



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

**Périnatalité et dépendance aux opiacés :
Intérêt de la mise en place d'un traitement de
substitution**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 15 juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Anne KIRSCH

Née le 1^{er} juin 1985 à Nancy

Membres du Jury

Président	Mme Isabelle LARTAUD	Professeur des universités - Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Claire HUBERT	pédiatre - Maternité Régionale Universitaire de Nancy
	Mme Dominique ROMESTAING	Sage Femme- Maternité Régionale Universitaire de Nancy
	M Bernard HIRTZ	Pharmacien d'officine-Nancy

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ✕	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ✕	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☞	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☞	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☞ En attente de nomination

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A Mon directeur et président de thèse,

Madame Isabelle LARTAUD, Professeur des Universités à Faculté de Pharmacie de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail.

Soyez assurée de mon profond respect et veuillez trouver, au travers de cet ouvrage, le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mes juges,

Madame Claire HUBERT, Pédiatre à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse et d'avoir consacré beaucoup de temps à sa lecture. Je vous remercie également pour, votre accueil et vos précieux conseils
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

Madame Dominique ROMESTAING, sage femme à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.

*Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail en me faisant partager votre expérience.
Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde gratitude.*

Monsieur Bernard HIRTZ, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine.

Qui m'a fait le grand plaisir d'accepter de participer au jugement de cette thèse.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'apportez.

Merci pour votre soutien, votre patience et vos encouragements pendant toutes mes études même dans les moments difficiles. Je vous en suis extrêmement reconnaissante et veuillez trouver tout mon amour à travers cette thèse.

A ma sœur, Marie-Hélène, ainsi qu'à Camille

Merci pour ton écoute et ton soutien.

Merci pour tous ces week-ends parisiens passés tous les quatre

Je vous souhaite plein de bonheur (surtout dans quelques mois !).

A ma grand-mère,

Merci d'avoir été là à mes côtés depuis le tout début de ma scolarité et de m'avoir soutenu depuis toutes ces années. Retrouve toute ma reconnaissance à travers cette thèse.

A mes grands parents, Paulette, Eugène et Mathis

Vous nous avez quitté trop tôt, j'aurais tant aimé que vous participiez à ma thèse.

A Rémy,

Un grand merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour et les nombreux moments de bonheur que l'on passe ensemble, Pour cette complicité que l'on partage. Merci d'être là à mes côtés

A toute ma famille.

A Marie-Hélène, mon amie depuis presque Dix ans. Que de fous rires passés ensemble tout d'abord au lycée à Luné et puis durant notre année de coloc' que l'on n'a pas vue passer. Il n'y a pas assez de place pour se remémorer tous ces souvenirs qui n'ont pas fini de s'enrichir dans les années à venir.

A la Fokfok team (Marie, Caro et Adeline),

et tous nos souvenirs sur le balcon à Menton. Merci pour tous ces fous rires et bons moments passés depuis toutes ces années.

A Alix,

Pour ces six années passées ensemble. Merci pour ton amitié précieuse et tes conseils avisés.

A Mélanie,

Pour toutes ces années de pharma passées avec toi et notre duo de choc en soirée. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble à la fac et à l'assoc'.

A François,

Pour ces années passées à l'assoc' et en cours avec toi. Pour ces fous rires pendant les révisions.

A tous les anciens de l'AAEPN.

A tous mes amis,

Charo, Flo, Gravier , Julian , Laura, Lucas, Maxou, Steph, pour tous ces bons moments passés tous ensemble. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autre et que notre amitié durera longtemps.

A toute l'équipe de la pharmacie Saint-Pierre,

Qui me permet chaque jour d'allier travail et bonne humeur.

Sommaire

INTRODUCTION.....	1
I-PHARMACOLOGIE DES OPIACES	3
1-Historique.....	4
2-Mécanisme pharmacologique général des opiacés	4
2.1-Activité sur le système nerveux central.....	5
2.2-Effets périphériques.....	6
3-Tolérance aux opiacés	6
4-Dépendance aux opiacés	6
5-Le syndrome de sevrage.....	7
6-Présentation des différentes molécules ligands des récepteurs opioïdiques	8
6.1-Les agonistes opiacés.....	8
6.1.1- Les agonistes naturels	8
6.1.2- Les agonistes de synthèse	9
6.2- Les médicaments de substitution aux opiacés.....	12
6.3-Les antagonistes des récepteurs opioïdes	14
7-Pharmacologie périnatale des opiacés.....	15
II-Femmes toxicomanes et mères toxicomanes	16
1-Contexte socio-économique.....	18
2-Consommation d'opiacés des femmes enceintes.....	20
3-Consommation de produits associés	25
4-Antécédents obstétricaux et médicaux.....	25
III-La grossesse	28
1-La conception	29
2-Déroulement de la grossesse	30
3-L'accouchement.....	32
IV-Le nouveau-né.....	34
1-Etat de l'enfant à la naissance	35
2-Prématurité et retard de croissance intra utérin	37
2.1- prématurité	37
2.2- Retard de croissance intra utérin	38
3-Les malformations congénitales	40

<i>4-Les infections néonatales.....</i>	<i>40</i>
<i>5-Le syndrome de sevrage.....</i>	<i>41</i>
5.1-Signes cliniques du syndrome de sevrage	41
5.2-Diagnostic et évaluation du syndrome de sevrage	43
5.2.1-Analyses complémentaires.....	43
5.2.2-Scores d'évaluation du syndrome de sevrage.....	45
5.2.2.1-La classification d'Ostrea	45
5.2.2.2-Le score de Finnegan.....	47
5.2.2.3-Le score de Lipsitz	48
5.3-Délai d'apparition et sévérité du syndrome de sevrage selon l'opiacé consommé par la mère.	50
5.3.1-Délai d'apparition	50
5.3.2-Sévérité du syndrome de sevrage	52
5.4-Prise en charge	54
5.4.1-Traitement non médicamenteux : le nursing.....	54
5.4.2-Traitement médicamenteux.....	55
5.4.2.1-Mise en place selon les échelles d'évaluation.....	55
5.4.2.2-Les différents traitements médicamenteux	57
<i>6-L'allaitement</i>	<i>63</i>
6.1-Allaitement maternel et substitution	63
6.2-Avantages de l'allaitement maternel	64
V-Devenir à moyen et à plus long terme des enfants nés de mères toxicomanes.....	65
1-Devenir à moyen terme	66
1.1-Risque de mort subite du nourrisson durant la première année de vie	66
1.2-Phase de post sevrage	67
2-Devenir à plus long terme	68
2.1-Etude de C. LEJEUNE menée à Paris avant la mise en place des traitements de substitution	68
2.1.1-Devenir médical	68
2.1.2-Devenir social.....	69
2.2-Etude menée par l'équipe de Montpellier après la mise en place des traitements de substitution	72
3-Discussion.....	74
VI-Une prise en charge multidisciplinaire	77
1-Le réseau intra maternité	81
2-Le réseau extra maternité.....	82
VII-Intérêt de la mise en place d'un traitement de substitution pendant la grossesse	85
1-Généralité sur les traitements de substitution.....	86
2-Place du pharmacien d'officine dans la mise en place d'un traitement de substitution..	88
3-Avantage de la mise en place d'un traitement de substitution pendant la grossesse.....	89

<i>4-Choix entre la méthadone et la BHD dans le traitement de substitution de la femme enceinte.....</i>	<i>92</i>
CONCLUSION.....	94

Liste des tableaux

Tableau 1: Situation de couple et provenance des ressources	18
Tableau 2 : Répartition des femmes selon la durée de toxicomanie et le produit de substitution.....	20
Tableau 3: Consommation des opiacés chez 114 femmes enceintes	22
Tableau 4 : Prescription des traitements de substitution chez 114 femmes enceintes	22
Tableau 5 : Répartition des femmes selon la posologie de méthadone en cours de grossesse.....	23
Tableau 6 : Répartition des femmes selon la posologie de Buprénorphine haut dosage.....	24
Tableau 7 : Répartition des femmes selon le rang de l'enfant	26
Tableau 8: Répartition des femmes selon le nombre d'échographies et l'âge gestationnel à la première échographie (en semaines).....	31
Tableau 9: Score d'Apgar	36
Tableau 10: Fréquence relative des signes cliniques du sevrage à l'héroïne chez le nouveau-né	43
Tableau 11: Evaluation du syndrome selon Ostrea.....	46
Tableau 12: Syndrome de sevrage néonatal : Score de Finnegan	47
Tableau 13: Score de Lipsitz	49
Tableau 14: Comparaison du délai d'apparition du syndrome de sevrage entre méthadone et héroïne	51
Tableau 15: Répartition des nouveau-nés selon l'âge au syndrome et le produit de substitution.....	52
Tableau 16: Statut social à la sortie de néonatalogie ou de maternité.....	69
Tableau 17: Cause de décès des parents.....	71
Tableau 18: Statut social aux dernières nouvelles	72
Tableau 19: Aspect somatique, scolarité et comportement des enfants	74
Tableau 20: Comparaison de deux cohortes de nouveau nés de mères toxicomanes substituées ou non.....	91

Liste des figures

Figure 1: Score de Lipstiz selon la posologie au moment de l'accouchement (méthadone)...53

Figure 2: Score de Lipstiz selon la posologie au moment de l'accouchement (Subutex®)53

Figure 3: Impact de la BHD et de la méthadone sur le nombre d'overdose à l'héroïne87

Figure 4: comparaison entre les traitements de substitution avec la méthadone et avec la BHD93

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

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

DS : Déviation Standard

EDDP : 2Ethylidène-1,5-Diméthyl-3,3-DiphénylPyrrolidine

GABA : Acide GammaAminoButyrique

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

NR : Non Renseigné

PC : Périmètre Crânien

PMI : Protection Maternelle Infantile

RCIU : Retard (restriction) de Croissance Intra Utérin

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Durant mes études, j'ai été confrontée à plusieurs reprises au problème de la toxicomanie chez la femme enceinte. Tout d'abord durant mon stage hospitalier de 5^e année, le problème de la prise en charge de l'enfant et notamment du traitement du sevrage du nouveau né s'était présenté. La question était alors quel produit utiliser et à quelle dose pour traiter l'enfant.

Par la suite, et encore maintenant dans mon travail en officine, je suis souvent confrontée au problème de la toxicomanie. Tout d'abord par la vente de kit d'injection stérile, mais aussi et surtout à travers les prescriptions de traitements de substitution aux opiacés. Parmi ces patients toxicomanes, on retrouve des femmes en âge de procréer, des femmes enceintes ou des femmes qui ont déjà des enfants.

De multiples questions me sont alors venues à l'esprit : quelles sont les conséquences de la prise d'héroïne ou de produits de substitution sur le déroulement de la grossesse et sur le nouveau-né ? Quelle est la prise en charge de cette grossesse ? Le sevrage chez la femme est-il nécessaire ou au contraire faut-il instaurer un traitement de substitution (ou le laisser en place si il y en a déjà un) ? Quel traitement de substitution est le plus adapté ?

La question de l'allaitement se pose également : peut-on allaiter sous méthadone ou BHD ?

Dans ce travail nous nous limiterons à la dépendance à l'héroïne et à sa substitution (toxicomanie aux opiacés), bien qu'il soit difficile d'isoler les effets des opiacés des autres drogues sachant que ces femmes sont souvent poly consommatrices. Parmi les autres produits consommés, on retrouve le tabac, l'alcool, le cannabis et la cocaïne.

Le but de ce travail est de pouvoir répondre à des questions courantes concernant la toxicomanie et la grossesse et comprendre le suivi médicosocial de la mère et de son enfant. Nous verrons que ce suivi fait appel à de multiples intervenants et passe par la mise en place d'un traitement de substitution qui a permis un changement radical dans la prise en charge de la femme enceinte toxicomane et de son enfant.

I-PHARMACOLOGIE DES OPIACES

1-Historique

De manière générale les opiacés sont des substances dérivées de l'opium (fleur du pavot), et on parle d'opioïdes pour définir toute substance se liant à un récepteur opiacé. L'opium fut utilisé à des fins thérapeutiques de la plus haute antiquité au début du XXe siècle. La morphine qui est l'alcaloïde principal (Structure chimique page 8) a été isolée par Sertürner en 1819 et l'invention de la seringue hypodermique a permis son usage parentéral. Le corps médical l'utilise alors comme analgésique, antiasthénique, et antidépresseur. Cette révolution de la thérapeutique des affections douloureuses constitue également le point de départ de la toxicomanie aux opiacés modernes. (Richard et coll, 1998) (Dervaux et Laqueille, 2009)

Les toxicomanes qui consommaient de la morphine l'abandonnent ensuite au profit de l'un de ses dérivés de synthèse : l'héroïne. L'héroïne (Structure chimique page 10) ou diacétylmorphine est un ester de la morphine qui a été synthétisé en 1874. A la fin du XIXe siècle, l'industrie pharmaceutique la proposait comme antitussif chez les tuberculeux et comme remède contre les pneumonies, qui étaient à l'époque des pathologies engendrant un sentiment de crainte intense. Elle était alors une substance d'administration aisée. (Richard et coll, 1998)

Les dangers de l'usage de l'héroïne n'échappèrent pas longtemps aux médecins et celle-ci fut inscrite au tableau des stupéfiants en 1916. Toute administration d'héroïne est interdite en France depuis 1962 et elle a été supprimée de la pharmacopée française en 1971. (Richard et coll, 1998)

2-Mécanisme pharmacologique général des opiacés

Les récepteurs des opiacés sont couplés aux protéines G et situés à la surface des membranes des neurones, leur activation conduit à une hyperpolarisation neuronale ou une inhibition de systèmes enzymatiques. Il y a trois familles de récepteurs opiacés : les récepteurs mu, kappa et delta.

Les récepteurs μ dominant largement et les opiacés susceptibles de donner lieu à un usage abusif présentent une forte affinité pour ces récepteurs. (Richard et coll, 1998)

L'activation de ces récepteurs entraîne une inhibition du relargage de nombreux neurotransmetteurs (Acétylcholine, Noradrénaline, neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes (analgésie)), ainsi qu'une inhibition des neurones inhibiteurs des voies dopaminergiques et des interneurons GABAergiques donnant lieu à une hyperdopaminergie. (Dervaux et Laqueille, 2009)

Il existe des ligands endogènes des récepteurs opioïdes, il s'agit des enképhalines, endorphines, et dynorphines. La fixation de ces molécules sur les récepteurs opioïdes engendre une sensation de plaisir (par exemple on a une augmentation des endorphines après un exercice physique) (Laqueille et coll, 2010)

2.1-Activité sur le système nerveux central

Les médicaments opiacés sont utilisés pour leurs propriétés antalgiques et antitussives et certains ayant une demi-vie plus longue sont utilisés comme substances substitutives des pharmacodépendances opiacés. (Richard et coll, 1998) (Laqueille et coll, 2010)

A dose antalgique et au-delà (en cas d'injection d'héroïne notamment) ils engendrent un tableau d'ivresse euphorique appelé le « flash » car cette période est brève et intense. Cette période est décrite comme une explosion interne. S'en suit une période avec le sentiment de profonde quiétude qui peut durer plusieurs heures puis une somnolence.

Les agonistes opiacés sont des dépresseurs du système nerveux central, ils perturbent les capacités de réflexion et de mémorisation, altèrent la vigilance, et induisent de l'apathie, des troubles du sommeil et un engourdissement mental. (Richard et coll, 1998)

Un surdosage peut engendrer une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'au coma hypoxémique voir au décès. (Richard et coll, 1998) (Dervaux et Laqueille, 2009) (Laqueille et coll, 2010)

2.2-Effets périphériques

Les plus fréquents des effets périphériques sont les troubles digestifs: constipation, nausée et vomissements. On note également des sueurs, une sécheresse buccale, une rétention urinaire, une réduction de la vidange gastrique avec un risque de reflux gastro-œsophagien. (Laqueille et coll, 2010)

L'injection est aussi source de complication infectieuse comme des abcès ou une septicémie (ces complications étant accrues lorsque que le Subutex® est injecté du fait de sa mauvaise solubilité). Le partage des seringues est souvent responsable de contamination par le VIH ou l'hépatite C. (Laqueille et coll, 2010)

3-Tolérance aux opiacés

L'administration régulière d'un agoniste opiacé conduit rapidement à une diminution de l'affinité, ou du nombre des récepteurs aux opiacés. Ce phénomène appelé la « down régulation », vise à empêcher une stimulation excessive du neurone qui risquerait d'épuiser ses capacités de réponse aux stimulations. (Richard et coll, 1998)

Cette désensibilisation des récepteurs survient de façon précoce et explique la tolérance, c'est-à-dire le besoin d'augmenter les doses de drogues pour maintenir à peu près constants ses effets.

La « down régulation » explique aussi en partie la dépendance physique : il y a une nécessité de pérenniser l'usage de drogue afin, simplement, de pouvoir maintenir des fonctions physiologiques normales. (Richard et coll, 1998)

4-Dépendance aux opiacés

L'activation des récepteurs aux opiacés entraîne une inhibition des récepteurs GABAergiques, eux-mêmes inhibiteurs des récepteurs dopaminergiques. Cette activation

entraîne donc une augmentation de la transmission dopaminergique. (Dervaux et Laqueille, 2009)

La dopamine est un neuromédiateur impliqué dans le contrôle des émotions, des conduites affectives et plus spécifiquement le plaisir. L'activation du système dopaminergique communément appelé système de récompense est impliquée dans le renforcement positif de l'appétence opiacée. (Richard et coll, 1998) (Dervaux et Laqueille, 2009)

La dépendance psychique (comportement compulsif de recherche de drogue et de ses effets euphorisants) serait due à l'activation de ce système de récompense : le sujet éprouve du plaisir lors de la première prise de drogues, ce qui le pousse à réitérer son expérience. Le processus s'enclenche alors et s'auto entretient. (Richard et coll, 1998)

De plus l'arrêt brutal de l'intoxication entraîne une hypodopaminergie qui pourrait expliquer le déficit motivationnel (s'ajoutant à un syndrome de sevrage) lors d'un sevrage souhaité par le toxicomane. (Laqueille et coll, 2010)

5-Le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage survient après l'arrêt brutal ou la diminution brutale de la consommation habituelle d'opiacés ou après la prise d'antagonistes des récepteurs aux opiacés. Les opiacés ont un rôle inhibiteur de la transmission noradrénergique, et la levée de ce frein entraîne une hypernoradrénergique. (Richard et coll, 1998)

Les signes cliniques du sevrage sont les suivants :

- larmoiement, rhinorrhée
- sentiment de dysphorie
- bâillements, nausées, vomissements
- douleurs musculaires
- diarrhée
- fièvre, irritabilité
- mydriase
- des signes d'hyperactivité du système nerveux autonome : tachycardie, tremblements, sueurs.

Tous ces symptômes particulièrement insupportables s'accompagnent d'un besoin de consommer des opiacés. La vie du toxicomane se tourne alors complètement vers la quête du produit. (Laqueille et coll, 2010)

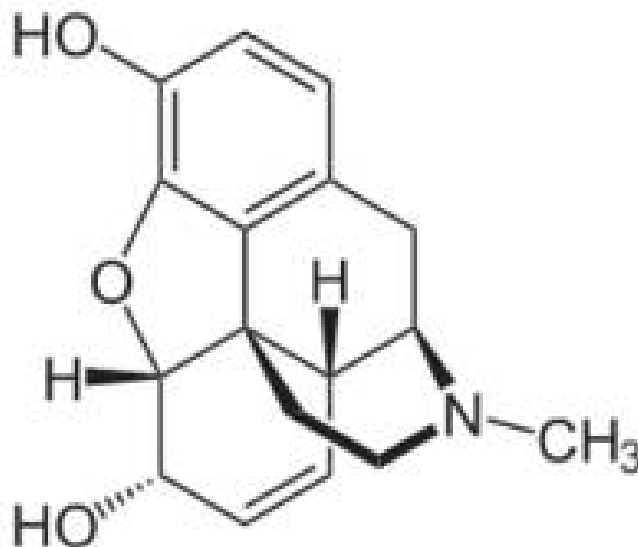
6-Présentation des différentes molécules ligands des récepteurs opioïdiques

6.1-Les agonistes opiacés

Ils activent les récepteurs après fixation. (Richard et coll, 1998)

6.1.1- Les agonistes naturels

-La morphine



La morphine est un agoniste opioïde pur des récepteurs μ . Sa biodisponibilité orale est de 25% et sa demi-vie peut aller de 2 à 6 heures. Elle a une AMM dans le traitement des

douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques. Elle est disponible sous forme injectable ou sous forme orale (forme d'action brève et prolongée) (Laqueille et coll, 2010)

Lors de son métabolisme la morphine subit essentiellement une glucuronoconjugaison. La principale voie d'élimination de la morphine est la voie urinaire. On peut alors retrouver dans les urines la forme libre ou la forme glucuroconjuguée. La durée de détection de la morphine est de 6 à 12 heures dans le sang, et de 12 à 48 heures dans les urines. (Mura et coll, 2012)

La morphine peut faire l'objet d'un usage toxicomane: les toxicomanes se l'injectent en remplacement de l'héroïne. (Laqueille et coll, 2010)

Les effets de la morphine sont ceux vus précédemment.

-La codéine

La codéine est un alcaloïde de l'opium qui est utilisée en thérapeutique pour ses propriétés antitussive, antalgique, anti diarrhéique. Elle possède une très faible affinité pour les récepteurs opioïdiques. Sa biodisponibilité est de 60% et sa demi-vie est de 2 à 3 heures. (Laqueille et coll, 2010)

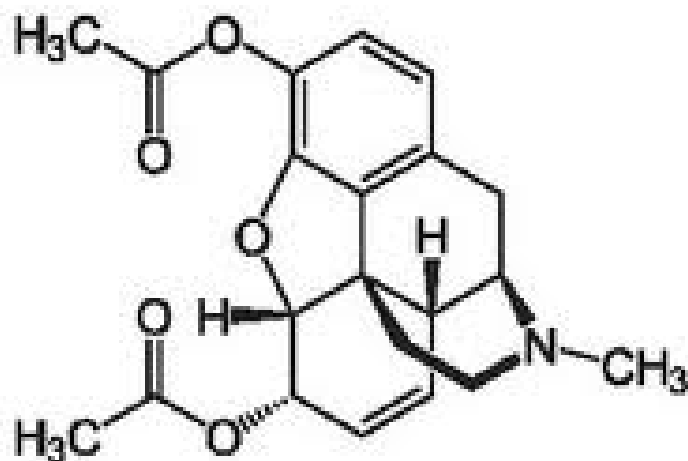
La codéine est métabolisée en morphine, sa durée de détection est de 8 heures dans le sang et est de 24 à 48 heures dans les urines (Mura et coll , 2012)

La codéine est utilisée par les héroïnomanes comme auto substitution occasionnelle notamment lors de syndrome de manque. Cette pratique avérée demeure marginale (Laqueille et coll, 2010)

6.1.2- Les agonistes de synthèse

-L'héroïne

L'héroïne est une substance de synthèse obtenue à partir de la morphine. Il s'agit d'une molécule de morphine estérifiée sur les carbones 3 et 6, d'où son appellation de diacéylmorphine. (Richard et coll, 1998)



Ses deux fonctions acétyls lui confèrent une très forte solubilité dans les lipides, expliquant ainsi sa rapidité d'action dans le cerveau qui lui, est essentiellement constitué de phospholipides. La précocité et la violence de son action (appelé le « flash » par les consommateurs comme nous l'avons vu précédemment) s'expliquent par cette configuration chimique particulière. (Richard et coll, 1998)

Les différents procédés de fabrication de l'héroïne expliquent les variations de qualité de l'héroïne trouvée sur le marché. (Richard et coll, 1998)

L'héroïne introduite dans le sang se transforme rapidement en 6monoacétylmorphine (6MAM), sa demi-vie sanguine n'est que de quelques minutes. L'héroïne n'est pas retrouvée dans les urines car elle est trop rapidement métabolisée. La 6MAM est un métabolite spécifique de l'héroïne et signe une prise d'héroïne. Elle est métabolisée en morphine. Sa durée de détection est de 10 à 20 minutes dans le sang, et 12 heures dans les urines. (Mura et coll, 2012)

L'héroïne se présente sous forme de poudre ou de granulés à écraser. Elle a longtemps été injectée par voie intraveineuse après avoir été diluée dans de l'eau chauffée et acidifiée, c'est ce qu'on appelle le « shoot ». L'héroïne peut aussi être simplement sniffée ou fumée. En France les pratiques d'injection sont en baisse depuis plusieurs années. (INPES, 2006)

La prise d'héroïne par voie orale est impossible car son activité est alors trop réduite (effet de premier passage hépatique trop important).. Une pratique moins courante consiste à

inhaler des vapeurs d'héroïne chauffée au dessus d'une flamme. Cette pratique appelée « chasser le dragon », était considérée comme raffinée et élitiste dans les années 50. (Richard et coll, 1998)

Les effets de l'héroïne sont superposables à ceux de la morphine, mais différent en termes de délai, de durée et d'intensité de l'effet : Il est deux fois plus important que celui de la morphine, et son installation est plus précoce, et sa durée moindre. (Richard et coll, 1998)

-Le fentanyl

Le fentanyl est un agoniste spécifique des récepteurs μ ayant une action analgésique 80 à 100 fois supérieure à ceux de la morphine. Il est utilisé pour le traitement de la douleur sous forme de patchs transdermiques (Durogésic®) (Laqueille et coll, 2010)

Des cas de détournement ont été rapportés, les consommateurs étant des médecins. (Laqueille et coll, 2010)

-Le tramadol

Le tramadol a une affinité plus faible pour les récepteurs μ , et est commercialisé comme antalgique. Cette molécule montre un faible taux d'abus et de dépendance. (Laqueille et coll, 2010)

-L'oxycodone

L'oxycodone est un agoniste pur semi synthétique ayant une affinité pour les récepteurs κ . Cette molécule est commercialisée comme antalgique pour les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur et pour le traitement des douleurs cancéreuses. En France elle est disponible sous le nom Oxycontin® et Oxynorm®. Depuis 2000, de nombreux cas d'abus ont été signalés. (Laqueille et coll, 2010)

Il existe d'autres opiacés synthétiques ou semi synthétiques comme la pholcodine utilisée sous forme de sirop pour le traitement de la toux, le dextropropoxyphène utilisé dans le

traitement de la douleur et qui a été retiré du marché en 2009, la nalbuphine, la pentazocine, l'hydromorphone, et la pethidine qui sont utilisés dans le traitement de la douleur mais qui sont peu utilisés en France (Pépin et coll, 2000) (Laqueille et coll, 2010)

6.2- Les médicaments de substitution aux opiacés

-La méthadone

La méthadone est un agoniste opiacé de synthèse puissant des récepteurs μ . Elle est très liposoluble et est très rapidement absorbée par voie orale. Prise seule, elle est peu euphorisante. Sa demi-vie est en moyenne de 22 heures (15 à 60 heures) ce qui lui permet une imprégnation opiacée constante au cours du nyctémère expliquant son pouvoir addictif moindre et son utilisation en tant que substitution aux opiacés. (Laqueille et coll, 2010) (Laqueille, 2009)

Après une absorption digestive la méthadone est métabolisée au niveau du foie. Le métabolite formé est le 2éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP) qui est inactif. La principale voie d'élimination de la méthadone et de son métabolite est la voie urinaire. On peut la détecter dans les urines jusqu'à sept jours après la dernière prise. On la retrouve également dans la sueur et dans la salive. (Mura et coll, 2012) (Laqueille et coll, 2010)

Les traitements de substitution par la méthadone ont commencé à être instaurés en France en 1995. La méthadone se présente sous la forme de sirop en flacon de 5, 10, 20, 40, ou 60 mg. Il existe depuis 2008 une forme en gélule de 1, 5, 10, ou 40 mg. Cette dernière forme galénique ne peut être prescrite qu'à des patients ayant eu de la méthadone sous forme de sirop pendant au moins un an auparavant. (Chappard, 2009) (Laqueille et coll, 2010)

La posologie moyenne de méthadone est de 60 mg par jour, mais peut aller jusqu'à 150, voire 180 mg par jour dans certains cas. (Chappard, 2009)

La méthadone nécessite une prescription initiale par un centre de soins aux personnes addictives (CSAPA). Elle doit être prescrite en toute lettre sur une ordonnance sécurisée (comme tout stupéfiant) et pour une durée maximum de 14 jours avec un cadre strict qui

peut comprendre des contrôles urinaires. La délivrance doit être fractionnée par tranche de sept jours sauf mention explicite du prescripteur. (Chappard, 2009) (Gatignol, 2009)

La méthadone est un agoniste pur et présente donc un risque de surdosage. On considère que 60 mg de méthadone peuvent constituer une dose létale chez un patient non toxicomane. (Chast, 2009) Les décès surviennent soit par dépression respiratoire soit par arythmie et torsade de pointe. En France on observe une augmentation de ces surdosages. Le trafic illicite en est en grande partie responsable. (Laqueille et coll, 2010)

La méthadone diminue l'appétence opiacée, réduit les risques liés aux pratiques de l'injection (peu de cas d'injection après dilution du sirop sont rapportés) et favorise l'accès aux soins. (Laqueille et coll, 2010)

Malheureusement, comme tout traitement de substitution, Il existe un risque d'usage détourné. La méthadone serait recherchée non pas pour ses effets euphorisants modestes, mais pour apaiser les sevrages à l'héroïne. Cet usage toxicomane semble progresser ces dernières années en France. (Laqueille et coll, 2010)

-La buprénorphine haut dosage (BHD)

La BHD agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs Kappa et Delta. Elle a une rapidité d'action plus importante que la morphine, mais possède un effet plafond, elle ne peut donc pas provoquer d'overdose à elle seule. Elle possède une demi-vie assez courte (2 à 5 heures) mais ces effets sont prolongés du fait d'une vitesse lente de dissociation des récepteurs μ . La BHD subit un effet de premier passage hépatique important, ce qui justifie sa galénique, qui est une forme sublinguale. La BHD est éliminée majoritairement dans la bile et dans les selles. Dans les urines on retrouve 25% de la dose absorbée (sous forme libre et sous forme de métabolites) (Laqueille et coll, 2010) (Chappard, 2009)

Les traitements de substitution par la BHD ont commencé à être instaurés en France en 1996. La BHD est vendue sous le nom de Subutex® et la forme générique existe depuis 2006. Elle se présente sous forme de comprimés sublinguaux dans différents dosages : 0,2mg,

0,4mg, 2, 4, 6, et 8mg. La dose maximale quotidienne de BHD est de 16 mg par jour, au-delà l'assurance maladie envisage un détournement de médicament. (Lejeune et coll, 2003)

La BHD possède des effets euphorisants et réduit les symptômes de sevrage opiacé du fait de son action prolongée. Elle bloque également les effets des agonistes purs protégeant ainsi des surdosages d'héroïne, en effet, depuis sa mise sur le marché, les overdoses à l'héroïne ont considérablement diminué. Les cas de décès de personnes sous BHD sont essentiellement dus à l'association avec des benzodiazépines. (Laqueille et coll, 2010)

Son potentiel de létalité moindre que la méthadone permet un cadre de prescription beaucoup souple. La BHD peut être prescrite par tout médecin, sans condition particulière d'exercice pour une durée maximale de 28 jours, sans renouvellement. La délivrance doit être fractionnée par période de sept jours sauf mention contraire du prescripteur. (Gatignol, 2009)

En France on estime que 100000 personnes prennent de la BHD contre seulement 23000 de la méthadone. La BHD qui est prépondérante, tend tout de même à s'amenuiser au profit de la méthadone. (Gatignol, 2009)

Le cadre souple de prescription de la BHD engendre des déviations d'usage, des trafics plus nombreux que la méthadone. On observe une forte augmentation de la pratique d'injection de la BHD, les comprimés sont pilés, puis injectés. Ces injections peuvent se compliquer d'abcès, d'ulcérations nécrotiques, d'œdème des mains et des avant bras. (Laqueille et coll, 2010)

6.3-Les antagonistes des récepteurs opioïdes

Il s'agit de la naloxone (Narcan®, Nalone®), naltrexone et nalmeфène. Ces trois substances sont des antagonistes opioïdes de type compétitif. Leur administration prévient ou abolit toutes les actions des agonistes : analgésie, euphorie, dépression respiratoire, prurit, constipation, myosis, actions cardiovasculaires.

Outre le traitement des effets secondaires des agonistes (traitement des intoxications aux morphinomimétiques), les antagonistes opioïdes ont quelques indications en psychiatrie. Certains comportements d'automutilation seraient accompagnés d'une concentration élevée d'opioïdes endogènes et l'administration d'antagonistes opioïdes (naltrexone) compenserait cette exacerbation. Ces produits sont utilisés en milieu hospitalier (<http://www.sfar.org>)

7-Pharmacologie périnatale des opiacés

Le placenta permet un échange entre le sang de la mère et celui du fœtus. Les molécules passent la barrière placentaire soit par transport actif soit par simple diffusion. Cette diffusion est facilitée par la grande surface d'échange (villosités placentaires) et les débits sanguins de part et d'autre élevés. Les opiacés qui sont des petites molécules lipophiles passent facilement la barrière placentaire. Une fois passés dans le sang du fœtus, ces composés sont soumis à un effet de premier passage hépatique. Cependant le foie du fœtus étant immature (les enzymes sont progressivement exprimées au cours de la gestation), cet effet de premier passage est très limité, engendrant une accumulation de ces produits dans le sang fœtal. (Marquet, 2000)

L'excrétion rénale est elle aussi limitée chez le fœtus, et les composés éliminés dans le liquide amniotique sont réabsorbés par déglutition, rendant ce phénomène d'accumulation encore plus important. (Marquet, 2000)

Chez l'adulte les opiacés passent la barrière hémato encéphalique, expliquant leurs effets rapides et intenses. Chez le fœtus, cette barrière est encore plus perméable et le passage des opiacés au niveau cérébral est encore plus facilité. (Marquet, 2000)

Malgré un catabolisme plus lent, et un passage au niveau cérébral facilité, les opiacés n'engendrent pas d'effets tératogènes. Les effets les plus marquants de l'imprégnation opiacée du nouveau-né, sont comme nous le verrons plus loin des retards de croissance intra utérin, des syndromes de sevrage post-nataux, et des problèmes comportementaux à plus long terme.

II-Femmes toxicomanes et mères
toxicomanes

La toxicomanie au sens large a été largement étudiée en France, mais la toxicomanie de la population féminine est restée longtemps un sujet « tabou », du fait d'une part du caractère illégal de ce phénomène et d'autre part d'une représentation sociale très éloignée de la féminité. (Michel et coll, 2008)

Pourtant, le problème est loin d'être négligeable, puisque, en France, on estime qu'un quart des toxicomanes serait des femmes, la plupart étant en âge de procréer. (Brulet et coll, 2007)

L'extension rapide depuis 1995 des traitements de substitution (méthadone et BHD) laisse supposer que ces femmes ont désormais accès à de tels traitements à un moment de leur vie coïncidant avec leur période de fécondité. Chaque année, en France, 1000 à 2500 femmes sont enceintes alors qu'elles prennent du Subutex® et 160 à 320 de la méthadone. Et lorsque celles-ci ne sont pas déjà sous traitement de substitution, le traitement est immédiatement mis en place dès la découverte de la grossesse (Lejeune et coll, 2003)

Nous allons donc analyser le contexte socio économique de ces femmes au travers de différentes études tout en sachant que la mise en place des traitements de substitution (1995 pour la méthadone et 1996 pour la BHD) représente une date charnière dans cette problématique. En effet la substitution a permis une amélioration de la prise en charge médicale, mais elle a également permis un changement radical dans le contexte social de ces femmes en les sortant de l'illégalité.

Nous analyserons deux études relatant le contexte socio économique de ces femmes. La première menée à Montpellier de 1997 à 2002 a permis de suivre 114 femmes enceintes toxicomanes (dont 89 était déjà substituées en début de grossesse et 105 en fin de grossesse) (Brulet et coll, 2007)

La seconde est une étude multicentrique qui a permis de suivre 259 mères (recrutées parmi 35 unités de soins périnataux répartis sur toute la France) ayant accouché entre octobre 1998 et octobre 1999 et ayant reçu un traitement de substitution (100 sous méthadone ou 159 sous BHD) durant leur grossesse. (Lejeune et coll, 2003)

1-Contexte socio-économique

L'âge moyen des femmes dans les deux études était de 28 ans. (Brulet et coll, 2007) (Lejeune et coll, 2003)

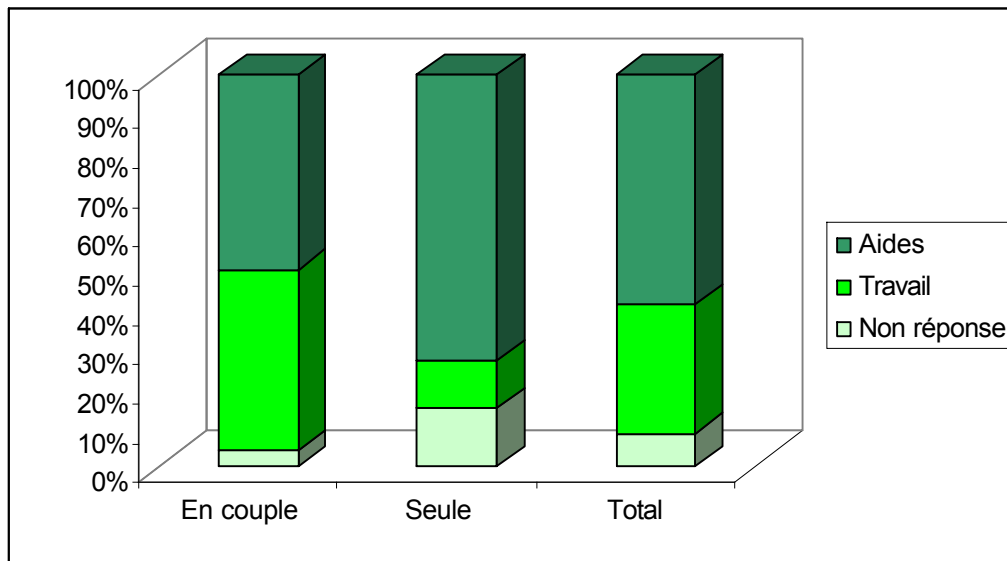
Seules trois quarts d'entre elles bénéficiaient d'un logement personnel et moins de deux sur trois (61%) vivaient en couple. Pour 25% des femmes l'équipe obstétricale indiquait une absence totale du père et parmi les pères présents, 39% étaient toxicomanes (ou substitués). (Lejeune et coll, 2003)

Concernant l'activité professionnelle, une grande majorité de ces femmes ne travaillait pas (79,9% pour l'étude de C. LEJEUNE) et la plupart vivaient grâce aux allocations. (Lejeune et coll, 2003)

Le tableau 1 nous expose la répartition des femmes selon leur situation de couple et la provenance de leurs ressources dans l'étude de C. LEJEUNE

Tableau 1: Situation de couple et provenance des ressources (d'après Lejeune et coll, 2003)

Ressources	Situation familiale			N
	En couple	Seule	Total	
Non réponse	4,40%	15,00%	8,50%	22
Travail	45,90%	12,00%	32,80%	85
Aides	49,70%	73,00%	58,70%	152
Total	100,00%	100,00%	100,00%	259
Non réponse	159	100	259	



Nous noterons que 12% des femmes seules ont des ressources provenant du travail contre 46% pour les femmes vivant en couple. L'isolement étant alors synonyme de précarité. (Lejeune et coll, 2003)

En ce qui concerne l'éducation de ces femmes, moins de 5% avaient le baccalauréat. Et 15% n'avaient pas été au-delà du primaire. (Lejeune et coll, 2003)

Un quart de ces femmes avait déclaré avoir déjà fait un séjour en prison, la probabilité pour une femme d'être incarcérée étant pourtant rare. (Lejeune et coll, 2003)

Ces femmes sont donc souvent seules et dans une situation précaire, sans emploi et vivant grâce aux allocations, ces situations (solitude et précarité) allant souvent l'une avec l'autre. Pourtant ces situations, depuis l'apparition des traitements de substitution se sont nettement améliorées en permettant à ces femmes d'avoir un cadre de vie beaucoup plus stable.

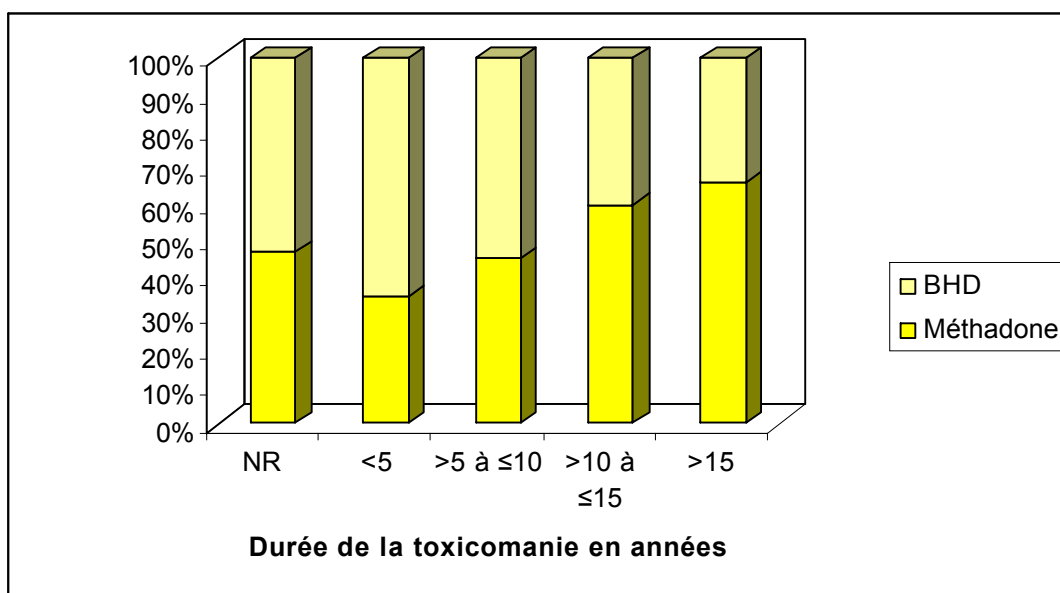
2-Consommation d'opiacés des femmes enceintes

Les femmes étaient toxicomanes depuis environ une dizaine d'années (11 ans pour l'étude de C. BRULET (Brulet et coll, 2007) et 9,1 ans pour l'étude multicentrique de C. LEJEUNE (Lejeune et coll, 2003)).

Le tableau 2 nous expose dans l'étude de C. LEJEUNE la relation entre la durée de la toxicomanie et le produit de substitution

Tableau 2 : Répartition des femmes selon la durée de toxicomanie et le produit de substitution (d'après Lejeune et coll, 2003)

Produits	durée de toxicomanie (en années)					N
	NR	≤5	>5 à ≤10	>10 à ≤15	>15	
Méthadone	16%	9%	31%	27%	17%	100
BHD	18,20%	17%	37,70%	18,20%	8,80%	159
Total	17,40%	13,90%	35,10%	21,60%	12%	259
N	45	36	91	56	31	



On retrouve des toxicomanies plus anciennes pour les femmes sous traitement de substitution par la méthadone par rapport à celles sous traitement de substitution par la BHD. (Lejeune et coll, 2003)

En moyenne 8,13 ans se sont écoulés entre le début de la toxicomanie et le début de la grossesse (9,11 ans pour la méthadone, et 7,5 ans pour la BHD). Ces femmes sont sous traitement de substitution en moyenne depuis environ 2 ans. (Lejeune et coll, 2003)

Les femmes ayant une toxicomanie très ancienne (depuis plus de dix ans) ont souvent débuté leur traitement de substitution bien avant cette grossesse. Tandis que certaines femmes ayant des durées de toxicomanie plus courtes ont commencé leur substitution à l'occasion de leur grossesse. (Lejeune et coll, 2003)

Le tableau 3 nous expose la répartition de la consommation d'opiacés en début (au moment de la découverte de la grossesse) et en fin de grossesse dans l'étude de C. BRULET (Brulet et coll, 2007):

Tableau 3: Consommation des opiacés chez 114 femmes enceintes (d'après Brulet et coll, 2007)

Opiacés	Début de grossesse N (%)	Fin de grossesse N (%)
Héroïne	17,5%	6,1%
Substitution	78,1%	92,1%
BHD	54,4%	61,4%
Méthadone	14,9%	22,8%
Sulfate de morphine	8,8%	7,9%
Autre	3,5%	0
Rien	0,9%	1,8%

Ces femmes sont donc en majorité substituées pendant leur grossesse. Il s'agit souvent d'une continuité de traitement (Substitution déjà présente en début de grossesse) ou d'une mise en place pendant la grossesse.

Le tableau 4 nous indique quels sont les prescripteurs de la substitution en début et en fin de grossesse toujours dans l'étude de 2007:

Tableau 4 : Prescription des traitements de substitution chez 114 femmes enceintes (d'après Brulet et coll, 2007)

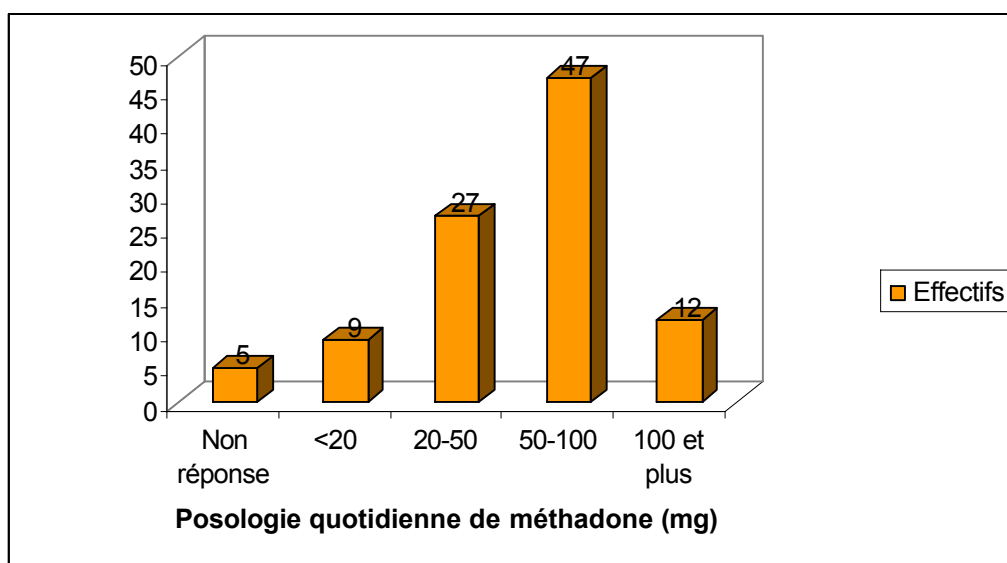
Prescripteur	Début de grossesse	Fin de grossesse
Auto médication	6,70%	1,90%
Centre spécialisé	20,20%	28,60%
Médecin généraliste	71,90%	67,60%
Psychiatre	1,10%	1,90%

Ces femmes sont donc en majorité substituées pendant leur grossesse. Il s'agit d'une continuité de traitement ou d'une mise en place. Les prescripteurs sont dans les deux tiers des cas des médecins généralistes. (Brulet et coll, 2007)

Concernant les posologies, dans l'étude de C. LEJEUNE, les doses varient de 10 à 180 mg par jour pour la méthadone en cours de grossesse et de 0,4 à 20 mg par jour pour la BHD. (Lejeune et coll, 2003)

Tableau 5 : Répartition des femmes selon la posologie de méthadone en cours de grossesse
(d'après Lejeune et coll, 2003)

Posologie en mg	Effectifs
Non réponse	5
Inférieur à 20	9
20-50	27
50-100	47
100 et plus	12
Total	100

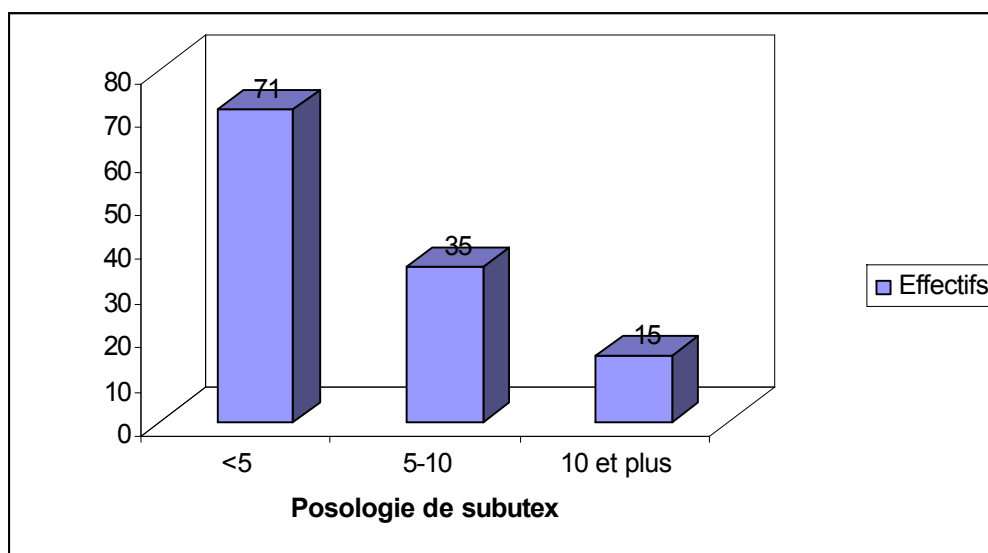


Seule une femme sur 10 reçoit moins de 20 mg de méthadone par jour et une sur dix également plus de 100 mg par jour. (Lejeune et coll, 2003)

Le tableau 6 nous expose la répartition des femmes selon la posologie de BHD et la gravité de la toxicomanie en cours de grossesse. (Lejeune et coll, 2003)

Tableau 6 : Répartition des femmes selon la posologie de Buprénorphine haut dosage
(d'après Lejeune et coll, 2003)

Posologie (mg par jour)	Effectifs
Inférieur à 5	71
5-10	35
10 et plus	15
Total	121



Les doses administrées sont relativement faibles puisque 59% des femmes reçoivent moins de 5 mg de BHD par jour.

3-Consommation de produits associés

Dans l'étude publiée de C. LEJEUNE, 59% femmes avaient déclaré une consommation occasionnelle ou fréquente d'au moins une de ces substances : héroïne, cocaïne cannabis, ecstasy, alcool et médicaments. La consommation la plus fréquente étant celle du cannabis (85 femmes sur 259) et la moins fréquente celle de la cocaïne (22 femmes sur 259). (Lejeune et coll, 2003)

Les effets du cannabis sur les fœtus sont encore mal élucidés mais un risque de prématurité est mis en évidence. On observe également un risque plus élevé de retard de croissance intra utérin, d'hématome rétro placentaire et de mort fœtale in utéro. (Kanit et coll, 2009)

Concernant la cocaïne, il s'agit d'un puissant vasoconstricteur responsable de malformations cérébrales ainsi que de malformations des extrémités. (Ferraro et coll, 2000) (Lejeune et coll, 2009)

15% des femmes ont reconnu consommer occasionnellement de l'alcool et 10% fréquemment malgré les effets néfastes sur le fœtus (syndrome d'alcoolisation fœtale) (Lejeune et coll, 2003)

86% des femmes ont également reconnu avoir une consommation régulière de tabac. Cette consommation est associée à un retard de croissance intra utérine. (Lejeune et coll, 2003)

4-Antécédents obstétricaux et médicaux

Dans l'étude multicentrique de C. LEJEUNE, quatre femmes sur 10 de la cohorte sont primipares et trois sur 10 accouchent de leur deuxième enfant. (Lejeune et coll, 2003)

Tableau 7 : Répartition des femmes selon le rang de l'enfant (d'après Lejeune et coll, 2003)

Rang de l'enfant	Effectifs	Pourcentage
Non réponse	1	0,4
1	103	39,8
2	77	29,7
3	46	17,8
4	24	9,3
5	5	1,9
6	2	0,8
8	1	0,4
Total	259	100

Parmi ces femmes, 60 % ont donc au moins déjà un enfant (278 enfants au total) et parmi ces enfants, seulement 52,4% sont avec leurs mères. La moitié d'entre eux vivent donc sans leur mère (24,6% avec leur père ou un membre de la famille et 23% sont placés) (Lejeune et coll, 2003)

Lorsque l'on s'intéresse au nombre total de grossesses de ces femmes, il est bien plus élevé car il prend en compte les fausses couches et les IVG. Ce chiffre est en moyenne de 3,10 par femmes dans l'enquête de 2003. (Lejeune et coll, 2003)

Un quart des femmes de la cohorte a déclaré avoir fait au moins une fausse couche et 18% ont déclaré avoir subi au moins deux IVG. (Lejeune et coll, 2003)

Parmi les 259 femmes de l'étude de C. LEJEUNE, près de la moitié déclaraient ne pas avoir prévu la grossesse ce qui peut être en rapport avec le fait que ces femmes ont pour la plupart des troubles du cycle menstruel (cf partie III.1 p29) (Lejeune et coll, 2003)

Toujours dans la cohorte de l'étude de C. LEJEUNE, 6,2% des femmes étaient séropositives (VIH), 8,9% avaient une sérologie VHB positive et 63,3%, une sérologie VHC positive. (Lejeune et coll, 2003)

III-La grossesse

La grossesse d'une femme toxicomane est à très haut risque médical, On retrouve bien évidemment les complications dues à l'action pharmacologique directe de l'opiacé, mais également, les effets des conditions de vie imposées par la toxicomanie. En effet, la toxicomanie impose un style de vie néfaste à la grossesse et indépendant des propriétés pharmacologiques du produit (situation matérielle précaire, absence de repos, poly toxicomanie, prostitution, désinsertion sociale), Cependant depuis l'instauration des traitements de substitution, cette situation a profondément changé. La substitution permet d'améliorer le suivi de grossesse et installe un climat favorable et plus stable à la maternité en sortant les futures mamans de l'illégalité. (Lejeune et coll, 2003)

1-La conception

Les femmes héroïnomanes présentent des troubles du cycle, à type d'aménorrhée et d'oligoménorrhée. Ces troubles connus depuis longtemps son dus à une action supra hypophysaire du toxique, diminuant la sécrétion de FSH et de LH et une stimulation de la prolactine. La fréquence de la stérilité passerait alors de 16% avant la prise de drogue, à 63% pendant, avec une récupération de la fécondité normale à l'arrêt. (Bongain et coll, 2000) (Blazy et Mignot, 1995) (Richard et coll, 1998)

D'autres éléments peuvent concourir à cette diminution de la fertilité, notamment des antécédents infectieux ou encore une impuissance du conjoint souvent toxicomane lui aussi. (Bongain et coll, 2000)

A cela s'ajoute un déni psychologique, en effet la sexualité des femmes toxicomanes est caractérisée par une diminution de la libido. L'investissement de ces femmes étant essentiellement tourné vers la quête du produit, elles sont peu attentives aux signes d'une grossesse. Dans certains cas, la sexualité peut même devenir utilitaire, s'organisant en prostitution pour gagner de l'argent, toujours dans le but d'obtenir le produit. (Rosenblum, 2000)

Le corps est livré à la toute puissance du produit, il est déconsidéré, sans valeur et sans féminité. L'aspect androgyne de ces femmes, les conduites anorexiques, la dégradation physique engendrée par la toxicomanie, et les attaques contre le corps (injections,

infections...) auxquels s'ajoute l'absence de règles, concourent au sentiment d'une impossibilité d'enfanter. (Rosenblum, 2000)

Ces troubles du cycle associés au déni psychologique peuvent considérablement retarder le diagnostic d'une grossesse (vers le 4^e mois) rendant toute interruption volontaire de grossesse impossible. (Blazy et Mignot, 1995) (Richard et coll, 1998)

Légalement, la grossesse doit être déclarée au cours du premier trimestre, sous peine d'une non attribution des allocations familiales. Dans la cohorte de l'étude de C. LEJEUNE et L.SIMMAT-DURAND constituée de 259 femmes toxicomanes, 36% des femmes n'ont effectué la première consultation qu'au-delà de 15 semaines d'aménorrhée, soit au cours du deuxième trimestre. Ces déclarations tardives sont dix fois plus nombreuses que dans la population générale. (Lejeune et coll, 2003)

Depuis la mise en place des traitements de substitution aux opiacés, le diagnostic de grossesse est souvent plus précoce comparé à la littérature médicale concernant les femmes toxicomanes, souvent décrites comme à risque de se présenter pour la première fois au moment de l'accouchement, à dilatation complète. En effet leur rapport avec le produit n'est plus du tout le même. Leur vie n'est plus tournée vers la quête du produit, elles sont plus stables et leur corps ne subit plus les méfaits de la toxicomanie (injection, infection) (Lejeune et coll, 2003)

2-Déroulement de la grossesse

Tout d'abord il est important de souligner que les grossesses des femmes héroïnomanes sont en général mal suivies ce qui augmente la fréquence et la gravité des complications.

Le nombre d'échographies réalisées au cours de la grossesse et la date de la première échographie sont des indicateurs de la qualité du suivi de grossesse. Le minimum légal est de 3 échographies pour une grossesse à terme, recommandée à la 12^e, 22^e et 32^e semaines d'aménorrhée. (Lejeune et coll, 2003)

Dans la cohorte de l'étude multicentrique de C. LEJEUNE, parmi les 259 femmes toxicomanes (toutes ayant bénéficié d'un traitement de substitution avant leur grossesse ou au début de leur grossesse) 20 % ont eu moins de 3 échographies et 17 % n'ont réalisé la première qu'après 22 semaines d'aménorrhée, soit au cours du troisième trimestre. Le tableau 4 nous montre ces résultats (Lejeune et coll, 2003)

Tableau 8: Répartition des femmes selon le nombre d'échographies et l'âge gestationnel à la première échographie (en semaines) (d'après Lejeune et coll, 2003)

Âge gestationnel à la 1re échographie (semaine)	Nombre d'échographies			Total
	Non réponse	Inférieur à 3	3 et +	
Non réponse	6	5	11	22
Moins de 22	6	22	165	193
22 et plus	0	25	19	44
Total	12	52	195	259

Cette étude réalisée après la mise en place des traitements de substitution, montre que ce mauvais suivi est aujourd'hui beaucoup moins important qu'auparavant mais reste tout de même au dessus de la moyenne. Nous verrons par la suite que la prise en charge globale permise par la mise sous traitement de substitution diminue considérablement les risques de très mauvais suivi (Richard et coll, 1998) (Lejeune et coll, 2003)

Les principales complications durant la grossesse sont les avortements spontanés, les accouchements prématurés, les retards de croissances intra utérins, et l'anémie. (Bongain et coll, 2000)

Les avortements spontanés ont une fréquence d'environ 20%. Ce chiffre est difficilement vérifiable, sachant que la plupart des femmes toxicomanes consultent tardivement et il est possible que certaines grossesses évoluent vers la fausse couche sans qu'il y ait eu de

consultations médicales. Ce chiffre serait donc minimisé par rapport à la réalité. (Bongain et coll, 2000) (Blazy et Mignot, 1995)

Les accouchements prématurés constituent une complication majeure de la grossesse de la femme dépendante aux opiacés. Les chiffres pouvant aller jusqu'à 35%. (Bongain et coll, 2000) (Blazy et Mignot, 1995)

L'incidence du mode de vie et des épisodes de manque rendant l'utérus irritable, pourraient être à l'origine des avortements spontanés et des accouchements prématurés. La proportion d'avortements et d'accouchements prématurés est moins importante quand il y a une prise en charge (notamment l'instauration d'un traitement de substitution), ces taux avoisinant ceux de la population normale pour les grossesses bien suivies. Nous détaillerons cela plus tard dans la partie IV qui concerne le nouveau-né. (Richard et coll, 1998)

Les retards de croissances intra utérins (RCIU) sont fréquents, pouvant aller jusqu'à 45% des grossesses chez les femmes dépendantes aux opiacés. On retrouve plusieurs causes pouvant s'associer : les intoxications associées, la malnutrition et le toxique lui-même. (Nous détaillerons cela plus tard dans la partie IV qui concerne le nouveau-né) (Bongain et coll, 2000)

L'anémie, essentiellement due à la malnutrition, est présente dans 30% des cas de grossesses chez la femme toxicomane. Elle constitue une des complications les plus fréquentes et doit être recherchée systématiquement. (Bongain et coll, 2000)

3-L'accouchement

L'accouchement est le plus souvent spontané et sans anomalie. On relève tout de même une plus grande fréquence de la présentation en siège qui serait due au petit poids de l'enfant, ainsi qu'une durée moyenne de travail raccourci. (Bongain et coll, 2000)

La patiente doit prendre son traitement (méthadone ou BHD) aux heures habituelles, même en salle de naissance pour prévenir un syndrome de manque pendant l'accouchement. (Roy et coll, 2011)

Souvent un pédiatre est présent lors de l'accouchement, pour prendre en charge une éventuelle dépression respiratoire de l'enfant. (Roy et coll, 2011)

IV-Le nouveau-né

La grossesse d'une femme toxicomane est une grossesse à haut risque et c'est sur le nouveau né que s'observent les conséquences les plus marquées de la drogue. On retrouve un grand nombre de pathologies périnatales (petits poids de naissance, syndrome de sevrage, infections...) nécessitant une prise en charge médicale par des équipes spécialisées. (Bongain et coll, 2000)

La prise en charge de la grossesse et l'instauration d'un traitement de substitution ont permis une amélioration de l'état de santé de l'enfant notamment en ce qui concerne la prématurité. En revanche les traitements de substitution n'empêchent pas la venue du syndrome de sevrage du nouveau-né, en effet la substitution reste une prise quotidienne d'un produit opiacé.

1-Etat de l'enfant à la naissance

L'appréciation de l'adaptation à la vie extra utérine de l'enfant est faite sur le score d'Apgar. Ce score permet d'évaluer les grandes fonctions vitales du nouveau-né dès sa première minute de vie. Cinq éléments sont notés : la fréquence cardiaque, les mouvements respiratoires, la coloration de la peau, le tonus musculaire, et les réactions à la stimulation. Lorsque le score est entre 7 et 10 l'enfant s'est bien adapté. Un score inférieur à 3 correspond à un état de mort apparente et nécessite une réanimation et un massage cardiaque immédiats.

(<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/Apgar/11300>)

Tableau 9: Score d'Apgar

(D'après <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/Apgar/11300>)

COTATION D'APGAR			
Critères	Cotation		
	0	1	2
Fréquence cardiaque	Inférieure à 80 battements par minute	Lente, entre 80 et 100 battements par minute	Au-dessus de 100 battements par minute
Mouvements respiratoires	Absents	Cri faible ; respiration irrégulière	Cri vigoureux ; respiration régulière
Tonus musculaire	Faible	Flexion d'un ou de deux membres	Bon tonus ; membres bien fléchis
Réactivité	Pas de réponse	Grimaces	Pleurs ou cris
Coloration de la peau	Cyanose ; pâleur	Corps rose mais extrémités cyanosées	Corps complètement rose

L'adaptation cardiorespiratoire ne pose en général pas de problème. Mais on note tout de même que chez les nouveau-nés, de mère toxicomane le risque d'un score d'Apgar inférieur à 7 est 6 fois plus élevé que celui d'un groupe témoin (enfants dont la mère n'est pas dépendante aux opiacés) (Vucinovic et coll, 2008)

Quelques cas de détresse respiratoire due à l'imprégnation par des opiacés ont été rapportés. On peut alors avoir recours à un antagoniste des opiacés (naloxone). Il faut tout de même être très prudent et être sûr que la détresse respiratoire est en relation avec la prise de drogues. En effet la prise d'un antagoniste aurait alors pour conséquence de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage. (Bongain et coll, 2000)

2-Prématurité et retard de croissance intra utérin

Parmi les conséquences néonatales de la prise d'opiacés durant la grossesse, le retentissement sur le poids de naissance a constamment été rapporté dans les différentes études.

Une étude ancienne (avant la mise en place des traitements de substitution) menée par N. CIRARU-VIGNERON (Ciraru-Vigneron, 1989), sur 22 nouveau-nés rapportait un poids moyen de 2780g (1600 à 3880g). Près de la moitié avaient un poids inférieur au 10^e percentile. Les hypotrophies sévères, inférieures au 3^e percentile, ne concernaient que 2 enfants. Les données concernant le périmètre crânien étaient également intéressantes : celui-ci était inférieur au 10^e percentile pour 16 nouveau-nés sur 22 (deux tiers des cas). La taille quant à elle, était inférieure au 10^e percentile chez 6 nouveau-nés. (Ciraru-Vigneron, 1989)

Ce faible poids de naissance peut être en rapport avec une prématurité et/ou une hypotrophie (retard de croissance intra utérin). (Blazy et Mignot, 1995)

2.1- prématurité

Une expérience menée de 1997 à 2007 a comparé un groupe de 85 femmes enceintes toxicomanes à la méthadone et/ou à l'héroïne (héroïne seule : 50%, méthadone: 7%, et combinaison d'héroïne et de méthadone : 11%) à un groupe témoin de femmes non toxicomanes : les accouchements prématurés ont été significativement plus fréquents dans le groupe des femmes addictives (21% contre 6%) soit un risque relatif de 3,45. (Vucinovic et coll, 2008)

Les premières études menées portant sur les enfants de mères toxicomanes révélaient une incidence très élevée de prématurité du fait de l'absence de précision entre prématurité et petit poids de naissance chez ces femmes au terme souvent imprécis. (Ciraru-Vigneron, 1989)

Les principales causes de cette prématurité sont l'absence de suivi et les épisodes de sevrage. En effet un apport irrégulier d'opiacés pendant la grossesse rend le muscle utérin irritable, provoquant des contractions et des menaces d'accouchement prématuré. (Boutte, 1985) (Connaughton, 1977)

Dans l'étude plus récente multicentrique C. LEJEUNE (Lejeune et coll, 2003) menée sur 259 femmes bénéficiant d'un traitement de substitution, le taux de prématurité était de 12%, ce qui représente une forte diminution comparée aux chiffres vus précédemment, mais ce taux reste tout de même supérieur à la population générale (6% dans la population générale). Là aussi, il est clair que la substitution améliore considérablement le pronostic. (Lejeune et coll, 2003)

C'est ainsi qu'une grossesse bien suivie et qu'un programme de substitution bien mené, diminueraient les périodes de manque, réduisant les périodes d'irritabilité utérine et donc la prématurité. (Bongain et coll, 2000)

2.2- Retard de croissance intra utérin

Le retard de croissance intra utérin est quant à lui très fréquent puisqu'on compte entre 40 et 50% de nouveau-nés hypotrophes parmi les enfants nés de mères toxicomanes. (Étude réalisée avant la mise en place des traitements de substitution) (Blazy et Mignot, 1995)

L'hypotrophie fœtale correspond à un poids de naissance inférieur à celui requis pour l'âge gestationnel. Le diagnostic échographique repose sur 3 mesures couramment pratiquées : le diamètre bipariétal, le diamètre abdominal transverse (ou éventuellement le périmètre abdominal fœtal) et la longueur du fémur.

Les causes de cette hypotrophie sont soit des effets directs des opiacés, soit des effets dus à des facteurs socio-économiques, ainsi que le tabac. (Blazy et Mignot, 1995)

En effet, la prise de substances souvent associées à la toxicomanie expliquerait en partie le retard de croissance intra utérin : on retrouve le tabac qui est extrêmement fréquent chez les toxicomanes, ainsi que l'alcool et d'autres drogues associées comme les amphétamines.

La malnutrition, les mauvaises habitudes alimentaires ainsi que l'anémie peuvent également être responsables d'hypotrophie fœtale. (Blazy et Mignot, 1995) (Vucinovic et coll, 2008)

Les opiacés auraient également une action directe sur la croissance du fœtus. Des études ont montré que ce retard de croissance serait proportionnel à la dose d'opiacés reçue pendant la grossesse. (Connaughton, 1977) (Fricker et segal, 1977) (Friedler et Cochin, 1972)

Plusieurs hypothèses ont été émises :

- le retard de croissance intra utérin serait dû à des épisodes répétés de sevrage avec réduction du flux sanguin utéro placentaire. (Naeye, 1973) (Stimmel et Adamsons, 1976)
Cette hypothèse est confortée par des études ayant constaté une amélioration sur le retard de croissance intra utérin et le poids de naissance depuis l'instauration des traitements substitutifs à la méthadone (étude menée aux Etats-Unis où les traitements de substitution existent depuis les années 70) (Bays, 1990) (Hoegerman et schnoll, 1991). Dans leur article de 1997, qui regroupe de nombreuses études sur ce sujet, HULSE et ses collaborateurs montrent une baisse moyenne de 489 grammes pour les utilisatrices d'héroïne, de 279 grammes pour les patientes sous traitement substitutif à la méthadone et 557 grammes pour celles qui avouent consommer les deux produits. En effet les épisodes de sevrage sont absents si le traitement substitutif est bien suivi. (Hulse et coll, 1997)
- pour KANDALL les opiacés auraient une action directe en réduisant la division cellulaire (Kandall et coll, 1976)
- d'autres études ont montré que les opiacés diminueraient le taux de certaines hormones maternelles : corticostéroïdes et d'hormone de croissance (Cushman, 1972). (Fitzsimmons et coll, 1986)

Malheureusement, il est quasiment impossible de dissocier l'effet des drogues de ceux des facteurs associés comme le manque de suivi, le tabac, l'alcool, la malnutrition et les drogues associées aux opiacés.

3-Les malformations congénitales

La littérature ne mentionne pas d'effet des opiacés sur l'embryogenèse. Pourtant des études montrent une augmentation significative du taux de malformations. (Vucinovic et coll, 2008) Pour les auteurs cette tératogénicité serait due à l'impureté de la drogue, et également à des agents infectieux. (Blazy et Mignot, 1995) (Hoegerman et schnoll, 1991) (Bongain et coll, 2000)

Dans de nombreux cas la cause de tératogénicité et de dysmorphie est l'alcool (cause souvent non avouée) qui est très souvent associée à la toxicomanie. (Evans et Gillogley, 1991)

4-Les infections néonatales

Dans la cohorte de l'étude de C. LEJEUNE et L.SIMMAT-DURAND, 6,2% des femmes étaient séropositives (VIH), 8,9% avaient une sérologie VHB positive et 63,3%, une sérologie VHC positive. Aujourd'hui la transmission verticale est d'environ 5% pour l'hépatite C et 3% pour le VIH. Cette diminution de la transmission verticale du VIH ces dernières années est essentiellement due à la méthode d'accouchement par césarienne élective et à la mise en place de traitements anti rétroviraux. (Lejeune et coll, 2003)

Aujourd'hui de moins en moins de femmes enceintes sont séropositives (VIH) et celles qui le sont, sont en général toxicomanes depuis longtemps. Ce phénomène s'explique car les plus jeunes d'entre elles ont bénéficié de la politique de réduction des risques de transmission, notamment par la mise en place des traitements de substitution et la vente de kits d'injections stériles. (Lejeune et coll, 2003)

5-Le syndrome de sevrage

Parmi les conséquences néonatales de la poursuite de la toxicomanie aux opiacés pendant la grossesse, le syndrome de sevrage du nouveau-né est une des plus importantes. En effet, tout au long de la grossesse, le fœtus est imprégné passivement par les opiacés consommés par la mère et l'accouchement provoque un arrêt brutal de l'absorption de toxique par le nouveau né, faisant apparaître un syndrome de manque. Ce syndrome de sevrage apparaît lorsque la mère était héroïnomane pendant la grossesse mais également lorsqu'elle était sous traitement de substitution (BHD ou méthadone), les différences étant le délai d'apparition et la durée de ce syndrome comme nous le verrons plus loin.

La fréquence de ce syndrome est de 60 à 90% chez les enfants exposés aux opiacés et son délai d'apparition peut être de quelques heures et s'étendre jusqu'à deux semaines. (Vucinovic et coll, 2008) Cependant comme nous le verrons plus tard, le délai d'apparition, la durée et la sévérité de ce syndrome de manque varient selon de nombreux paramètres. (Bongain et coll, 2000) (Vucinovic et coll, 2008)

La prise en charge peut aller d'une simple surveillance au traitement médicamenteux, et le danger principal est de méconnaître ce syndrome par ignorance de la toxicomanie de la mère. (Wieviorka et Boissonas, 1995) (Bongain et coll, 2000)

5.1-Signes cliniques du syndrome de sevrage

Le tableau clinique de syndrome de sevrage regroupe trois grands types de signes: des atteintes neurologiques, respiratoires et digestives. Ces symptômes apparaissent dans la plupart des cas dans les 72 heures suivant l'accouchement. (Blazy et Mignot, 1995)(Finnegan et Kaltenbach, 1992) (Renaud, 2006)

Parmi les signes neurologiques, on observe une hyper activité, ainsi qu'une hyper excitabilité. Ces signes se traduisent par des fluctuations du tonus musculaire, avec des

trémulations, des mouvements anormaux, et une hypertonie. On observe également, un cri suraigu continu, avec une diminution du temps de sommeil, ainsi que des excoriations des coudes et des talons à force de se frotter contre leurs draps. (Blazy et Mignot, 1995) (Hubert, 2011) (Janson et coll, 1997)

Les enfants présentant un syndrome de sevrage, contrairement aux autres enfants, n'ont pas de périodes d'éveil calme pendant lesquelles on a l'impression de pouvoir communiquer avec eux. On s'aperçoit en effet que si l'on compare un enfant en syndrome de manque avec un autre enfant, celui-ci est soit en train de pleurer soit en train de dormir. (Francoual, 1986) (Nee, 2011) (Bongain et coll, 2000)

Les convulsions sont rares, on ne les recense que dans 2% des cas de syndrome de sevrage. (Francoual, 1986)

Les troubles respiratoires quant à eux se traduisent essentiellement par une tachypnée, avec parfois une apnée lorsque l'enfant est très imprégné (Blazy et Mignot, 1995) (Aubert et Lejeune, 2000) (Payot et Berner, 1998)

Les signes digestifs se traduisent par des régurgitations, des vomissements et également par une diarrhée qui peut conduire à une déshydratation et à un déséquilibre de la balance électrolytique. (Aubert et Lejeune, 2000)

Cette diarrhée engendre une prise pondérale insuffisante majorée par des troubles de la succion. En effet, la succion est excessive ou mal coordonnée et inefficace, rendant la tétée ou la prise de biberon insatisfaisante et engendrant souvent une perte de poids. (Francoual, 1986) (Kaltenbach et coll, 1998) (Hubert, 2011)

On observe également des signes généraux (correspondant à une atteinte du système nerveux autonome) comme de la fièvre, une hypersudation, des éternuements, des bâillements, un encombrement nasal. (Bongain et coll, 2000) (Lejeune et coll, 1997) La peau de l'enfant peut également se couvrir de marbrures (Lejeune et coll, 1997)

Lors du sevrage du nouveau-né à l'héroïne, les symptômes les plus communs apparaissent suivant la fréquence reportée dans le tableau ci-après (Franck et Vilardi, 1995) (Unal et coll, 1993)

Tableau 10: Fréquence relative des signes cliniques du sevrage à l'héroïne chez le nouveau-né. (d'après Volpe, 1987)

Fréquence relative (%) des signes du sevrage à l'héroïne			
75-100 %	25-75 %	< 25 %	Rare
Tremblements	Alimentation	Fièvre	Convulsion
Irritabilité	difficile		
Hyperactivité	Vomissements		
Hypertonie	Diarrhée		
Sommeil perturbé	Eternuements		
Cris aigus	Tachypnée		
Succion excessive	Transpiration		

Le syndrome de sevrage néonatal comporte une symptomatologie très culpabilisante pour une mère déjà fragile et angoissée. En effet ces symptômes sont souvent interprétés par la mère comme une réaction de rejet de l'enfant vis-à-vis d'elle, comme une preuve de son incompétence, ajoutant encore un frein à l'établissement d'un attachement mère enfant harmonieux.

5.2-Diagnostic et évaluation du syndrome de sevrage

5.2.1-Analyses complémentaires

Lorsque la toxicomanie de la mère est méconnue, il est important de penser au syndrome de sevrage devant le tableau clinique présenté précédemment. (Ferraro, 1998)

Connaître la toxicomanie de la mère est primordial dans la prise en charge du syndrome de sevrage. Ainsi certains signes maternels ou néonataux, tels que l'absence de soins prénatals, un travail précipité, des changements rapides d'humeur chez la mère, et une prématurité ou un retard de croissance intra utérin chez l'enfant, peuvent indiquer des examens complémentaires pour vérifier l'exposition *in utero* aux opiacés. (Ferraro, 1998)

Le recueil des urines du bébé au cours des premiers jours, est une méthode qualitative facile à mettre en place et les toxiques y sont retrouvés en concentration supérieure à celle du plasma. Mais souvent les résultats sont infructueux, si la toxicomanie de la mère a été arrêtée quelques jours avant l'accouchement, ou si les urines sont prélevées trop tard. Cette méthode est la plus utilisée actuellement. Ce test peut s'effectuer grâce à des bandelettes (méthode rapide mais peu fiable) ou directement au laboratoire d'analyse toxicologique (l'analyse en laboratoire est plus fiable ; il s'agit de la méthode utilisée à la maternité de Nancy). (Lejeune et coll, 1997)

Le dépistage immunologique des opiacés est rapide et facile à réaliser. Cette méthode repose sur la fixation d'un anticorps spécifique sur le noyau morphinane. Cette méthode permet la détection des opiacés d'origine naturelle et leurs métabolites (héroïne, 6MAM, Morphine, morphine glucuroconjuguée, codéine) mais ne permet pas la détection de la BHD et de la méthadone. Il existe des méthodes immunologiques spécifiques pour la méthadone (il existe également une autre méthode spécifique pour son métabolite : l'EDDP) et d'autres encore pour la BHD.

Lorsqu'il est possible il est préférable de faire l'analyse des urines par chromatographie. La méthode recommandée est la méthode GS-MS. Il s'agit d'une méthode qui combine la chromatographie en phase gazeuse et la spectrophotométrie de masse. La détection de 6MAM signe une consommation d'héroïne récente. Cette méthode permet également en fonction des proportions de produits trouvés si cela provient d'une consommation d'héroïne ou d'autres opiacés. (Mialon et Berny, 2006) (Mura et coll, 2012)

L'analyse du méconium permet de déceler une toxicomanie du dernier trimestre. Elle est basée sur le fait que les drogues sont métabolisées par le foie du fœtus et éliminées par voie biliaire. Cette analyse est intéressante si on suspecte dans les trois premiers jours de vie une éventuelle toxicomanie maternelle. Cette technique biologique reste assez complexe par

rapport à l'analyse urinaire, mais est beaucoup plus fiable. Cette méthode ne se fait que dans certains laboratoires et n'est, pour l'instant, pas réalisée à Nancy (Lejeune et coll, 1997)

L'étude des cheveux est le dernier recours, même après plusieurs semaines de vie. En effet les toxiques et leurs métabolites présents dans le secteur plasmatique sont incorporés à la matrice du cheveu au cours de sa croissance et y demeurent jusqu'à sa chute. Cette technique peut poser problème quant à la quantité prélevable, souvent trop faible par rapport à la sensibilité de la méthode de dosage. Cette méthode reste exceptionnelle. (Lejeune et coll, 1997) (Ferraro, 1998)

L'analyse toxicologique complète et l'analyse séméiologique sont primordiales afin de poser le diagnostic d'un syndrome de sevrage aux opiacées.

5.2.2-Scores d'évaluation du syndrome de sevrage

Les scores ont été mis en place pour distinguer l'absence ou la présence d'un syndrome de sevrage et en mesurer la sévérité, permettant ainsi d'adapter la réponse thérapeutique et l'instauration ou la modification d'un traitement. (American academy of pediatric, 1998)

5.2.2.1-La classification d'Ostrea

Cette classification est la plus ancienne et n'est plus utilisée aujourd'hui. Elle comprend six thèmes classés selon leurs intensités

Tableau 11: Evaluation du syndrome selon Ostrea (d'après Bongain et coll, 1992)

Evaluation de la gravité du syndrome de sevrage selon Ostrea			
Symptômes	Faible	Modéré	Sévère
Vomissements	Régurgitations	Vomissements à 3 repas consécutifs	Vomissements et troubles électrolytiques
Diarrhée	Moins de 4 selles liquides par jour	Plus de 5 selles liquides par jour pendant 3 jours	Diarrhée et troubles électrolytiques
Perte de poids	< à 10 % du poids de naissance	Entre 11 et 15 % du poids de naissance	> à 15 % du poids de naissance
Irritabilité	Minime	Importante mais calmée par l'alimentation ou le bercement	Importante et non calmée
Trémulations Myoclonies	Faibles à la stimulation	Importantes à la stimulation	Convulsions
Tachypnée	60 à 80/min	80 à 100/min	> 100/min et alcalose respiratoire

Cette classification est réalisable mais on ne peut que classer la sévérité du syndrome de sevrage, sans pouvoir additionner la sévérité des symptômes et établir un score numérique rendant cette classification peu précise. (American academy of pediatric, 1998)

5.2.2.2-Le score de Finnegan

Ce score date de 1975 et note les symptômes les plus communs du syndrome de sevrage (20 symptômes, classés selon leur absence ou leur présence, leurs intensités et leurs durées, regroupant ainsi 31 items)

Tableau 12: Syndrome de sevrage néonatal : Score de Finnegan.(d'après Finnegan, 1986)

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score
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 <u>très</u> 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, orteils, talons)	1
	Mouvements myocloniques	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 (reniflements)	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		

Le score de Finnegan permet l'adaptation du traitement. Cette méthode avec ses 21 items est la plus précise mais sa mise en œuvre au quotidien est trop complexe dans des services souvent surchargés.

5.2.2.3-Le score de Lipsitz

Ce score mesure onze symptômes. Selon l'importance de ces symptômes, ils seront notés sur deux, trois ou encore quatre pour les plus frappants. Ce score va de 0 à 20.

Tableau 13: Score de Lipsitz.(Lipsitz, 1975)

Signes	Score			
	0	1	2	3
Trémulations	Normal	Faible augmentation quand a faim ou est dérangé	Augmentation modérée ou marquée quand est au calme ; diminution quand nourri ou bercé confortablement	Augmentation marquée ou continue même au calme, allant même jusqu'à des mouvements de crise d'épilepsie
Irritabilité (cris excessifs)	Aucune	Augmente faiblement	Modérée à sévère quand est dérangé ou a faim	Marquée même si au calme
Réflexes	Normaux	Augmentés	Augmentés considérablement	
Selles	Normales	Diarrhée, mais fréquence normale	Diarrhée, plus de 8/jour	
Tonus musculaire	Normal	Augmenté	Rigidité	
Lésions cutanées	Aucune	Rougeur des genoux et coudes	Erosions	
Fréquence respiratoire/minute	< 55	55-75	76-95	
Eternuements répétés	Aucun	Oui		
Bâillements	Aucun	Oui		

répétés			
Vomissements	Aucun	Oui	
Fièvre	Aucune	Oui	

Ce score peut être mesuré 4 à 6 fois par jour, une heure après un repas (si possible toujours par la même personne et aidé par la maman). Il présente l'avantage d'être relativement simple à mettre en place. Il s'agit du score utilisé à la maternité de Nancy. (Bongain et coll, 2000)(Lipsitz, 1975) (Lejeune et coll, 1997)

5.3-Délai d'apparition et sévérité du syndrome de sevrage selon l'opiacé consommé par la mère.

De nombreux facteurs influencent le syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau né que ce soit sur le délai d'apparition, la durée ou encore la sévérité. Malheureusement les polytoxicomanies sont fréquentes et rendent difficiles l'appréciation de chacun des opiacés de façon indépendante.

5.3.1-Délai d'apparition

Pour l'héroïne le délai d'apparition est en moyenne de 3 jours après la naissance du nouveau né mais ce délai peut être très variable allant jusqu'à 2 semaines après la naissance. (Renaud, 2006)

Dans le cas d'une substitution à la méthadone le délai d'apparition paraît plus progressif et retardé par rapport à celui avec l'héroïne pouvant aller jusqu'à trois semaines après la naissance. Une publication de J.J VOLPE en 1987 compare les dates de survenue du syndrome de sevrage entre méthadone et héroïne et constate également une survenue plus tardive avec la méthadone. (Volpe, 1987)

Tableau 14: Comparaison du délai d'apparition du syndrome de sevrage entre méthadone et héroïne (d'après Volpe, 1987)

Date de survenue du syndrome de sevrage	% de mère recevant de la méthadone	% de mère prenant de l'héroïne
Entre la 1 ^{ère} et la 12 ^{ème} heure	0	29
Entre la 12 ^{ème} et la 24 ^{ème} h.	27	34
Entre la 24 ^{ème} et la 48 ^{ème} h.	53	21
Au-delà de la 48 ^{ème} h.	20	15

Ce syndrome de sevrage retardé pourrait s'expliquer par la pharmacocinétique de la méthadone, en effet celle-ci à une clairance faible et se stocke dans les tissus du fœtus, elle a donc une demi-vie plus longue.

Il semble donc essentiel que la durée du séjour en maternité du nouveau né soit au minimum d'une semaine afin de dépister l'apparition parfois tardive d'un syndrome de sevrage. (Hubert, 2011)

Lorsque l'on compare des délais d'apparition du syndrome de sevrage entre la méthadone et la BHD, il n'y a pas de différences fondamentales. On retrouve tout de même un sevrage à la BHD légèrement plus précoce et la possibilité d'avoir des cas extrême de sevrage très retardés avec la méthadone. (Lejeune et coll, 2003)

Le tableau 15 nous expose ces résultats

Tableau 15: Répartition des nouveau-nés selon l'âge au syndrome et le produit de substitution (Lejeune et coll, 2003)

Âge aux premiers symptômes (heures)	Méthadone	BHD	Total
Non réponse	27%	26,4%	26,6%
Moins de 12h	11%	26,4%	26,6%
De 12 à moins de 24h	12%	10,1%	10,8%
De 24 à moins de 48h	16%	24,5%	21,2%
48h et plus	34%	25,8%	29%
Total	100%	100%	100%

5.3.2-Sévérité du syndrome de sevrage

Lorsqu'on analyse la littérature, l'intensité du syndrome de sevrage du nouveau-né avec la méthadone est moindre comparée à la l'héroïne. Et dans la majorité des publications, la durée, la sévérité ainsi que la fréquence du syndrome de sevrage semblent plus importante avec la méthadone qu'avec la BHD. (Renaud, 2006) (Janson et coll, 1997) (Hôpital Pitié-Salpêtrière, 2000)

Il est important aussi de noter qu'il n'y a pas de corrélation linéaire entre le score maximum de Lipsitz qui mesure la sévérité du syndrome de sevrage et la posologie de méthadone ou de BHD pendant la grossesse.

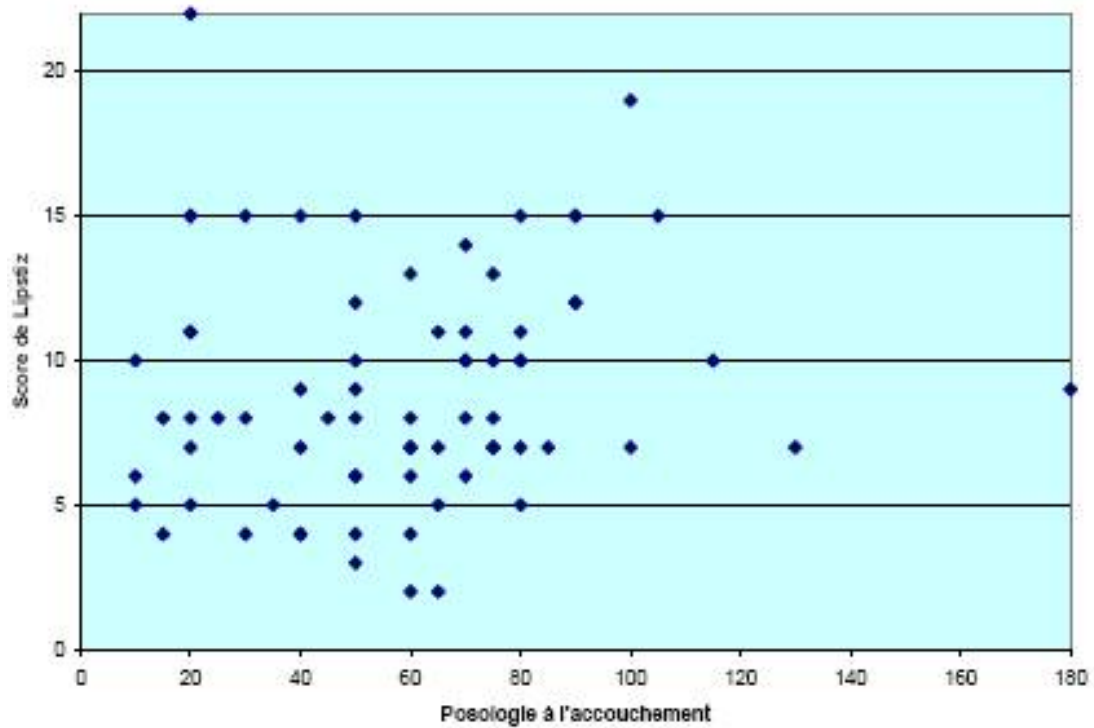


Figure 1: Score de Lipstiz selon la posologie au moment de l'accouchement (méthadone)
(Lejeune et coll, 2003)

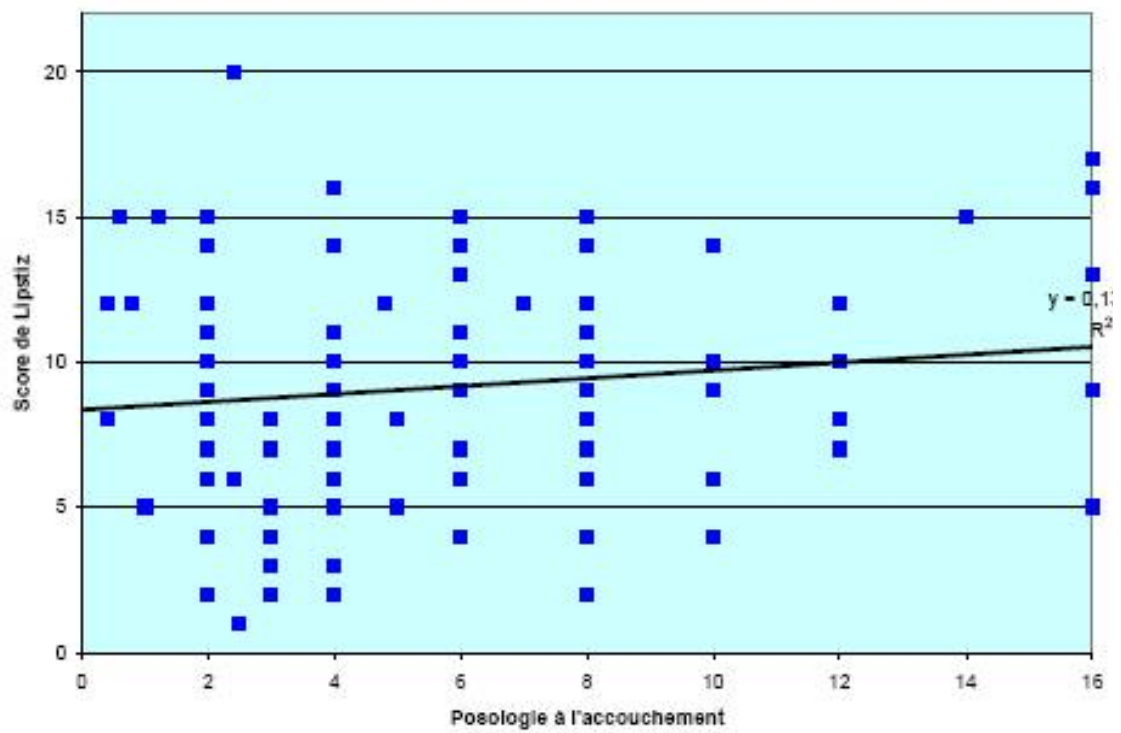


Figure 2: Score de Lipstiz selon la posologie au moment de l'accouchement (Subutex®)
(Lejeune et coll, 2003)

Cette observation conforte l'idée qu'il est inutile pour la mère de diminuer sa posologie pendant la grossesse.

5.4-Prise en charge

5.4.1-Traitement non médicamenteux : le nursing

En maternité, des unités appelées « unité kangourou » ou encore « unité mère enfant » sont mises en place pour prendre en charge le nouveau-né et sa mère et favoriser leur attachement. Le syndrome de sevrage du nourrisson est très culpabilisant pour une mère déjà fragile. En effet les mères sont décrites comme perdues, dépassées par les événements. Certaines sont irritables voire même agressives. Il est donc indispensable de préparer la mère et de l'accompagner pour que la prise en charge du syndrome de sevrage soit optimale.

Le nursing permet à lui seul pour des syndromes de sevrage modérés (score de Finnegan inférieur à 7) d'améliorer considérablement l'état du nouveau-né. Le traitement initial consiste à ce que la mère berce son enfant pour diminuer son irritabilité.

Le nursing consiste à :

- bercer l'enfant
- mettre en place une atmosphère calme et tamisée pour diminuer au maximum les stimuli sonores et lumineux et limiter toute source de stress pour l'enfant. (American academy of pediatric, 1998) (Nee, 2011)
- emmailloter l'enfant pour lui faire percevoir les limites de son corps et le rassurer et lui recréer une contenance utérine sécurisante (l'emmaillotement évite également les excoriations par frottements contre les draps comme nous l'avons vu précédemment). L'emmaillotement permet également de limiter toutes les trémulations qui le submergent et l'invalident. Une simple couverture peut être utilisée. Le regroupement main bouche est favorisé car il est sécurisant pour le nouveau né. Cette technique demande peu de moyens

et peut apporter un grand réconfort à l'enfant. (Franck et Vilardi, 1995) (Kaltenbach et coll, 1998) (Nee, 2011)

- l'enfant est placé en priorité contre sa mère, l'emmaillotage venant suppléer cette contenance des bras lors de la séparation. (Nee, 2011)

- des bains supplémentaires peuvent être donnés à l'enfant pour le détendre (l'enfant est enveloppé dans un linge et baigné, le linge lui donne ainsi une contenance rassurante).

- les repas doivent être fractionnés: le nouveau-né doit manger en petite quantité et souvent. On peut utiliser dans ce cas des laits épaississants. (Vibert, 1999) (Nee, 2011)

- utiliser une tétine pour les suctions excessives en dehors des repas. (Franck et Vilardi, 1995) (Kaltenbach et coll, 1998)

S'ajoute à cela une surveillance particulière du rythme du sommeil, de la température et du poids. (Bouchez et Carlus, 1997)

Le nursing permet d'améliorer l'état de l'enfant, mais malheureusement il ne suffit plus lorsque le syndrome de sevrage est trop sévère. Il y a alors nécessité de mettre en place un traitement médicamenteux, qui va traiter plus rapidement les signes du syndrome de sevrage et permettre à l'enfant de regagner du poids plus rapidement, mais qui nécessite une hospitalisation en néonatalogie augmentant la durée du séjour hospitalier perturbant encore un peu plus une relation mère enfant déjà fragile. (Vucinovic et coll, 2008) (Osborn et coll, 2010) (Saiki et coll, 2010)

5.4.2-Traitement médicamenteux

5.4.2.1-Mise en place selon les échelles d'évaluation

La mise en place d'un traitement médicamenteux chez l'enfant ayant été exposé à une drogue pendant la grossesse se fait au cas par cas selon la sévérité des symptômes. On instaure un traitement médicamenteux lorsque le nursing ne suffit plus à traiter un

syndrome de sevrage trop sévère. (Micard et Brion, 2003) (Franck et Vilardi, 1995) (American academy of pediatric, 1998) (Vucinovic et coll, 2008)

Une enquête de S. MICARD (Micard et Brion, 2003) nous expose les protocoles de prise en charge du syndrome de sevrage dans des centres hospitaliers français et européens. L'échelle de diagnostic la plus fréquemment citée est le score de Finnegan: elle est utilisée dans 65% des centres français et 38% des centres européens. Quelques centres utilisaient l'échelle de Lipsitz. (Micard et Brion, 2003)

La plupart des centres hospitaliers utilisent donc le score de Finnegan, pour évaluer la sévérité d'un syndrome de sevrage. Ce score est mesuré 2 heures après la naissance, puis toutes les 4 heures. (Nee, 2011) (Renaud, 2006) (Micard et Brion, 2003)

Un traitement pharmacologique est mis en place lorsque l'on a une des situations suivantes :

- 3 scores consécutifs sont supérieurs ou égaux à 8,
- la moyenne de 3 scores consécutifs est supérieure ou égale à 8,
- 2 scores consécutifs sont supérieurs ou égaux à 12,
- la moyenne de 2 scores consécutifs est supérieure ou égale à 12. (Finnegan et Kaltenbach, 1992) (Nee, 2011)

Quand l'enfant n'a pas de traitement médicamenteux le score de Finnegan est évalué toutes les 4 heures pendant les 5 premiers jours de vie.

Si par contre l'enfant bénéficie d'un traitement pharmacologique, la cotation se fera jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement. (Finnegan et Kaltenbach, 1992)

Lorsque le score est supérieur à 8, la cotation se fait toutes les 2 heures et ce, jusqu'à 24 heures après le dernier score supérieur ou égal à 8. Si les scores restent à nouveau inférieurs à 8 pendant 24 heures on peut alors à nouveau les coter toutes les 4 heures. (Finnegan et Kaltenbach, 1992)

A la Maternité de Nancy, c'est le score de Lipsitz qui est utilisé. Une étude nationale menée auprès de 259 femmes sous traitement de substitution de 1998 à 1999 a rapproché la fréquence d'un traitement médicamenteux en fonction du score de Lipsitz : quand le score est inférieur à 5, 80 % des enfants ne reçoivent aucun traitement, contre 45 % quand le score est de 5 à 10 et moins de 5 % quand il dépasse 10.

Ces pratiques sont sans doute liées au partage des expériences et des résultats qui en ont découlés. (Lejeune et coll, 2003)

L'adaptation du traitement sera proportionnelle au score de Finnegan ou de Lipsitz :

- lorsque le score augmente, le traitement l'est aussi jusqu'à l'extinction des symptômes de manque,
- lorsque le score reste stable, on ne change rien au traitement,
- lorsque le score diminue, le traitement sera administré à dose dégressive. (Vibert, 1999)

Certains signes de manque modérés peuvent à nouveau réapparaître, et être résolus après des traitements non médicamenteux comme le nursing que nous avons vu précédemment. (Bouchez et Carlus, 1997))

L'administration des médicaments se fera toujours au moment des biberons pour éviter de perturber les phases de sommeil de l'enfant

5.4.2.2-Les différents traitements médicamenteux

Traitement morphinique

-la morphine

On observe, comme pour l'appréciation de la sévérité du syndrome de sevrage, qu'il y a une absence de consensus concernant le traitement pharmacologique. Cependant une étude menée en 2003 (Micard et Brion, 2003) dans des centres hospitaliers français et européens montre, tout de même, une certaine homogénéité dans le choix du traitement : 78,5% des centres hospitaliers français et 62% des centres hospitaliers européens confrontés à ce

problème utilisaient une solution orale de morphine. (Micard et Brion, 2003) (Saillant et coll, 2005)

Concernant la posologie d'administration, il y a encore là des disparités parmi les centres hospitaliers utilisant de la morphine. On retient tout de même une posologie plus fréquemment citée et utilisée dans 18 centres français sur 26 utilisant la morphine : 0,5 à 1 mg par kg et par jour réparti en 4 à 8 prises (ce qui équivaut à 0,38 à 0,76 mg par kg et par jour de morphine base anhydre). (Micard et Brion, 2003)

Certains ont suggéré d'utiliser la morphine par voie IV, mais l'administration par voie parentérale pourrait entraîner des réactions allergiques de type anaphylactiques et est difficile à mettre en place chez le nourrisson. (American academy of pediatric, 1998)

La morphine présente de nombreux avantages : voie d'administration ne nécessitant pas de gestes invasifs, solution prête à l'emploi, adaptation aisée de la posologie et surtout absence de toute substance nocive pour le nouveau-né contrairement à l'éllixir parégorique comme nous le verrons plus loin. (Micard et Brion, 2003)

Actuellement, la solution orale de morphine n'est officiellement pas indiquée dans le traitement des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. De plus, l'autorisation de mise sur le marché français précise que cette solution est contre indiquée chez le nourrisson de moins de 6 mois. Par ailleurs la présentation galénique en ampoule de 10 mg/10 ml n'est pas adaptée à l'utilisation pour des posologies telles que nous avons vu précédemment. Il faut donc préparer à la pharmacie hospitalière des doses prêtes à l'emploi en diluant le contenu de ces ampoules ce qui nécessite des prélèvements de l'ordre de 0,2 ml. Il semble donc nécessaire qu'une demande d'AMM dans cette indication soit faite, ainsi qu'une présentation galénique adaptée à cet usage soit développée. (Micard et Brion, 2003)

-L'éllixir parégorique

Il s'agit du plus ancien traitement du syndrome de sevrage du nourrisson.

L'éllixir parégorique contient de la poudre d'opium, de l'acide benzoïque, de l'essence d'anis, du camphre et de l'alcool dans les proportions suivantes (Legrand, 1977) :

Poudre d'opium	5 g
Acide benzoïque	5 g
Essence d'anis	5 g
Camphre	2 g
Alcool à 60°	985 g

Actuellement, l'éllixir parégorique n'est plus utilisé du fait de la toxicité de ses composants notamment l'alcool qui est un dépresseur du système nerveux et le camphre qui peut entraîner des convulsions à doses excessives. (Saillant et coll, 2005) (Janson et coll, 1997) (Lejeune et coll, 2003)

-La teinture d'opium :

Il s'agit d'une solution alcoolique d'extrait d'opium, beaucoup plus dosé que l'éllixir parégorique, de ce fait elle est difficilement utilisable chez le nouveau né. (Franck et Vilardi, 1995)

-La méthadone :

Elle a été utilisée chez un petit groupe d'enfants aux Etats Unis (la formule américaine contient de l'éthanol). Les doses initiales étaient de 0,05 à 0,1 mg/kg toutes les 6 heures avec une augmentation de 0,05 mg/kg par prise jusqu'au contrôle des signes. Le sevrage se fait par diminution de 0,05 mg/kg par jour (American academy of pediatric, 1998) (Franck et Vilardi, 1995) (Bongain et coll, 1992)

Les demi-vies de la méthadone sont longues et très variables chez l'enfant, ce qui rend l'efficacité du traitement difficile à évaluer. (Janson et coll, 1997)

Traitements non morphiniques

-Le diazépam (valium®)

Le diazépam est une benzodiazépine qui agit en potentialisant l'action du GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Cette molécule a une action myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, et amnésiante.

L'American Academy of Pediatrics considère que le diazépam utilisé seul n'est pas efficace, en effet il est inefficace sur les troubles gastro intestinaux. (American academy of pediatric, 1998), En revanche il peut être utilisé au cours de la diminution des doses de morphiniques. Il peut traiter les trémulations et calmer les convulsions. Il présente un effet favorable sur l'irritabilité et l'insomnie. (Vibert, 1999) (Committee on drug, 1983)

Le diazépam qui a été longtemps utilisé, est actuellement de plus en plus controversé du fait de certains problèmes :

- la capacité du nouveau-né à métaboliser le valium est limitée et l'élimination du diazépam et de ses métabolites peut prendre plus d'un mois. Le diazépam a donc une action très longue chez le nouveau-né, (Saillant et coll, 2005) (Janson et coll, 1997)

- la sédation importante ainsi que des suctions faibles rendent le nouveau-né incapable de s'alimenter seul. Une alimentation artificielle par gavage ou perfusion est alors recommandée, (Saillant et coll, 2005)

- certains ont observé des convulsions d'apparition tardive chez les nouveaux nés traités par diazépam, (Saillant et coll, 2005)

- le traitement met l'enfant en état de sédation et l'effet dépresseur au niveau du système respiratoire demande une surveillance particulière qui ne doit pas être relâchée avant une quinzaine de jours. (American academy of pediatric, 1998) (Unal et coll, 1993) (Martin, 1985)

Une étude menée en 2010 a également montré une diminution significative du taux d'échecs thérapeutiques avec un traitement par des opiacés versus diazépam, remettant encore en cause son utilisation (Osborn et coll, 2010)

-Le phénobarbital (Gardéнал®)

Le phénobarbital n'est pas une thérapie de premier choix, et sera utilisé en tant qu'antiépileptique pour traiter les crises convulsives avérées. (Osborn et coll, 2010)

Ce barbiturique est un agoniste des récepteurs allostériques du complexe GABAergique et sensibilise le récepteur au GABA ; d'où ses propriétés anti convulsivantes et sédatives. (Bouchez et Carlus, 1997)) (American academy of pediatric, 1998)

Les auteurs recommandent le phénobarbital lorsque les phénomènes centraux ne sont pas contrôlés par un traitement morphinique seul.

-La clonidine

Il s'agit d'un anti hypertenseur d'action centrale (agoniste alpha 2 adrénergique) qui s'oppose à l'hyperfonctionnement adrénergique, considéré comme responsable des symptômes de manque. La clonidine (Catapressan®) est un produit très utilisé dans le cadre d'une cure de sevrage aux opiacées chez l'adulte.

Certaines études ont montré un intérêt dans l'utilisation de la clonidine lors de syndrome de sevrage du mais l'expérience est très limitée ce qui en restreint son utilisation. (Fitzsimmons et coll, 1986)

-La chlorpromazine

Il s'agit d'un neuroleptique de la famille des phénothiazines. Cette molécule semble surtout agir sur les troubles gastro-intestinaux (Bongain et coll, 2000)

L'utilisation de la chlorpromazine nécessite une surveillance particulière, notamment des fonctions neurologiques (somnolence) et des fonctions digestives (effets anti cholinergique entraînant une constipation ou même un iléus paralytique)

Les multiples effets indésirables engendrés par la chlorpromazine (effets extra pyramidaux) et son élimination lente, limitent son utilisation chez le nouveau né. (Vibert, 1999) (Martin, 1985) (Benos, 1999) (Unal et coll, 1993)

La BHD a récemment été étudiée pour le traitement du syndrome de sevrage. Elle pourrait apporter de nombreux avantages, mais cela ne reste pour le moment qu'expérimental. (Janson et coll, 1997) (Kraft et coll, 2008)

Comme nous l'avons vu la plupart des centres hospitaliers utilisent la morphine en solution pour le traitement du syndrome de sevrage du nouveau-né, pourtant il n'existe que très peu de vraies études contrôlées fiables sur le choix et l'indication du traitement médicamenteux. (Lejeune et coll, 2003)

Actuellement il y a un manque de preuves solides sur l'efficacité relative des différents schémas thérapeutiques pharmacologiques pour le traitement du syndrome de sevrage du nouveau né. (Janson et coll, 1997) (Lejeune et coll, 2003)

De plus il a été montré récemment que la morphine administrée à l'enfant en période périnatale pourrait avoir une action délétère sur le cerveau qui est alors en pleine croissance (diminution de la taille et du poids du cerveau, diminution des neurotransmetteurs). Pourtant il n'y a pas de réelles alternatives à la morphine pour le traitement du syndrome de sevrage, et c'est pourquoi ces agents pendant la période néonatale doivent être utilisés judicieusement, avec prudence, et évités autant que possible. Le nursing sera alors préféré dans les situations ne méritant pas un traitement pharmacologique. (Liu et coll, 2011)

Ce manque d'études pourrait s'expliquer par les difficultés à mettre en place des essais contrôlés :

- la variabilité du syndrome de sevrage lui-même rend difficile l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. (Janson et coll, 1997)

- les effets sous estimés ou inconnus des autres produits pris par la mère (drogues licites ou illicites, alcool etc...) (Janson et coll, 1997)

- le choix de l'inclusion des mères dans les essais, en effet, de nombreuses femmes cachent leur toxicomanie en totalité ou partiellement (on ne sait pas toujours exactement ce qu'a pris la mère et à quelle dose pendant la grossesse) (Vucinovic et coll, 2008)

Il y a clairement un besoin pour davantage de recherche dans ce domaine, afin de parvenir à identifier un opioïde spécifique et optimal pour le traitement du syndrome de sevrage nouveau-nés de mères dépendantes aux opiacés (Janson et coll, 1997)

6-L'allaitement

L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes toxicomanes sans traitement de substitution, en revanche chez les femmes ayant un traitement, dans la plupart des cas il n'est pas contre indiqué. Malheureusement, les professionnels de santé le déconseillent encore souvent, pensant qu'il n'existe pas suffisamment de documentation médicale sur le sujet. (Lemire, 2006) (Boulanger, 2011)

Rappelons tout de même que l'allaitement est contre indiqué lorsqu'il y a une toxicomanie à la cocaïne et que dans ces populations à forte incidence de VIH, hépatite B et C, l'allaitement est contre indiqué en cas de sérologie positive au VIH, mais ne l'est pas lorsque la mère est porteuse du virus de l'hépatite B ou C. Pour l'hépatite B, si la mère est en phase de réplication active, une première injection vaccinale doit être réalisée chez l'enfant dès les premières heures de vie (Boulanger, 2011)

6.1-Allaitement maternel et substitution

Concernant la méthadone, jusqu'en 2001, l'allaitement maternel était recommandé uniquement chez les femmes dont la dose journalière était inférieure ou égale à 20 mg. Depuis 2001, cette restriction a été levée, rendant la méthadone compatible avec l'allaitement maternel. (Boulanger, 2011)

De plus, plusieurs études récentes ont montré que non seulement la méthadone passe peu dans le lait maternel mais aussi que le taux lacté n'est pas dépendant de la dose maternelle ce qui permet de conclure que les femmes ayant un traitement de méthadone équilibré doivent être encouragées à allaiter s'il n'y a pas d'autres contre-indications à l'allaitement. (Bogen et coll, 2011) (Jansson et coll, 2007) (Mc Carthy et Posey, 2000)

Concernant la BHD, du fait de son utilisation récente durant la grossesse, on trouve peu d'articles concernant son excrétion lactée. Cependant, quelques études récentes montrent que le passage de la BHD dans le lait est très faible et le centre de référence des agents

tératogènes (CRAT) indique que l'allaitement maternel est possible avec la BHD. Il n'y a donc pas de raison de décourager les femmes sous BHD à allaiter. (Boulanger, 2011) (Grimm et coll, 2005) (Lindelmans et coll, 2009)

6.2-Avantages de l'allaitement maternel

Nous avons vu précédemment que l'excrétion lactée des produits de substitution est très faible, pourtant l'allaitement aurait un effet bénéfique sur le syndrome de sevrage du nouveau-né. En effet, même si les concentrations de produits de substitution dans le lait sont très faibles, elles pourraient être suffisantes pour prévenir ou atténuer le syndrome de sevrage et un arrêt brutal de l'allaitement pourrait avoir pour conséquence un effet rebond du syndrome de sevrage. (Boulanger, 2011)

De plus, le lait maternel a un effet calmant et antalgique pour le nouveau-né déjà en souffrance. (Lemire, 2006)

Pour la mère, l'allaitement induit une augmentation de l'ocytocine. Cette hormone spécifique de la lactation entraîne également un sentiment d'euphorie, un seuil de douleur plus élevé et des sentiments d'amour renforcés envers le bébé. (Lemire, 2006) (Boulanger, 2011)

L'allaitement a également un impact émotionnel. Il augmente l'estime de soi de la mère et son sentiment de confiance, renforçant le lien entre elle et son enfant. Le contact rapproché (« peau à peau ») améliore également les interactions entre la mère et son enfant. (Lemire, 2006)

**V-Devenir à moyen et à plus long terme
des enfants nés de mères toxicomanes.**

Dans la littérature de nombreux articles décrivent les problèmes médicaux immédiats survenant à la naissance des enfants dont la mère est dépendante aux opiacés. Par contre on ne décrit que très peu le suivi à plus long terme de ces enfants. Pourtant cette période est un moment particulièrement difficile pour le couple mère enfant (et dans certain cas le père) qui se retrouve seul une fois sorti de la maternité. En effet un parcours semé d'embûches s'ouvrent à eux avec dans certains cas des problèmes médicaux pour l'enfant, ainsi qu'un devenir social incertain. C'est pour cela que le suivi médico-social ne doit pas s'arrêter à la sortie de la maternité, pour améliorer le pronostic de qualité de vie de l'enfant et de ses parents.

Malheureusement les articles décrivant un suivi de ces enfants se heurtent à de grandes difficultés méthodologiques :

- dans la plupart des séries (avec déjà peu de cas) on retrouve un grand nombre de perdus de vue, qui en général représentent les cas de situations sociales les plus graves
- les poly intoxications sont très fréquentes (alcool, tabac...) rendant difficiles d'évaluer l'implication de l'intoxication aux opiacés dans le devenir médical du nouveau-né. (Lejeune et coll, 1995)
- le choix de l'inclusion des mères dans les études (on ne sait pas toujours exactement ce qu'a pris la mère et à quelle dose pendant la grossesse), et la difficulté à les comparer à un groupe témoin. (Vucinovic et coll, 2008)

1-Devenir à moyen terme

1.1-Risque de mort subite du nourrisson durant la première année de vie

Il s'agit d'un décès brutal et inattendu d'un bébé considéré jusque-là comme bien portant ou ayant présenté des symptômes dont ni la nature ni l'importance ne pouvaient laisser

présager une issue rapidement fatale. Ce décès peut survenir durant la première année de vie. <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/648>

La cause de la mort subite du nourrisson pourrait correspondre à une accumulation de facteurs à un moment donné, comme par exemple une élévation brutale de la température (d'origine virale, bactérienne, ou extérieure, (un enfant trop couvert par exemple), un reflux gastro-œsophagien, une apnée, un tabagisme passif ou encore une infection virale. <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/648>

Actuellement, on pense que le tabagisme passif entraîne une forte augmentation du risque de mort subite du nourrisson. Les anciens prématurés, les enfants ayant un faible poids de naissance ou ayant présenté des troubles neurologiques ou respiratoires seraient plus exposés que d'autres à la mort subite du nourrisson. <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/648>

Ce risque semble particulièrement augmenté en cas d'héroïnomanie de la mère, pouvant en fonction des études être multiplié par 2 à 20, avec une corrélation entre ce risque et la gravité de la toxicomanie de la mère (Bongain et coll, 2000) (Lejeune et coll, 1997)

1.2-Phase de post sevrage

Il existe une phase de post sevrage faisant suite au syndrome de sevrage. Durant cette période l'enfant présente des troubles du sommeil, une hyperexcitabilité, des cris incessants et des difficultés à l'alimentation. Ces symptômes qui peuvent se prolonger jusqu'à huit mois fragilisent encore la relation mère-enfant et peut dans certains cas coïncider avec une rechute de la toxicomanie chez la mère. D'où l'importance que la mère soit suivie par un médecin addictologue pour adapter au mieux son traitement de substitution (Lejeune et coll, 1997)

2-Devenir à plus long terme

La comparaison de deux études (une menée à Paris avant la mise en place des traitements de substitution et l'autre, plus récente, menée à Montpellier) permettra de mettre en évidence les différences de résultats obtenus avant et après la mise en place de traitement de substitution (1995 pour la méthadone et 1996 pour le Subutex®) et de suivi multidisciplinaire spécifique.

2.1-Etude de C. LEJEUNE menée à Paris avant la mise en place des traitements de substitution

Dans cette enquête menée à l'hôpital Louis Mourier à Paris, 47 enfants nés de mères toxicomanes (héroïnomanes non substituées car cette étude a été réalisée avant la mise en place des traitements de substitution) ont été suivies de janvier 1988 à décembre 1993. Cette étude a permis d'obtenir des nouvelles précises en 1994, avec un recul de 9 mois à 7 ans (9 mois pour les enfants nés fin 1993 et 7 ans pour les enfants nés en 1988). (Lejeune et coll, 1995)

2.1.1-Devenir médical

-Croissance staturo pondérale :

Des mesures précises de la taille, du poids, et du périmètre crânien (PC) ont pu être connues pour 40 enfants. Toutes ces mesures ont été réalisées à un âge inférieur ou égal à 3 ans. On considère qu'il existe un retard staturo-pondéral lorsque la taille, le poids ou le PC sont inférieurs à -2 déviation standard (DS) par rapport à la moyenne pour l'âge et le sexe de l'enfant.

Dans cette étude publiée en 1995, 12 enfants présentaient un retard staturo pondéral à l'âge de 3 ans. Ces 12 enfants étaient tous d'anciens prématurés, et/ou avaient tous eu un

retard de croissance intra utérin. On retrouve donc encore quelques années après ce retard staturo-pondéral présent à la naissance. (Lejeune et coll, 1995)

-Développement psychomoteur et troubles du comportement:

Deux enfants ont eu un retard psychomoteur majeur avec infirmité motrice cérébrale en rapport avec les leucomalacies périventriculaires (lésions nécrosantes de la substance blanche dues à la prématurité) (Lejeune et coll, 1995)

Dix de ces enfants ont présentés des signes de post sevrage pouvant perdurer jusqu'à 8 mois. (Lejeune et coll, 1995)

Parmi les cinq enfants scolarisés, 2 présentent des difficultés légères, et 3 ont des troubles de la concentration et de la parole modérés. (Lejeune et coll, 1995)

2.1.2-Devenir social

Le tableau 17 nous expose le statut social à la sortie de la maternité des enfants suivis dans l'étude publiée en 1995

Tableau 16: Statut social à la sortie de néonatalogie ou de maternité (d'après Lejeune et coll, 1995)

Avec le père et la mère	= 9	= 19 %
Avec la mère seule.....	= 6	= 13 %
Avec la mère dans sa famille	= 12	= 25 %
En structure mère + enfant	= 4	= 8,5 %
soit 31 = 66 % avec leur mère dont 10 avec signalement judiciaire et AEMO*		
Placement ASE = 15 = 32 % dont 1 accouchement sous X et 14 OPP**		
Décédé = 1 = 2 % (H31 = encéphalopathie post-anoxique)		
* AEMO = aide éducative en milieu ouvert. ** OPP = ordonnance de placement provisoire.		

Le statut social de ces enfants a été réévalué avec un recul de 9 mois à 7 ans.

A la sortie de l'hôpital 31 enfants étaient avec leur mère (dont 4 en placement mère enfant).

Parmi les 27 enfants sortis avec leur mère :

-1 enfant est décédé de noyade

-14 sont toujours avec leur mère

-4 sont dans leur famille sans leur mère (1 est décédée, 1 est en prison, et 2 ont disparu)

-8 ont été secondairement placés par ordonnance de placement provisoire.

Parmi les 4 enfants en placement mère-enfant :

Plus aucun d'entre eux n'est avec sa mère, 1 est en pouponnière et 3 sont en famille d'accueil ASE.

Parmi les 15 enfants placés :

-7 sont toujours placés : 3 en pouponnière et 4 en famille d'accueil ASE

-4 sont dans leur famille sans leur mère.

-3 ont été adoptés (1 accouchement sous X et 2 mères disparues)

-1 est revenu avec sa mère dans sa famille.

Parmi les 47 enfants, 11 ont perdu leur mère ou leur père. Le tableau 18 reprend les causes des décès des parents (Lejeune et coll, 1995):

Tableau 17: Cause de décès des parents (d'après Lejeune et coll, 1995)

Causes	6 mères (7 enfants)	6 pères (6 enfants)	Total sur 12
Overdose	5 = 83 %	4 = 66 %	9 = 75 %
SIDA	1 = 17 %	0	1 = 8,3 %
Suicide	0	1 = 17 %	1 = 8,3 %
Assassinat	0	1 = 17 %	1 = 8,3 %

Ces 47 enfants ont connu en moyenne 1,9 modes de gardes différents en tenant compte des étapes intermédiaires, incluant des parcours chaotiques, des rapt, des climats de violence familiale. A la sortie de l'hôpital, 31 enfants étaient avec leurs mères; aux dernières nouvelles ils n'étaient plus que 15 soit 32%. (Lejeune et coll, 1995)

Le tableau 18 reprend le statut social de ces enfants aux dernières nouvelles (Lejeune et coll, 1995)

Tableau 18: Statut social aux dernières nouvelles (d'après Lejeune et coll, 1995)

Statut social Etat de santé	N	%	Commentaires
Décédés	2	4,5	1 mort néonatale 1 mort accidentelle à 8 mois
Placement ASE (pouponnières ou famille d'accueil)	19	40	dont 5 adoptables
Famille élargie sans la mère	8	17	49 % dans leur famille
Avec leur mère ± père ± famille élargie	15	32	
Adoptés	3	6	+ 5 probables → ? 17 %
VIH+	3	6	
Séquelles graves de prématurité	3	6	2 infirmes moteurs cérébraux avec retard psychomoteur sévère 1 dysplasie broncho-pulmonaire grave
Mère décédée	7	15	83 % = overdose

Les marqueurs principaux du risque d'abandon par la mère sont l'absence de suivi de la grossesse, l'abandon des enfants précédents, l'absence de domicile fixe, et surtout l'absence de visite pendant le séjour en néonatalogie. (Lejeune et coll, 1997)

2.2-Etude menée par l'équipe de Montpellier après la mise en place des traitements de substitution (84=84 Roy et coll, 2011)

Cette expérience menée au CHU de Montpellier a comparé l'état des enfants et de leur mère à la sortie de la maternité puis 5 ans après. (Roy et coll, 2011)

L'étude a concerné 60 bébés nés entre mars 1997 et avril 2000 dont la mère présentait une dépendance aux opiacés (Héroïne 17%, substitution: méthadone 14,9% et BHD 54,4%, sulfate de morphine 8,8%)

A la sortie de la maternité, toutes les femmes avaient été prévenues et avaient accepté une reprise de contact lorsque leur enfant aurait 5 ans.

Trente-sept des 60 enfants ont pu être rencontrés au bout de 5 ans. Des données sur l'état somatique et psychologique de ces enfants ont alors pu être comparées aux données d'un groupe témoin constitué de 348 enfants du même âge. (Roy et coll, 2011)

A la naissance, les enfants avaient un poids et une taille inférieurs à la population témoin. Cinq ans plus tard, ces enfants ont récupéré une taille normale et présentent même un surpoids qui serait dû essentiellement à du grignotage (deux fois plus fréquent) (Roy et coll, 2011)

Les enfants ne différaient pas du groupe témoin concernant les troubles du langage et de la motricité. Ces enfants fréquentaient régulièrement l'école et n'avaient pas plus de troubles de la concentration que le groupe témoin et un enfant sur deux participait à des activités extra scolaires. (Roy et coll, 2011)

En revanche, un tiers de ces enfants présentaient des signes d'anxiété. Cette anxiété se traduisant par des pleurs ou des rires faciles, un suçage de pouce, ou un comportement de retrait. Il s'agit du seul élément spécifique de ce groupe, en effet l'agitation et le manque de confiance en soit était similaire au groupe témoin. (Roy et coll, 2011)

Le tableau 19 nous expose l'aspect somatique, le taux de scolarisation et le comportement de ces enfants en comparaison avec un groupe témoin (Roy et coll, 2011)

Tableau 19: Aspect somatique, scolarité et comportement des enfants (d'après Roy et coll, 2011)

Groupes Effectifs	Témoin n = 348	Étudié n = 37
Âge gestationnel (SA)	39,3	38
Poids de naissance (en grammes)	3314 (516)	2840 (558)
Taille de naissance (en cm)	49,6 (2,2)	47,40 (3,32)
Poids à 5 ans (en kg)	19,6 (3,3)	21,55 (5,35)
Taille à 5 ans	110,5 (6,2)	109,6 (6,6)
Excès de poids	11 %	30 % (11)
Obésité	5 %	19 % (7)
Comportement alimentaire excessif	20 %	40. % (15)
Retard de langage	20 %	15 % (5)
Equilibre monopodale	91 %	90 % (33)
Absentéisme scolaire	27 %	20 % (6)
Scolarisation à l'âge de 2 ans	23 %	42 % (13)
Difficultés de concentration	35 %	24 % (9)
Angoisse de séparation	8 %	3,3 % (1)
Enfant anxieux	11 %	37 % (13)
Enfant hyperkinétique	16 %	27 % (10)
Manque de confiance en soi	32 %	24 % (9)

SA : semaine d'aménorrhée.

L'environnement familial des enfants était en majorité resté stable, et 27 d'entre eux vivaient toujours avec un parent seul ou le couple. Deux mères étaient décédées (overdose et complication infectieuse due à la toxicomanie) (Roy et coll, 2011)

3-Discussion

Auparavant (avant la mise en place des traitements de substitution), hormis les séquelles graves neurologiques et respiratoires souvent du à une grande prématurité, l'enjeu du développement de ces enfants dépendait surtout de leur environnement social. Ces enfants présentaient souvent des troubles du comportement et de la sociabilisation dont la cause était essentiellement le contexte familial et social défavorisé. Il avait été montré que des enfants élevés dans un milieu sain en dépit d'une exposition intra utérine aux opiacés pendant la grossesse, connaissaient le plus souvent un développement normal. Ce qui faisait dire qu'une consommation maternelle n'était pas indicateur de lésions cérébrales nécessairement irréversibles, mais signalait plutôt un environnement socio familial en besoin d'aide. La consommation maternelle d'opiacés en cours de grossesse était alors un

signal d'appel indiquant une condition psychologique et socio familiale délétère au bon développement de l'enfant. (Janson et coll, 1997)

En effet beaucoup de ces enfants étaient séparés de leurs mères avec des successions de modes de gardes différents. De nombreuses études mettaient également en évidence des risques de maltraitance, d'abus sexuels, de négligence et d'abandon. Ces situations étant plus marquées en cas d'intoxications alcooliques associées. Le profil psychologique des parents était un facteur négatif avec des successions d'épisodes de dépression, d'anxiété, de manque de confiance en soi. (Renaud, 2006) (Lejeune et coll, 1997) (Rosenblum, 2000)

Souvent les enfants étaient décrits par leurs parents comme étant quasi adultes, présentant alors des conduites autonomes précoces. En effet ces enfants, conscients des difficultés parentales souhaitaient en préserver les images. Ainsi, ils étaient amenés à les surveiller tels des malades, vérifiant leurs allées et venues. (Rosenblum, 2000)

Ce climat de violence intrafamilial engendraient même des conséquences sur l'enfant à très long terme notamment un risque de suicide plus élevé, des difficultés d'intégration sociale, ainsi qu'un risque plus élevé de tomber eux mêmes dans la toxicomanie. (Lejeune et coll, 1995)

Les intoxications associées telles que l'alcool ou la cocaïne seraient également responsables de malformation du nouveau-né engendrant des séquelles neurologiques graves à plus long terme. En effet la prise d'alcool pendant la deuxième partie de la grossesse se traduira par des déficits de l'apprentissage et des troubles comportementaux. (Renaud, 2006) (lejeune et coll, 1997) (Texeira, 2006)

La comparaison de l'étude menée à Paris, à l'étude plus récente réalisée à Montpellier, nous montre qu'aujourd'hui les conséquences médicales et sociales sont moindres comparées à une dizaine d'années auparavant. On réalise alors les effets d'une prise en charge adaptée et bien menée de la grossesse.

Ce suivi passe par la mise en place d'une équipe multidisciplinaire regroupant un panel de professionnels de santé dont la tâche principale est d'harmoniser et de consolider la relation

entre la mère et son enfant. Ce protocole mis en place passe par un suivi psychologique et médical, avec notamment la mise en place d'un traitement de substitution.

La substitution a permis une diminution de la prématurité et de ces conséquences médicales et a également permis d'apaiser le climat familial en sortant ces femmes de l'illégalité. Cet apaisement engendre une amélioration du contexte socio familial et permet un meilleur développement psychologique et social à long terme de ces enfants.

VI-Une prise en charge multidisciplinaire

La grossesse chez une femme toxicomane était il y a encore une quinzaine d'années, une situation redoutée des services d'obstétrique et de néonatalogie. Le personnel ne recevait pas de formation adéquate ce qui se traduisait par des représentations négatives ou une attitude de rejet. La maternité était alors considérée comme un lieu où les femmes étaient brutalement sevrées, mal accueillies et où la séparation d'avec leurs enfants était envisagée *a priori*. (Chanal et coll, 2003) (Lejeune et coll, 2004)

Le personnel soignant adoptait souvent une attitude répressive inadaptée induite par le caractère illicite de la toxicomanie, le comportement asocial de ces femmes et de leur entourage, ainsi que par la crainte d'une maltraitance de l'enfant. Ces préjugés réciproques étaient un des facteurs expliquant le mauvais suivi des grossesses, les sorties de maternité précoces et la réticence de ces femmes à avouer leur toxicomanie. (Nee, 2011)

Ces dernières années, l'accueil de ces femmes a été profondément humanisé dans de nombreuses équipes françaises par la mise en place d'un réseau ville hôpital multidisciplinaire, et l'instauration des traitements de substitution. La substitution a notamment permis d'instaurer un terrain favorable à un meilleur suivi de ces grossesses en sortant ces femmes de l'illégalité. (Lejeune, 2002)

Cette prise en charge adaptée a pour objectif d'améliorer le suivi de grossesse et de limiter l'incidence des complications périnatales (prématurité, petit poids de naissance, transmission VIH...) ainsi que d'établir un lien mère-(père)-enfant solide pour éviter d'une part la séparation et d'autre part les conséquences néfastes sur le développement de l'enfant de situations familiales chaotiques.

Un changement des représentations de chacun permet un accompagnement de qualité : il a fallu combattre les idées reçues et les préjugés à l'origine de la peur des soignants à l'égard de ces femmes. Lorsque les peurs sont réciproques le rejet l'est aussi. (Mazurier et coll, 2000)

La grossesse d'une femme toxicomane doit être prise en charge en tant que grossesse à risque de complications périnatales sans aucune référence au caractère illicite de l'usage de drogues. Une relation de confiance, sans préjugés, doit être instaurée entre la femme et l'équipe soignante. En effet, pour la mère toxicomane, la maternité est porteuse d'espoir, mais engendre également un sentiment de culpabilité qu'il est inutile d'aggraver. Il est intolérable pour elles que leurs enfants subissent les conséquences de « leurs erreurs » dont

elles souffrent déjà tant elles mêmes. (Romestaing, 2011) (Mangeot, 2011) (Lejeune et coll, 2004)

Ces femmes ont d'autant plus besoin d'être soutenues, qu'elles sont souvent dans une grande solitude, stressées, et angoissées. En effet, elles ont souvent manqué de références parentales solides et se sentent submergées par les difficultés qu'elles vont rencontrer pour élever leurs enfants dans de bonnes conditions. (Romestaing, 2011)

Une équipe pluridisciplinaire est mise en place pour prendre en charge le suivi de la grossesse, permettant ainsi d'instaurer une relation de confiance entre le personnel soignant, la mère ainsi que le père. Le but étant d'établir une relation entre la mère et l'enfant, solide pour éviter une séparation (placement, abandon...) et ainsi limiter les conséquences sur le développement cognitif et affectif de l'enfant, d'une vie familiale chaotique. (Lejeune et coll, 2004)

Le second objectif est d'assurer un suivi attentif et précoce de ces grossesses et d'instaurer au plus vite un traitement de substitution (si la femme n'est pas déjà substituée) permettant ainsi la prévention de la plupart des complications périnatales et tout particulièrement la grande prématurité. En effet ces pathologies périnatales sont essentiellement favorisées par les mauvaises conditions de vie de la femme enceinte et le suivi médiocre ou nul de la grossesse. De plus ces grossesses sont souvent diagnostiquées tardivement, voire non reconnues ou déniées jusqu'à l'accouchement. (Lejeune et coll, 2004) (Lejeune et coll, 1997) De plus un meilleur suivi de grossesse a permis aux femmes enceintes séropositives de bénéficier d'une prise en charge préventive qui a considérablement diminué le taux de transmission verticale. (Lejeune et coll, 2004)

Exemple d'une prise en charge multidisciplinaire à la Maternité Régionale Universitaire Adolphe Pinard de Nancy.

(Cette partie s'appuie sur les propos recueillis auprès de madame Romestaing, sage femme référente en addiction, et également sur son mémoire du diplôme universitaire de périnatalité et addictions) (Romestaing, 2009)

La Maternité Régionale Universitaire de Nancy est la seule maternité de niveau 3 de Lorraine (Les maternités de niveau 3 sont des maternités où il existe un service de réanimation néonatale permettant de prendre en charge les enfants très prématurés de moins de 32 semaines ou les enfants nécessitant une réanimation néonatale. Ces maternités sont spécialisées dans le suivi des grossesses pathologiques (hypertension sévère) diabète Elles sont généralement situées dans les grands centres hospitaliers). Plus de 3000 accouchements s'y déroulent chaque année.

Depuis 2001, la sage femme référente en addiction travaille sur la mise en place d'un réseau multidisciplinaire pour entourer et accompagner les futures mères toxicomanes

La première consultation s'effectue avec la sage femme référente en addiction et est programmée rapidement après l'appel de la patiente ou l'avis d'un autre professionnel de santé. Dès la première consultation un climat de confiance doit être instauré.

La sage femme référente assure le suivi obstétrical en collaboration avec le gynécologue obstétricien. Cette consultation permet tout d'abord de rassurer la patiente et d'effectuer un premier bilan médical, psychosocial et environnemental. Une relation privilégiée lie la femme enceinte toxicomane et la sage femme référente qui suit celle-ci jusqu'à la visite post natale à la sortie de la maternité.

C'est elle qui coordonne les autres professionnels s'articulant autour de la future mère pour obtenir un suivi plus soutenu et plus personnalisé. Elle a un véritable rôle de liaison entre la femme et les autres structures de soin et de soutien. Un réseau intra et extra maternité est alors mis en place pour obtenir un suivi plus soutenu et plus personnalisé de la grossesse.

1-Le réseau intra maternité

-Le gynécologue obstétricien

Il collabore avec la sage femme référente dans le suivi obstétrical de la grossesse, il participe à la prévention des pathologies et à l'éventuel traitement de celles-ci. Il a un rôle essentiel dans le bon déroulement de la grossesse.

Les consultations avec la sage femme ou le gynécologue obstétricien sont plus rapprochées et plus longues (chaque consultation dure environ une heure) toujours dans le but de créer un climat de confiance, mais aussi pour pallier le retard de suivi que ces futures mères ont souvent. Ces consultations permettent de les rassurer, mais aussi les valoriser : la future maman est connue et reconnue. Sa venue et celle de son enfant sont attendues.

Ces consultations sont aussi l'occasion de les informer sur l'impact des drogues sur le bébé, et de les sensibiliser sur la prévention des risques infectieux.

-Le médecin tabacologue

Une grande partie des femmes toxicomanes sont fumeuses, une consultation de tabacologie est alors nécessaire chez ces patientes et donne des résultats encourageants.

-Le pédiatre

Une consultation anténatale avec un pédiatre néonatalogiste peut être proposée à la future maman pour lui expliquer les conséquences sur son enfant (notamment le syndrome de sevrage et sa prise en charge), l'allaitement maternel, son séjour à la maternité. Cela permet d'inclure la mère dans la prise en charge de son enfant, de la faire participer aux soins du nouveau-né et ainsi d'améliorer, encore, l'attachement entre elle et son enfant qui est l'objectif principal de cette consultation. (Lejeune et coll, 2004)

-L'assistante sociale

Un rendez-vous avec une assistante sociale est prévu le plus précocement possible dans le but d'améliorer au mieux les conditions de vie de la future maman et de prévoir matériellement la venue de l'enfant. Elle vérifie les droits sociaux de la femme enceinte et les remet à jour, prend connaissance des revenus et de l'hébergement de la patiente.

L'assistance sociale fait également les démarches pour obtenir les aides financières et sociales pour assurer les besoins minimum pour la mère et son enfant qui vivent parfois dans une grande précarité. Cette aide a un double objectif : tout d'abord celui d'améliorer les conditions de vie de la future maman, mais également de la sortir d'un milieu où la toxicomanie est omniprésente et où les tentations sont grandes.

-Le pédopsychiatre

Il met en place un soutien psychologique pour ces futures mamans déjà angoissées. Ce soutien est indispensable avant mais également après l'accouchement.

2-Le réseau extra maternité

Il ne faut pas perdre de l'esprit que la grossesse n'est qu'un bref moment dans l'histoire difficile et très longue d'une femme toxicomane. La prise en charge doit donc se prolonger sur des années (au mieux avant et le plus souvent possible après la naissance).

L'axe principal est donc de garder les intervenants médico-sociaux (médecin traitant, assistance sociale, pharmacien de ville) déjà en place avant la naissance et d'organiser une collaboration d'un réseau de professionnel ville-hôpital s'articulant autour de la femme enceinte durant sa grossesse

-Les centres spécialisés pour toxicomanes (CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie)

Il s'agit de centre d'accueil et de traitement pour les toxicomanes. Ces centres suivent les toxicomanes, notamment ceux qui sont sous traitement méthadone (seuls ces centres sont habilités à instaurer un traitement de substitution méthadone).

Toutes les femmes enceintes toxicomanes ne sont pas suivies dans ces centres.

-La protection maternelle infantile (PMI)

Les sages femmes et les puéricultrices de PMI travaillent en étroite collaboration avec les sages femmes de la maternité. Les sages femmes de la PMI vont à domicile et observent le cadre de vie. Elle présente en fin de grossesse la puéricultrice de PMI qui prendra le relai après l'accouchement pour surveiller le bébé à domicile.

-Les sages femmes libérales

Elles surveillent la fin de grossesse avec monitoring pour s'assurer du bien être fœtale pour éviter aux patientes de venir trois fois par semaine à la maternité.

-Le médecin traitant

Le médecin traitant joue un rôle très important car il connaît très bien la femme enceinte et la suit en général depuis longtemps. Dans certain cas c'est lui, le prescripteur de la substitution.

-Le pharmacien de ville

Il travaille avec le prescripteur de la substitution. Il a un rôle d'information et doit vérifier la bonne observance du traitement de substitution

D'autres intervenants rentrent en jeu comme par exemple le gastro-entérologue lorsque les sérologies VHC ou VHB sont positives. Les travailleurs sociaux ont également un rôle pour faire valoir les droits de ces femmes.

Une consultation pré anesthésique anténatale pour prévoir l'analgésie *per-partum* est aussi recommandée car ce sont souvent des femmes très algiques.

Un réseau solide intra et extra maternité, travaillant en étroite collaboration s'articule autour de la femme enceinte toxicomane pour veiller au bon déroulement de la grossesse, mais également pour préparer « l'après accouchement ».

**VII-Intérêt de la mise en place d'un
traitement de substitution pendant la
grossesse**

1-Généralité sur les traitements de substitution

En France l'arrivée des traitements de substitution dans le milieu des années 90 avait provoqué chez les spécialistes un tollé d'injonctions du type : « Vous allez donner de la drogue aux drogués ! », mais cette décision politique a vaincu cette révolte grâce à son objectif central qui était de lutter contre la pandémie VIH. (Sanchez, 2006) (Chast, 2009)

Deux molécules ont l'AMM dans le traitement de substitution aux opiacés en France, il s'agit de la méthadone instaurée en 1995 et de la BHD haut dosage (Subutex®) instaurée en 1996. La mise en place de ces traitements a pour objectif la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et le moindre recours à la voie injectable (responsable de la transmission du VIH). Ni le texte de loi sur la mise en place d'un traitement de substitution, ni les AMM de la BHD et de la méthadone n'impliquent l'objectif ambitieux de l'abstinence. (Chast, 2009)

En janvier 2009, un rapport a été rédigé établissant le bilan de cette nouvelle politique de santé publique. La conclusion a fait état d'une grande satisfaction puisque les objectifs définis par les pouvoirs publics une douzaine d'années auparavant ont été atteints. (Chast, 2009)

Plusieurs éléments positifs ont été observés :

-La mortalité par surdose à l'héroïne a été divisée par dix depuis 1995, et on peut considérer que les traitements de substitution ont sauvé 3500 vies de 1995 à 2009. (Chast, 2009) (Chappard, 2009) (Figure 3)

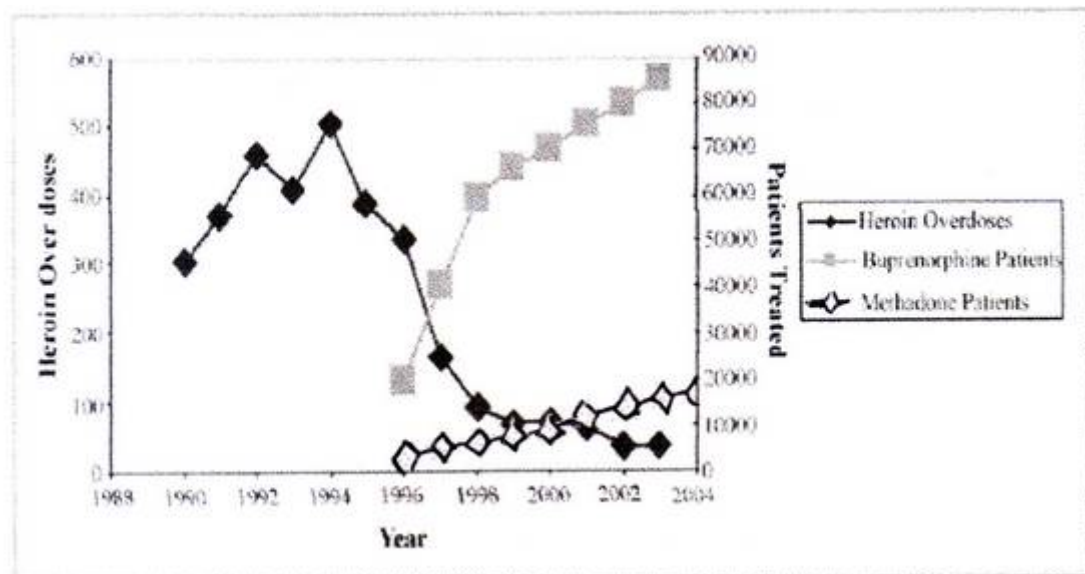


Figure 3: Impact de la BHD et de la méthadone sur le nombre d'overdose à l'héroïne (Michel, 2009)

-Une réduction importante des cas d'infection par le VIH chez les toxicomanes : les traitements de substitution s'utilisant par voie orale, ils ont permis une réduction importante des pratiques à risque liées à l'injection. (Chast, 2009) (Michel, 2009) (Chappard, 2009)

D'autres facteurs concourent à cette diminution, notamment la mise en place de mode d'injection sécurisée (Steribox®) (Chast, 2009)

La prévalence du virus de l'hépatite C reste quant à elle élevée. En effet, les contaminations par le VHC se font très tôt dans le parcours d'un toxicomane, souvent lors des premières injections, et bien avant la mise en place d'un traitement de substitution. (Michel, 2009)

-Une amélioration de la situation sociale et de la qualité de vie des toxicomanes. L'insertion dans un processus thérapeutique facilite le suivi médical et l'insertion sociale. (Laqueille et coll, 2010)

Il faut rappeler qu'au début des années 90, un toxicomane n'avait pas accès aux soins, puisque les soignants et en particulier l'hôpital leur demandaient de faire un sevrage avant d'être pris en charge pour n'importe quelle maladie. (Chappard, 2009)

Un toxicomane traité peut retrouver la garde de ses enfants et recréer une cellule familiale, la substitution permet également le retour à la vie professionnelle. (Chast, 2009) (Laqueille et coll, 2010)

Seule la question de la prise en charge psychiatrique est reconnue comme très déficitaire et constitue un handicap dans la réinsertion familiale et sociale des toxicomanes. Ce point négatif peut être imputable à une mauvaise coordination des acteurs professionnels entourant le toxicomane (santé, justice, social...), surtout dans les grandes villes. (Chast, 2009)

La substitution est donc un succès de santé publique, mais également un succès économique puisqu'elle fait économiser à la société française plus de 500 millions d'euros par an (moins de maladies, moins d'overdoses, moins d'infractions, plus de remises au travail...) (Chappard, 2009)

Les objectifs de la mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés sont donc atteints, malheureusement, le but idéal qui est l'arrêt complet de consommation de toute substance toxicomanogène ou du médicament de substitution lui-même, ne peut être atteint qu'à long terme, et seule une minorité de patients très motivés y parviennent. (Chast, 2009)

2-Place du pharmacien d'officine dans la mise en place d'un traitement de substitution.

Le pharmacien de ville joue un rôle fondamental dans le suivi d'un traitement de substitution. Il a un rôle d'information, et il veille à la bonne observance de ce traitement. Il vérifie qu'il n'y a pas de chevauchement, que les ordonnances sont conformes. Il travaille en étroite collaboration avec les prescripteurs. Dans certains cas la délivrance peut être fractionnée (par exemple une délivrance quotidienne) dans le but toujours d'améliorer l'observance et d'éviter les abus.

Malheureusement, les pharmaciens ainsi que les médecins sont très peu formés sur le sujet des traitements de substitution. Cet enseignement est « noyé » parmi d'autres enseignements tels que l'alcoolisme ou le tabagisme. Pourtant ces professionnels de santé

sont souvent les seules personnes à qui les toxicomanes peuvent parler de leurs traitements. On a alors à faire à un dialogue de sourd entre le professionnel de santé mal informé et le patient. (Chappard, 2009)

Ce phénomène se vérifie par l'hétérogénéité des pratiques. Certains médecins auront tendance à vouloir diminuer les dosages très rapidement, ce qui conduit le patient à la rechute ou à compléter son traitement au marché noir. D'autres ne veulent pas diminuer les dosages même si le patient le souhaite, conduisant celui-ci à tenter tout seul de décrocher, sans pouvoir s'appuyer sur les compétences du corps médical. (Chappard, 2009)

De plus le comportement souvent violent ou menaçant de ces patients rend la relation pharmacien-usager parfois difficile. Le pharmacien voyant le toxicomane comme un patient « encombrant » et le patient voyant le pharmacien comme « un dealer en blouse blanche ». La délivrance devient alors rapide dans le but d'écourter au plus ce moment. (Chast, 2009)

Quelques idées ont été émises pour essayer d'améliorer cette délivrance comme par exemple la limitation du nombre de patients sous traitements substitutifs par pharmacie (20 patients sous BHD et 10 sous méthadone par exemple). Ou encore d'une tarification à l'acte en incluant la délivrance d'un traitement de substitution dans un projet d'éducation thérapeutique. (Chast, 2009)

Il conviendrait également que le malade sous traitement de substitution soit suivi dans le cadre du dossier pharmaceutique, pour éviter des dérives (plusieurs délivrances de traitements substitutifs dans plusieurs pharmacies et prescrits par plusieurs médecins). (Chast, 2009)

3-Avantage de la mise en place d'un traitement de substitution pendant la grossesse

La grossesse et surtout le post-partum ne représente pas un moment idéal pour réaliser un sevrage durable. En effet un sevrage brutal avec ses risques de rechutes représente un

danger pour la mère comme pour l'enfant : les épisodes de sevrage pendant la grossesse (sevrage voulu par la mère ou par manque d'approvisionnement) induisent une souffrance foetale voire une mort *in utero*. Les épisodes de sevrage entraînent une irritabilité de l'utérus et des menaces d'accouchement précoces. De plus, les femmes plus ou moins sevrées pendant la grossesse rechutent fréquemment dans les premières semaines après l'accouchement. Ces rechutes (pouvant aller jusqu'à l'overdose fatale) perturbent énormément les liens entre la mère et l'enfant. (Lejeune et coll, 2004) (Lejeune et coll, 1997)

Il semble donc logique d'instaurer avec l'accord de la patiente un traitement de substitution (si la femme est déjà sous traitement de substitution le traitement reste en place) dans le but de l'équilibrer au mieux durant la grossesse. Cette substitution est bénéfique chez la femme enceinte à plusieurs égards : son accès aux soins est possible, elle sort de la clandestinité, et elle retrouve une place dans la société. La mise en place de ce traitement permet aussi d'obtenir un meilleur suivi de ces grossesses, diminuant les problèmes néonataux, notamment la prématurité. Le fait que ces femmes soient mieux équilibrées pendant et après la grossesse, installe un terrain favorable à l'établissement d'une relation mère-enfant solide et instaure un climat familial apaisé ce qui permet une diminution des placements de l'enfant. (Mazurier et coll, 2000)

Le tableau 20 compare ces différents points entre des nouveau-nés dont la mère est sous traitement de substitution ou non

Tableau 20: Comparaison de deux cohortes de nouveau nés de mères toxicomanes substituées ou non (d'après Lejeune et coll, 2003)

	Cohorte n°1 (rétrospective: mères n'étant pas sous traitement de substitution)	Cohorte n°2 (mères sous traitement de substitution)
Nombre	59 nouveau-nés de 51 mères	20 nouveau-nés de 19 mères
Père présent	23%	75%
Grossesse suivie	46%	95%
Âge gestationnel inférieur à 37 semaines	34% (29 à 36 semaines)	10% (35 et 36 semaines)
RCIU (poids de naissance inférieur au 10 ^e percentile	46%	40%
Sortis avec leur mère	63%	100%
Avec leur mère aux dernières nouvelles	30%	95%

Malheureusement deux ombres au tableau persistent :

-La persistance d'un taux élevé de retard de croissance intra utérin

-La persistance d'un syndrome de sevrage parfois sévère chez le nouveau-né. (Lejeune, 2002)

4-Choix entre la méthadone et la BHD dans le traitement de substitution de la femme enceinte

Actuellement, il n'y a pas de consensus concernant le choix entre la méthadone et la BHD pour le traitement de substitution à proposer en cours de grossesse. La contre indication théorique de la BHD en cours de grossesse (celle-ci n'a pas l'AMM pour la substitution en cours de grossesse) expliquerait qu'il y ait, chez les femmes enceintes toxicomanes substituées par la BHD, significativement plus de substitution débutée avant la grossesse. Lorsque la substitution est débutée en cours de grossesse le choix se fait plutôt en faveur de la méthadone. (Lejeune et coll, 2001)

Il existe de nombreuses données concernant la méthadone, mais peu concernant la BHD. Une étude menée en 2001 (Lejeune et coll, 2001) a comparé des données périnatales concernant 93 femmes enceintes sous méthadone et 153 sous BHD. Concernant les nouveau-nés, ni les mensurations néonatales, ni le retard de croissance intra utérin, ni le score d'Apgar, ni la fréquence du syndrome de sevrage, n'étaient différents dans les deux groupes. Cependant, un taux de prématurité un peu plus élevé a été noté dans le groupe méthadone, et un syndrome de sevrage un peu plus sévère et tardif toujours dans le groupe méthadone. Cependant les informations de cette étude ont été recueillies sur le mode déclaratif, ce qui laisse présager un écart entre déclaration et pratiques réelles (différence sur les produits pris ainsi que sur les doses) (Lejeune et coll, 2001)

Le point négatif concernant la BHD est le pourcentage élevé de femmes qui s'injectent ce produit (16%). Ce fait est préoccupant lorsqu'on connaît les risques liés à cette pratique.

Une seconde étude a été publiée en 2010 (Jones et coll, 2010), et a comparé 89 femmes enceintes sous méthadone et 86 sous BHD. Cette étude a été beaucoup plus contrôlée que la précédente, puisque ces femmes étaient soumises à des tests urinaires réguliers permettant de vérifier qu'elles ne prenaient que de la méthadone ou de la BHD. Les résultats ne mettent pas en évidence une différence significative du taux d'incidence de syndrome de sevrage, mais nous montre une diminution de la dose de morphine administrée à l'enfant, une diminution du séjour hospitalier ainsi qu'une diminution de la durée de traitement

pharmacologique pour les enfants dont la mère suivait un traitement de substitution par la BHD. (Figure 4)(Jones et coll, 2010)

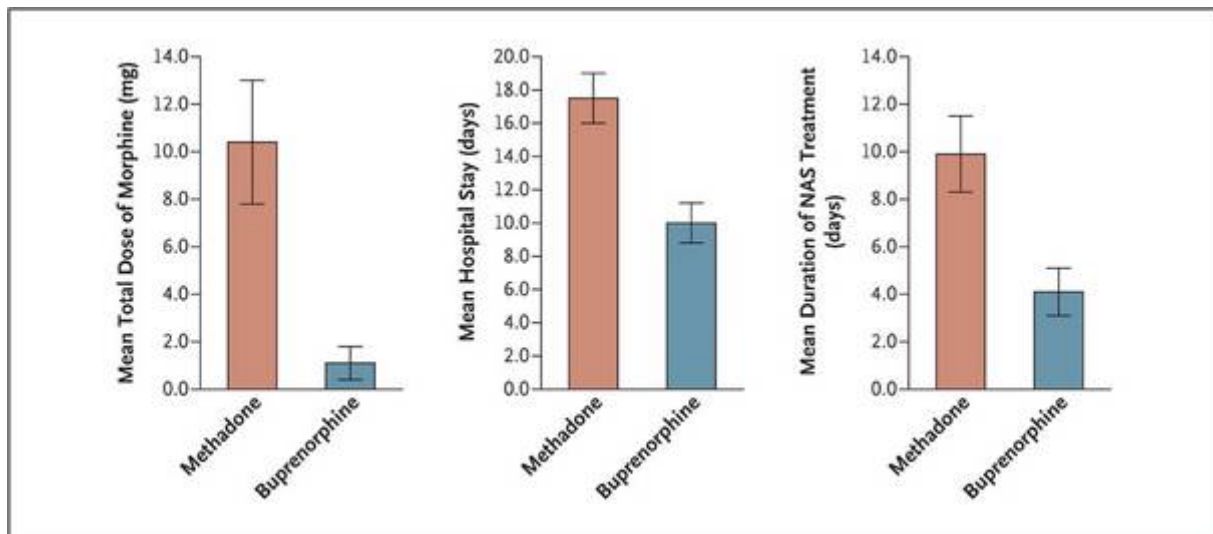


Figure 4: comparaison entre les traitements de substitution avec la méthadone et avec la BHD. (Jones et coll, 2010)

Ces résultats nous montrent que la BHD peut être une alternative à la méthadone pour le traitement de substitution pendant la grossesse, mais le cadre de prescription et de délivrance plus strict de la méthadone est le point essentiel qui fait qu'aujourd'hui on préfère ce mode de substitution chez la femme enceinte.

CONCLUSION

La prise d'opiacé pendant la grossesse engendre de nombreuses conséquences sur le déroulement de la celle-ci mais également sur le nouveau-né. Parmi ces conséquences on retrouve un risque accru de prématurité, un retard de croissance intra utérin et l'apparition d'un syndrome de sevrage du nouveau-né.

Depuis une quinzaine d'années, la prise en charge de ces grossesses à haut risque a totalement changé et s'est profondément humanisée depuis l'apparition des traitements de substitution (1995 pour la méthadone et 1996 pour la Subutex®) et on peut réellement parler d'un avant et après substitution.

Le principal avantage de la mise en place d'un traitement de substitution pendant la grossesse est d'établir un climat favorable à une grossesse en sortant ces femmes de la clandestinité, en diminuant les tensions liées à la recherche du produit, et également les problèmes financiers dus à l'achat de produit sur les marchés parallèles. Aujourd'hui ces femmes, pour la plupart, ont une vie beaucoup plus stable grâce à la substitution.

Ce climat plus serein facilite les relations entre les soignants et les futures mamans qui étaient autrefois très difficiles à gérer. L'instauration d'un suivi spécifique de ces grossesses par des équipes multidisciplinaires est alors possible. Un panel de professionnel ayant une formation adéquate s'articule autour de la future mère, la suivant tant au niveau médical que social. Un climat de confiance, sans préjugés est instauré, l'objectif étant toujours d'améliorer le suivi de grossesse et de limiter l'incidence des complications périnatales, ainsi que d'établir une relation solide entre la mère et son enfant pour éviter au maximum les séparations par placement de l'enfant.

Concernant le nouveau-né la substitution a également de nombreux effets bénéfiques. Elle a notamment permis de diminuer le taux de prématurité en diminuant les épisodes de manque successifs pendant la grossesse. En offrant un meilleur suivi. Elle permet également de prévenir les risques de transmissions virales (VIH, VHB, VHC).

Malheureusement, un traitement de substitution reste une prise d'opiacés et engendre une dépendance pour la mère comme pour le fœtus. Elle ne fait donc pas disparaître le

syndrome de sevrage du nouveau-né et une prise en charge spécifique doit être proposée à la naissance.

Il est important qu'aujourd'hui tous les professionnels de santé comprennent qu'il est inutile et même dangereux pour une femme enceinte dépendante aux opiacés de se sevrer et qu'il est primordial de l'encourager à débiter ou à continuer un traitement de substitution.

Bibliographie

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (Committee on Drugs): Neonatal Drug Withdrawal. Pediatrics, 101(6), 1998, p1079-1088.

AUBERT J.P., LEJEUNE C.: Grossesse et consommation de drogues: comment contrôler les risques ? La Revue du Praticien, 14(485), 2000, p121-123.

BAYS J.: Substance abuse and child abuse: impact of addiction on the child, Pediatric clin North Am, 37(4), 1990, p881-904.

BENOS P.: Grossesse, héroïne et substitution, La Lettre du Gynécologue, 241, 1999, p15-21.

BLAZY M., MIGNOT C.: Conséquences de la dépendance à l'héroïne chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, p 16-23, Dans: LEJEUNE. C., PONS J.C., sous la présidence de R. HENRION : TOXICOMANIE ET GROSSESSE. Troisième Journée Parisienne Obstétrico-pédiatrique (JPOP), Les cahiers de l'AP-HP, Doin Editeurs, 1995.

BOGEN D.L., PEREL J.M., HELSEL J.C., HANUSA J.C., THOMPSON M., WISNER K.L.: Estimated Infant Exposure to Enantiomer-Specific Methadone Levels in Breastmilk, Breastfeeding Med, 6(6), 2011, p377-384

BONGAIN A., EJNES L., DURAND-REVILLE M., GILLET J.Y.: Toxicomanie et grossesse, Encycl med chir (Gynécologie/Obstétrique), Paris, éd. scientifique et médicale Elsevier Masson, 5-048-P-10, 2000, 12p

BONGAIN A., HUSS M., GILLET J.Y.: Toxicomanie et Grossesse. La Revue du Praticien, 42(8), 1992, p1004-1009

BOUCHEZ J., CARLUS C.: « Lorsque l'enfant paraît... ». Dans: TOUZEAU D., JACQUOT C.: Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, coll. Pharmacoscopie : soins et thérapies, Paris, éd Arnette, 1997, p133-147

BOULANGER C.: Prise en charge de l'allaitement maternel chez les femmes sous traitement de substitution aux opiacés: mémoire Pour l'obtention du Diplôme Interuniversitaire de Lactation Humaine et d'Allaitement Maternel 2011

BOUTTE P.: Toxicomanie et grossesse: aspect néonatal, Paris, éd Arnette, 1985, p265-270.

BRULET C., CHANAL C., RAVEL P., MAZURIER E., BOULOT P., FAUCHERRE V.: Un suivi multidisciplinaire et un soutien psychosocial diminuent les complications de la dépendance aux opiacés chez la femme enceinte, La Presse médicale, 36(11-C1), 2007, p1571-1580.

C. CHANAL, R.M. TOUBIN, E. MAZURIER, M. MISRAOUI, J. CLUTIER, P. BOULOT, F. MOLENAT : Enceinte et toxicomane, une expérience de suivi multidisciplinaire, le flyer HS n°1, 2003, p65-75

CHAPPARD P.: La substitution aux opiacés: le point de vues des usagers, Annales pharmaceutiques française, 67(5), 2009, p365-368

CHAST F.: Les traitements de substitution aux opiacés : bilan des politiques publiques, Annales pharmaceutiques françaises, 67(5), 2009, p299-303

CIRARU-VIGNERON N.: toxicomanie et grossesse: principales conséquences obstétricales et pédiatriques. J gynecol Obstet Biol Reprod, 18, 1989, 637-648

Committee on Drugs: Neonatal drug withdrawal, pediatrics, 1983, p895-902

Conférence de consensus des 23 et 24 avril 1998: Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés. Conférence de consensus des 23 et 24 avril 1998, Sénat, Palais du Luxembourg

CONNAUGHTON J.F.: Perinatal addiction: outcome and management, Am J Obstet Gynecol, 129, 1977, p679-686.

CUSHMAN P.: Growth hormone in narcotic addiction, Journal Clinical Endocrinol Metab, 35(3), 1972, p352.

DERVAUX A., LAQUEILLE X.: Addictions à l'héroïne et à la cocaïne, Encycl med chir (psychiatrie), Paris, éd scientifique et médicale Elsevier Masson, 37-396-A-10, 2009, 19p

EVANS A.T., GILLOGLEY K.: Drug in pregnancy: Obstetric perspectives, Clin Perinatol, 18(1), 1991, p23-32.

FERRARO F.: La grossesse et les drogues, coll. que sais-je?, éd Presses universitaires de France, 3411, 1998, 127p

FERRARO F., MASSARD A., FERRARO R.: cocaine et grossesse, Arch pédiatr, 7(S2), 2000, p285-286

FINNEGAN L.P., KALTENBACH K.: Neonatal abstinences syndrome, Dans: Primary Pediatric Care, Edition II, St. Louis, Elsevier, 1992

FINNEGAN L.P.: Neonatal Abstinence Syndrome: Assessment and Pharmacotherapy, Dans: RUBALTELLI F.F., GRANATI B.: Neonatal Therapy: An Update New York, experta Medica, 1986, p122-146

FITZSIMMONS J., TUNIS S., WEBSTER D., IZES J., WAPNER R., FINNEGAN L.: Pregnancy in a drug-abusing population, American Journal Drug Alcohol Abuse, 1986, 12(3), p247-255.

FRANCK L., VILARDI J.: Assessment and Managment of Opioid Withdrawal in ill Neonates, Neonatal Netw, 14(2), 1995, p39-48

FRANCOUAL C.: Les problèmes périnataux: enfants nés de mères toxicomanes, Revue Internationale de Pédiatrie, 165, 1986, p 35-37

FRICKER H.S., SEGAL S.: narcotic addiction pregnancy and the newborn, Ame J Dis of Child, 132, 1977, p360-366

FRIEDLER G., COCHIN J.: Growth retardation of offspring of female rats treated with morphine prior to conception, Science, 175, 1972, p654-656

GATIGNOL C.: Les traitements de substitution aux opiacés en France, Annales pharmaceutiques françaises, 67(5), 2009, p 360-364

GRIMM D., PAULY E., POSCHL J., LINDERKAMP O., SKOPP G.: Buprenorphine and norbuprenorphine concentrations in human breast milk samples determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, Ther Drug Monit, 27(4), 2005, p526-530

HOEGERMAN G., SCHNOLL S.: Narcotic use in pregnancy, Clin Perinatol, 18(1), 1991, p51-76

Hôpital Pominidou: Grossesse et toxicomanie: état des lieux en l'an 2000. Strasbourg, éd du conseil de l'Europe, 2001, 273p.

HUBERT C.: Conséquences néonatales de la prise de substances illicites pendant la grossesse, Cahiers de la puéricultrice, 246, 2011, p10-12

HULSE G.K., MILNE E., ENGLISH D.R., HOLMAN C.D.: The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight, Addiction, 92(11), 1997, p1571-1579

INPES: Drogues et dépendance, le livret d'information, éditions INPES, mars 2006, 177p

JANSON L.M., VELEZ M., HARROW C.: The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management, J Opioid Manag, 2009, 5(1), p47-55.

JANSSON L.M., CHOO R.E., HARROW C., VELEZ M., SCHROEDER J.R., LOWE R., HUESTIS M.A.: Concentrations of methadone in breast milk and plasma in the immediate perinatal period, J Hum Lact, 23(2), 2007, p184-190

JONES H.E, KALTENBACH, HEIL S.H., STINE S.M., COYLE M.G, ARRIA A.M., O'GRADY K.E, SELBY P., MARTIN P.R., FISCHER G.: Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure, N Engl J Med, 363(24), 2010, p2320-2331

KALTENBACH K., BERGHELLA V., FINNEGAN L.: Opioid dependence during pregnancy: effects and management, Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 25(1), 1998, p139-151

KANDALL S.R., ALBIN S., LOWINSON J., BERLE B., EIDELMAN A.I., GARTNER L.M.: Differential effects of maternal heroin and methadone use on birth weight, Pediatrics, 58(5), 1976, p681-685.

KANIT M., SANA M., BANI T., LAQUEILLE X.: Cannabis et grossesse: actualités et expériences cliniques, Annales médico psychologiques, 167(7), 2009, p539-540

KRAFT W.K., GIBSON E., DYSART K., DAMLE V.S., LARUSSO J.L., GREENSPAN J.S., MOODY D.E., KALTENBACH K., EHRLICH M.E.: Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial, Pediatrics, 122(3), 2008, p601-607

LAQUEILLE X.: Addiction aux substances et traitements pharmacologique, Annales médico-psychologiques, 167, 2009, p508-512

LAQUEILLE X., HASSANI E., LOO H.: Toxicomanies aux médicaments opiacés, Encycl med chir (psychiatrie), Paris, éd scientifique et médicale Elsevier, 37-396-A-15, 2010, 8p

LEGRAND G.: Teinture d'opium benzoïque camphrée (Elixir Parégorique), Manuel du préparateur en pharmacie, Masson, 8^{ième} édition, 1977, p340

LEJEUNE C.: Evolution des modalités de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants. Le Courrier des addictions, 4(1), 2002 p25-26

LEJEUNE C., CIRARU-VIGNERON N., ROBERT J.C., FLOCH-TUDAL C., FROMENT H., WIJKHUISEN N., MAILLET J.: Devenir des nouveau-nés de mère toxicomane : étude multicentrique, p 35-46, Dans: LEJEUNE. C., PONS J.C., sous la présidence de R. HENRION : TOXICOMANIE ET GROSSESSE. Troisième Journée Parisienne Obstétrico-pédiatrique (JPOP), Les cahiers de l'AP-HP, Doin Editeurs, 1995

LEJEUNE C., FLOCH-TUDAL C., MONTAMAT S., CRENN-HEBERT C., SIMONPOLI A.M.: Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants, Arch pédiatr, 1997, 4, p263-270

LEJEUNE C., AUBISSON S., SIMMAT-DURAND L.: Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprénorphine haut dosage, Ann Med Intern, 152, 2001, p2S21-2S27

LEJEUNE C., SIMMAT-DURAND L., AUBISSON S., GOURARIER L., PICQUET M.: Grossesse et substitution : Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés, Paris, OFDT, 2003, 142p.

LEJEUNE C., FLOCH-TUDAL C., CRENN-HEBERT C., SIMONPOLI A.M.: Réseaux ville hôpital et projet social: l'expérience des réseaux périnatal et toxicomanie du nord des Hauts-de-Seine autour des femmes enceintes abusant de substances psycho-actives, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 33, 2004, p1S67-1S70

LEJEUNE C., SIMONPOLI A.M., GRESSENS P.: Conséquences obstétricales et pédiatriques de la consommation de cocaïne pendant la grossesse, Arch de Pédiatr, 16(S1), 2009, pS56-S63

LEMIRE L.: L'allaitement maternel chez les mères sous traitement de substitution à la méthadone, Soins pédiatrie-puériculture, 27(231), 2006, p27-29

LINDEMALM S., NYDERT P., SVENSSON J.O., STAHLE L., SARMAN.I.: Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose, J Hum Lact, 25(2), 2009, p199-205

LIPSITZ P.: A proposed narcotic withdrawal scores for use with newborn infants, Clin Pediatr, 14, 1975, p592-594

LIU A., BJORKMANN T., STEWART C. NANAN R.: Pharmacological treatment of neonatal opiate withdrawal: between the devil and the deep blue sea, Int J Pediatr., 2011(article 935631), 2011, 5p

MANGEOT C.: Accompagner les mères toxicomanes dans un centre de PMI, Cahiers de la puériculture, 2011, 246, p19-21.

MARQUET P.: Pharmacologie périnatale des opiacés, Arch pédiatr, 7(S2), 2000, p287-289

MARTIN C.: Enfants de mère droguée, Rev de Péd, 1985, 21(3), p125-134

MAZURIER E., CHANAL C., MISRAOUI M., TOUBIN R.M.: De la femme à l'enfant : les liens interprofessionnels autour de la femme enceinte toxicomane, Arch pédiatr, 7 suppl 2, 2000, , pS281-S282

MC CARTHY J.J., POSEY B.L.: Methadone levels in human milk, J Hum Lact, 16(2), 2000, p115-120

MIALON A., BERNY C.: Bulletin de liaison des Centres de Soins Spécialisés pour Toxicomanes et Médecins relais, réseaux de soins, pharmaciens d'officine, ECIMUD et structures de soins auprès des usagers de drogues (flyer), 23, 2006, 8p

MICARD S., BRION F.: Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane aux opiacés: enquête française et européenne, Arch pédiatr, 10(3), 2003, p199-203

MICHEL L.: Traitement de substitution aux opiacés: état des lieux du point de vue du médecin, Annales pharmaceutiques française, 67(5), 2009, p369-376

MICHEL N., RIVIERE M., LE BOT N.: toxicomanie chez la femme enceinte. Prise en charge spécialisée à Port Royal entre 1998 et 2007, La revue sage-femme, 7(6), 2008, p289-294

MURA P., SAUSSEREAU E., BRUNET B., GOULLE J.P.: Exploration biologique des drogues illicites et des médicaments psychotropes en milieu professionnel, Ann Pharm Fr, 2012 (articles sous presse, épreuves corrigés par l'auteur)

NAEYE R.L.: Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections and episode of stress, Pediatrics, 83, 1973, p1055

NEE C.:Le rôle de la puéricultrice auprès du nouveau-né présentant un syndrome de sevrage, Cahiers de la puériculture, 246, 2011, p16-18

OSBORN D.A., JEFFERY H.E., COLE M.J.: Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infant, Cochrane Database of Systematic Reviews, 10(Art CD002059), 2010.

PAYOT A., BERNER M.: Enfants nés de mères toxico-dépendantes à la maternité de Genève: hospitalisation néonatale et suivi médico-social, Méd et Hyg, 56, 1998, p326-329.

PEPIN G., DUBOURVIEUX N., CHEZE M.: Opiacés et opioïdes: usages, effets, dépistage, dosage, Revue Française des Laboratoires, 322, 2000, p41-45

RENAUD C.: Prise en charge du nouveau-né de mère toxicomane, Soins pédiatrique-puériculture, 231, 2006, p16-18

RICHARD D., SENON J.L., HAUTEFEUILLE M., FACY F.: L'héroïne, toxibase, 1, 1998, 27p

ROMESTAING D.: Mise en place d'un protocole de prise en charge des patientes toxicomanes à la maternité de Nancy et évaluation, Mémoire pour l'obtention du diplôme universitaire de périnatalité et addiction, 2009, 37p

ROMESTAING D.: Le suivi des patientes toxicomanes enceintes, Cahiers de la puériculture, 246, 2011, p13-15

ROSENBLUM O.: Les enfants et leurs parents toxicomanes, J. Pédiatr. Puériculture, 13, 2000, p405-411

ROY J., TOUBIN R.M., MAZURIER E., CHANAL C., MISRAOUI M., BRULET C., MOLENAT F.: Devenir à cinq ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés: effets d'un suivi multidisciplinaire pendant la grossesse, Arch pédiatr, 18(11), 2011, p1130-1138

SAIKI T., LEE S., HANNAM S., GREENOUGH A.: Neonatal abstinence syndrome: postnatal ward versus neonatal unit management, Eur J Pediatr, 169(1), 2010, p95-98

SAILLANT D., CHABROLLE J.P., LEJEUNE C.: Traitement du syndrome de sevrage néonatal (SSNN) aux opiacés, Arch pediater, 12(7) 2005, p1162

SANCHEZ M.: Les traitements de substitution aux opiacés à l'épreuve de la clinique, la presse médicale, 35(7-8), 2006, p1112-1113

STIMMEL B., ADAMSONS K.: Narcotic dependency in pregnancy: Methadone maintenance compared to use of streets drugs, JAMA, 235(11), 1976, p1121-1124

TEXEIRA C.: le syndrome d'alcoolisme fœtale, la revue sage femme, 5, 2006, p54-63

UNAL D., BRANDT P., DULGUERIAN M.R., DE BOISSE P.: Effets des drogues sur le fœtus et le nouveau-né. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 6(5), 1993, p259-264

VIBERT. M.: Femme et Toxicomanie: Syndrome de sevrage du nouveau-né. Maternité-Hôpital Ste Croix, 16 octobre 1999, p5

VOLPE J.J: Teratogenic effects of drugs and passive addiction, Dans: Neurology of the newborn, 2nd edition, vol 1, Philadelphia, éd. W. B. Saunders, 1987, 664p

VUCINOVIC M., ROJE D., VUCINOVIC Z., CAPKUN V., BUCAT M., BANOVIC I: Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience, Yonsei Medical Journal, 49(5), 2008, p 705-713

WIEVIORKA S., BOISSONAS A: Indications et techniques de sevrage et de substitution en cours de grossesse et après l'accouchement, p 52-58, Dans: LEJEUNE. C., PONS J.C., sous la présidence de R. HENRION : TOXICOMANIE ET GROSSESSE. Troisième Journée Parisienne Obstétrico-pédiatrique (JPOP), Les cahiers de l'AP-HP, Doin Editeurs, 1995

Sites consultés :




<http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/Apgar/11300> (Site consulté le 02/09/11)

<http://www.larousse.fr/archives/medical/page/648> (Site consulté le 04/10/11)

http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca97/html/ca97_010/97_10.htm (SFAR: société française d'anesthésie et de réanimation. Site consulté le 15/03/2012)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 juin 2012

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Anne KIRSCH</p> <p><u>Sujet</u> : Périnatalité et dépendance aux opiacés : intérêt de la mise en place d'un traitement de substitution</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Isabelle LARTAUD, Professeur de l'Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, Nancy</p> <p>Directeur : Mme Isabelle LARTAUD</p> <p>Juges : Mme Claire HUBERT, Pédiatre, Maternité Régionale Universitaire de Nancy Mme Dominique ROMESTAING, Sage femme, Maternité Régionale Universitaire de Nancy Mr Bernard HIRTZ, Pharmacien d'Officine, Nancy</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 30 avril 2012</p> <p align="center">Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">  I LARTAUD </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 04 MAI 2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 11-05-2012</p> <p align="center">L'Administrateur Provisoire de l'UDL,</p> <p align="center">  Jean-Pierre FINANCE </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 3966</p>

N° d'identification :

TITRE

**Périnatalité et dépendance aux opiacés :
Intérêt de la mise en place d'un traitement de substitution**

Thèse soutenue le 15 juin 2012

Par Anne KIRSCH

RESUME :

La prise d'opiacés pendant la grossesse engendre de nombreuses conséquences sur le déroulement de celle-ci mais également sur le nouveau-né. Ces grossesses sont en général découvertes tardivement et présentent un risque accru de prématurité et de retard de croissance intra utérin. Ces conséquences sont imputables à l'opiacé en lui-même (notamment pour la prématurité), mais également au style de vie de ces femmes et aux produits consommés associés (tabac, alcool, cocaïne).

La conséquence la plus importante observée sur le nouveau né est le syndrome de sevrage qui survient quelques jours après la naissance dans 60 à 90% des cas. Dans certains cas, le nursing (bercer et emmailloter l'enfant) suffit pour traiter le syndrome de sevrage, mais lorsque le score est trop important, un traitement médicamenteux est administré (solution de morphine).

Depuis le milieu des années 90, l'instauration des traitements de substitution (méthadone et buprénorphine haut dosage) a radicalement changé la prise en charge de ces grossesses. Ces traitements permettent d'instaurer un climat favorable au bon déroulement de la grossesse en sortant ces femmes de la clandestinité. Aujourd'hui, la plupart d'entre elles ont une vie beaucoup plus stable grâce à la substitution. Ce climat apaisé offre la possibilité de mettre en place un meilleur suivi de ces femmes qui, autrefois, étaient très difficiles à gérer. Cette prise en charge se fait par une équipe multidisciplinaire ayant une formation adéquate, comprenant une sage femme, un gynécologue, un pédiatre, des assistantes sociales, mais également le pharmacien qui joue un rôle dans l'instauration et le suivi du traitement de substitution.

Ce climat apaisé et cette prise en charge spécifique limitent les conséquences périnatales (notamment la prématurité) et instaurent une relation plus solide et harmonieuse entre la mère et son enfant diminuant le nombre d'enfants placés à la naissance et par la suite.

Le seul point négatif de la mise en place d'un traitement de substitution est la persistance d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, car la substitution reste tout de même une prise d'opiacés engendrant une dépendance pour la mère comme pour le fœtus.

MOTS CLES : grossesse toxicomanie opiacé substitution méthadone Subutex® syndrome de sevrage du nouveau-né

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Isabelle LARTAUD	Laboratoire de pharmacologie	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique x
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle

