agitation particulier.

2.1.3 Évolution de l'enfant en période néonatale

Motif d'admission

Au 5^e jour de vie, l'enfant avait présenté des myoclonies importantes suivies d'un épisode convulsif tonico-clonique généralisé ayant duré environ 10 min arrêté par Diazépam (Valium®) 0,5 mg/kg en intra rectal. A l'examen clinique, il était très irritable et avait été

traité par une dose de charge de Phénobarbital (Gardéнал®). Suite à cela, il avait été transféré en pédiatrie pour observation et examens complémentaires.

Examen clinique à l'admission

- Enfant rose et sans malformation visible,
- Examen respiratoire : pas de cyanose, pas de signe de détresse respiratoire et auscultation pulmonaire libre et symétrique,
- Examen cardio-vasculaire : bruits du cœur réguliers, aucun souffle cardiaque audible, temps de recoloration cutané inférieur à 3 secondes, pouls fémoraux perçus et symétriques,
- Abdomen souple, dépressible, sans hépatosplénomégalie,
- Organes génitaux externes de type féminin, hanches stables,
- Examen neurologique : enfant hyper excitable, cri normal, bon tonus axial et périphérique, réflexes archaïques et ostéo-tendineux présents et symétriques, pas de déficit hémicorporel.

Examens complémentaires

- Numération formule sanguine au 5^{ème} jour de vie : hémoglobine à 18,7g/dl, hématocrite à 49,8 %, plaquettes à 170000/mm³,
- Bilan d'hémostase sans particularité avec un taux de prothrombine à 129 %,
- CRP inférieure à 4, ionogramme sans particularité,
- Échographie transfontanellaire réalisée le même jour : hyperéchogénicité et dilatation ventriculaire,
- Scanner cérébral : amincissement cortico sous cortical fronto-temporal gauche, nombreuses calcifications de la substance blanche périventriculaire frontale homolatérale associées à un élargissement des espaces sous arachnoïdiens et à une ectasie de la corne frontale du ventricule latéral gauche. Cet aspect est évocateur d'une atteinte ischémique cérébrale avec atrophie fronto-temporale et calcifications parenchymateuses séquellaires, probablement en rapport avec la prise de cocaïne en

début de grossesse entre la 11^e et la 16^e SA. Pas d'hydrocéphalie ni d'hémorragie récente intra ou péri cérébrale (**Annexe V**).

Évolution et traitement au cours de l'hospitalisation

- Sur le plan neurologique :
 - Au 6^e jour de vie :
 - Mise en route d'un traitement avec une dose de charge en Phénobarbital (Gardéнал®),
 - Réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) : rythme de fond perturbé avec une discrète asymétrie au sommeil mais surtout présence de nombreuses pointes positives temporales gauches et de pointes positives ou négatives au vertex. Aucune crise enregistrée.
 - Au 9^e jour de vie : deux épisodes de convulsions tonico-cloniques générales en quelques secondes sans face postérieure critique. EEG de contrôle : idem que l'EEG réalisé au 6^e jour de vie,
 - Mise en place d'un traitement par Phénobarbital (Kaneuron®) per os suite auquel aucun épisode convulsif n'a eu lieu dans le service,
 - Examen neurologique par la suite sans particularité mais risque de séquelle ultérieure surtout au niveau du membre supérieur droit avec peut-être nécessité d'une stimulation.
- Sur le plan digestif : enfant alimenté au lait 1^{er} âge 6x100 mL par jour, digestion correcte,
- Syndrome de sevrage : aucun.

Sortie au 17^e jour de vie :

- Poids et taille de sortie : 3770 g pour 50 cm,
- Traitements prescrits : Phénobarbital (Kaneuron®) 5mg/kg/jour, Ergocalciférol (Zyma D2*) 4 gouttes/jour et Fluorure de sodium (Fluorex®) 1dose 1 x/jour,
- Organisation d'un suivi neurologique spécialisé,

- Réalisation d'une imagerie cérébrale de contrôle à l'âge de 1 an.

Conclusion de l'hospitalisation : épilepsie néonatale secondaire avec un accident vasculaire cérébral en anténatal probablement lié à une prise de cocaïne maternelle pendant la grossesse. Stabilisation de l'état neurologique sous Phénobarbital (Kaneuron®).

2.1.4 Évolution actuelle de l'enfant

L'enfant est aujourd'hui âgé de 6 ans et vit depuis peu dans une famille d'accueil, après avoir vécu un an et demi dans des foyers d'enfants. Il présente des carences éducatives majeures (décès de la mère à 2 ans de vie, faible implication paternelle).

Pathologie : épilepsie focale associée à une hémiparésie droite.

Un suivi neurologique spécialisé régulier est organisé tous les 3 à 6 mois :

- Traitement actuel : Clobazam (Urbanyl®) 5mg/jour le soir et Lévétiracétam (Keppra®) 4mL 2x/jour,
- Persistance de quelques épisodes de clonies péribuccales, à raison de plusieurs épisodes par mois, sans généralisation secondaire, sans perte de connaissance, sans horaire particulier, sans chute,
- Strabisme convergent, relativement fluctuant en fonction des moments de la journée.
- Bonne utilisation de sa main droite dans les gestes de la vie quotidienne, même si la précision de sa motricité distale reste limitée de ce côté-là,
- Hypertonie spastique encore très présente aussi bien au niveau du membre supérieur que du membre inférieur droit. La main droite reste souvent fermée avec une résistance à la supination et à l'ouverture du pouce. Le pied droit est en varus équin partiellement réductible,
- Rééducation en kinésithérapie et en ergothérapie,
- Dernier EEG réalisé : persistance de pointes, notamment centrales et au vertex, très activées par le sommeil,
- Du point de vue scolaire, l'enfant est scolarisé en classe préparatoire (CP) et présente un décalage des acquisitions et du langage malgré des progrès réguliers.

Son développement reste très encourageant.

2.2. Deuxième cas clinique

L'enfant R, né en 2005, a séjourné en pédiatrie du 14^e au 35^e jour de vie, pour prise en charge d'une hydrocéphalie quadri ventriculaire sur hémorragie intra ventriculaire.

2.2.1 Anamnèse maternelle

La mère, Mme X, âgée de 30 ans, 5^e geste, 3^e pare, présentait dans ses antécédents médicaux :

- Une appendicectomie,
- Un tabagisme,
- Depuis 1998 une poly-toxicomanie, essentiellement cocaïne,
- Une hépatite C.

Dans ses antécédents obstétricaux, nous retrouvons :

- 1993 : Accouchement normal à 37 SA d'un garçon pesant 2950 g d'évolution néonatale normale,
- 1993 : IVG à 8 SA,
- 1995 : Grossesse marquée par une consommation d'héroïne (snif et intra-veineux) et de la prostitution. Accouchement normal à 36 SA d'un garçon de 2700 g d'évolution néonatale normale,
- 2002 : Grossesse marquée par une consommation de cocaïne dès la 15^e SA et une substitution par methadone (Méthadone® 100mg) et buprénorphine haut dosage (Subutex® 16mg). Accouchement normal à 38 SA + 1 jour d'un garçon de 2730 g, d'évolution néonatale normale.

Son cadre de vie était marqué par de nombreuses difficultés socio-économiques :

- Séparation au cours de la grossesse avec le père de l'enfant,
- Pères différents pour chaque enfant,

- Angoisses (surendettement, incarcération d'un conjoint...),
- Séparation avec ses enfants, contact régulier qu'avec l'aîné,
- Logement exigü, dettes locatives,
- CMU, Allocations Parent Isolé (API),
- Prise en charge sociale par le home protestant.

2.2.2 Déroulement de la grossesse

- Substitution par méthadone (Méthadone® 110 mg) dès le début de la grossesse puis augmentation de la posologie à 34 SA (140 mg) car présence de signes de manque,
- Diminution de la consommation de tabac à partir de la 17e SA puis nette augmentation à partir de la 36^e SA (plus de 20 cigarettes par jour),
- Pas de consommation de cannabis,
- Consommation occasionnelle d'alcool,
- Traitement pour des troubles sévères du sommeil par Flunitrazépam (Rohypnol®) arrêté à la 17^e SA,
- Reprise consommation de cocaïne à la 26^e SA avec arrêt vers la 36^e SA,
- Traitement par clorazépate (Tranxène®) et par fer édétate de sodium (ferrostrane®).
- Hépatite C active (avec ARN positif) et Hépatite B guérie,
- Pas de suivi régulier de la grossesse,
- A l'échographie : morphologie fœtale normale, une bonne croissance, sans malformations apparentes, annexes sans particularités.

2.2.3 Déroulement du travail et de l'accouchement

- Manœuvre par version externe effectuée avec succès à 36 SA + 3 jours, pour présentation par le siège,
- Travail déclenché par des ocytociques suite à une fissure de la poche des eaux (liquide amniotique clair) après la réalisation de la manœuvre,

- Accouchement par voie basse en présentation céphalique. Circulaire serré du cordon ombilical. Score d'Apgar à 9, 10 à 1 et 5 minutes de vie,
- Enfant normotrophe : poids de naissance 2620 g, taille 46,5 cm, périmètre crânien à 34 cm,
- Pas de pH au cordon réalisé.

2.2.4 Évolution de l'enfant en période néonatale

- Présentation d'emblée d'une respiration superficielle avec des épisodes d'apnées spontanément résolutifs mais s'accompagnant d'épisodes de désaturation (chute brutale de 98 % à 87 %) eux aussi spontanément et rapidement résolutifs,
- Recherche de toxiques chez le nouveau-né mais qui s'était avérée peu contributive (présence de traces de benzodiazépines),
- Rapide disparition des épisodes respiratoires,
- Persistance d'une hypotonie modérée et de difficultés alimentaires nécessitant des périodes de gavage,
- Ictère au 4^e jour de vie avec séance de photothérapie sous tunnel,
- Vaccination contre l'hépatite B compte tenu de la présence du virus de l'hépatite C chez la mère.

Motif d'admission

Les difficultés alimentaires et l'hypotonie majeure ont entraîné la réalisation d'une échographie transfontanellaire (ETF) au 5^e jour de vie. Cette dernière révélait une hémorragie intra ventriculaire accompagnée d'un caillot avec dilatation quadri ventriculaire. L'ETF montrait également un aspect modéré de vascularite thalamo striée et une absence d'aspect d'hydrocéphalie active. L'enfant a été transféré en pédiatrie au 13^e jour de vie.

Examen clinique à l'admission

- Poids : 2500 g,
- Auscultation cardio-pulmonaire sans particularité, pouls fémoraux présents et symétriques,

- L'abdomen souple, sans hépatosplénomégalie,
- Testicules bien en place, hanches stables,
- Examen neurologique : cri normal, hypotonie axiale modérée avec mauvaise tenue de la tête et hypertonie périphérique prédominant au niveau des membres inférieurs. Pas de signe clinique évident d'hypertension intra-crânienne évolutive. Enfant peu réactif mais contact visuel possible. Réflexes archaïques et notamment grasping faibles.

Examens complémentaires

Le bilan d'imagerie réalisé à l'admission, c'est-à-dire au 13^e jour de vie, montrait :

- A l'ETF :
 - Augmentation de la dilatation des ventricules latéraux et du 3^{ème} ventricule depuis le dernier examen à J5,
 - Présence d'une petite hémorragie sous épendymaire droite.
- Devant cette probable hydrocéphalie post hémorragique, une imagerie par résonance médicale (IRM) cérébrale avait été réalisée (**Annexe VI**) :
 - Confirmation de la présence d'une hydrocéphalie tétra ventriculaire communicante,
 - Signes de résorption trans-épendymaire du liquide céphalo-rachidien (LCR) vraisemblablement par trouble de la résorption de ce liquide (séquelles d'hémorragies méningées sus et sous tentorielle),
 - Confirmation de l'hémorragie sous épendymaire au niveau du ventricule latéral droit,
 - Pas d'obstacle sur les ventricules,
 - Absence de sténose de l'Aqueduc de Sylvius.
- Échographie médullaire sans particularités.

Évolution et traitement au cours de l'hospitalisation

- Sur le plan neurologique :
 - Intervention chirurgicale au 16^e jour de vie avec mise en place d'une dérivation interne ventriculo-péritonéale,
 - Suites opératoires simples et évolution clinique satisfaisante,
 - Traitement post-opératoire par cloxacilline (Orbénine®) et paracétamol (Perfalgan®),
 - ETF de contrôle au 21^e jour post-opératoire : retour à la normale avec absence de dilatation du système ventriculaire,
 - Instauration d'une surveillance du score de Finnegan (évaluation par chaque équipe) et du périmètre crânien (tous les deux jours) au cours de l'hospitalisation (**Annexe VII**),
 - Syndrome de sevrage conduisant à la mise en place d'un traitement par Chlorhydrate de Morphine à dose régulièrement décroissante per os.

- Sur le plan alimentaire et digestif :
 - Mauvaise prise des biberons à son arrivée au service de pédiatrie, nourri par gavage,
 - Suite à la mise en place de la dérivation, amélioration de l'alimentation (lait artificiel enrichi),
 - Prise de poids régulière et satisfaisante par la suite.

Sortie au 35^e jour de vie :

- Poids de sortie : 3345 g,
- Arrêt de la morphine 48 heures auparavant,
- Score de Finnegan à 5,

- Traitements prescrits : Fluorure de sodium (Fluorex®) 1 dose 1x/jour et Uvestérol ADEC® 1mL/jour,
- Organisation d'un suivi neurologique spécialisé.

Conclusion de l'hospitalisation :

- Hydrocéphalie tétra ventriculaire sur hémorragie intra ventriculaire, dans un contexte de toxicomanie maternelle,
- Mise en place d'une dérivation interne ventriculo-péritonéale avec suites opératoires satisfaisantes,
- Syndrome de sevrage aux morphiniques.

2.2.5 Évolution actuelle de l'enfant

- Spasmes du sanglot en juin 2006 (hospitalisé pour suspicion de crise convulsive).
- Suivi neuropédiatrique à **16 mois** :
 - Pas d'épisodes de dysfonctionnement de valve,
 - Décrit comme un petit garçon très vif, très curieux, très interactif, jouant beaucoup avec les jeux (construction, empilement),
 - Bon contact oculaire, déplacement à quatre pattes, assis seul et debout avec appui,
 - Déplacement debout en cabotant sans marcher encore tout seul,
 - Bon état général, courbes de croissance staturo-pondérale et de croissance du périmètre crânien tout à fait normales avec un périmètre crânien mesuré à 46 cm,
 - Réflexes ostéo-tendineux vifs aux quatre membres avec un signe de Rossolimo bilatéral témoignant de l'atteinte centrale,
 - Pas de spasticité, d'asymétrie du tonus, d'asymétrie motrice fonctionnelle.
 - Très bonnes réactions en protection latérale et du parachute,

- Position assise stable, épisodes de cyphose (déformation de la colonne vertébrale trop forte convexité) globale mais bonne capacité de redressement dès une mise en action,
- Tonus plutôt diminué aux membres inférieurs (sans doute responsable de la marche encore instable),
- Développement neurologique satisfaisant, pas de rééducation envisagée,
- Intégration en halte garderie ou en groupe avec des activités de psychomotricité conseillée,
- Séparation mère-enfant à travailler.

- Suivi de l'enfant à 7 ans :

L'enfant va bien et ne pose pas de problème au niveau scolaire. Le dernier scanner de contrôle réalisé il y a 6 mois montrait des ventricules de petites tailles avec un cathéter quittant progressivement la corne frontale droite. Si le cathéter sort complètement des ventricules dans les prochaines années et si l'enfant reste asymptomatique, il guérira certainement de son hydrocéphalie selon l'avis du neurochirurgien qui le suit. Il reste encore à ce jour une surveillance clinique neurochirurgicale à raison d'une fois par an.

DISCUSSION

1.

A travers la sélection bibliographique et l'étude des deux cas, nous avons cherché à évaluer l'impact, à long terme, d'une exposition in utero à la cocaïne sur le développement neurocognitif des enfants. Afin de répondre à cet objectif, nous allons reprendre les différents articles, en commentant leur contenu et leur forme et en abordant les principaux résultats. Puis nous les mettrons en relation avec d'autres publications existant sur le sujet, avant d'aborder notre rôle professionnel.

1. Analyse critique des articles

1.1. Analyse critique de la méta-analyse d'études animales de GH.Trksak et al. « A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure », septembre 2007

Cette étude a été publiée par *Neurotoxicology and Teratology*, qui a un facteur d'impact de 2.444 en 2007.

Les principaux auteurs sont également à l'origine d'autres publications sur le sujet étudiant toujours l'impact de la cocaïne chez des rongeurs et en particulier des rats (31,32). Ils possèdent donc des connaissances approfondies dans ce domaine.

La structure de l'article original respecte le schéma IMRAD (Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats et Discussion). Son titre reflète bien son contenu et son abstract est cohérent.

Le type d'étude choisi est approprié à l'objectif : il s'agit d'une méta-analyse apportant un niveau de preuve I, c'est-à-dire une preuve scientifique établie (33).

Les objectifs ainsi que le critère de jugement sont bien définis.

La revue de la littérature a été réalisée avec une méthodologie clairement définie. Elle s'est constituée à partir d'une base de données fiable : MEDLINE. Cette dernière possède plus de 18 millions de citations publiées depuis 1948 dans environ 5000 revues biomédicales. Une large sélection a été réalisée puisque des publications de 1978 à 2006 ont été prises en compte. Les mots clés employés sont judicieux. Les critères d'inclusion des articles étaient clairement énoncés, mais les critères d'exclusion n'ont pas été précisés. La taille des

échantillons dans chaque étude était faible (au maximum N=56) et aurait pu être plus conséquente puisque les analyses ont été réalisées sur des rongeurs. L'utilisation de ces espèces pour la réalisation de ces études était appropriée car les résultats obtenus avec des rongeurs sont transposables à l'homme en raison de leur similarité du point de vue du traitement cognitif (34).

Les auteurs ont pris en compte l'influence de potentielles variables modératrices, permettant ainsi de comparer les différents groupes en évitant tout biais de mesure.

La méta-analyse dispose d'une bonne analyse statistique, notamment avec le coefficient de Pearson qui permet de mesurer la taille des effets obtenus, renforçant ainsi la pertinence clinique de l'étude.

Dans les résultats, l'effet de l'exposition prénatale à la cocaïne sur le temps de latence était statistiquement significatif avec $p < 0.001$. Cette donnée a néanmoins révélé une hétérogénéité dans l'analyse des différentes études, soulignant de ce fait les disparités dans le traitement prénatal pour évaluer le facteur étudié. Une analyse des variables modératrices a été effectuée pour chaque comparaison entre les différents groupes, ce qui est tout à fait pertinent puisqu'elle nous explique ainsi l'hétérogénéité observée dans l'analyse globale. De plus, les auteurs évitent ainsi les biais de confusion et permettent d'élargir leur sujet en apportant des éléments qui reflètent la réalité de consommation. C'est, par exemple, le cas de l'analyse du facteur « dose », que nous aborderons dans la deuxième partie de notre discussion. Les différentes études deviennent ainsi comparables de la même façon que les groupes de chacune d'entre elles, écartant les biais de réalisation.

L'analyse en tiroir donne un poids conséquent à la validité interne de l'étude puisqu'elle révèle qu'il faudrait 37 études pour annuler le résultat significatif obtenu dans cette méta-analyse sur le critère de jugement principal. Les auteurs ont ainsi réussi à démontrer un effet subtil qui était auparavant masqué par le regroupement des données.

La méta-analyse possède également une bonne cohérence externe puisque les auteurs ont confronté leurs résultats aux autres données de la littérature.

1.2. Analyse critique de l'étude de Richardson GA et al. "Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children", janvier 2011

Cette étude a été publiée dans la revue *Neurotoxicology and Teratology* comme la précédente, avec un impact factor à 2.983 en 2011.

La structure de l'article respecte également le schéma IMRAD.

Les principaux auteurs sont également à l'origine d'autres publications traitant de l'impact d'une exposition in utero à la cocaïne sur le développement et le comportement des enfants. Ils ont, notamment, publié deux articles en 2008 et 2009 évaluant le groupe étudié à 1 puis 3 ans, et dont nous avons déjà évoqué les résultats.

Le type d'étude choisi par les auteurs est approprié aux objectifs. Ces derniers ont été clairement définis à la fin de l'introduction.

L'échantillon d'enfants a été établi entre mars 1988 et décembre 1992, il aurait été intéressant de savoir si les enfants d'une même fratrie étaient inclus dans cette étude. Néanmoins, la durée de recrutement était appropriée à ce type d'étude.

Les critères d'inclusion n'étaient pas précisément définis, contrairement aux critères d'exclusion qui étaient bien détaillés à chaque étape du suivi. Les auteurs ont ainsi progressivement affiné l'échantillon de population de départ.

Les femmes enceintes ayant débuté leur suivi de grossesse au-delà du 5^e mois étaient exclues. Il aurait pourtant été intéressant d'étudier le devenir des enfants de femmes n'ayant eu aucun suivi ou un suivi minimum et de voir si, dans ce cas-là, l'exposition in utero à la cocaïne a plus d'impact. Leur mode d'inclusion suggère que les femmes enceintes de l'étude ont été suivies durant une bonne partie de leur grossesse. Des mesures particulières auraient pu être prises afin de diminuer leur consommation (proposition de sevrage, substitution en cas de polyconsommation,...), essentiellement si des impacts étaient déjà visibles in utero (échographies référées...). Cela aurait pu entraîner de possible biais de mesure, bien que le

facteur étudié dans l'étude ne suggère pas une telle prise en charge. Aucune précision des auteurs n'a été apportée à ce niveau-là.

Par ailleurs, ce choix d'inclusion permettait de suivre l'évolution de la consommation des mères, pouvant évaluer ainsi l'impact de la durée et du moment d'exposition, ce qui n'aurait pas été possible avec des femmes non ou très peu suivies. De plus, leur interrogatoire à des moments définis et à des intervalles fréquents minimisait les biais de rappel.

La taille de l'échantillon était plutôt satisfaisante pour le facteur étudié avec 243 enfants évalués à 7 ans. L'étude dispose d'un bon taux de suivi (83 %), ce qui est rare dans le contexte étudié où les perdus de vue sont souvent nombreux.

L'étude a été réalisée en accord avec le Conseil Constitutionnel de l'université de Pittsburgh et du Comité de Recherche et d'Expérimentation Humaine du Magee-Women Hospital. Un consentement écrit de chaque femme a été obtenu et les données ont été anonymisées.

L'évaluation des enfants a été réalisée à trois niveaux : par les professionnels de santé, par les mères et par les enseignants, permettant ainsi une analyse plus large et plus complète de différents domaines et par différents points de vue. La comparaison des différents résultats a permis d'observer la cohérence des propos mis en avant par chaque « évaluateur ».

Les examinateurs étaient des chercheurs qualifiés ayant une vaste expérience dans l'évaluation des enfants, ce qui paraît important pour la validité de l'étude. De plus, ils ne connaissaient pas le statut d'exposition des enfants et ne pouvaient donc pas être influencés d'une manière ou d'une autre dans leur jugement. Par contre, le fait que l'examineur soit inconnu à l'enfant pouvait entraîner des biais de mesures si l'on considère que l'enfant pouvait être intimidé par celui-ci.

L'évaluation par les mères du comportement de leur enfant pouvait être considérée comme subjective et nous a amené à nous interroger sur sa fiabilité. Les auteurs avaient mis en avant ce possible biais, évoquant que la dépression maternelle, souvent associée à la toxicomanie, pouvait altérer leur jugement. Mais les problèmes de comportement renseignés par les enseignants des enfants étaient en accord avec l'évaluation maternelle sur les attitudes observées.

L'évaluation par chaque examinateur était basée sur des échelles ou des tests qui ont bien été détaillés dans l'étude. Ces échelles étaient tout à fait appropriées à l'âge des enfants et permettaient d'évaluer de nombreux aspects de la fonction cognitive.

Les caractéristiques maternelles (dépression, anxiété/hostilité, qualité de vie et intelligence) avaient également été évaluées puisqu'elles ont un impact direct sur l'enfant, écartant ainsi de possibles biais de confusion.

Afin d'écartier de tels biais, les auteurs ont également pris soin d'inclure les variables « alcool », « tabac » et « marijuana », puisque la consommation de cocaïne est souvent associée à une polyconsommation (9). D'autres potentiels facteurs de confusion (environnement de vie, ...) avaient été inclus dans les analyses de régression pour éviter tous biais de mesure.

Les résultats étaient représentés dans des tableaux et des figures pour une lecture plus aisée. Ils étaient tous significatifs avec $p < 0.05$, à l'exception de l'influence de l'exposition au troisième trimestre sur le comportement des enfants à 7 ans évalué par le CBCL.

Le **Tableau III** laissait transparaître des biais de suivi non justifiés par les auteurs. En effet, la taille de l'échantillon (N) fluctuait selon les périodes évoquant des perdus de vue uniquement transitoires, puisque le même nombre était retrouvé au premier trimestre et au suivi à 7 ans. Tous les couples mères-enfants n'avaient donc pas été suivis de la même façon, ce qui pourrait compromettre la validité interne de l'étude.

De plus, il était précisé dans les résultats que seulement 13 % des femmes cocaïnomanes au premier trimestre continuaient leur consommation au deuxième et au troisième trimestre. Etaient-elles influencées dans leur choix d'arrêter leur addiction? Une aide ou un sevrage avait-il été suggéré? Les auteurs ont omis de le préciser.

Pour l'analyse descriptive de la durée d'exposition (**Tableau VII**), la taille de l'échantillon n'était pas représentative de la population étudiée (au total, N = 217 femmes) et les critères de sélection n'ont pas été justifiés.

L'analyse de médiation était un point fort de l'étude car les auteurs ont pris en compte leurs résultats antérieurs afin de les confronter à leurs résultats actuels. Cette démarche nous a permis de nous renseigner sur le rôle direct ou indirect de la cocaïne, donnant ainsi d'avantage de poids aux résultats. Les **Figures 2 et 3** montraient très justement la détermination des

auteurs à exclure toute influence possible sur le facteur étudié, afin de répondre au mieux à leurs objectifs. Ainsi étaient pris en compte les problèmes de comportement des enfants à 3 ans, évalués par le CBCL, et le poids de naissance, dont les résultats seront analysés dans la deuxième partie de la discussion.

L'étude possédait une bonne cohérence externe puisque les auteurs ont confronté leurs résultats aux autres données de la littérature.

La conclusion était cohérente avec les résultats et les auteurs ont réalisé une bonne auto-critique de leur travail. Leur ouverture était tout à fait pertinente, soulignant l'importance de poursuivre le suivi de ces enfants et de persévérer dans la problématique actuelle, à savoir l'impact sur l'adolescent et le futur adulte. La consommation de cocaïne pendant la grossesse mettrait-elle une étiquette à vie sur l'individu exposé ? C'est, notamment, une question que nous aborderons dans la deuxième partie de notre discussion.

1.3. Analyse critique de l'étude de Lewis BA et al. "The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age", janvier 2011

Cette étude a également été publiée dans *Neurotoxicology and Teratology* en 2011 dont l'impact factor a déjà été précisé dans l'article précédent. Cette revue se présente comme la référence dans le domaine que nous étudions.

Les principaux auteurs sont à l'origine de très nombreuses publications évaluant l'impact d'une exposition in utero à la cocaïne sur le langage des enfants. Ils ont, notamment, publié trois articles en 2001, 2004 et 2007 portant sur la cohorte étudiée et évaluant les enfants à 1, 2, 4 puis 6 ans. Nous avons abordé les résultats de ces derniers dans le premier paragraphe de la description de l'étude.

La structure de l'article original respecte le schéma IMRAD. Le titre correspond parfaitement au contenu, l'abstract est bien structuré et reflète bien l'étude.

Les objectifs étaient clairement définis à la fin de l'introduction et l'étude était de type prospectif, donc adaptée pour répondre à cette question.

Il s'agit d'une étude de cohorte apportant un niveau de preuve II c'est-à-dire avec une forte présomption scientifique. Ce type d'étude est tout à fait adapté à notre sujet puisque l'exposition à la cocaïne reste tout de même quelque chose de rare.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient bien décrits dans cette étude.

La taille de la cohorte est adaptée au facteur étudié : 175 enfants exposés et 175 enfants non exposés. Les facteurs de confusion (tabac, alcool et marijuana) ont été pris en compte dans les deux groupes. Ces derniers étaient donc comparables et évalués de façon identique tout au long de l'étude, évitant ainsi tout biais de sélection.

Cette étude avait eu l'approbation du Comité Ethique de l'hôpital universitaire de Cleveland et du « Metrohealth Medical Center ». Un consentement éclairé a été obtenu pour chaque enfant et les données ont été anonymisées afin de conserver la confidentialité.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient bien détaillés dans l'étude. En ce qui concerne les critères d'exclusion, les auteurs ont préféré ne pas évaluer deux mères âgées de moins de 19 ans, mais ils ne justifient à aucun moment leur choix. L'âge maternel serait-il un facteur

confondant ? De la même façon, ils ont exclus 19 enfants du groupe témoin car ils étaient moins exposés à l'alcool que le groupe étudié, mais nous ne savons pas sur quels critères cela s'est jugé et qu'elles ont été les valeurs seuils prises en compte.

L'inclusion des mères a été réalisée suite à un dépistage urinaire de toxiques. Cette méthode ne détecte que des consommations récentes (7), or le dépistage a été fait pendant le travail et après l'accouchement, suggérant uniquement une détection de l'exposition en fin de grossesse. Les patientes ayant consommé de la cocaïne peu avant leur grossesse ou au début de celle-ci ont, de ce fait, peut-être été intégrées dans le mauvais groupe, si elles n'ont pas évoqué leur consommation. Prenant cela en compte, un possible biais de sélection pourrait être présent à ce niveau-là, entraînant des biais de mesure pouvant compromettre la validité interne de l'étude.

L'interrogatoire des mères sur leur consommation avant et pendant la grossesse s'est effectué rétrospectivement après la naissance. De ce fait, la quantité consommée et la fréquence d'usage de cocaïne étaient toujours approximatives et risquaient fortement d'être sous-évaluées. Il en est de même pour les autres substances quantifiées, tels que le tabac, l'alcool, etc.

Malgré ces deux derniers éléments de discussion, les auteurs considèrent tout de même que l'association de l'interrogatoire en post-natal et des marqueurs biologiques (méconium et urines) pour déterminer le statut d'exposition vis-à-vis de la cocaïne constitue une force de l'étude.

Profitant d'une étude parallèle à la leur, les auteurs ont également choisi d'évaluer l'exposition au plomb. Ceci est tout à fait judicieux car dans le contexte du facteur étudié, l'environnement de vie est très souvent défavorable, exposant les enfants à un plus grand risque d'intoxication au plomb.

Afin de prendre en compte le statut socio-économique et le niveau d'éducation de la mère, de nombreuses échelles ont été appliquées. L'une d'entre elles, le Brief Symptom Inventory (BSI), correspondait à une auto-évaluation de la détresse psychologique. Les données sont à prendre avec précaution car les mères auraient pu avoir peur de se voir retirer la garde de leur enfant et de ce fait être moins objective vis-à-vis de leur évaluation, surtout en cas de détresse. L'échelle a été renseignée après la naissance et en consultations postnatales ce qui pourrait accentuer cette crainte. Nous comprenons d'autant plus le choix des auteurs que les réponses

étaient anonymisées. Une auto-évaluation était plus aisée qu'une évaluation par des psychologues et des psychiatres expérimentés face auxquels les mères auraient eu d'avantage tendance à masquer leur détresse. Nous ne pouvons donc pas affirmer la présence d'éventuels biais de mesure à ce niveau.

Des biais d'évaluation ont également été évités en prenant en compte la situation des personnes en charge de l'enfant lorsque celui-ci était adopté ou placé en famille d'accueil.

De façon générale, le Home constitue l'échelle de référence pour l'évaluation de l'environnement de vie et a donc entièrement sa place dans cette étude.

Le facteur étudié était mesuré par différentes échelles spécifiques pour l'enfant et ces mêmes méthodes étaient applicables à tous les sujets. Afin d'écartier tous biais d'évaluation, les examinateurs ne connaissaient pas le statut d'exposition des enfants. Toutefois, nous pouvons considérer une possible intimidation devant des évaluateurs inconnus.

Les différentes échelles employées étaient relativement bien détaillées et évaluaient plusieurs aspects spécifiques du langage (la sémantique, la syntaxe et la phonologie), donnant ainsi d'avantage de cachet à l'étude.

L'étude dispose d'une bonne analyse statistique : le score de chaque sous-test a été pris en compte plutôt que la somme de l'ensemble, donnant ainsi des résultats plus justes. Nous pouvons cependant reprocher aux auteurs d'avoir choisi une valeur de $p < 0.10$ pour les facteurs de confusion et $p < 0.1$ dans les analyses de régression logistiques. En effet, la valeur p correspond à la probabilité que le résultat obtenu ne soit pas dû à la chance et est considéré comme statistiquement significatif quand $p < 0.05$. Cette valeur seuil de p a été fixée par la communauté scientifique, c'est la signification statistique qui nous permet de quantifier la confiance que l'on peut avoir dans les observations retrouvées (35).

Concernant les résultats, les données du **Tableau VIII** coïncident avec celles des articles précédents, retrouvant les mêmes caractéristiques maternelles : femmes non mariées, afro-américaines, disposant de faibles revenus et fréquemment polyconsommatrices. Les caractéristiques des enfants à la naissance reflétaient une diminution du poids, de la taille et du périmètre crânien.

Dans le **Tableau IX**, les résultats sont significatifs pour certains aspects du langage avec $p < 0.05$, permettant à l'étude de conclure à des effets réels de l'exposition prénatale à la cocaïne sur certaines disciplines du langage.

Les auteurs sont même allés plus loin comme nous le témoigne la Figure 5. En effet, ils ont démontré une interaction du sexe dans le sens où certains déficits seraient uniquement significatifs chez les filles.

Ils ont également répondu à leur objectif secondaire, démontrant un meilleur niveau de langage quand les enfants étaient placés ou adoptés. Les résultats sont applicables à la population étudiée.

La conclusion rejoint l'avis général des auteurs des études précédentes, mettant l'accent sur la nécessité de poursuivre le suivi de ces enfants à l'adolescence.

1.4. Analyse critique de l'étude de Sheinkopf SJet al. « Functional MRI and Response Inhibition in Children Exposed to Cocaine in utero », 2009

Cette étude a été publiée dans la revue *Developmental Neuroscience* qui avait en 2009 un impact factor de 2.667.

Les auteurs sont à l'origine d'autres publications sur le même sujet et disposent donc de connaissances approfondies.

La structure de l'article original respecte le schéma IMRAD. Le titre de l'étude reflète bien son contenu.

Le type d'étude choisi est approprié à l'objectif principal clairement énoncé en fin d'introduction.

Concernant la population étudiée, la taille de l'échantillon reste très limitée puisque 24 enfants ont été inclus (12 exposés et 12 non exposés). De plus, les groupes n'étaient pas comparables puisque les enfants exposés à la cocaïne l'étaient également plus fortement à d'autres drogues contrairement aux enfants non exposés, entraînant ainsi un biais de sélection. Ce dernier était difficilement évitable puisque la majorité des femmes cocaïnomanes sont polyconsommatrices. Pour que les groupes soient comparables, il aurait fallu un groupe témoin c'est-à-dire une population toxicomane qui ne consomme pas de cocaïne, pour distinguer les effets particuliers de cette substance.

Cette étude a été approuvée par les conseils constitutionnels de trois hôpitaux et un consentement éclairé a été obtenu pour tous les enfants.

Les critères d'inclusion dans l'étude sont très peu détaillés et les critères d'exclusion peu nombreux. Afin d'éviter les biais de sélection, des critères de sélection plus précis auraient été nécessaires. Les auteurs ont pensé à écarter les enfants disposant d'un quotient intellectuel inférieur à 70 mais ont omis de ne pas inclure les enfants prématurés. Il est pourtant documenté que ces derniers présentent des différences dans la structure et la fonction cérébrale, en particulier au niveau du lobe temporal (36,37).

Aucun facteur de confusion potentiel n'a été pris en compte tel que l'environnement de vie, l'éducation ou la polyconsommation, et ce pour les deux groupes. Cette remarque met d'emblée en suspens la validité interne de l'étude puisqu'on ne pourra pas affirmer que c'est

la cocaïne en tant que telle qui induit les modifications au niveau du fonctionnement cérébral. Cet oubli souligne un biais de confusion. Concernant la polyconsommation, il aurait été intéressant d'inclure un groupe témoin exposé à d'autres drogues pour faire un test préliminaire des différences cérébrales pouvant être plus spécifiquement attribuées à la cocaïne. L'absence d'un tel groupe témoin ne permet pas aux auteurs d'exclure la possibilité qu'une polyconsommation aurait également engendrée de telles réponses cérébrales atypiques. L'environnement post-natal, comme nous l'avons vu dans les analyses des précédentes études, influence fortement les résultats.

Concernant l'étude en elle-même, l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle reste tout de même un examen difficile et onéreux, et est ainsi difficilement reproductible sur une grande cohorte. Néanmoins, devant l'absence de déficits de performance entre les groupes, l'utilisation de l'imagerie neurologique dans cette étude a permis d'identifier de subtiles différences dans le traitement cognitif.

Les conditions d'examen, essentiellement la durée (entre 40 et 45 minutes), ne semblent pas appropriées à des enfants entre 8 et 9 ans. Les exercices demandent une concentration extrême dans un environnement qui n'est pas rassurant. Mais les conditions étaient les mêmes pour les deux groupes, ce qui n'engendre pas de biais d'évaluation.

Une pseudorandomisation a été utilisée pour l'ordre de présentation des exercices, évitant ainsi les biais de mesure.

2. Discussion des résultats et confrontation aux données de la littérature

L'analyse des études nous a permis de mettre en évidence des effets subtils de l'exposition prénatale à la cocaïne sur le développement neuro-cognitif des enfants, mais n'affirme pas de façon unanime un rôle délétère précis associé à cette substance.

Tout d'abord, un tableau caractéristique des mères cocaïnomanes a été retrouvé dans la majorité des études (15,16): femmes plus âgées, afro-américaines, non mariées, disposant de faibles revenus et polyconsommatrices. Les deux cas cliniques nous renseignaient également sur les conditions socio-économiques difficiles, le manque de suivi de ces grossesses pourtant à haut risque et les déclarations tardives. Dans les différentes études analysées, l'évaluation portait sur des enfants de femmes marginales, ayant un cadre de vie difficile et vivant dans une grande précarité, ce qui n'est pas sans conséquence en soi. Pourtant il existe aussi un autre profil de femmes, socialement insérées, consommant de la cocaïne en milieu festif. Généralement ces femmes-là font suivre leur grossesse et arrêtent leur consommation dès la découverte de celle-ci. Il aurait été intéressant de voir l'impact de leur consommation uniquement en début de grossesse sur le développement cognitif de ces enfants aux conditions de vie plus favorables. Mais aucune étude n'a distingué les deux profils de femmes dans leurs analyses. Nous pouvons cependant retenir, en tant que future sage-femme, qu'il est indispensable de bien documenter les habitudes de vie du couple en début de grossesse ou, par exemple, lors de l'entretien prénatal précoce, afin d'informer sur les risques et obtenir l'arrêt des toxiques. Dans tous les cas une surveillance adaptée devra être mise en place, car nous restons malgré tout tributaires des dires des patientes.

Ensuite, en ce qui concerne la polyconsommation, la cocaïne était souvent associée au tabac, à l'alcool et à la marijuana. On retrouvait également des benzodiazépines, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des hypnotiques et les traitements substitutifs (Methadone® et Subutex®). Cette remarque pose d'emblée une des principales limites de notre travail, à savoir si les effets observés sont directement dû à la cocaïne ou s'il s'agit d'une combinaison entre la cocaïne et les autres substances. Néanmoins, pour pallier à cela, de nombreuses études prenaient en compte la polyconsommation comme facteur de confusion, limitant ainsi ce biais (15,16,38,39). De plus, les effets mis en avant ont été retrouvés avec la cocaïne et non avec les autres drogues telles que les opiacés par exemple.

L'étude de Trksak GH et al. (14) a mis en évidence des déficits de la mémoire spatiale et de la navigation chez des rongeurs exposés à la cocaïne in utéro. Les effets observés pouvaient se traduire chez les enfants par des troubles de l'apprentissage, des difficultés dans l'acquisition de nouvelles tâches, ainsi qu'une altération des performances et de l'attention. Ce décalage des acquisitions a été également retrouvé dans la première étude de cas, où l'enfant présentait des difficultés scolaires avec un retard dans les apprentissages fondamentaux. L'étude de Hurt H et al. (38) a montré, au contraire, au travers de nombreuses analyses, que l'exposition prénatale à la cocaïne n'a aucun effet sur le fonctionnement neurocognitif. L'évaluation portait sur des enfants âgés de 12 ans et étudiait des systèmes neurocognitifs dont le contrôle cognitif, la mémoire, le langage, la cognition spatiale et visuelle. L'article de Richardson GA et al. (15) n'a pas non plus retrouvé d'impact cognitif et neuropsychologique concernant l'apprentissage et la mémoire.

Néanmoins, les possibles difficultés scolaires mises en avant dans certains travaux soulignent une part importante dans notre rôle de sage-femme de rendre ces mères attentives aux acquisitions ultérieures de leur enfant dans ce domaine, afin de prévenir tout retard.

Concernant l'impact de la dose sur les effets observés dans la méta-analyse d'études animales (14), les résultats étaient assez surprenants puisque des doses faibles ou intermédiaires ($< 1.7 \mu\text{g/mL}$ de sang) avaient un impact plus important que des doses plus fortes ($> 2.1 \mu\text{g/mL}$ de sang). Mais les auteurs n'ont pas pu apporter de réponse à cette constatation devant la difficulté à élucider ce qui est directement en lien avec la concentration de cocaïne et les effets de tératogénicité potentiels, dans ce cas davantage lié à la période d'exposition. Une étude de 2008 de Singer LT et al. (40) évaluant le QI et la réussite scolaire d'enfants exposés âgés de 9 ans montrait un impact croissant en fonction de la concentration de benzoylecgonine (= métabolite de la cocaïne), mais sans préciser de valeurs seuils. De la même façon, Rose-Jacobs R et son équipe (41) ont retrouvé un impact de l'exposition à la cocaïne in utéro sur le contrôle verbal uniquement pour les enfants fortement exposés (défini par une concentration en benzoylecgonine $> 3314 \text{ ng/g}$ de méconium). Dans les études que nous avons analysé dans notre travail (15,16), la consommation de cocaïne était souvent évaluée par l'interrogatoire des mères, laissant transparaître uniquement des estimations sur les doses réellement consommées. Les données actuelles concernant des effets dose-dépendante sont donc controversées et ne nous permettent pas de conclure à une valeur seuil à partir de laquelle il y aurait des effets sur le développement cognitif.

Par rapport à la durée ou la période d'exposition, évoquée dans de nombreuses études, aucun effet significatif n'a été retrouvé dans la méta-analyse d'études animales (14). L'article de Richardson GA et al. (15), a mis en évidence qu'une consommation de cocaïne au troisième trimestre entraînait plus de problèmes de comportement en milieu familial. Les enfants avaient également été évalués à 7 ans par leurs enseignants qui décrivaient pour la même période d'exposition d'avantage de problème de réflexion, d'anxiété, de dépression, de sociabilité, ainsi que des problèmes également de comportement en milieu scolaire. Lorsque les enfants étaient uniquement exposés au premier trimestre, cela se traduisait par des problèmes de réflexion et une plus grande timidité en classe. Les problèmes de comportement observés en milieu familial et scolaire suite à une exposition pendant toute la durée de la grossesse n'étaient pas un effet direct de l'exposition prénatale à la cocaïne, mais plutôt une continuité des difficultés qu'elle a, au préalable, induite à 3 ans. La seule distinction significative retrouvée dans l'analyse de médiation était l'impact direct de la cocaïne au premier trimestre sur le poids des enfants à 7 ans, mais ce n'est pas l'objet de notre analyse.

Les deux cas cliniques reflétaient également deux situations différentes : dans la première, l'exposition à la cocaïne au premier trimestre aboutissait à long terme à un décalage dans les acquisitions ainsi qu'une hémiparésie du membre supérieur droit. Dans la seconde, l'exposition avait lieu au troisième trimestre et l'enfant présentait une hydrocéphalie sur une hémorragie intraventriculaire, bien que nous ne puissions pas affirmer que la cocaïne soit directement en cause.

Elles mettent en avant des problèmes à la naissance suite à la prise de cocaïne pendant la grossesse par la mère, avec un impact caractéristique pour le premier enfant à 6 ans. Cette remarque soulève une autre question : l'impact de cette exposition à long terme est-il le résultat d'un effet direct de la cocaïne ou s'agit-il d'une continuité d'effets observés depuis la naissance ? Il aurait été intéressant, dans les études sélectionnées pour ce travail, de savoir si des enfants qui vont bien à la naissance développent les mêmes troubles (acquisitions, comportement,...) que les enfants ayant eu d'emblée des problèmes de santé. Dans les deux études cliniques que nous avons analysées (15,16), les auteurs ont participé à l'évaluation des enfants entre 1 et 7 ans permettant ainsi un suivi sur plusieurs périodes du développement, ce qui paraissait pertinent.

Les problèmes de comportement à 7 ans mis en avant par Richardson GA et al. (15) quand le fœtus était exposé pendant toute la grossesse à la cocaïne (agressivité, inattention,

impulsivité) ont également été retrouvés dans les études de Minnes S et al. et Mc Laughlin AA et al. (39,42) qui évaluaient respectivement les enfants entre 4 et 10 ans et à 9 ans. Ces dernières aboutissaient à la même conclusion : une exposition à la cocaïne était synonyme de plus de délinquance et d'agressivité, essentiellement démontrée chez les filles. Ces troubles relatent une altération du fonctionnement cognitif dans la mesure où la cocaïne a un impact sur les capacités de contrôle cognitif et comportemental.

En effet, des différences au niveau de la réponse hémodynamique, visualisées grâce au signal BOLD dans l'étude de Sheinkopf SJ et al., traduisaient des différences d'activations cérébrales durant une épreuve évaluant ces capacités de contrôle par rapport à des enfants non exposés (17).

Ces difficultés dans le contrôle cognitif ont également été mises en avant dans l'étude de Richardson GA et al. (15), où une forte exposition à la cocaïne avait un impact sur le contrôle verbal des enfants entre 9 ans et demi et 11 ans.

L'imagerie neurologique semble être une source essentielle pour l'avenir dans ce domaine, puisqu'elle a permis d'identifier des différences subtiles dans le traitement cognitif alors que face aux performances identiques, rien ne laissait présager de tels déficits. Elle sera peut-être la clé pour apporter une réponse aux résultats encore controversés actuellement.

Dans notre partie résultats, l'étude de Lewis BA et al. évaluant l'impact de la cocaïne sur les capacités de langage des enfants est riche à plus d'un niveau (16). Tout d'abord, les auteurs ont démontré des effets de l'exposition prénatale sur la combinaison de phrase, le malapropisme, le décodage des mots, l'acquisition des aptitudes de lecture courante, ainsi que sur la compréhension de la lecture à 10 ans. Il s'agit donc bien là d'un impact sur les compétences cognitives plutôt que les habilités globales de langage. Dans tous les cas, ces résultats sont en faveur de mettre en place un suivi orthophonique.

L'étude de Lewis BA a également mis en avant l'importance de l'environnement de vie et des personnes en charge des enfants dans ce contexte là. Selon Hurt H et al., le cadre de vie aurait plus d'impact que l'effet de l'exposition prénatale à la cocaïne (38). L'étude de Lewis BA évaluant le langage a en effet observé que les enfants placés ou adoptés avaient un meilleur niveau de langage que les enfants restés avec leur mère biologique ou dans leur famille proche. Elle a également démontré que la détresse psychologique maternelle (évaluée par le GSI) et le niveau de vocabulaire maternel (mesuré par le PPVT-R) étaient fortement liés aux

capacités de vocabulaire des enfants à 10 ans. Singer LT et al. a ainsi rejoint cette idée en prônant un meilleur environnement de vie suite à une adoption ou un placement (40).

Mais ces effets, qui paraissent bénéfiques dans certains domaines chez l'enfant, ne mettent pas en avant les carences affectives et émotionnelles présentes en cas de rupture du lien mère-enfant.

Les trois études évaluant le comportement précédemment décrites (15,39,42), sont unanimes avec le fait que si la personne en charge de l'enfant présente une détresse psychologique comme c'est souvent le cas des femmes cocaïnomanes, celui-ci aura d'avantage de problèmes de comportement à 10 ans (4). Richardson GA et al., n'avait pas démontré d'impact de la cocaïne sur le niveau cognitif et neuropsychologique, mais avait mis en avant de meilleurs résultats quand la qualité de vie était élevée (15). Une autre étude publiée en 2008 (26) évaluant les effets de l'exposition prénatale à la cocaïne, l'environnement de vie et l'intelligence maternelle sur le développement cognitif de l'enfant a observé que si les deux derniers facteurs étaient élevés, l'enfant aurait un QI plus élevé. Ceci annulerait ainsi les effets de son exposition en prénatal sur le QI. Les domaines évalués étaient le raisonnement visuel, abstrait, verbal et la mémoire à court terme.

Mais Minnes S et Mclaughlin AA n'ont pas pour autant conclu à un effet « protecteur » du placement et de l'adoption, car ces deux facteurs étaient associés à d'avantage de problèmes de délinquance, d'agressivité, d'inattention et de mémorisation par rapport aux enfants exposés vivant avec leur mère biologique ou dans leur famille d'origine (39,42).

Une fois de plus, nos cas cliniques présentaient deux situations différentes à ce niveau-là. Dans le premier, l'enfant était placé en famille d'accueil et avait pourtant un décalage dans les acquisitions et le langage. Ce déficit s'explique sans doute par le décès de sa mère peu après sa naissance, rompant définitivement tout lien mère-enfant et pouvant être à l'origine de carences multiples, d'autant plus que l'enfant était déplacé de foyers en foyers avant d'être finalement accueilli en famille d'accueil. Dans le deuxième cas clinique, aucun déficit cognitif n'était présent mais on retrouvait un lien fusionnel entre la mère et l'enfant, rendant difficile leur séparation. Ce phénomène n'est pas spécifique à la cocaïne mais est présent dans tout contexte de toxicomanie. Cette fusion peut être à l'origine d'un lien « pathologique » et est une indication à sociabiliser l'enfant précocement, d'où l'importance d'un étayage en post-partum afin de repérer ces situations-là et de maintenir le couple mère-enfant en lien avec des professionnels de santé. En tant que future sage-femme, nous avons donc un rôle préventif

important dans ce contexte et avons une place privilégiée avec les mères pour aborder ces points à la maternité.

Les auteurs qui ont conclu à une meilleure évolution en famille d'accueil ou suite à une adoption ont, avant tout, tenu compte du milieu défavorisé dans lequel vivent les mères cocaïnomanes. Ce sont spécifiquement dans ces milieux difficiles qu'apparaissent, notamment, des troubles du langage ou du comportement. Si les auteurs avaient pris en compte les femmes consommatrices dans les milieux festifs, plus aisés, ces troubles n'auraient peut-être pas été retrouvés. Dans tous les cas, l'association d'une exposition à la cocaïne et d'un milieu de vie défavorable est une injonction à scolariser et sociabiliser les enfants très tôt (mise en crèche, école maternelle le plus tôt possible...). Cette idée rejoint la remarque que nous avons faite au sujet du lien mère-enfant fusionnel retrouvé dans ces cas-là. De façon générale, l'influence du cadre de vie est valable pour tous les toxiques et n'est pas spécifique à la cocaïne.

Une toute autre donnée mise en avant par l'étude de Lewis BA et al. (16), est l'interaction du sexe sur les effets observés. En effet, dans leurs résultats, les déficits concernant le décodage des mots et l'acquisition des aptitudes de lecture courante étaient uniquement significatifs pour les filles. D'autres études ont également retrouvé une prédominance féminine dans leurs résultats. Ainsi les deux études étudiant le comportement reflétaient toutes les deux uniquement un impact de la cocaïne chez les filles pour le facteur étudié (39,42). Au contraire, dans l'étude précédemment décrite de Bennett DS, la cocaïne avait uniquement un impact sur le QI des garçons (26). Quant à la méta-analyse animale et à l'article de Richardson GA et al., aucune interaction du sexe n'avait été retrouvée (14,15). Il semblerait n'y avoir à l'heure actuelle aucune explication quant aux phénomènes observés, et encore moins quant aux mécanismes mis en jeu pour des effets sexe-dépendants.

Dans le **Tableau VIII**, l'étude de Lewis BA et al. a relevé dans les caractéristiques des enfants à la naissance une diminution du poids, de la taille et du périmètre crânien. Au regard de ce dernier facteur, nous pouvons nous interroger sur l'existence d'un lien avec le développement ultérieur de l'enfant (16). L'étude de Richardson et al. a décrit que les enfants exposés à la cocaïne au premier trimestre de la grossesse avaient uniquement un poids et une taille plus faible à 7 ans, sans influence sur le périmètre crânien (15). Elle a pourtant démontré des effets significatifs sur le comportement des enfants au même âge. L'étude publiée en 2008 dans *The Journal of Pediatrics* a mis en relation les effets observés sur le quotient intellectuel

avec la diminution du périmètre crânien à la naissance, indiquant une relation directe avec la croissance cérébrale fœtale (40). Le périmètre crânien à la naissance peut donc être un marqueur précoce d'un déficit du développement cérébral et de troubles ultérieurs cognitifs chez les enfants exposés in utero à la cocaïne.

Un biais important que comporte de nombreuses études, est l'absence d'exclusion des enfants nés prématurément. En effet, nous avons évoqué dans l'introduction une diminution de l'âge gestationnel à la naissance dû à la cocaïne (10). Or la prématurité peut être à l'origine de pathologies neurosensorielles sévères, à l'origine de déficiences intellectuelles et de troubles du développement dans l'enfance (43). Certains de ces déficits ressemblent fortement à ceux que nous pouvons observer avec l'exposition à la cocaïne et représente donc un facteur de confusion important. De plus, les différences dans la structure et le fonctionnement cérébral, mises en avant dans l'étude para-clinique utilisant l'IRMf, sont similaires à celles que nous pouvons retrouver chez les enfants prématurés (36,37). Ainsi, l'étude de Hurt H. et al. a judicieusement choisi de prendre uniquement en compte dans leur cohorte les enfants nés au-delà de 34 SA. Néanmoins, dans les études de cohorte, la majorité des groupes étaient comparables, donc il y avait autant d'enfants prématurés dans les groupes exposés ou non à la cocaïne, ce qui limitait ce biais de confusion.

Au vu de tous les points abordés, il est tout à fait logique de nous interroger sur notre implication professionnelle au cours de la grossesse et en période post-natale ainsi que sur le regard que nous devons avoir sur ces enfants et leur prise en charge.

3. Proposition de prise en charge et implication professionnelle

Nous avons déjà précédemment abordé l'importance de renseigner les habitudes de vie du couple en début de grossesse, afin de repérer les situations à risque. Dans ce contexte de toxicomanie, il semble essentiel d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. En tant que professionnel de santé, nous avons une place tout à fait privilégiée pour aborder ces questions de consommation avec les femmes. Nous sommes en effet en première ligne pour exposer à la femme enceinte les risques qu'elle et son enfant encourent. Concernant la prise de cocaïne, nous pourrions être face à des questions de futures mères sur l'avenir de leur enfant auxquelles nous ne pourrions pas, à l'heure actuelle, répondre précisément. Nous pouvons néanmoins les orienter grâce aux données dont nous disposons suite à notre travail.

Tout d'abord, l'instauration d'un suivi multidisciplinaire semble indispensable. Une étude publiée en 2011 dans les *Archives de Pédiatrie* a étudié les effets d'un tel suivi sur le devenir à 5 ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés. Elle a conclu qu'une prise en charge somatique, sociale et psychologique à la fois en ante et en post-natal favorisait un lien durable avec les professionnels en charge des enfants et diminuait considérablement les placements judiciaires, le tout s'accompagnant d'une diminution des troubles du développement (44). De tels résultats seraient certainement applicables aux femmes cocaïnomanes, d'autant plus qu'elles sont souvent polyconsommatrices (9). Il est démontré que les polyconsommations entraînent un risque accru de mauvais suivi des grossesses (45), augmentant le risque d'impacts délétères sur le développement de l'enfant. Une prise en charge multidisciplinaire pendant la grossesse, comme proposée par le Réseau « Maternité et Addictions » de Strasbourg, associe un projet médical et psychosocial. Elle a pour objectif d'évaluer les risques, de permettre un bon déroulement de la grossesse et la naissance d'un enfant à terme, évitant la séparation du couple mère-enfant. Un travail évaluant l'efficacité d'une prise en charge sur le pronostic médical et social du nouveau-né a démontré que 95.7 % des enfants sortent de la maternité avec leur mère contre 70.5 % en l'absence de prise en charge (46). De plus, la situation de vulnérabilité de ces femmes, qui constitue à l'évidence un facteur de risque supplémentaire lié à l'isolement affectif et à l'absence de soutien et d'aide, sera ainsi palliée par cette prise en charge (11). La sage-femme se présente comme la pièce centrale faisant le lien entre la patiente et les différents professionnels (obstétricien, pédiatre, pédo-

psychiatre, anesthésiste, assistante sociale,...). Malgré le déploiement de mesures adaptées, le choix d'un suivi revient dans tous les cas à la patiente.

Nous ne revenons pas sur les points énoncés en deuxième partie de discussion et qui justifiaient notre rôle en maternité, notamment concernant la surveillance du lien mère-enfant. Nous avons également souligné l'importance d'une scolarisation précoce, afin de sociabiliser l'enfant rapidement, palliant ainsi aux difficultés de langage et à la relation fusionnelle mère-enfant.

La subtilité des effets que nous avons décrite à travers nos différentes analyses d'articles nous permet d'être rassurés sur l'avenir cognitif des enfants. Une information éclairée, délivrée aux mères lors des consultations post-natales, les incitant à être attentive vis-à-vis du développement de leur enfant, des acquisitions de langage et du comportement, devrait permettre de prévenir les déficits au niveau de ces acquisitions. L'information de l'exposition prénatale à la cocaïne ne doit pas être divulguée dans le carnet de santé mais il est indispensable de garder un contact direct (par lettres ou par téléphone) entre les différents professionnels.

Un suivi post-natal s'ajouterait à la prévention de ces déficits et permettrait de mettre en place des solutions rapides destinées à permettre à l'enfant de rattraper son retard. Les capacités de langage pourraient en particulier être améliorées grâce à un suivi orthophonique, en particulier dans les environnements défavorables. Il est évident que toutes pathologies spécifiques devront aboutir à des consultations spécialisées dans le domaine concerné (Centre référent des troubles d'apprentissage, par exemple).

La poursuite des suivis de cohortes restent dans tous les cas indispensable pour évaluer l'impact lors de l'adolescence, ce qui déterminerait la nécessité d'un suivi plus conséquent des enfants afin de prévenir le développement de psychopathologies ultérieures. Tout retard d'acquisition en parallèle à l'augmentation des exigences académiques et sociales avec l'âge risquerait d'être un handicap à l'intégration sociale si aucun support n'est mis en place. Un point particulièrement intéressant resterait à élucider, à savoir si les impacts cognitifs suite à une exposition prénatale à la cocaïne pendant l'enfance sont des facteurs prédictifs de toxicomanie ultérieure. Autrement dit, les enfants exposés à la cocaïne in utero reproduiront-ils le schéma maternel ?

CONCLUSION

Depuis longtemps, les troubles liés à la consommation de cocaïne chez l'adulte ont été largement décrits dans la littérature et sont maintenant connus dans le domaine médical. Les conséquences de cette addiction pendant la grossesse et chez le nouveau-né ont été rapportées de façon plus récente et sont loin des premières publications très alarmistes qui décrivaient de graves conséquences obstétricales et néonatales. Le devenir à plus long terme des enfants exposés à la cocaïne in utero reste cependant encore incertain.

Ainsi, nous avons pu étayer nos interrogations sur les conséquences de cette consommation sur le développement neuro-cognitif de l'enfant, pour se focaliser ensuite sur les propositions de prise en charge pré et post-natales ainsi que sur notre implication professionnelle.

Notre travail nous a permis de montrer que l'exposition prénatale à la cocaïne peut altérer des processus cognitifs spécifiques comme les capacités de contrôle qui ont un impact sur le comportement, mais aussi le langage ou encore les acquisitions. L'imagerie neurologique devrait permettre une grande avancée dans ce domaine dans un avenir proche. L'expérimentation animale, notamment avec des rongeurs présentant une similarité cognitive avec l'homme, reste également un outil intéressant et plus fiable que les suivis de cohorte.

L'idéal serait d'obtenir l'adhésion des femmes cocaïnomanes pour effectuer un suivi adapté pendant leur grossesse, afin de tenter de minimiser les impacts de la cocaïne pendant la période cruciale du développement cérébral fœtal.

Toutefois, la réalité est toute autre et le manque de suivi de ces patientes nécessite encore plus de vigilance vis-à-vis du développement ultérieur de l'enfant, du fait de la méconnaissance du déroulement de la grossesse. La mise en place d'un environnement favorable semble également indispensable.

Au vu des résultats des études et de nos cas cliniques, il est judicieux de rendre les mères attentives aux éventuelles difficultés, notamment scolaires, que pourraient présenter leur enfant plus tard. L'organisation d'un suivi plus conséquent en cas de déficits particuliers reste cohérente, mais ne disposant d'aucun consensus sur les effets observés, la stigmatisation de ces enfants est à éviter. Cette dernière ne pourrait leur porter que préjudice en cas d'absence de troubles.

Des recherches complémentaires concernant l'impact d'une exposition in utero à la cocaïne sur le développement neurocognitif à l'adolescence, voire même à l'âge adulte, s'avèrent indispensables pour répondre formellement à notre problématique.

La sage-femme tient une place privilégiée pour le dialogue avec ces mères aux conditions de vie souvent difficiles. Elle a un rôle primordial d'instaurer un suivi adapté tout au long de la grossesse mais aussi après la naissance de l'enfant, en mettant le couple mère-enfant en lien avec d'autres spécialistes. Il est indispensable pour nous, professionnels ou futurs professionnels de santé, de ne pas sous-estimer l'impact de cette toxicomanie sur le développement de l'enfant, même s'il est minime, en prévention de potentiels événements plus conséquents à plus long terme.

RÉFÉRENCES

1. Définitions - Mildt - Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie [consulté le 11 janv 2013]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/presentation/definitions/>
2. Haute Autorité de Santé - Prise en charge des consommateurs de cocaïne [consulté le 14 janv 2013]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_951095/prise-en-charge-des-consommateurs-de-cocaine
3. La cocaïne□: qu'est-ce que c'est, effets et dangers [consulté le 15 oct 2012]. Disponible sur : <http://www.drogues-dependance.fr/cocaine.html>
4. Cocaïne et Crack - Mildt - Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie [consulté le 15 oct 2012]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/drogues-illicites/cocaine-et-crack/>
5. Action sur le cerveau - Mildt - Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie [consulté le 14 janv 2013]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/presentation/action-sur-le-cerveau/>
6. Un dérivé de la cocaïne□: le crack [consulté le 12 janv 2013]. Disponible sur : http://www.drogues-dependance.fr/cocaine-un_derive_le_crack.html
7. Tableau des durées de positivité des drogues - Drogues info service□: information, aide sur drogues alcool... [consulté le 12 janv 2013]. Disponible sur : <http://www.drogues-info-service.fr/?Tableau-des-durees-de-positivite>
8. Moore C, Feldman M, Harrison E, Irvan D, Kuntz D, Ross W, et al. Dosage de la cocaïne et de ses metabolites dans les cheveux, la salive et les urines. *Annales de Toxicologie Analytique* 2005;17(4):221-228.
9. Produits - Cocaïne et crack - Consommation [consulté le 15 oct 2012]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cocaine/conso.html>
10. Lejeune C, Simonpoli A-M, Gressens P. Conséquences obstétricales et pédiatriques de la consommation de cocaïne pendant la grossesse. *Archives de Pédiatrie* sept 2009;16:S56-S63.
11. Réseau Maternité & Addictions [consulté le 16 janv 2013]. Disponible sur : <http://www.matadic.fr/index2.htm>
12. Lamy S, Thibaut F. Psychoactive substance use during pregnancy: a review. *Encephale* févr 2010;36(1):33-38.

13. Cocaïne, crack, ecstasy, amphétamines et grossesse - Drogues info service: information, aide sur drogues alcool...[consulté le 12 janv 2013]. Disponible sur : <http://www.drogues-info-service.fr/?Cocaine-et-autres-stimulants-crack>
14. Trksak GH, Glatt SJ, Mortazavi F, Jackson D. A meta-analysis of animal studies on disruption of spatial navigation by prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology* sept 2007;29(5):570-577.
15. Richardson GA, Goldschmidt L, Leech S, Willford J. Prenatal cocaine exposure: Effects on mother- and teacher-rated behavior problems and growth in school-age children. *Neurotoxicology and Teratology* janv 2011;33(1):69-77.
16. Lewis BA, Minnes S, Short EJ, Weishampel P, Satayathum S, Min MO, et al. The effects of prenatal cocaine on language development at 10 years of age. *Neurotoxicology and Teratology* janv 2011;33(1):17-24.
17. Sheinkopf SJ, Lester BM, Sanes JN, Eliassen JC, Hutchison ER, Seifer R, et al. Functional MRI and Response Inhibition in Children Exposed to Cocaine in utero. *Developmental Neuroscience* 2009;31(1-2):159-166.
18. Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicology and Teratology* mars 2008;30(2):96-106.
19. Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. Continued effects of prenatal cocaine use: Preschool development. *Neurotoxicology and Teratology* nov 2009;31(6):325-333.
20. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics* mai 2001;107(5):1057-1064.
21. Lewis BA, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt R, Weishampel P, et al. Four-year language outcomes of children exposed to cocaine in utero. *Neurotoxicology and Teratology* oct 2004;26(5):617-627.
22. Lewis BA, Kirchner HL, Short EJ, Minnes S, Weishampel P, Satayathum S, et al. Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories. *Pediatrics* juill 2007;120(1):78-85.
23. Delaney-Black V, Covington C, Templin T, Kershaw T, Nordstrom-Klee B, Ager J, et al. Expressive language development of children exposed to cocaine prenatally: literature

review and report of a prospective cohort study. *J Commun Disord* déc 2000;33(6):463-480; quiz 480-481.

24. Catts HW. The relationship between speech-language impairments and reading disabilities. *J Speech Hear Res* oct 1993;36(5):948-958.

25. Beeghly M. Prenatal Cocaine Exposure and Children's Language Functioning at 6 and 9.5 Years: Moderating Effects of Child Age, Birthweight, and Gender. *Journal of Pediatric Psychology* 31 mars 2005;31(1):98-115.

26. Bennett DS, Bendersky M, Lewis M. Children's cognitive ability from 4 to 9 years old as a function of prenatal cocaine exposure, environmental risk, and maternal verbal intelligence. *Developmental Psychology* 2008;44(4):919-928.

27. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp* nov 2007;28(11):1163-1177.

28. Bunge SA, Dudukovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JDE. Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron* 17 janv 2002;33(2):301-311.

29. Tamm L, Menon V, Reiss AL. Maturation of brain function associated with response inhibition. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* oct 2002;41(10):1231-1238.

30. Delamare J. Dictionnaire illustré des termes de médecine Garnier-Delamare. 31e édition. Maloine; 2012.

31. Glatt SJ, Bolaños CA, Trksak GH, Crowder-Dupont C, Jackson D. Prenatal cocaine exposure alters behavioral and neurochemical sensitization to amphetamine in adult rats. *Neuropharmacology* 14 févr 2000;39(4):599-610.

32. Glatt SJ, Bolaños CA, Trksak GH, Jackson D. Effects of prenatal cocaine exposure on dopamine system development: a meta-analysis. *Neurotoxicology and Teratology* oct 2000;22(5):617-629.

33. Niveaux de preuve scientifique [consulté le 3 févr 2013]. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PUNP_02.HTM

34. Des rats et des hommes...toxicomanes - Législation PSY [consulté le 3 févr 2013]. Disponible sur : <http://www.legislation-psy.com/spip.php?article1465>
35. Tavolacci M-P, Ladner J. Lecture critique d'article □: Préparation aux ECN. Maloine; 2008.
36. Kesler SR, Vohr B, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, Reiss AL, et al. Increased temporal lobe gyrfication in preterm children. *Neuropsychologia* 2006;44(3):445-453.
37. Ment LR, Peterson BS, Vohr B, Allan W, Schneider KC, Lacadie C, et al. Cortical recruitment patterns in children born prematurely compared with control subjects during a passive listening functional magnetic resonance imaging task. *J. Pediatr oct* 2006;149(4):490-498.
38. Hurt H, Betancourt LM, Malmud EK, Shera DM, Giannetta JM, Brodsky NL, et al. Children with and without gestational cocaine exposure: A neurocognitive systems analysis. *Neurotoxicology and Teratology nov* 2009;31(6):334-341.
39. Minnes S, Singer LT, Kirchner HL, Short E, Lewis B, Satayathum S, et al. The effects of prenatal cocaine exposure on problem behavior in children 4–10 years. *Neurotoxicology and Teratology juill* 2010;32(4):443-451.
40. Singer LT, Nelson S, Short E, Min MO, Lewis B, Russ S, et al. Prenatal Cocaine Exposure: Drug and Environmental Effects at 9 Years. *The Journal of Pediatrics juill* 2008;153(1):105-111.
41. Rose-Jacobs R, Waber D, Beeghly M, Cabral H, Appuglise D, Heeren T, et al. Intrauterine cocaine exposure and executive functioning in middle childhood. *Neurotoxicology and Teratology mai* 2009;31(3):159-168.
42. McLaughlin AA, Minnes S, Singer LT, Min M, Short EJ, Scott TL, et al. Caregiver and self-report of mental health symptoms in 9-year old children with prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicology and Teratology sept* 2011;33(5):582-591.
43. Dupont Charkaluk M-L. Prématurité et neurodéveloppement: analyse longitudinale et recherche de facteurs pronostiques précoces à partir de l'étude de la cohorte EPIPAGE (Enquête épidémiologique sur les petits a□ges gestationnels) Thèse de doctorat: Université Pierre et Marie Curie, Paris; 2011.
44. Roy J, Toubin R-M, Mazurier E, Chanal C, Misraoui M, Brulet C, et al. Developmental outcome of 5-year-old children born to opiate-dependent mothers: effects of a multidisciplinary intervention during pregnancy. *Arch Pediatr nov* 2011;18(11):1130-1138.

45. Simmat-Durand L, Toutain S, Vellut N, Genest L, Crenn-Hebert C, Simonpoli A-M, et al. Maternal and obstetrical data in a retrospective cohort of 170 newborns from polydrug using mothers, in the Paris area, 1999-2008. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* déc 2010;39(8):647-655.
46. METZ E. Toxicomanie et maternité□: Efficacité d'une prise en charge sur le pronostic médical et social du nouveau-né. Mémoire: Ecole de Sages-femmes de Strasbourg; 2004;45.

ANNEXES

Annexe I : Tableau des durées moyennes de détection urinaires et sanguines et des seuils retenus pour les principales drogues

Drogue		Substance recherchée	Urines		Sang	Seuil de détection
Amphétamines (dont ecstasy)		d-ampétamine	2/4		2/4	1000 ng/ml
		d-méthamphétamine				50ng/ml
Cannabis		Tetrahydrocannabinol	Usage occasionnel	Usage régulier	0/1	50 ng/ml
		Acide tetrahydrocannabinolique	3/5	30/70		1 ng/ml
Cocaïne		Benzoylécgonine	2/4		0/1	300 ng/ml 50 ng/ml
Crack		Benzoylécgonine	2/4		0/1	300 ng/ml 50 ng/ml
Opiacés	Codéine	Morphine	1/2		0/1	300 ng/ml 20 ng/ml
	Héroïne	Monoacétylmorphine	1/2		0	300 ng/ml
		et morphine				20 ng/ml
	Méthadone	Méthadone	3/7		n.c.	300 ng/ml
						20 ng/ml
	Buprénorphine	Norbubrénorphine	1/2		1/2	200 ng/ml
20 ng/ml						
Morphine	Morphine	1/2		0/1	300 ng/ml	
					20 ng/ml	
L.S.D.		N-desméthyl-LSD	1/2		0	0,5 ng/ml
G.H.B.		G.H.B.	0/12 heures		0	-

Source : Tableau des durées de positivité des drogues - Drogues info service □: information, aide sur drogues alcool... [Internet]. [cité 12 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/?Tableau-des-durees-de-positivite>.

Annexe II : Grille de lecture de survol

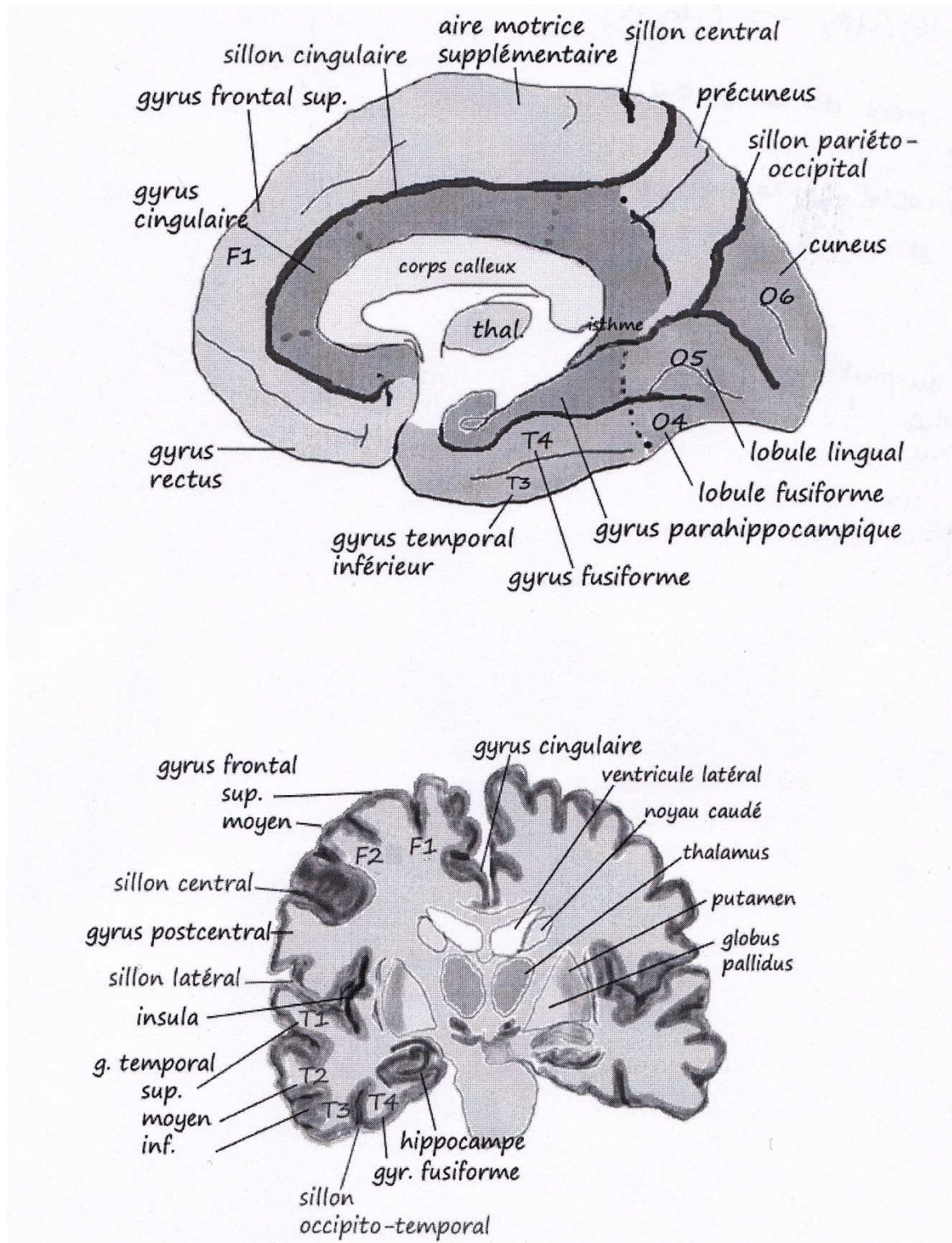
		FOURQUOI ? NSP - JE NE SAIS PAS				
SUPPORT La Revue Indépendante ? Bonne notoriété ?	OUI NON					
RUBRIQUE L'article est-il dans un espace réservé à l'industrie ?	NON OUI					
Lire le titre : intéressant ou utile ?	OUI NON					
Considérer les auteurs : bonne réputation ?	OUI NON					
Lire le résumé (summary) : les résultats, s'ils sont valides, seraient-ils utiles ?	OUI NON					
INTRODUCTION-CONCLUSION Y-a-t-il des arguments pour lire la question posée en introduction est elle claire ? La conclusion répond-elle à cette question ?	OUI NON					
Considérer le site : les résultats, s'ils sont valides, seraient-ils applicables à votre pratique (actuelle ou future)?	OUI NON					
Lire la section « matériel et méthodes » De quel type d'article s'agit-il ?						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">Thérapeutique ?</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Diagnostic ou dépistage ?</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Etiologie ?</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">Pronostic ?</td> </tr> </table>			Thérapeutique ?	Diagnostic ou dépistage ?	Etiologie ?	Pronostic ?
Thérapeutique ?	Diagnostic ou dépistage ?	Etiologie ?	Pronostic ?			
CIRCUIT DE LECTURE Intertitres – photos – schéma – légende Y trouvez-vous des informations importantes ?						

Annexe III : Grille de lecture standardisée de la méthode globale de lecture critique

L'information existe-t-elle pour chacune des huit	La façon d'aborder la question est-elle correcte ?	Si non, cela menace-t-il La validité de l'étude ?
1. Objectif . Pronostic, évolution . Test diagnostique . Impact d'une intervention . Étiologie, causalité	Y a-t-il une hypothèse ?	
2. Type d'étude . Rapport de cas, série de cas . Étude transversale . Étude cas-témoin . Étude de cohorte . Essai contrôlé	Le type d'étude est-il approprié à la question posée ?	Si non, les résultats de l'étude sont-ils totalement inutiles ?
3. Facteur(s) étudié(s) . Exposition . Intervention . Test diagnostique	Sont-ils bien décrits ? Comment sont-ils mesurés ? *Même méthode de mesure chez tous les sujets dans tous les groupes ? Mesure à l'aveugle ? Y a-t'il une comparaison indépendante avec le <i>gold standard</i> ?	Si non, ce biais de mesure menace-t-il la validité de l'étude ? Sinon ce biais menace-t-il la validité de l'étude ?
4. Critère(s) de jugement	Comment sont-ils mesurés ? *Idem question 3 Tous les critères de jugement pertinents sont-ils évalués ?	Idem question 3 Si non, ceux qui ont été oubliés sont-ils importants ?
5. Population source et sujets étudiés	. La sélection est-elle correcte ? Y-a-t-il randomisation ? Les groupes différent-ils par des caractéristiques autres que les facteurs étudiés ? Quelle est la proportion de sujets atteignant la fin du suivi ? Y a-t-il pour le test, un large éventail de patients ?	. Si non, ce biais menace-t-il la validité externe ? . Si non, ce biais menace-t-il la validité interne ? . Si elle, n'est pas optimale, la validité interne est-elle menacée ? . Si non, ce biais menace-t-il la validité externe ?
6. Facteurs de confusion potentiels et biais	. Sont-ils tous envisagés ? . Sont-ils bien contrôlés ?	. Si non, cela invalide-t-il l'étude ?
7. Analyses statistiques . Intervalle de confiance ? . Test statistique ? a) si résultats positifs b) si résultats négatifs . Force de l'association	Taille de l'échantillon suffisante ? Cliniquement intéressant ? Puissance du test, taille de l'échantillon	Si non, les résultats sont-ils inutiles ? . Si non, l'étude est-elle utile ? . Si insuffisant, l'étude est-elle : utile ou non concluante ?
8. Conclusions des auteurs ? . Réponses aux questions ? . Vérification de l'hypothèse ? . Objectif atteint ?	Les conclusions répondent-elles à l'objectif ?	En somme : Les résultats sont-ils acceptables appliqués à la population-source ? = VALIDITE . Les résultats sont-ils acceptables pour votre propre pratique ? = APPLICABILITE

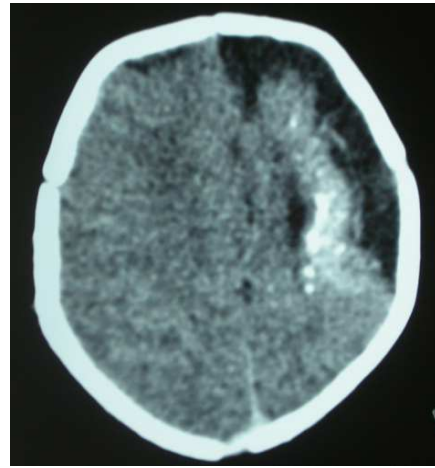
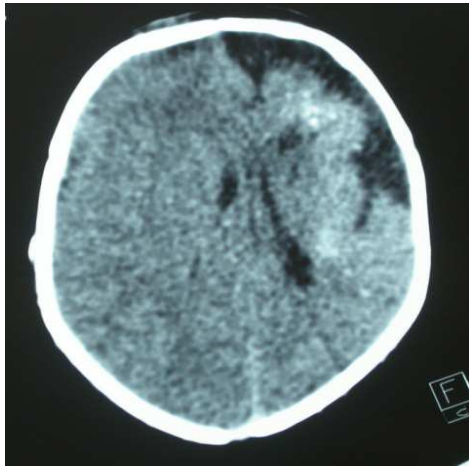
Source : Landrivon G. Méthode globale de lecture critique d'articles médicaux à l'usage de l'étudiant et du praticien. Paris : Frison-Roche ;1996.

Annexe IV : Coupes coronales cérébrales

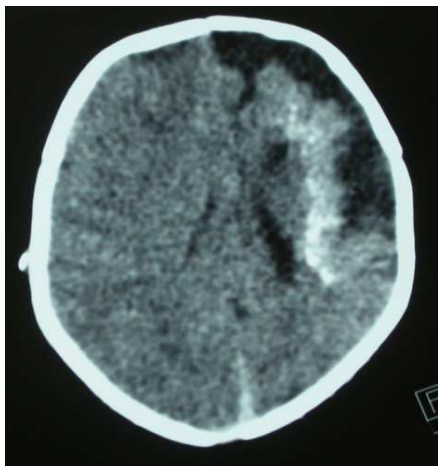


Source : Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, Nathalie Tzourio-Mazoyer, *Cerveau et psychologie Introduction à l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle*, puf, 2002

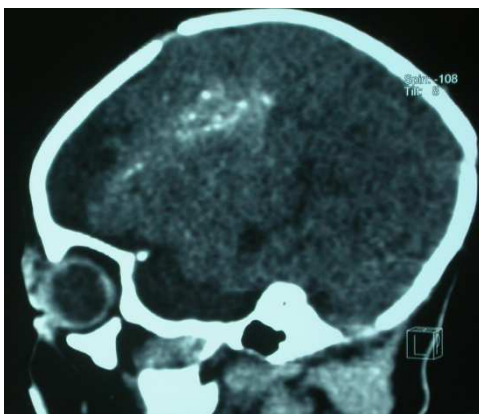
Annexe V : Images du scanner cérébral de l'enfant M réalisé au 5^e jour de vie



Coupes axiales cérébrales



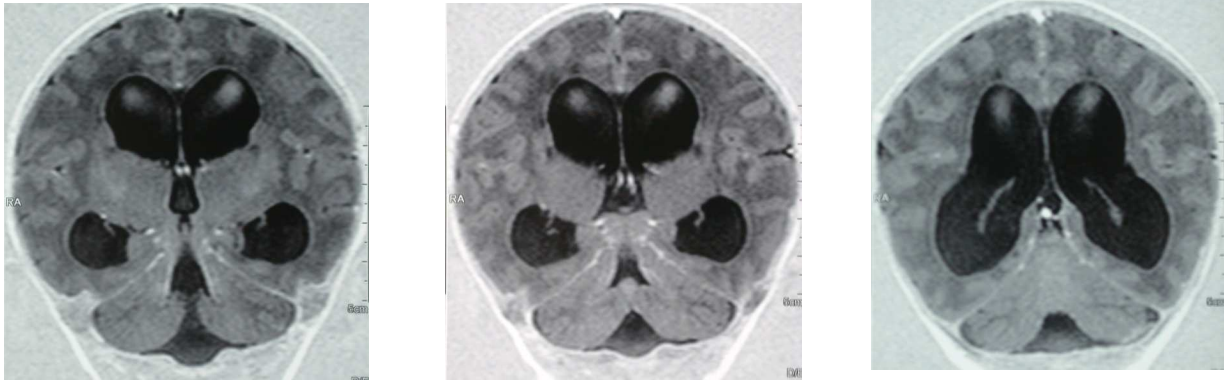
- Amincissement cortico sous cortical fronto-temporal gauche,
- Nombreuses calcifications de la substance blanche périventriculaire frontale homolatérale associées à un élargissement des espaces sous arachnoïdiens et à une ectasie de la corne frontale du ventricule latéral gauche,
- Absence d'hydrocéphalie et d'hémorragie récente intra ou péri cérébrale.



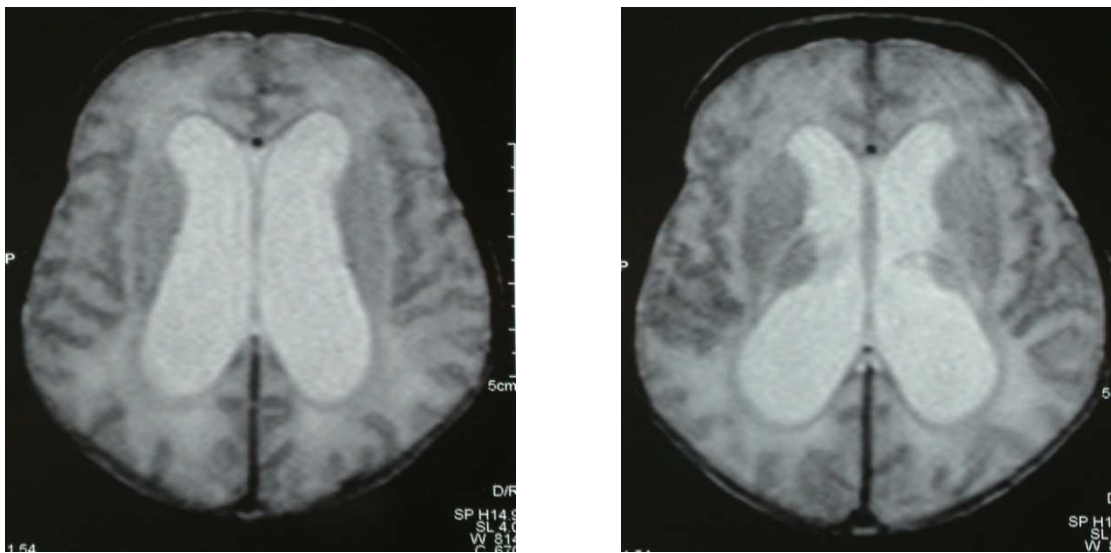
Coupe sagittale cérébrale

Source : Clichés obtenus avec l'aimable collaboration du Docteur Dominique ASTRUC.

Annexe VI : Images de l'IRM cérébral de l'enfant R réalisé au 13^e jour de vie



Coupes coronales cérébrales



Coupes axiales cérébrales

- Hydrocéphalie tétra ventriculaire communicante,
- Signes de résorption trans-épendymaire du liquide céphalo-rachidien (LCR),
- Hémorragie sous épendymaire au niveau du ventricule latéral droit,
- Pas d'obstacle sur les ventricules,
- Absence de sténose de l'Aqueduc de Sylvius.

Source : Clichés obtenus avec l'aimable collaboration du Docteur Dominique ASTRUC.

Annexe VII : Score de Finnegan

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score	...h
Troubles du SNC	Cri aigu excessif	2			
	Cri aigu-excessif-continu	3			
	Sommeil entre repas < 1 h	3			
	Sommeil entre repas < 2 h	2			
	Sommeil entre repas < 3 h	1			
	Réflexe de Moro hyperactif	2			
	Réflexe de Moro très hyperactif	3			
	Trémulations faibles provoquées	1			
	Trémulations sévères provoquées	2			
	Trémulations légères non provoquées	3			
	Trémulations sévères non provoquées	4			
	Hypertonie	2			
	Excoriations (1 par localisation : nez, genou, ortiels, talons)	1			
	Mouvements mycloniques	3			
Convulsions généralisées	5				
Troubles métaboliques vasomoteurs, respiratoires	Transpiration	1			
	37°2 C < Température < 38°2 C	1			
	Température > 38°3 C	2			
	Bâillement fréquent	1			
	Marbrures	1			
	Encombrement nasal (renflements)	1			
	Eternuements (> 3 - 4/intervalle)	1			
	Battement des ailes du nez	2			
Rythme respiratoire > 60/min	1				
Rythme respiratoire > 60/min + tirage	2				
Troubles gastro-intestinaux	Succion excessive	1			
	Difficultés d'alimentation	2			
	Régurgitations	2			
	Vomissements en jet	3			
	Diarrhée + (selles molles)	2			
Diarrhée + (selles liquides)	3				
SCORE TOTAL					

Source : Finnegan L. P., Neonatal Abstinence Syndrome : Assessment and Pharmacotherapy.
Neonatal Therapy : An Update. Rubaltelli FF and Granati B. (Eds) Experta Medica,
Amsterdam, New-York, Oxford 1986.