



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-theses-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 HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

GROSSESSE et TOXICOMANIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 juin 2009

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Stéphanie HEYDEL**

Née le 09 juin 1979 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Luc FERRARI

Maître de conférences – Faculté de
Pharmacie de Nancy.

Juges : Mme Valérie GIBAJA

Pharmacien – Centre d'évaluation et
d'information sur la pharmacodépendance
(C.E.I.P)

Mme Dominique ROMESTAING

Sage Femme – Maternité Régionale de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

| | |
|-------------------------------------|--|
| Gilles AULAGNER | Pharmacie clinique |
| Alain BAGREL | Biochimie |
| Jean-Claude BLOCK | Santé publique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | Pharmacologie cardiovasculaire |
| Chantal FINANCE | Virologie, Immunologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | Mathématiques, Physique, Audioprothèse |
| Marie-Madeleine GALTEAU..... | Biochimie clinique |
| Christophe GANTZER | Microbiologie environnementale |
| Max HENRY | Botanique, Mycologie |
| Jean-Yves JOUZEAU | Bioanalyse du médicament |
| Pierre LABRUDE | Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile |
| Dominique LAURAIN-MATTAR..... | Pharmacognosie |
| Isabelle LARTAUD..... | Pharmacologie |
| Pierre LEROY..... | Chimie physique générale |
| Philippe MAINCENT..... | Pharmacie galénique |
| Alain MARSURA..... | Chimie thérapeutique |
| Patrick MENU..... | Physiologie et physiopathologie humaine |
| Jean-Louis MERLIN..... | Biologie cellulaire oncologique |
| Alain NICOLAS..... | Chimie analytique |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS..... | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN..... | Biochimie, Biologie moléculaire |
| Jean-Michel SIMON..... | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Claude VIGNERON..... | Hématologie, Physiologie |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|-------------------------|--|
| Monique ALBERT..... | Bactériologie, Virologie |
| Sandrine BANAS..... | Parasitologie |
| Mariette BEAUD..... | Biologie cellulaire |
| Emmanuelle BENOIT..... | Communication et Santé |
| Michel BOISBRUN..... | Chimie thérapeutique |
| Catherine BOITEUX..... | Biophysique, Audioprothèse |
| François BONNEAUX..... | Chimie thérapeutique |
| Cédric BOURA..... | Physiologie |
| Gérald CATAU..... | Pharmacologie |
| Jean-Claude CHEVIN..... | Chimie générale et minérale |
| Igor CLAROT..... | Chimie analytique |
| Jocelyne COLLOMB..... | Parasitologie, Organisation animale |
| Joël COULON..... | Biochimie |
| Sébastien DADE..... | Bio-informatique |
| Dominique DECOLIN..... | Chimie analytique |
| Béatrice DEMORE..... | Pharmacie clinique |
| Joël DUCOURNEAU..... | Biophysique, Audioprothèse, Acoustique |
| Florence DUMARCA Y..... | Chimie thérapeutique |
| François DUPUIS..... | Pharmacologie |
| Raphaël DUVAL..... | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE..... | Hématologie |
| Adel FAIZ..... | Biophysique-accoustique |
| Luc FERRARI..... | Toxicologie |

| | |
|--------------------------------|---|
| Stéphane GIBAUD..... | Pharmacie clinique |
| Françoise HINZELIN..... | Mycologie, Botanique |
| Thierry HUMBERT..... | Chimie organique |
| Frédéric JORAND..... | Santé et Environnement |
| Francine KEDZIEREWICZ..... | Pharmacie galénique |
| Alexandrine LAMBERT..... | Informatique, Biostatistiques |
| Brigitte LEININGER-MULLER..... | Biochimie |
| Faten MEHRI-SOUSSI..... | Hématologie biologique |
| Christophe MERLIN..... | Microbiologie environnementale et moléculaire |
| Blandine MOREAU..... | Pharmacognosie |
| Maxime MOURER..... | Pharmacochimie supramoléculaire |
| Dominique NOTTER..... | Biologie cellulaire |
| Francine PAULUS..... | Informatique |
| Christine PERDICAKIS..... | Chimie organique |
| Caroline PERRIN-SARRADO..... | Pharmacologie |
| Virginie PICHON..... | Biophysique |
| Anne SAPIN..... | Pharmacie galénique |
| Marie-Paule SAUDER..... | Mycologie, Botanique |
| Nathalie THILLY..... | Santé publique |
| Gabriel TROCKLE..... | Pharmacologie |
| Noëlle VAULTIER..... | Biodiversité végétale et fongique |
| Mohamed ZAIYOU..... | Biochimie et Biologie moléculaire |
| Colette ZINUTTI..... | Pharmacie galénique |

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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,

Monsieur Luc FERRARI, maître de conférences à faculté de pharmacie de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail.
Veuillez trouver, au travers de cet ouvrage, le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mes juges,

Madame Valérie GIBAJA, pharmacien au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (C.E.I.P).

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse et d'avoir consacré du temps à sa lecture.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame Dominique ROMESTAING, sage femme à la maternité de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir fait partager votre expérience.
Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde gratitude.

A mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté pendant toutes ces années.

Merci pour votre soutien et vos encouragements.

Merci d'avoir été toujours là dans les moments difficiles.

Vous avez été mon moteur.

Vous m'avez permis de franchir toutes ces barrières et de réussir mes études.

Si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous.

Je vous porte haut dans mon cœur.

A mon frère Alexandre,

Merci pour ta présence pendant toutes ces années, j'espère du fond du cœur que tu réussiras dans tes études car tu le mérites aussi.

Je garde un bon souvenir de toutes tes taquineries ainsi que de toutes tes idées délirantes qui m'ont souvent fait beaucoup rire

A mes deux grands –mères,

Je vous remercie pour tout votre soutien et votre générosité.

A toute ma famille,

A mes amis,

A Constance,

Merci pour ton soutien et ta bonne humeur durant toutes mes études.
Mes encouragements pour ta thèse.

A Hélène,

Merci pour ta gentillesse et ta simplicité.

A Marie – Reine,

Merci pour ta grande et sincère amitié.
Merci aussi pour toutes les aides que tu m’as apportées quand j’en avais besoin.

A Sima,

Merci pour ta joie de vivre et toutes les soirées que nous avons passés et que nous passerons encore ensemble.

Aux filles Virginie et Florence ainsi qu’à Mike,

Merci pour tous ces bons moments et tous ces fous rires (Le Canada restera un merveilleux souvenir).

A Sandra,

Merci pour ton amitié.

A la pharmacie, “Jallet ” à Flavigny ainsi qu’à la pharmacie du ” Centre ” à Essey les Nancy qui m’ont permis de faire mes débuts.

A toute l’équipe de la pharmacie “ Lorraine ” à Lunéville où je travaille actuellement.

A tous ceux, qui d’une manière ou d’une autre m’ont apporté leur soutien et leur aide.

Cette thèse est dédiée à : Mes deux grands – pères, Gilbert HEYDEL et Jean – baptiste PALA ainsi qu’à mon arrière grand – mère “Yvonne” qui nous ont malheureusement quittés trop tôt.

S O M M A I R E

| | |
|-------------------|---|
| INTRODUCTION..... | 1 |
|-------------------|---|

| | |
|---|----------|
| CHAPITRE 1 : LES PRINCIPALES DROGUES CONSOMMEES PAR LA FEMME ENCEINTE TOXICOMANE ET LEUR CONSEQUENCE SUR LA GROSSESSE..... | 2 |
|---|----------|

| | |
|--|-----------|
| I/ <u>L'HEROÏNE</u>..... | 3 |
| 1/ Un peu d'histoire..... | 4 |
| 2/ Pharmacologie..... | 8 |
| 3/ Conséquences cliniques de la consommation d'héroïne | 8 |
| 4/ Conséquences de la consommation d'héroïne sur la grossesse..... | 9 |
| sur la mère..... | 9 |
| sur le fœtus..... | 10 |
| chez le nouveau-né..... | 11 |
| II/ <u>LA COCAÏNE ET LE CRACK</u>..... | 13 |
| 1/ Un peu d'histoire..... | 13 |
| 2/ Action pharmacologique..... | 14 |
| 3/ Conséquences cliniques de la consommation de cocaïne..... | 15 |
| 4/ Conséquences de la consommation de cocaïne et de crack sur la grossesse..... | 17 |
| sur la mère..... | 17 |
| sur le fœtus et le nouveau-né..... | 18 |
| III/ <u>LE CANNABIS</u>..... | 20 |
| 1/ Un peu d'histoire..... | 20 |
| 2/ Action pharmacologique..... | 21 |
| 3/ Conséquences cliniques de la consommation de cannabis..... | 24 |
| 4/ Conséquences de la consommation de cannabis sur la grossesse..... | 24 |
| sur la mère..... | 25 |
| sur le fœtus et le nouveau-né..... | 25 |
| IV/ <u>LES BENZODIAZEPINES</u>..... | 27 |
| 1/ Action pharmacologique..... | 27 |
| 2/ Conséquences de la consommation de benzodiazépines pendant la grossesse..... | 28 |
| sur la mère..... | 28 |
| sur le fœtus et le nouveau-né..... | 28 |

| | |
|---|-----------|
| CHAPITRE 2 : EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES TOXICOMANES..... | 31 |
|---|-----------|

I/ LES FEMMES ENCEINTES TOXICOMANES..... 32

II/ PRISE EN CHARGE DES FEMMES ENCEINTES TOXICOMANES..... 34

1/ Une prise en charge de ces grossesses en tant que grossesse à risque de complications périnatales, sans aucune référence ou caractère illicite de l'usage de drogues..... 35

2/ Une prise en charge grâce à la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire et d'un réseau Ville-Hôpital..... 38

- Les sages-femmes..... 39

- Le pédiatre..... 40

- Les anesthésistes..... 40

- Le pédopsychiatre..... 40

- Le médecin généraliste de Ville..... 41

- L'assistante sociale..... 41

- Les dispositifs de protection de l'enfance..... 41

- Le Service Social Départemental..... 41

- La Protection et la Promotion de la Santé maternelle et infantile..... 41

- Le Service de l'aide sociale à l'enfance et à la famille 42

- Les CSST et le médecin de ville prescripteur de substitution..... 42

- Les pharmacies de ville..... 43

3/ Une prise en compte réelle de la dépendance aux produits consommés et de la réalité du risque fœtal majeur..... 45

III/ LA PLACE DE LA SUBSTITUTION..... 47

1/ La Méthadone..... 47

1-1/ La forme sirop..... 47

a/ Propriétés pharmacologiques..... 47

- Absorption..... 48

- Distribution..... 48

- Métabolisme et élimination..... 48

b/ Modalités de prescription et de délivrance de la Méthadone..... 49

c/ Les avantages chez la femme enceinte..... 50

d/ Les inconvénients chez la femme enceinte..... 51

1-2/ La forme gélule..... 51

a/ Modalités de prescription et de délivrance..... 52

| | |
|--|----|
| 2/ La Buprénorphine haut dosage..... | 53 |
| a/ Propriétés pharmacologiques..... | 51 |
| - Absorption..... | 53 |
| - Distribution..... | 54 |
| - Métabolisme et élimination..... | 54 |
| b/ Modalités de prescription du Subutex..... | 55 |
| c/ Les avantages chez la femme enceinte..... | 55 |
| d/ Les inconvénients chez la femme enceinte..... | 56 |
| 3/ Nouveau traitement de substitution : La Suboxone..... | 57 |
| - La Suboxone..... | 57 |

| | |
|---|-----------|
| CHAPITRE 3 : LA PRISE EN CHARGE DU NOUVEAU-NÉ..... | 59 |
|---|-----------|

| | |
|--|-----------|
| I/ <u>DÉSPISTAGE DE LA TOXICOMANIE MATERNO-INFANTILE</u>..... | 60 |
|--|-----------|

| | |
|---|-----------|
| II/ <u>LE SYNDROME DE SEVRAGE AUX OPIACÉS</u>..... | 63 |
|---|-----------|

| | |
|--|----|
| 1/ Les signes cliniques du syndrome de sevrage..... | 63 |
| - signes neurologiques..... | 63 |
| - signes digestifs..... | 64 |
| - signes respiratoires..... | 64 |
| - signes neurovégétatifs..... | 65 |
| 2/ Phase de post sevrage..... | 65 |
| 3/ Le syndrome de sevrage néonatal selon le type d'opiacé utilisé par la mère pendant la grossesse..... | 66 |
| 3-1/ Héroïne..... | 66 |
| 3-2/ Méthadone..... | 66 |
| 3-3/ Buprénorphine..... | 67 |
| 4/ Evaluation du syndrome de sevrage..... | 68 |
| 4-1/ Score de <i>Lipsitz</i> | 68 |
| 4-2/ Score de <i>Finnegan</i> | 70 |
| 4-3/ Score d' <i>Ostrea</i> | 72 |
| 5/ Facteurs influençant le syndrome de sevrage..... | 73 |
| 5-1/ L'ancienneté de la toxicomanie..... | 73 |
| 5-2/ Les doses d'opiacés utilisées pendant la grossesse..... | 73 |
| 5-3/ La date de la dernière prise d'opiacé par la mère avant l'accouchement..... | 74 |
| 5-4/ Les associations de toxiques et/ou médicaments..... | 74 |
| 5-4-1/ Association aux benzodiazépines..... | 74 |
| 5-4-2/ Association aux autres drogues..... | 75 |
| - cocaïne..... | 75 |
| - cannabis..... | 75 |
| - tabac..... | 75 |
| - alcool..... | 75 |

| | |
|--|-----------|
| III/ PRISE EN CHARGE..... | 76 |
| III-1/ Prise en charge non médicamenteuse..... | 76 |
| III-1-1/ Le nursing..... | 76 |
| III-1-2/ L'allaitement..... | 78 |
| III-2/ Prise en charge médicamenteuse..... | 79 |
| III-2-1/ Conduite du traitement..... | 79 |
| III-2-2/ Les morphiniques..... | 80 |
| III-2-2-1/ La morphine..... | 80 |
| III-2-3/ Les dérivés morphiniques..... | 81 |
| - L'élixir parégorique..... | 81 |
| - La teinture d'opium..... | 84 |
| - La méthadone..... | 84 |
| III-2-4/ Les non morphiniques..... | 84 |
| III-2-4-1/ Le diazépan..... | 84 |
| III-2-4-2/ Le phénobarbital..... | 86 |
| III-2-4-3/ La chlorpromazine..... | 88 |
| III-2-4-4/ La clonidine..... | 89 |
| | |
| CONCLUSION..... | 90 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 91 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|---------|--|
| OFDT | Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies |
| NN | Nouveau-né |
| IV | Intraveineux |
| 6-AMM | 6-ortho-monoacétyl-morphine |
| SNC | Système nerveux central |
| SGI | Système gastro-intestinal |
| SCV | Système cardio-vasculaire |
| AMPC | Adénosine monophosphate cyclique |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| NMDA | N-Méthyl-D-Aspartate |
| SS | Syndrome de sevrage |
| RCIU | Retard de croissance intra-utérin |
| SSNN | Syndrome de sevrage du nouveau-né |
| THC | Tétrahydrocannabinol |
| GABA | Acide gamma-aminobutyrique |
| VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| HBV | Virus de l'hépatite B |
| HCV | Virus de l'hépatite C |
| AZT | Azidothymidine |
| CSST | Centre spécialisé de soins pour toxicomanes |
| ASEF | Service de l'aide sociale à l'enfance et à la famille |
| PMI | Protection Maternelle et Infantile |
| AFSSAPS | Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AAP | Association américaine de pédiatrie |
| IM | Intramusculaire |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-------------|--|----|
| Tableau 1 : | Fréquence relative (%) des signes du sevrage de l'héroïne..... | 65 |
| Tableau 2 : | Dates de survenue du syndrome de sevrage sous méthadone et sous héroïne..... | 67 |
| Tableau 3 : | Score de <i>Lipsitz</i> | 69 |
| Tableau 4 : | Score de <i>Finnegan</i> | 71 |
| Tableau 5 : | Score d' <i>Ostrea</i> | 72 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|-------------|--|----|
| Tableau 1 : | Fréquence relative (%) des signes du sevrage de l'héroïne..... | 65 |
| Tableau 2 : | Dates de survenue du syndrome de sevrage sous méthadone et sous héroïne..... | 67 |
| Tableau 3 : | Score de <i>Lipsitz</i> | 69 |
| Tableau 4 : | Score de <i>Finnegan</i> | 71 |
| Tableau 5 : | Score d' <i>Ostrea</i> | 72 |

INTRODUCTION

La toxicomanie est un grand problème de santé publique. C'est un phénomène ancien qui touche essentiellement, en ce qui concerne les pays occidentaux, les adolescents et les adultes jeunes, tant les hommes que les femmes de tous les milieux socio-économiques. Elle engendre la marginalisation, la précarité et l'exclusion sociale de l'individu.

Aujourd'hui, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), le nombre de toxicomanes est évalué entre 150000 et 300 000 personnes, dont 20 à 25% sont des femmes en âge de procréer. C'est ainsi qu'on assiste à une augmentation croissante des femmes enceintes toxicomanes. Par conséquent, ceci soulève de nombreuses questions tant chez les patientes qu'au sein du personnel soignant.

Du fait de la prise de toxiques, de la précarité de ces femmes toxicomanes, du faible suivi prénatal de ces grossesses souvent diagnostiquées tardivement, ces grossesses sont caractérisées à haut risque. En effet, d'importantes complications pour la mère et pour l'enfant à venir sont observées.

La prise en charge de ces femmes enceintes et de leurs nouveau-nés (NN) est donc indispensable.

Nous présenterons dans la première partie les principales drogues consommées par la femme enceinte et leurs conséquences obstétricales, fœtales et néonatales.

Puis dans la deuxième partie nous parlerons de la prise en charge de la femme enceinte toxicomane. Et enfin dans la troisième partie nous aborderons la prise en charge du NN.

CHAPITRE 1 :

**Les principales drogues consommées par la
femme enceinte toxicomane et leur
conséquence sur la grossesse**

I/ L'HEROÏNE :

1/ Un peu d'histoire :

Dérivé de la morphine, l'héroïne n'est autre que la diacétylmorphine ou diamorphine.

Synthétisée en 1874 par le chimiste anglais Coroa Wright à Londres, elle fut introduite en médecine en 1898 par un chimiste allemand, Heinrich Dreser qui en recommanda l'emploi comme médication de la tuberculose en raison de son activité antalgique et antitussive.

Elle fut immédiatement introduite en thérapeutique humaine, pour le traitement des douleurs et pour désintoxiquer des morphinomanes.

Elle devint l'objet de campagnes publicitaires de grande ampleur qui la popularisèrent en France et aux Etats-Unis (1).

Au début du XX^{ème} siècle, on comptait déjà un demi million d'Américains dépendants à l'héroïne. Ses ravages dans tous les pays développés déclenchèrent une mobilisation mondiale des autorités.

Ses indications thérapeutiques furent alors sérieusement redéfinies et la Société des Nations, en 1923, la déclara dangereuse. Aux Etats-Unis, l'utilisation non médicale de l'héroïne est prohibée en 1924 et sa prescription médicale est totalement interdite en 1956. En France, il faudra attendre 1963 pour que sa prescription soit totalement interdite. Aujourd'hui, certains pays comme la Grande-Bretagne, la Suisse et l'Australie continuent à l'utiliser dans la pratique médicale (2).

L'héroïne se présente sous différentes formes. Tout d'abord on peut la trouver sous forme d'une fine poudre blanche lorsqu'elle est purifiée, ce qui lui a valu le surnom de « blanche », « snow », « neige », « H ». Il s'agit de l'héroïne salifiée qui est soluble dans l'eau. Mais elle peut aussi être brune ou marron clair selon son degré de pureté.

On la trouve également sous forme de graines minuscules de couleur gris-brun. Elle est alors désignée sous les termes d'héroïne brune ou « Brown-sugar ». Il s'agit de l'héroïne base qui, contrairement aux sels, est traditionnellement produite afin d'être fumée car elle n'est pas soluble dans l'eau bien que certains consommateurs ajoutent du vinaigre ou du citron pour la transformer en sels, afin de la rendre soluble et injectable. Une troisième sorte d'héroïne produite au Mexique existe. Elle est appelée « black tar » et se présente sous forme de petits morceaux pâteux de couleur noirâtre (3).

Jusque dans les années 1980, l'héroïne était le plus souvent injectée en intraveineuse (IV). Avec le risque de transmission du sida, l'injection a beaucoup régressé. Cette drogue est aujourd'hui surtout sniffée et fumée (4).

2/ Pharmacologie :

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont comparables à celles de la morphine dont elle dérive. Plus liposoluble que celle-ci, elle agit plus vite et plus intensément mais de façon plus brève sur le système nerveux central (SNC) dû à la dégradation rapide de ses métabolites. Elle est métabolisée en 6-ortho-monoacétyl-morphine (6-MAM) en l'espace de deux minutes par désacétylation, au niveau du SNC et périphérique. Au bout de 20 minutes, la quasi-totalité de la 6-MAM est à son tour transformée en morphine par une deuxième désacétylation. La 6-MAM et la morphine sont les formes actives de l'héroïne.

Lors d'une administration orale, la totalité de l'héroïne est transformée en morphine dans le foie avant même de gagner le cerveau (5), (6).

L'héroïne se lie à des récepteurs localisés sur la face externe de cellules localisées dans certaines régions du SNC et dans divers tissus.

Ces récepteurs se répartissent en trois classes majeures : on distingue les récepteurs μ , σ , κ . Ceux-ci sont tous couplés à une protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire.

L'héroïne possède deux actions directes sur les neurones :

- En se fixant sur les récepteurs mus, deltas et kappas, elle hyperpolarise les neurones présynaptiques suite à l'ouverture des canaux potassiques et fermeture des canaux calciques voltages dépendants et diminue ainsi la libération d'un grand nombre de neuromédiateurs (acétylcholine, noradrénaline, acide glutamique, sérotonine et substance P).
- En se fixant sur les récepteurs mus, elle hyperpolarise et inhibe les neurones post-synaptiques suite à l'ouverture des canaux K^+ (7).

L'héroïne agit sur trois grands systèmes physiologiques :

Tout d'abord sur le **SNC** et plus particulièrement sur le mésencéphale, le bulbe rachidien et la corne postérieure de la moelle épinière.

Elle agit également sur **le système gastro-intestinal (SGI)** et **le système cardio-vasculaire (SCV)**.

Au niveau du **SNC**, l'héroïne provoque :

- Une diminution, voire une suppression de la douleur en inhibant la libération de la substance P et en activant les systèmes inhibiteurs qui bloquent l'action des neurones de la douleur. Les récepteurs mus, deltas et kappas sont impliqués.
- Un myosis dû à l'activation des récepteurs mus et kappas.
- Une dépression respiratoire par son action sur les récepteurs mus et deltas. Cette dépression est la cause essentielle des décès par intoxication aiguë (overdose).

- Une inhibition de la toux dont le mécanisme récepteuriel n'est pas élucidé.
- L'apparition de nausées ou vomissements par stimulation des chémorécepteurs de la zone trigger. Ces nausées vomissements sont transitoires et disparaissent après administrations répétées. Ils s'observent même à faible dose.
- L'apparition d'un état d'euphorie par action sur les récepteurs mus et kappas.
- Une sédation qui implique les récepteurs mus et kappas.

Au niveau du **S_{GI}**, l'héroïne provoque :

- Une constipation par l'intermédiaire des récepteurs mus et kappas.

Au niveau du **S_{CV}**, l'héroïne provoque :

- Une dilatation des veines et des artères provoquant une hypotension orthostatique. Cet effet hypotenseur a été attribué à un certain nombre de mécanisme, incluant notamment la libération d'histamine.

L'héroïne a bien d'autres effets pharmacologiques de moindre importance : elle induit des spasmes des voies urinaires, une augmentation de la pression dans les canaux biliaires ce qui peut être à l'origine de coliques biliaires. Elle provoque également une chute du taux d'hormones hypophysaires (LH et FSH), une augmentation du taux plasmatique de la prolactine et de l'hormone de croissance (8), (9).

L'usage répété d'héroïne provoque une tolérance au produit et une dépendance physique et psychique s'installe rapidement.

Le mécanisme de développement de la tolérance et de la dépendance physique est mal connu mais semble être attribué à une réponse cellulaire d'adaptation qui met en jeu les récepteurs mus.

Lors d'une exposition aiguë, l'héroïne se lie sur ses récepteurs ce qui va entraîner une dissociation des sous unités de la protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire. Cette dissociation induit une inhibition de l'activité de l'enzyme adénylyl cyclasique, c'est-à-dire une diminution de la synthèse d'AMPc, conduisant à une diminution de l'activité d'une protéine kinase, la PKA. Rappelons que l'activation des récepteurs opioïdes sur la cellule modifie la perméabilité ionique de la membrane (ouverture des canaux potassiques et fermeture des canaux calciques voltages dépendants) ce qui conduit à une hyperpolarisation du neurone et à une inhibition de la libération de neurotransmetteurs. Suite à l'inhibition de la PKA, la phosphorylation des protéines cytoplasmiques et des protéines faisant partie du cytosquelette va être inhibée ainsi que la phosphorylation de certains facteurs de transcription. Ceci va conduire à une modification de la transcription de l'acide désoxyribonucléique (ADN), c'est-à-dire de la réponse génomique de la cellule.

L'exposition chronique induit de nombreuses modifications adaptatives au sein de la cellule. On observe principalement une augmentation du calcium intracellulaire, contrairement à l'exposition aiguë, qui semble liée à une modification de la capacité du récepteur à s'associer aux protéines de couplage G, à une augmentation de la concentration de protéines G et à un rétrocontrôle positif du système de l'AMPc. L'augmentation du calcium intracellulaire peut également être le résultat de l'internalisation des récepteurs ou de la réduction de leur synthèse. Tous ces processus sont certes associés avec le phénomène de la tolérance mais sont cependant insuffisants pour l'expliquer.

Des recherches récentes ont montré qu'un complexe canal ionique particulier, le récepteur du N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA), jouait un rôle critique dans le développement et le maintien de la tolérance car des antagonistes du récepteur NMDA comme la kétamine peuvent bloquer le développement de la tolérance (10).

3/ Conséquences cliniques de la consommation d'héroïne :

La trajectoire de l'utilisateur d'héroïne passe par diverses phases distinctes. Au début, la consommation de la drogue induit une sensation d'apaisement, une euphorie et surtout, les injections déterminent un « flash » qui est décrit comme une explosion interne, une jouissance proche pour certains de la jouissance sexuelle. Cet effet immédiat de plaisir intense est suivi d'une sensation de somnolence accompagnée parfois de nausées, de vertiges et d'un ralentissement du rythme cardiaque.

Avant de devenir anxiogène par addiction, l'héroïne agit à la fois comme un anxiolytique et un antidépresseur.

L'intense plaisir apporté par l'héroïne ne dure en général que le premier mois, c'est-à-dire le temps d'entrer dans une dépendance physique et psychique qui devient vite infernale, laquelle conduit à augmenter les quantités et la fréquence des prises. Les symptômes du manque entre les prises sont particulièrement insupportables : insomnie, anorexie, grave anxiété, larmoiements, rhinorrhée, sueurs, mydriase, contractures musculaires, douleurs lombaires, tachycardie, hypertension, trémulations, hallucinations.

Les risques de marginalisation sociale sont souvent très importants car la vie de l'héroïnomane tourne rapidement autour de cette drogue qui prend toute la place (11), (12), (13), (14).

4/ Conséquences de la consommation d'héroïne sur la grossesse :

Sur la mère :

- L'aménorrhée ou oligoménorrhée est très fréquente chez les héroïnomanes. Ce mécanisme s'explique par une baisse de la sécrétion de gonadotrophines suite à l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire et par l'augmentation de sécrétion de prolactine.

Ces troubles du cycle entraînent un retard du diagnostic de grossesse qui se fait souvent au quatrième mois, rendant l'interruption volontaire de grossesse impossible lorsqu'elle est souhaitée et retardant considérablement le suivi obstétrical (15), (16).

- La consommation d'héroïne est associée à un taux élevé d'avortements spontanés (15 à 30 % selon les séries) qui sont particulièrement importants au premier trimestre de grossesse.

Un taux élevé d'accouchements prématurés est également constaté chez ces femmes. Ceci s'explique par les épisodes de manque maternel qui favorisent les contractions utérines. Toutefois, le défaut de suivi obstétrical, les infections, l'anémie, la malnutrition et le mode de vie souvent difficile de ces femmes sont également en cause (15), (16), (17).

- L'absence de complications graves lors de l'accouchement s'explique par l'augmentation de césariennes effectuées chez les femmes toxicomanes. Ce taux important de césarienne résulte :

- Tout d'abord de la souffrance fœtale chronique. L'alternance intoxication sevrage est ressentie comme un très grand stress par le fœtus. Peu après l'apparition des signes de manque chez la mère héroïnomane, on observe une hyperactivité fœtale qui entraîne une consommation accrue d'oxygène. Ceci est superposé à un

environnement utérin défavorable. En effet, les périodes de sevrage provoquent des contractions violentes de l'utérus qui ont pour conséquence une diminution de la circulation placentaire, donc des échanges nutritionnels et d'oxygène au fœtus. Ces agressions fœtales récidivantes sont source d'une souffrance fœtale chronique qui se révèle par l'excrétion de méconium et l'élévation du taux de catécholamines au sein du liquide amniotique. Une souffrance fœtale chronique particulièrement grave peut indiquer l'arrêt de la grossesse avec mise en place d'une césarienne si cela est possible.

- D'une souffrance fœtale aiguë. Durant l'accouchement, le travail décompense la souffrance fœtale chronique avec survenue d'une hypoxie aiguë mettant en danger la vie de l'enfant. La constatation d'une souffrance fœtale aiguë en cours d'accouchement impose la mise en place d'une césarienne.
- De la fréquence de la présentation du siège en rapport avec la prématurité.
- D'une agitation importante de la patiente au moment de l'accouchement (15).

De plus, au cours de l'accouchement, la durée du travail de ces femmes est souvent plus courte que la moyenne générale.

Sur le fœtus :

- Tous les opioïdes traversent le placenta.

Après une prise d'opiacés par la mère, les taux sanguins s'élèvent très rapidement chez le fœtus et décroissent beaucoup moins vite chez celui-ci que chez la mère. Le fœtus va métaboliser et excréter les substances opiacées qu'il reçoit par la voie transplacentaire. Le métabolisme de ces substances est principalement hépatique. Les reins fœtaux permettent l'excrétion des produits après leur métabolisme. Ils peuvent alors être mis en évidence dans le liquide amniotique.

- Le syndrome de sevrage (SS) intra-utérin source d'un grand stress chez le fœtus peut parfois entraîner la mort.

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) touche 30 % des nouveau-nés. Il est autant lié à la malnutrition, au mode de vie, au tabagisme qu'à la consommation d'héroïne (16), (17), (18).

Chez le nouveau-né :

- L'héroïne n'est pas tératogène, mais la prévalence d'une consommation excessive d'alcool dans cette population augmente le taux de malformations congénitales. Néanmoins, d'autres opiacés comme la codéine qui est surtout utilisée surtout contre la toux et qui est également détournée par les toxicomanes, est à l'origine de certaines malformations de l'appareil respiratoire et de la face si elle est absorbée au cours de l'embryogenèse. La consommation de codéine au cours du deuxième trimestre de la grossesse est responsable de certaines anomalies de l'appareil digestif.

- Le poids de naissance des enfants est faible (2 300 à 2 600 g en moyenne), par prématurité et (ou) hypotrophie fœtale. Il s'explique tout d'abord par l'action de l'héroïne elle-même, par l'intoxication tabagique associée, le mode de vie et la malnutrition.

- La mortalité périnatale est élevée. Les troubles respiratoires et notamment l'inhalation méconiale constituaient la première cause de mortalité du nouveau-né jusqu'à peu. De plus, la dépression des centres nerveux entraîne un retard de l'autonomie respiratoire du nouveau-né avec de graves conséquences en l'absence de réanimation. Ces troubles sont aujourd'hui beaucoup mieux prévenus par la prise en charge précoce des patients héroïnomanes.

- Le syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN) présent dans 60 à 90 % des cas, apparaît après un intervalle libre variant de quelques heures à 10 jours (retardé en particulier en cas de polytoxicomanie impliquant des benzodiazépines et des barbituriques). Il associe irritabilité, hyperexcitabilité, trémulations, mouvements anormaux, hypertonie, tachypnée avec parfois alcalose, apnées et diarrhée avec déshydratation. Si le SSNN peut être sévère, le plus souvent il est modéré et peut être contrôlé par la tendresse et l'attention d'une maman correctement prévenue de l'importance de son rôle à ce moment clé (16), (17), (19), (20).

La consommation d'héroïne au cours de la grossesse est donc source de complications importantes pour la mère et pour l'enfant.

Toutes ces complications obstétricales ne sont pas seulement le fait de la consommation d'héroïne seule mais également des toxicomanies associées (tabac surtout et alcool), du manque de suivi obstétrical et des difficultés psychologiques de la mère à accepter la situation de la grossesse et de la maternité. Nous verrons qu'une prise en charge globale avec la mise en place d'une substitution réduit considérablement la morbidité de ces grossesses.

En effet, il est important de souligner que toutes les complications citées précédemment à part le SSNN ne se retrouvent pas ou presque pas chez les femmes qui sont substituées et bien encadrées.

III/ LA COCAÏNE ET LE CRACK :

1/ Un peu d'histoire

Si la coca (feuille du cocaïer) est connue et utilisée depuis des siècles en Amérique, c'est au XIX^{ème} siècle que l'on commença à s'y intéresser en Europe.

En 1860, un étudiant Autrichien en chimie, Albert Niemann, isola des feuilles du cocaïer une substance qu'il dénomma cocaïne. L'avancement des travaux en chimie permit dès cette époque d'extraire en quantité l'alcaloïde, ce qui autorisa de nombreuses applications thérapeutiques : en 1880, le médecin russe Vassili Von Anrep remarqua son action anesthésique locale provoquée par une injection sous-cutanée, Sigmund Freud étudia également ses effets et la préconisa dans les indications les plus variées (stimulation physique et mentale, indigestion, cachexie, impuissance, morphinisme, alcoolisme) tout en s'intéressant aussi à ses propriétés anesthésiques (21).

La pâte de coca ou « pasta », obtenue lors de l'extraction de la cocaïne des feuilles de coca, sera fumée vers le XIX^{ème} siècle. A la fin du XIX^{ème} siècle, la cocaïne devient très populaire et entre dans la formulation de deux boissons qui connurent un succès considérable, le vin Mariani en France et le Coca cola aux Etats-Unis. Au XX^{ème} siècle, elle est transformée en chlorhydrate de cocaïne (cocaïne sous forme de sel) qui est généralement sniffée par l'usager, soit injectée par IV, certains même la fument ou l'avalent.

A partir de 1970, les Etats-Unis connaissent une nouvelle toxicomanie sous l'impulsion des cartels sud-américains qui cherchaient à écouler une production devenue pléthorique en diminuant le prix de la drogue. Ainsi est né le crack (cocaïne sous forme de base) qui est un mélange chauffé de chlorhydrate de cocaïne avec de l'eau et du bicarbonate ou de

l'ammoniaque. A Paris, le crack a fait son apparition vers la fin des années 80. Il est vendu sous forme de galette qui se détache en petit caillou (une galette = 6 cailloux environ). Son nom vient du crépitement qu'il produit sous la flamme du briquet. L'utilisateur fume le crack mélangé à du tabac dans des cigarettes, des pipes ou des feuilles d'aluminium. Certains se l'injecte en IV après l'avoir dissous dans de l'eau vinaigrée ou citronnée. Ses effets sont les mêmes que ceux de la cocaïne mais plus violents et plus immédiats mais ils disparaissent plus vite, incitant l'utilisateur à recommencer rapidement l'administration (22), (23).

2/ Action pharmacologique :

Au niveau du SNC, la cocaïne bloque la recapture d'un certain nombre de neuromédiateurs, en particulier de la dopamine et, dans une moindre mesure, de la noradrénaline et de la sérotonine en agissant sur les protéines membranaires correspondantes. Il a été également démontré que la cocaïne augmente aussi l'activité de la tyrosine hydroxylase, enzyme de la voie de synthèse des catécholamines et freine l'activité des neurones sérotoninergiques en inhibant la tryptophane hydroxylase, enzyme importante de la voie de biosynthèse de la sérotonine.

Globalement, son action se traduit donc par une plus grande concentration en noradrénaline et en dopamine dans les synapses centrales (24).

Au niveau du système nerveux périphérique, elle empêche l'augmentation de la perméabilité aux ions sodium, nécessaire à la propagation de l'influx nerveux. Cet effet expliquerait l'action anesthésique locale de la cocaïne (25).

La cocaïne n'est pas la seule drogue à augmenter l'activité des neurones dopaminergiques du cerveau. En effet, de nombreuses drogues agissent sur la transmission dopaminergique de diverses façons. Par exemple,

l'alcool et la nicotine facilitent la libération de la dopamine tandis que les opiacés ont un effet indirect en levant l'inhibition des neurones dopaminergiques (26), (27).

Les neurones dopaminergiques appartiennent à un système de récompense cérébrale qui constitue la « voie commune » d'action de la plupart des drogues. Lorsque la quantité de dopamine augmente dans ce système, quelle qu'en soit la raison, la personne ressent du plaisir et considère que tout va bien, même si par ailleurs son corps souffre ou qu'elle se sent déprimée.

Ce système de récompense fait partie du système limbique. Il comprend l'aire tegmentale ventrale qui contient les neurones à dopamine et le noyau accubens ou ils se projettent (28).

3/ Conséquences cliniques de la consommation de cocaïne :

Les effets cliniques de la consommation de cocaïne résultent, pour l'essentiel, de son action sympathomimétique à action indirecte. La cocaïne empêche la recapture de la noradrénaline et prolonge son action.

En effet, elle provoque :

- **Une contraction de la plupart des vaisseaux sanguins** par stimulation des récepteurs alpha 1 postsynaptiques. Les tissus, insuffisamment irrigués, manquent d'oxygène et se détériorent (nécrose). C'est notamment souvent le cas de la cloison nasale.
- **Une accélération du rythme et de la contractilité du cœur** par une stimulation des récepteurs bêta 1. Les besoins en oxygène du muscle cardiaque fortement sollicité, augmentent donc. La vasoconstriction et l'effet direct sur le cœur induisent des crises hypertensives paroxystiques, des hémorragies pulmonaires et

cérébrales ainsi que de l'angor et des infarctus du myocarde, même chez des sujets très jeunes.

- **Une mydriase** par stimulation des récepteurs alpha 1 postsynaptiques.

La cocaïne provoque également des effets sur le comportement dû à son action sur le système dopaminergique. Lors d'une consommation occasionnelle à faible dose, l'usager décrit une sensation d'euphorie et de bien-être. Son activité psychique est accrue, sa confiance en soi est augmentée et son état de fatigue est atténué. Cette phase est appelée le rush et est due à l'inhibition par la drogue des mécanismes de recapture de la dopamine au niveau du système limbique.

Lorsque les prises sont répétées sur une brève période, la fin de l'activité du produit se traduit par une anxiété incitant à utiliser à nouveau la drogue. Cette phase dépressive qui est le résultat de la baisse de la dopamine synaptique est appelée le crash.

Le consommateur peut être la proie d'une agitation psychomotrice intense, d'idées délirantes et de comportements violents lors de la consommation de dose plus importante.

Si l'usage devient compulsif, le consommateur présente une grande instabilité d'humeur, des délires paranoïdes ou des attaques de panique.

En effet, l'exposition répétée à la drogue va générer des mécanismes d'adaptation qui auront pour but de réduire les effets de la cocaïne. C'est ainsi que les mécanismes de recapture de la dopamine vont devenir de plus en plus efficaces.

Ainsi il se crée une tolérance qui concerne seulement certains effets de la drogue comme l'euphorie et qui est fortement liée aux sensibilités individuelles.

Une dépendance psychique importante s'installe rapidement.

Les manifestations physiques du SS ne sont pas toujours observables (29), (30).

4/ Conséquences de la consommation de cocaïne et de crack sur la grossesse :

Sur la mère :

Plusieurs complications associées à la consommation de cocaïne ont été rapportées :

- Complications cardiovasculaires. On trouve essentiellement chez la femme enceinte une hypertension artérielle, des risques élevés d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et des troubles du rythme cardiaque.

- Rupture hépatique. Cette atteinte hépatique résulte des propriétés vasoconstrictrices de la cocaïne, provoquant des spasmes vasculaires et des ischémies au sein du tissu hépatique.

- Rupture de l'utérus. Elle se présente comme une douleur abdominale aiguë et brutale après une consommation récente de cocaïne. L'élévation du taux de noradrénaline plasmatique qui entraîne parfois une augmentation très importante de la contractilité de l'utérus, peut être une explication à ces ruptures.

- Hématome rétroplacentaire. Il est probablement lié à l'hypertension artérielle maternelle qui caractérise la phase aiguë de l'intoxication à la cocaïne. L'incidence de placenta praevia, c'est-à-dire de placenta inséré anormalement sur le segment inférieur de l'utérus, semble aussi augmenté chez ces femmes enceintes.

- Pré-éclampsie et éclampsie.

Toutes ces complications entraînent un risque majeur de mortalité maternelle et fœtale (31).

Sur le fœtus et le nouveau-né :

Avec son faible poids moléculaire et sa haute solubilité dans l'eau et les lipides, la cocaïne passe rapidement la barrière placentaire et est retrouvée en grandes quantités chez le fœtus, en particulier dans le cerveau. Elle est métabolisée par les cholinestérases plasmatiques et hépatiques en métabolites inactifs excrétés par les urines et la bile dans le tractus digestif. L'activité cholinestérasique est basse la plupart du temps chez le fœtus et la femme enceinte.

- Le RCIU est habituel chez les nouveaux-nés exposés à la cocaïne pendant leur vie intra-utérine. Ce trouble de la croissance est secondaire à la fois aux effets vasculaires du produit sur la circulation utéroplacentaire entraînant une hypoxie et une malnutrition fœtale et à la malnutrition maternelle due à l'effet anorexigène de la cocaïne. Le poids, la taille et le périmètre crânien sont inférieurs aux normes, mais le périmètre crânien paraît plus touché que les autres paramètres.

- La cocaïne est très tératogène. Les malformations rencontrées au cours de l'exposition à la cocaïne ne sont pas dues à un défaut de l'organogenèse, ce sont les conséquences des anomalies de la vascularisation fœtale liées aux effets vasoconstricteurs de la drogue.

- L'atteinte cardiaque est fréquente et diverse, avec notamment une hyperplasie et une hypertrophie cardiaque.
- Le SNC du fœtus est particulièrement sensible à l'action de la cocaïne. On trouve tout d'abord des perturbations dans le développement du cerveau, ainsi que des risques importants d'accidents vasculaires cérébraux et d'hémorragies intracrâniennes.
- La cocaïne a aussi des effets néfastes sur le développement du tube digestif. Il a été observé des atrésies et des ischémies

intestinales, des imperfections anales et des infarctus mésentériques.

- De graves anomalies sur le développement du squelette avec des malformations et des amputations des membres ont été décrites.
- Une dysmorphie du visage avec aplatissement de la partie moyenne du visage est souvent observée.
- L'appareil urinaire est également touché. De nombreuses anomalies sont décrites avec notamment une hydronéphrose, une agénésie rénale et urétrale et une ambiguïté génitale.

- Le fœtus est souvent sujet à des épisodes de tachycardie et d'hypertension artérielle.

- Le taux de naissance prématuré est bien évidemment élevé chez les consommatrices dû à l'inhibition des récepteurs bêta adrénergiques de l'utérus, ce qui contribue à augmenter les contractions utérines.

- On trouve également un taux élevé de mort subite du nourrisson (15 %) chez ces enfants.

- En revanche, contrairement au problème de la consommation d'opiacés, le nouveau-né de la mère cocaïnomanne a un SS peu sévère, ne nécessitant pas de traitement spécifique (16), (31).

La grossesse chez la femme usagère de cocaïne est donc une situation à risque majeur, tant pour la mère que pour l'enfant. Une prise en charge de ces patientes au cours de leur grossesse est indispensable, le suivi doit être très attentif, la communication avec la patiente devant être privilégiée, pour obtenir un sevrage de la cocaïne et de ses dérivés, le plus tôt possible au cours de la grossesse.

III/ LE CANNABIS :

1/ Un peu d'histoire :

Le cannabis est une plante qui est cultivée depuis des millénaires en Asie et au Moyen-Orient. Ce sont les soldats de l'armée napoléonienne, déjà gros consommateurs de tabac, qui le ramenèrent en Europe au début du XIX^{ème} siècle.

La plupart des botanistes considèrent qu'il n'existe qu'une espèce de cannabis, *cannabis sativa*, montrant de nombreuses variantes géographiques et chimiques. Deux principales sous espèces ont été décrites : *Cannabis sativa sativa* et *Cannabis sativa indica*. Cette plante est mieux connue sous l'appellation populaire de « chanvre ».

Le chanvre est dioïque : il existe des pieds mâles et des pieds femelles distincts.

La sous-espèce *sativa*, riche en fibres, est répandue en climats tempérés. Présentant un intérêt économique majeur, elle fut cultivée en France jusqu'au début du XX^{ème} siècle pour ses fibres dont on faisait notamment du papier et des tissus. Sa culture a connu de récents développements, en particulier dans le textile et pour l'employer comme isolant contre le feu. Ses graines sont également utilisées comme appât pour les poissons et comme nourriture pour les oiseaux et le bétail, et enfin pour produire une huile alimentaire riche en vitamine F.

La sous-espèce *indica* est répandue dans les pays chauds et secs. Elle possède au niveau de ses inflorescences de nombreux poils glandulaires qui sécrètent une résine qui se présente comme de fins cristaux. Les pieds femelles produisent plus de résine que les pieds mâles. Cette résine est riche en substances chimiques de la famille des cannabinoïdes dont le plus important est le tétrahydrocannabinol (THC).

La concentration du THC varie énormément selon la variété, le pays d'origine et les conditions de culture.

Les principales préparations de cannabis sont :

- **Le haschich** (le « *shit* ») qui se compose de la résine tirée des fleurs supérieures de la plante mélangée aux résidus compressés du végétal. Les revendeurs le coupent très souvent avec d'autres produits sans se soucier de leur toxicité (caoutchouc, cirage, henné, terre, paraffine, graisses...). Leur but est d'« allonger » le plus possible le haschich avec ces adjuvants moins coûteux afin d'en vendre de plus gros volumes. Le haschich se présente en plaquettes ou en barrettes compressés, brunes, verdâtres ou marron-jaune selon leur provenance et leurs mélanges. Il se fume mélangé avec du tabac, en cigarettes, en joints, à la pipe ou au shilom.
- **L'herbe** (majuana) qui se compose d'un mélange de feuilles de cannabis, de fleurs et de tiges séchées. Elle se fume comme du tabac et contient souvent un peu plus de principe psychoactifs que le haschich.
- **L'huile** qui est encore plus concentrée en THC. On la consomme généralement en mêlant quelques gouttes au tabac ou en les déposant le long d'une cigarette, voire dans des ingrédients alimentaires (32), (33).

2/ Action pharmacologique :

La résine est pharmacologiquement active. Elle contient quelque 60 cannabinoïdes et de nombreux autres composants chimiques. Le composé le plus psychoactif est le THC. C'est aussi quantitativement le plus important des cannabinoïdes. La résine renferme également en forte

proportion du cannabidiol et en moindre quantité, le delta-8-transtétrahydrocannabinol, le cannabinoïde, le cannabigérol...

Les cannabinoïdes exercent leurs effets pharmacologiques en se fixant à des récepteurs spécifiques dont deux types ont été mis en évidence :

- **le récepteur CB1** localisé essentiellement dans le cerveau. Il est concentré dans différentes structures du système limbique qui a un rôle majeur dans la régulation des émotions. On le trouve également dans le cortex et surtout dans l'hippocampe qui sont deux structures intervenant dans le processus de mémorisation. Il est présent aussi dans le thalamus qui est une zone impliquée dans le relais des informations sensorielles d'origine périphériques, et dans le cervelet qui participe à la coordination motrice. De plus, on le rencontre dans l'utérus, les ovaires, les testicules, le cœur, la rate et l'intestin grêle.
- **le récepteur CB2** localisé uniquement dans les tissus périphériques. Il s'exprime dans l'ensemble du système immunitaire (ganglions, rate, thymus, lymphocytes, cellules hématopoïétiques).

Comme les récepteurs des opioïdes, les récepteurs CB1 et CB2 sont couplés à une protéine G qui une fois dissociée inhibe l'activité de l'adénylyl cyclase ce qui conduit à une diminution de la production d'AMPc et donc à une réduction de l'activité cellulaire, induisant ainsi un phénomène de tolérance à la drogue et de dépendance physique.

Une fois lié à ses récepteurs, le cannabis hyperpolarise les neurones présynaptiques suite à l'ouverture des canaux potassiques. La fermeture des canaux calciques qui s'ensuit entraîne la diminution du relargage des neurotransmetteurs. On retrouve ce mécanisme chez les opioïdes.

Deux cannabinoïdes endogènes ont été identifiés : il s'agit de l'anandamide et du 2 arachidonylglycérol. L'anandamide se trouve dans les régions à forte densité en récepteurs CB1. Le 2 arachidonylglycérol se lie aussi bien aux récepteurs CB1 que CB2. Ils reproduisent les effets du THC mais sont toutefois moins actifs. Ces endocannabinoïdes modulent la libération des neurotransmetteurs par action rétrograde. En effet, après avoir été libérés dans les neurones postsynaptiques, ils traversent la synapse en sens inverse pour aller activer les CB1 présynaptiques et diminuent ainsi la libération des neurotransmetteurs. Il a été démontré que les endocannabinoïdes ont un rôle régulateur dans le développement cérébral. Tout d'abord, rappelons que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et le glutamate sont deux principaux neurotransmetteurs cérébraux. Chez l'adulte, le glutamate joue le rôle d'accélérateur de l'activité neuronale cérébrale tandis que le GABA par son action inhibitrice joue le rôle de frein de cette activité. L'activité normale des réseaux de neurone résulte d'une action équilibrée de ces deux composés. Chez le fœtus, le GABA agit au contraire comme un accélérateur de l'activité, tout comme le glutamate. L'activité neuronale est donc incontrôlée par cette absence de frein et évolue vers l'épilepsie. Une équipe scientifique s'est intéressée à ce problème et a démontré que les endocannabinoïdes sont libérés de façon continue chez le fœtus et activent les récepteurs CB1 afin de diminuer l'activité excitatrice du GABA. Ils jouent donc le rôle de frein pendant les étapes précoces du développement et stabilisent ainsi l'activité neuronale (34), (35).

3/ Conséquences cliniques de la consommation de cannabis :

Les effets immédiats de la consommation de cannabis sont variables : légère euphorie accompagnée d'un sentiment d'apaisement, légère somnolence... Mais elle peut entraîner aussi parfois un malaise, une intoxication aiguë (« bad trip ») qui peut se traduire par des tremblements, des vomissements, une impression de confusion, d'étouffement, une angoisse très forte.

Le cannabis diminue les capacités de mémoire immédiate et de concentration chez les consommateurs, tant qu'ils sont sous l'effet du cannabis. La perception visuelle, la vigilance et les réflexes sont également modifiés.

Les effets d'une consommation régulière sont loin d'être anodins : difficultés de concentration, difficultés scolaires, isolement social et perte de motivation. Chez certaines personnes vulnérables, le cannabis peut engendrer ou aggraver un certain nombre de troubles psychiques comme l'anxiété, la panique et favoriser la dépression.

La tolérance et la dépendance physique existent mais à un degré bien inférieur que celles provoquées par les opioïdes.

Une dépendance psychique est aussi parfois constatée lors d'une consommation régulière et fréquente (36), (37).

4/ Conséquences de la consommation de cannabis sur la grossesse :

Le cannabis est la drogue illicite la plus employée chez la femme enceinte. Cependant, les études relatives à ses effets sur la grossesse et le fœtus sont peu nombreuses et difficiles à mener, car le cannabis est très souvent associé à d'autres toxiques comme le tabac, l'alcool, les médicaments ou les drogues dures.

Sur la mère :

L'accouchement prématuré est controversé. Historiquement, les premières études ont décrit une augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions utérines, d'où un nombre plus important d'accouchements prématurés. Des travaux plus récents montrent soit l'absence d'effet du cannabis sur la durée de la grossesse, soit un raccourcissement de la grossesse très peu important d'environ une semaine. De plus, le cannabis ne semble pas être responsable d'une fréquence plus grande de fausses couches spontanées (38), (39).

Sur le fœtus et le nouveau-né :

Le THC et ses dérivés actifs traversent facilement le placenta pour atteindre le fœtus où ils se concentrent principalement au niveau du SNC. Les actions du cannabis sur le fœtus humain sont difficiles à apprécier précisément et font l'objet de controverses régulières.

- Le cannabis n'est pas tératogène chez l'animal (lapin), mais est embryotoxique. Il semble que cet effet embryotoxique ne soit pas en relation avec son principe actif, le THC, mais avec la grande quantité d'oxyde de carbone dégagée par sa combustion.

Chez l'homme, la plupart des études ne retrouvent pas d'effet malformatif du cannabis. Tout au plus il a été rapporté une augmentation du taux d'anomalies mineures du fœtus, peut-être liées aux autres toxiques associés comme l'alcool, et deux malformations oculaires (un hypertélorisme et un épicanthis sévère) (38), (40), (41).

Il faut cependant rester prudent, car l'absence d'anomalie fœtale observée peut être liée au peu d'études prospectives existantes.

- La consommation de cannabis n'entraîne pas d'hypotrophie fœtale liée directement à une consommation de cannabis.

Les RCIU observés semblent en fait plutôt dus au tabac dont la consommation est très souvent concomitante à celle du cannabis (38), (41).

- Il n'y a pas d'augmentation de la mortalité et de la morbidité périnatales liée à la consommation de cannabis. Il n'y a pas non plus d'augmentation du taux de mort fœtale in utero (38), (42).

- La consommation de cannabis pendant la grossesse est susceptible de diminuer fortement l'activité cérébrale chez le fœtus et par conséquent de nuire au bon développement du cerveau (35).

- Il n'y a pas de véritable SSNN. Néanmoins, une consommation régulière de cannabis pendant la grossesse, par au moins un « joint » quotidien, semble provoquer une certaine hyperexcitabilité globale de l'enfant avec des tremblements, des anomalies de la vision et des troubles du sommeil. Toutes ces manifestations néonatales sont réversibles (43).

Malgré que le cannabis semble avoir peu d'effets chez la femme enceinte et le fœtus, ces grossesses doivent être considérées comme à haut risque et suivies de très près par une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

IV/ LES BENZODIAZEPINES :

1/ Action pharmacologique :

Les benzodiazépines sont l'objet, dans l'ensemble de la population, malgré la prescription obligatoire de ces médicaments d'une fréquente automédication. Ils sont souvent utilisés par les toxicomanes pour atténuer les symptômes du manque ou pour réduire leur anxiété.

Les principaux effets des benzodiazépines sont : sédatif, anxiolytique, hypnotique, amnésiant (amnésie antérograde), anticonvulsivant et myorelaxant.

La cible principale des benzodiazépines est les récepteurs au GABA de type A localisés sur les membranes neuronales du système nerveux central. Le récepteur GABA A est formé de 5 sous unités protéiques encadrant un canal chlorure. Il comporte également trois sites de liaison pouvant fixer des molécules différentes. Un des trois sites est le site de fixation spécifique du GABA, un autre lie des sédatifs (alcool, barbituriques, méprobamate) et des convulsivants, tandis que le troisième lie les benzodiazépines. L'affinité du récepteur pour le GABA est modifiée (effet allostérique), lorsque l'un des deux autres sites de liaison du récepteur est occupé par un ligand. Ainsi, en présence de benzodiazépines, l'affinité pour le GABA augmente et son effet inhibiteur est plus marqué. Ce mécanisme explique les propriétés myorelaxantes et anticonvulsivantes des benzodiazépines. Leurs effets anxiolytiques et hypnotiques dépendent plutôt d'une action frénatrice des catécholamines et de la sérotonine (44), (45).

La dépendance psychique à ces produits est en général modérée, alors que la dépendance physique est forte.

La dépendance physique s'installe assez rapidement, un risque de SS existe lors de l'arrêt brutal de la prise de benzodiazépines. Il apparaît également un phénomène de tolérance après quelques mois d'utilisation régulière, ce qui conduit à une forte augmentation des doses (46).

2/ Conséquences de la consommation de benzodiazépines pendant la grossesse :

Sur la mère :

En dehors des effets habituels des benzodiazépines sur le comportement de la mère (sédation, troubles de la mémoire...), il ne semble pas que la consommation importante de ces produits pendant la grossesse ait un quelconque effet du point de vue obstétrical. Sauf bien entendu, si la mère est dans un état psychologique tel que la grossesse est mal suivie, les risques étant alors les mêmes que pour n'importe quelle autre grossesse non suivie.

Cependant, chez les toxicomanes, les benzodiazépines sont rarement consommées seules, mais plutôt en association avec d'autres drogues (héroïne, cocaïne,...).

Sur le fœtus et le nouveau-né :

Les benzodiazépines traversent facilement le placenta pour se concentrer principalement dans le SNC du fœtus.

Il existe plusieurs conséquences dues à la consommation de benzodiazépines par la mère au cours de la grossesse. En effet, cela dépend de nombreux facteurs dont le type de molécules, la chronicité de la prise médicamenteuse par la mère et la poursuite de cette consommation au voisinage de l'accouchement. On peut alors observer :

- Un syndrome d'imprégnation :

- Lors de prises brèves avant l'accouchement, en particulier en cas de posologies élevées, une possibilité de survenue d'apnée et d'hyperthermie a été signalée.

- Lors de prises chroniques même à posologie modérée, il est observé une hypotonie axiale et des troubles de succion entraînant une mauvaise courbe pondérale.

Ce phénomène d'imprégnation s'explique par le fait que le fœtus et le NN métabolisent très lentement les benzodiazépines.

La durée des signes est variable : environ 3 semaines pour les médicaments d'élimination lente, la durée est plus courte pour les molécules d'élimination intermédiaire.

- Un syndrome de sevrage :

Il peut suivre les signes d'imprégnation. La survenue est tardive, non constante, fonction de la cinétique de la molécule. Pour les molécules d'élimination intermédiaire, il est plus précoce (vers le 5^{ème} – 7^{ème} jour de vie) que pour le groupe d'élimination lente (vers le 10^{ème} – 15^{ème} jour de vie).

La fréquence de survenue n'est pas évaluée et la durée des signes est mal connue. Les signes essentiels sont une hyperexcitabilité et une agitation du nouveau-né (47), (48).

- Du point de vue malformatif :

Des études anciennes avaient évoqué une augmentation du risque de fentes labiales ou palatines. Des études plus récentes n'ont pas confirmé ce risque pour les anciennes molécules. Il existe moins de recul pour les molécules plus récentes, mais pas d'argument inquiétant.

- Un risque sur le développement psychomoteur :

Le risque éventuel d'une exposition continue in utero sur le développement psychomoteur de l'enfant n'est pas connu (49).

La prise de benzodiazépines n'est donc pas sans conséquence sur le fœtus et le NN. L'accueil pédiatrique à la naissance doit être immédiat avec parfois la nécessité d'une assistance respiratoire due au syndrome d'imprégnation. La survenue d'un éventuel SSNN nécessite également une attention rigoureuse.

Rappelons que la France demeure un des pays qui utilise le plus de benzodiazépines, y compris chez les femmes enceintes. Il est donc primordial pour le personnel soignant de détecter la prise de produits et d'informer la mère sur des éventuels risques.

CHAPITRE 2 :
Evolution de la prise en charge des femmes
enceintes toxicomanes

« La meilleure façon d'aider l'enfant de mère toxicomane, c'est d'abord d'aider la mère » (Kandall).

I/ LES FEMMES ENCEINTES TOXICOMANES :

Le siècle dernier a été témoin d'une profonde mutation du rôle des femmes au sein de la société et de la famille.

Tout au long de ces dernières années l'égalité des chances entre les deux sexes s'est établie, les coutumes ont largement évolué ainsi que les styles de vie.

Tous ces changements ont touché également le domaine de la toxicomanie. En effet, de nombreuses études ont montré que la toxicomanie touche aujourd'hui davantage les femmes que les hommes dans certains pays d'Europe.

De nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence que les femmes touchées par la toxicomanie ont été pour la plupart exposées à des violences physiques et sexuelles ainsi qu'à des agressions verbales durant leur enfance.

En effet, le pourcentage des femmes toxicomanes, ayant été victimes d'agressions sexuelles est important : il s'agit en particulier de filles de pères ou de parents alcooliques.

Il est important de noter que ces femmes doivent être énormément soutenues au moment de leur grossesse : elles ont souvent manqué de références parentales solides et se sentent submergées par les difficultés qu'elles vont devoir rencontrer pour élever leur enfant dans de bonnes conditions (50).

Pour toute femme, la maternité représente une étape psychologique importante. Aux bouleversements physiques s'ajoutent des bouleversements psychiques avec la résurgence de l'histoire infantile.

Chez la femme toxicomane, la grossesse est souvent diagnostiquée tardivement. En effet, la question de la grossesse et de l'enfant se pose rarement, tant l'activité sexuelle est noyée dans les conduites toxicomaniaques. L'aménorrhée est très fréquente sous héroïne et les femmes se pensent souvent stériles. De plus la majorité de ces femmes ont une très mauvaise image de leur corps.

Dans la majorité des cas, la place de la maternité est, pour les mères toxicomanes, porteuse d'espoir afin de réparer leur propre histoire. L'enfant peut devenir le seul objet revalorisant à investir. Il s'agit d'un enfant « thérapeutique » garant de l'arrêt de la consommation de drogue.

Mais l'enfant imaginaire rédempteur va faire place, à la naissance, à un enfant réel souffrant souvent d'un SS, donc peu gratifiant et très culpabilisant pour la mère.

Le père de l'enfant est souvent présent mais est généralement lui aussi toxicomane. Il porte également beaucoup d'espoir dans la grossesse de sa conjointe. Il est important de ne pas le négliger et de le soutenir car il se trouve lui aussi souvent en difficulté dans l'investissement de son futur statut de père (51).

L'ensemble des auteurs s'accorde à dire que la grossesse est un moment privilégié pour poser les bases d'une prise en charge médicale et psychosociale à long terme de la femme toxicomane.

Elle est le point de départ d'une remise en question concernant son avenir de toxicomane, de femme et de future mère.

La prise en charge doit être la plus précoce possible permettant ainsi un travail d'accompagnement vers la maternité (52), (53).

III/ PRISE EN CHARGE DES FEMMES ENCEINTES TOXICOMANES :

Depuis quelques années, des équipes ont mis en place un suivi adapté aux mères toxicomanes. Le service de néonatalogie du Professeur C. Lejeune à l'hôpital Louis Mourier de Colombes, et l'équipe du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier ont été des précurseurs dans ce domaine.

Avant :

En effet, selon C. Lejeune, suite à une enquête rétrospective réalisée en 1994 et d'une analyse de la littérature, il est impératif de remettre en cause radicalement les modalités de prise en charge de la femme enceinte toxicomane.

Cette enquête a constitué à obtenir des nouvelles sur le devenir médico-social de 59 NN de mères toxicomanes hospitalisés en Néonatalogie à l'Hôpital Louis Mourier et à l'hôpital de Neuilly-sur-Seine de janvier 1988 à décembre 1993 : le constat est accablant.

Des nouvelles précises du statut ont pu être obtenues pour 95 % des enfants :

- 5 % des enfants étaient décédés
- 36 % étaient en institution
- 8 % avaient été adoptés
- et seulement 51 % étaient dans leur famille avec ou sans leur mère ; 1/3 étaient avec leur mère.

Chez ces enfants un taux élevé de prématurités et d'hypotrophies ont été également enregistrés.

L'analyse de cette série et de la littérature montre que le devenir de ces enfants dépend essentiellement de la qualité de leur environnement et de

pathologies liées à la toxicomanie (prématurité, hypotrophie, infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (54).

Petit à petit :

L'évolution de la prise en charge des femmes enceintes toxicomanes s'est donc imposée avec comme double objectif : réduire l'incidence des complications périnatales d'une part, et d'autre part, prévenir les troubles de l'attachement mère-enfant et la séparation.

L'accueil des femmes enceintes toxicomanes a été profondément humanisé ces dernières années dans de nombreuses équipes françaises. Les changements de pratiques portent sur plusieurs points (55).

1/ Une prise en charge de ces grossesses en tant que grossesse à risque de complications périnatales, sans aucune référence au caractère illicite de l'usage de drogues :

Chez les femmes usagers de drogues, les complications obstétricales les plus souvent décrites sont représentées par une grande proportion **d'avortements spontanés** (15 à 30 % selon les études), de **morts fœtales** (4 à 32 %), de **RCIU** (13 à 46 %), de **souffrances fœtales**, de **prématurités** (20 à 34 %) et de pathologies infectieuses en rapport avec la toxicomanie (VIH, virus de l'hépatite B (HBV), virus de l'hépatite C (HCV), syphilis) qui peuvent demander une prise en charge spécifique (17).

Les **avortements spontanés** sont très importants chez les femmes héroïnomanes et cocaïnomanes. L'alcool est également un grand facteur de risque (15), (16).

Les périodes de sevrage chez la femme héroïnomane exposent à des **souffrances fœtales aiguës** pouvant aboutir à la **mort fœtale in utero**. En effet, le sevrage maternel entraîne des contractions utérines qui compromettent la perfusion placentaire et une hyperactivité musculaire accrue chez le fœtus dont les besoins en oxygène sont augmentés. La réduction de la perfusion et l'augmentation des besoins entraînent un état d'hypoxie.

La cocaïne est également responsable d'un grand nombre de mort fœtale in utero du fait de ses propriétés vasoconstrictrices (15).

Le **RCIU** est très important chez les femmes consommatrices d'héroïne, de cocaïne et de cannabis. Sa prévalence est augmentée en cas d'association au tabac et à l'alcool. Il peut également s'expliquer par le mode de vie extrêmement difficile de ces mères et la malnutrition engendrée par la consommation de drogues (16), (18), (12), (37), (40), (41).

Les **pathologies respiratoires** sont les premières causes de mortalité néonatale chez la femme enceinte héroïnomane. La dépression des centres nerveux peut entraîner un retard de l'autonomie respiratoire du NN avec de graves conséquences en l'absence de réanimation. L'installation de la respiration doit être surveillée en salle de naissance par une équipe pédiatrique (16), (19), (20).

La **prématurité** est la conséquence de la consommation d'héroïne du fait que les épisodes de manque vont provoquer des contractions utérines qui peuvent entraîner un déclenchement prématuré de l'accouchement. La consommation de cocaïne est également responsable. Les conditions de vie de ces mères ont aussi un rôle important dans la survenue d'enfants prématurés (15), (16), (12)..

Les **malformations congénitales** sont dues en partie à la prise de cocaïne. En effet, celle-ci est très tératogène et provoque des atteintes cardiaques, du SNC, de graves anomalies du développement du squelette, des anomalies de l'appareil urinaire... Les consommations d'alcool et de benzodiazépines sont également responsables d'un grand nombre de malformations (16), (12).

Le **risque de la contamination virale et bactérienne** chez les toxicomanes a énormément diminué ces dernières années grâce à la mise à disposition du public de seringues à usage unique et aux multiples campagnes d'information sur la nécessité d'utiliser des préservatifs pour une prévention infectieuse.

Cependant le risque n'est pas nul et ne doit pas être négligé. Le VHB et la syphilis sont dépistés systématiquement. Par contre le dépistage du VIH et du VHC n'est pas obligatoire mais est fortement conseillé chez ces personnes à risque.

Une femme enceinte infectée par le **VIH** nécessite une prise en charge individualisée afin de prévenir la transmission maternofoetale qui a eu lieu essentiellement au troisième trimestre et à la naissance. Une trithérapie lui sera alors administrée de manière à obtenir une charge virale minimale au troisième trimestre. Le NN sera mis sous azidothymidine (AZT) pendant 6 semaines et l'allaitement maternel est contre indiqué (56).

La fréquence des infections au **VHC** chez les toxicomanes par voie IV fait craindre la survenue d'une infection chronique chez ces enfants ce qui nécessite un suivi attentif. Le risque de transmission du virus à l'enfant à naître est faible (< 10 %) sauf en cas de co-infection par le VIH (57).

En cas d'infection au **VHB**, un protocole sérovaccinal préventif doit être réalisé à la naissance. Une co-infection par le VIH augmente le risque de transmission foetale et néonatale du virus (58).

La **syphilis** nécessite un traitement avant le quatrième mois par la pénicilline ce qui évite tout risque d'atteinte foetale. Après le quatrième mois, le risque de contamination de l'enfant est d'autant plus élevé que la syphilis maternelle est récente. Les conséquences de la contamination sont graves : avortement tardif du deuxième trimestre, accouchement prématuré et mortalité périnatale (59).

Une fois évoqué le diagnostic de grossesse chez une femme toxicomane, il importe de faire régulièrement un bilan médical et obstétrical soigneux, afin de dépister et de traiter les éventuelles complications qui peuvent survenir pendant la grossesse, lors de l'accouchement et du post-partum.

Le personnel soignant a un grand rôle d'information auprès de la femme enceinte toxicomane sur les risques liés à la consommation de drogues. Il devra tout particulièrement insister sur les consommations de tabac, d'alcool, de psychotropes et surtout sur la prise de cocaïne qui est extrêmement tératogène.

2/ Une prise en charge grâce à la mise en place d'une équipe pluridisciplinaire en maternité et d'un réseau Ville-Hôpital :

Pour répondre aux nombreux besoins de la femme enceinte toxicomane, il s'est mis en place petit à petit toute une équipe médicale autour de la future mère. De nombreux intervenants collaborent ainsi ensemble pour améliorer le suivi de la grossesse, le maintien prioritaire de l'enfant avec sa mère et son environnement familial, et donc le pronostic de qualité de vie de ces enfants et de leurs familles.

– Les sages-femmes :

Une relation privilégiée est établie entre la patiente et une sage-femme référent qui la suivra jusqu'à la sortie de la maternité.

Cette sage-femme coordinatrice initie et anime le réseau qui se constituera progressivement, à partir des besoins exprimés par la patiente.

Tout d'abord, la sage-femme accueille la patiente et établit avec elle dès la première consultation une relation de confiance ce qui lui permet d'analyser minutieusement les problèmes médicaux, sociaux et psychologiques de chaque femme et de réaliser ainsi un suivi personnalisé. Elle doit également lui expliquer tous les aspects liés aux grossesses à risque, ainsi que les avantages et les inconvénients de chaque choix. Elle effectuera ensuite un examen somatique de la patiente puis prendra avec elle tous les rendez-vous auprès des différents professionnels de santé jusqu'à la fin de la grossesse. Les choix des parents sont respectés et valorisés. Par exemple, si les parents choisissent un gynécologue libéral, il sera intégré dans le suivi.

En post-partum, la sage-femme réalise un grand travail d'écoute et de soutien auprès de la mère pour la préparer au mieux à la sortie.

La sage-femme s'occupe de la coordination avec :

- le service gynéco obstétrique
- le service de pédiatrie
- le service de pédopsychiatrie
- le Centre spécialisé de soins pour toxicomanes (CSST)
- les pharmaciens de ville
- les médecins de ville
- l'assistante sociale

La sage-femme transmet les informations utiles à ses collègues, les soutient dans chaque moment délicat et vice versa. Il se crée ainsi une

véritable équipe unie et solidaire autour de la femme enceinte toxicomane (60).

– **Le pédiatre** :

Un ou plusieurs contact anténatal est proposé à la patiente avec un pédiatre de l'équipe pour parler avec elle tout d'abord des conséquences de la toxicomanie sur le NN. Il sera ensuite abordé la relation mère enfant, l'allaitement maternel, le SSNN et ses modalités de prise en charge. Le pédiatre insistera surtout auprès de la mère sur le fait que l'objectif principal est de favoriser l'attachement entre elle et son enfant et sa participation active aux soins du NN (61).

– **Les anesthésistes** :

Une consultation anesthésique anténatale est conseillée systématiquement pour prévoir l'analgésie post-partum, ce qui peut diminuer l'arrivée tardive de ces femmes en salle de naissance après une prise de drogue pour « prémédication » (55).

– **Le pédopsychiatre** :

La prise en charge psychologique est cruciale. Elle doit permettre, entre autre, d'élaborer un travail de soutien pour lutter contre les angoisses de cette future maman et si possible aussi celles du futur papa. Cette prise en charge psychologique doit se poursuivre après la naissance de l'enfant (62).

– **Le médecin généraliste de ville :**

Si il existe, sa place est fondamentale et particulièrement importante. En effet, le médecin traitant est le pivot de cette prise en charge car il connaît, en principe, la patiente ou le couple. Sa place ne sera réellement importante que s'il travaille en étroite collaboration avec tous les autres intervenants (sage-femme, obstétricien, pédiatre, psychiatre, assistante sociale...). Le médecin généraliste n'est pas forcément celui qui prescrit la substitution (63).

– **L'assistante sociale :**

Elle a un rôle primordial. En effet, les femmes enceintes toxicomanes vivent souvent dans la précarité. L'assistante sociale doit donc pouvoir obtenir toutes les aides indispensables à l'amélioration des conditions de vie de ces jeunes femmes (64).

Parmi ces aides, il y a :

– *Les dispositifs de protection de l'enfance avec :*

- *Le Service Social Départemental :*

Il a pour mission, par l'intermédiaire d'assistantes sociales, d'aider les personnes en difficulté à trouver ou à développer leur autonomie de vie (65).

- *La Protection et la Promotion de la Santé Maternelle et Infantile :*

La Protection Maternelle et Infantile (PMI) a pour mission de développer les mesures de prévention auprès de la mère et de l'enfant. Ce service dispose d'un personnel médical et paramédical, exerçant des

activités de consultation dans les centres de PMI, mais aussi au domicile et dans les autres lieux de vie des enfants (66).

- *Le Service de l'Aide Sociale à l'Enfance et à la Famille : ASEF*

Ses actions se situent en plus de la prévention développée par les deux précédents services, lorsque leur aide et leur protection ne suffisent pas (67).

L'assistante sociale doit faire en sorte que les besoins minimums pour le couple et le futur bébé soient assurés. L'objectif idéal est d'éloigner la future mère, ou le couple, d'un environnement où la toxicomanie est reine et les tentations puissantes.

Tout au long de la grossesse, l'assistante sociale fait son enquête et se renseigne sur l'investissement de la mère. Si l'enquête révèle que la mère est toujours toxicomane, l'assistante sociale prend des mesures car l'on considère que l'enfant est en situation de danger au sens de l'article 375 du Code Civil : « *Si la santé, la sécurité ou la moralité d'un mineur non émancipé sont en danger, ou si les conditions de son éducation sont gravement compromises, des mesures d'assistance éducative peuvent être ordonnées par la justice* ».

L'assistante sociale fait alors un signalement au Tribunal de Grande Instance ou plus précisément au Substitut du Procureur de la République. Cela peut déboucher sur un placement provisoire ou sur la saisie du Juge des Enfants pour une assistance éducative.

- **Les CSST et les médecins de ville prescripteurs de substitution :**

La prise en charge de la toxicomanie est capitale pour une bonne réduction des risques. Il faut un référent (médecin généraliste, centre de

soins...) pour que l'ensemble de la prise en charge ne soit pas focalisé sur les prises de produits (55).

- Le pharmacien de ville :

C'est un acteur de santé totalement engagé dans la prise en charge de ces patientes toxicomanes. Tout d'abord son accueil à l'officine est primordial afin de mettre en confiance la patiente et d'instaurer un dialogue. Il se doit d'être aimable, empathique, souriant, patient, chaleureux et ferme. Il doit également matérialiser son engagement contre la toxicomanie par la présence dans l'officine d'affichettes, de brochures, de listes d'adresses. Il joue un grand rôle d'information (68).

Le pharmacien se doit de dispenser le traitement et de veiller à sa bonne observance. Au moment de la délivrance, celui-ci réitère les informations concernant le médicament prescrit, en particulier la voie spécifique d'administration (voie sublinguale stricte pour le subutex) et la prise unique journalière. Il insiste également au moment de la délivrance sur les éventuelles interactions médicamenteuses.

A tout moment, en cas de difficultés de prise en charge ou de mauvaise utilisation, la prise du médicament s'effectue sous son contrôle.

Le pharmacien travaille également en étroite collaboration avec le prescripteur. En effet, celui-ci l'informe des modifications du traitement et des modalités de délivrance. En retour le pharmacien lui signale toute anomalie (mauvais suivi du traitement, falsifications d'ordonnance dont une copie doit être adressée au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) (69), (70).

Le travail de l'équipe pluridisciplinaire est de faire en sorte que les parents retrouvent les moyens et les capacités de s'occuper de leur enfant.

Il n'y actuellement pas de protocole national pour le suivi des grossesses à haut risque. Chaque établissement possède sa propre procédure qui est réévaluée régulièrement afin de garantir la meilleure qualité des soins.

Exemple d'un suivi de grossesse à haut risque : (71)

1/ Une consultation par mois au premier trimestre

2/ Une consultation gynécologique tous les quinze jours à partir du deuxième trimestre

3/ Un enregistrement du rythme cardiaque fœtal par semaine à partir de 28 semaines d'aménorrhée pour surveillance cardiaque fœtale et risque d'accouchement prématuré

4/ Une préparation à l'accouchement, comme pour toute grossesse

5/ Autour de 28 semaines d'aménorrhée, une rencontre anténatale avec le pédiatre

6/ Vers 36 semaines, une anticipation de l'accouchement :

- consultation préanesthésique
- deuxième visite avec le pédiatre
- visite des salles d'accouchement et présentation de l'équipe
- visite du service de suites de couches avec la présentation de l'équipe
- visite du service de soins intensifs de pédiatrie dans le cas d'un transfert de l'enfant
- consultation avec la sage-femme coordinatrice où se discute avec les parents les transmissions par écrit et par oral qui seront faites aux différentes équipes

- appel téléphonique au médecin référent de la toxicomanie pour qu'il adresse un courrier ou un fax précisant les traitements de la patiente
- injonction aux mères d'apporter dans leur valise les médicaments pour 48 heures de traitement afin d'éviter le désordre à l'arrivée

7/ une hospitalisation en secteur de grossesses à haut risque si une surveillance particulière est nécessaire.

3/ Une prise en compte réelle de la dépendance aux produits consommés et de la réalité du risque fœtal majeur :

L'attitude visant à obtenir un sevrage des femmes enceintes dépendantes aux opiacés en cours de grossesse pose un double problème :

- le risque de complication fœtale grave (souffrance fœtale aiguë, voir mort in utero) en cas de sevrage brutal
- le sevrage rarement possible et durable en cours de grossesse, avec un risque majeur de rechute en post-partum, risquant de perturber l'établissement du lien mère enfant.

L'analyse de l'enquête rétrospective réalisée en 1994, citée précédemment, a montré la fréquence de rechutes graves de la toxicomanie dans les premières semaines suivant l'accouchement, chez des femmes plus ou moins sevrées en cours de grossesse, avec plusieurs cas d'overdoses fatales. Ces rechutes ont été responsables de graves perturbations du lien mère enfant et de séparations (1/3 des enfants sortis avec leur mère ont été placés pendant les premiers mois suivant l'accouchement dans cette cohorte) (72).

Suite à l'expérience de nombreuses équipes, le sevrage chez la femme héroïnomane est actuellement contre indiqué lors de la grossesse.

Par contre, la grossesse chez la femme dépendante aux opiacés est une indication à la substitution par la Méthadone ou la Buprénorphine. Il est donc nécessaire pour une bonne prise en charge de ces femmes enceintes que les CSST et les médecins de villes prescripteurs de substitution travaillent en collaboration étroite avec les équipes pluridisciplinaires en maternité.

La femme enceinte cocaïnomane doit également inciter la mise en œuvre d'une prise en charge globale du fait que la cocaïne peut engendrer chez la mère et son fœtus de graves complications.

Face au puissant potentiel tératologique de cette drogue, le sevrage, par une équipe spécialisée est hautement souhaitable. Il est certain que ce sevrage est particulièrement délicat et difficile chez tout cocaïnomane et notamment au cours d'une grossesse (73).

En cas de consommation de benzodiazépines, un sevrage est également recommandé. La femme enceinte consommatrice de cannabis sera orientée vers un tabacologue.

Cette prise en charge ne doit pas s'arrêter à la sortie de la maternité.

L'équipe pédiatrique prépare la sortie de l'enfant, en lien avec les professionnels concernés.

L'équipe obstétricale organise la sortie de la mère en coordination avec l'équipe pédiatrique, le médecin référent toxicomane et l'ensemble du réseau nécessaire pour un retour au domicile dans les meilleures conditions. Le problème de la contraception sera abordé et un certain nombre de rendez-vous seront programmés. Tout un suivi postnatal se met en place.

Depuis ces dernières années, on assiste donc au sein des maternités à un grand changement de comportement face à la toxicomanie avec des équipes de plus en plus investies et concernées face à ce problème.

Ces évolutions de pratique sont surtout dues à l'action de certaines associations comme le Réseau Ville Hôpital Toxicomanie qui ont mis en place tout un système d'information et de formation.

Il faut souligner que cette prise en charge se met en place petit à petit dans les maternités et que toutes ne sont pas encore aptes à faire face à cette demande.

III/ LA PLACE DE LA SUBSTITUTION :

Le sevrage chez une femme enceinte héroïnomane est totalement contre indiqué du fait de la possibilité de mort in utero par syndrome de manque chez le fœtus. Si la grossesse ne semble pas être la période optimale pour envisager un sevrage, la substitution, à ce moment par le chlorhydrate de méthadone (Méthadone) ou la Buprénorphine haut dosage (Subutex) est une alternative intéressante.

1/ La méthadone :

La méthadone est disponible actuellement sous forme de sirop et de gélule.

1-1/ La forme de sirop :

Elle est commercialisée sous le nom de Méthadone chlorhydrate AP-HP et est conditionnée en récipients unidoses de : 5mg/3,75 ml ; 10mg/7,5 ml ; 20mg ou 40mg ou 60 mg/15 ml.

a/ Propriétés pharmacologiques :

Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste morphinique qui agit principalement sur les récepteurs mu opiacés.

- **Absorption :**

Administrée per os, la Méthadone est facilement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. La concentration maximale est atteinte en 1 à 5 heures, mais la substance peut être décelée dans le plasma après trente minutes. La biodisponibilité est élevée (70 à 90 %).

- **Distribution :**

La fraction liée aux protéines plasmatiques, notamment avec l'alpha-1-glycoprotéine acide, atteint 60 à 90 % (contre 50 % pour les morphiniques en général), ce qui favorise l'effet étalé de la méthadone. La fraction libre diffuse largement vers les tissus, en particulier le foie, les reins et les poumons et traverse le placenta. Le volume de distribution est de 71 l/kg. La méthadone se lie également fortement aux protéines tissulaires. Sa demi vie plasmatique est de 12 à 18 heures mais sa durée d'action est supérieure à 24 heures, c'est pourquoi une seule prise quotidienne suffit. Le passage de la barrière hématoencéphalique est plus rapide pour la méthadone que pour la morphine ; il représente 2 % de la fraction absorbée. Chez des patients suivant un traitement chronique, on observe de fortes variations de la concentration plasmatique, avec des différences inter- et intra- individuelles.

La méthadone passe la barrière placentaire.

- **Métabolisme et élimination :**

C'est au niveau hépatique que la méthadone est métabolisée par N-déméthylation oxydative et cyclisation. Les métabolites sont inactifs. L'inactivation de la molécule dépend du système microsomal hépatique (CYP450IID6) lui-même soumis à l'action de différents inhibiteurs ou activateurs.

La méthadone et ses métabolites sont excrétés dans les urines, les fèces et la sueur (74).

b/ Modalités de prescription et de délivrance :

En France, la délivrance de la méthadone répond à des règles strictes définies par le ministère de la santé.

Sa primo prescription est confiée aux médecins des (CSST) et aux médecins hospitaliers.

Durant la phase d'induction, le patient vient tous les jours absorber sa dose de méthadone et est soumis à des contrôles urinaires afin de vérifier l'arrêt de sa consommation d'héroïne. Pour mener à bien l'induction, il faut débiter la méthadone dès les premiers signes de manque pour éviter le risque d'overdose avec l'héroïne. Les symptômes de manque apparaissent moins de vingt-quatre heures après la dernière prise d'héroïne et s'amendent en général après soixante-douze heures de manque.

La posologie est augmentée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique. Elle est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires de manière à atteindre un blocage complet des récepteurs opiacés ce qui permet une réduction de la consommation d'héroïne et donc l'extinction des conduites toxicomaniaques car l'absorption d'héroïne n'entraîne plus d'effets morphinomimétiques.

Le danger de cette phase d'induction reste le risque d'overdose aux opiacés, et cela d'autant plus que le patient est sous-dosé en méthadone car il aura tendance à consommer en parallèle de l'héroïne à des doses plus élevées qu'habituellement.

Une fois la stabilisation du patient obtenue, un semi relais est possible dans un premier temps par une pharmacie de ville et le patient doit revenir au centre tous les quatorze jours du fait que la durée de prescription est limitée à deux semaines. Puis dans un second temps, un relais de prescription peut être pris par un médecin généraliste avec la délivrance du traitement par une pharmacie de ville (75).

Il est important de savoir que ces traitements par méthadone sont très longs et difficiles : la substitution doit donc être poursuivie au cours du post-partum chez la femme enceinte toxicomane.

c/ Les avantages chez la femme enceinte :

- Absence de tératogénèse. C'est actuellement le seul médicament de substitution autorisé chez la femme enceinte.
- Permet la mise en place d'une structure forte autour de la patiente du fait d'un suivi médical nécessaire à la prescription de méthadone. Il s'organise ainsi toute une prise en charge individuelle, médicale et psychosociale.
- Diminue l'utilisation de la voie IV permettant de protéger la mère des complications infectieuses et donc de minimiser les risques de transmission d'une infection virale au fœtus.
- Abolir les effets de manque pour la mère et donc la souffrance induite pour le fœtus ; la méthadone peut entraîner une dépendance mais évite le syndrome de manque qui aboutit à une nécessité permanente de se procurer de la drogue, impliquant deal, vol, prostitution.
- Induit une stabilité du comportement maternel et permet un suivi obstétrical régulier.
- Permet un diagnostic plus précoce de la grossesse du fait qu'elle permet aux femmes de retrouver un cycle régulier.

- Permet l'établissement d'une relation mère-enfant plus cohérente, durable et stable (76), (77).

d/ Les inconvénients chez la femme enceinte :

- C'est essentiellement le sevrage néonatal. Le syndrome de manque est non constant mais semble plus fréquent, sévère, retardé et durable par rapport à l'héroïne. Il est différé de quelques jours du fait de la demi vie longue de la méthadone. Aussi, même en l'absence de signes immédiats de manque, il est souhaitable de prolonger la surveillance de l'enfant au moins 8 à 10 jours avant d'envisager une sortie.
- Des modifications de prescriptions sont nécessaires : la grossesse entraîne des modifications physiologiques et métaboliques induisant tout d'abord une baisse du taux sanguin de méthadone occasionnée par l'augmentation du volume circulant ainsi qu'une demi vie qui est diminuée à 8 heures. Des adaptations de posologie sont donc souvent nécessaires sous un contrôle régulier de la méthadonémie ainsi qu'un fractionnement de la dose quotidienne en 2 prises.
Après l'accouchement, il est important de procéder à un réajustement de la posologie quotidienne de la méthadone (76), (77).

1-2/ La forme gélule :

Depuis le début de l'année 2008, l'Agence française de Sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a autorisé la mise sur le marché de la méthadone en gélule qui se trouve conditionnée sous forme de boîtes de 7 gélules dosées à 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg. Cette nouvelle présentation concerne les patients traités depuis au moins 1 an

par le sirop de méthadone et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

Les gélules offrent une plus grande facilité d'utilisation et contribuent à améliorer la qualité de vie des patients. Elles permettront un meilleur suivi des traitements au long cours.

a/ Modalités de prescription et de délivrance :

Tout comme pour la méthadone sous forme de sirop, le droit de prescription initiale de la méthadone sous forme de gélule est réservé aux CSST ainsi qu'aux services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. La primo-prescription est à renouveler tous les 6 mois. Elle doit se faire sur une ordonnance sécurisée et, en accord avec le patient, sont inscrits en toutes lettres le nom du médecin traitant ainsi que celui du pharmacien dispensateur. Elle possède une durée maximale qui est limitée à 14 jours. Une analyse urinaire doit être pratiquée à l'instauration du traitement et à l'occasion de chaque renouvellement semestriel de la primo-inscription.

Les renouvellements se font ensuite tous les 14 jours par le médecin traitant qui dès la première prescription doit faire une demande spécifique de prise en charge par la Sécurité Sociale à l'aide du formulaire utilisé pour les demandes de longue durée (ALD).

La première délivrance se fait sur présentation de la primo-inscription établie en service spécialisé. Pour les renouvellements, le patient doit présenter au pharmacien d'officine la primo-prescription (valable 6 mois) et l'ordonnance du médecin traitant. La délivrance est fractionnée par périodes de 7 jours, sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance « délivrance en une seule fois ». le médecin peut également demander sur l'ordonnance que la dispensation soit effectuée au jour le jour (78).

Les propriétés pharmacologiques ainsi que les avantages et les inconvénients chez la femme enceinte sont les mêmes que pour la forme sirop.

2/ la Buprénorphine haut dosage : (Subutex)

Elle est commercialisée en France par le laboratoire Schering-Plough sous le nom de Subutex et se présente sous forme de comprimés sublingaux dosés à 0,40 mg, 2 mg et 8 mg (79).

a/ Propriétés pharmacologiques :

La Buprénorphine développe à la fois une action agoniste partielle et antagoniste sur les récepteurs mu cérébraux et possède également un effet antagoniste sur les récepteurs kappa cérébraux. Elle se distingue par la très lente dissociation de sa liaison avec le site récepteurs opioïdes. Ainsi, sa durée d'action est assez longue (29,5 heures) pour permettre, avec une seule prise quotidienne, d'obtenir des taux sanguins stables, protégeant le patient d'un état de manque dans la journée.

• Absorption :

Après administration sublinguale, la demi vie de résorption est lente (76 minutes) et les taux plasmatiques sont significativement élevés après 30 minutes. La concentration maximale est atteinte en 200 minutes et l'absorption est terminée en 5 heures. La biodisponibilité est de 30 à 60 %. On note toutefois de grandes variabilités inter- et intra-individuelles.

• Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est de 96 %. Le caractère lipophile de la molécule, lui permet de passer rapidement dans les tissus, notamment le cerveau, le foie et la moelle. Le volume de distribution est de 150-190 l. elle franchit la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. Grâce à sa forte liaison aux protéines, elle a une longue durée d'action.

• Métabolisme et élimination :

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycoconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'usage du médicament par voie orale est donc inapproprié.

68 % sont éliminés par les fèces sous forme inchangée et 27 % sont éliminés par les urines sous forme conjuguée et désalkylée. Par voie sublinguale, sa demi-vie est de 3 heures et sa clairance atteint 1275 ml/min.

La buprénorphine présente trois particularités cliniques :

- une sécurité d'utilisation, car ses effets dépresseurs respiratoires communs aux opiacés, n'augmentent pas au-delà d'une dose seuil. C'est l'effet plafond qui protège donc l'utilisateur d'une overdose mortelle, contrairement aux autres opiacés agonistes complets telle que la méthadone.
- Des effets morphinomimétiques moins intenses que pour les agonistes purs (tels que la morphine ou la méthadone).
- Des symptômes de manque à l'arrêt moins intenses qu'avec les agonistes purs et parfois ne s'exprimant pas.

Ainsi, la buprénorphine, de par ses caractéristiques pharmacologiques, est une substance moins dangereuse et plus facile à manier que les agonistes complets comme la méthadone, tout en restant efficace pour le traitement de la dépendance à l'héroïne (79).

b/ Modalités de prescription et de délivrance :

Le Subutex dispose de règles d'utilisation plus souples que la Méthadone. N'importe quel médecin peut le prescrire pour le traitement de la dépendance aux opiacés. La prescription sur ordonnance sécurisée peut aller jusqu'à 4 semaines, la délivrance se fait en pharmacie de ville selon les consignes du médecin et, pour le patient, il n'est nul besoin de se rendre dans un CSST.

Depuis avril 2008, le médecin doit mentionner sur chaque prescription le nom du pharmacien chargé de la délivrance que lui aura indiqué le patient. Seule la prescription exécutée par ce pharmacien pourra faire l'objet d'une prise en charge par l'Assurance maladie. Cette nouvelle réglementation est également valable pour la méthadone et d'autres substances susceptibles de faire l'objet de mésusage (80).

c/ Les avantages chez la femme enceinte :

Tout comme la méthadone, le subutex :

- Diminue l'utilisation de la voie IV permettant de protéger la mère des complications infectieuses et donc de minimiser les risques de transmission d'une infection virale au fœtus.
- Abolit les effets de manque pour la mère et donc la souffrance induite pour le fœtus ; le subutex peut entraîner une dépendance mais évite le syndrome de manque qui aboutit à une nécessité permanente de se procurer de la drogue, impliquant deal, vol, prostitution.

- Permet un diagnostic plus précoce de la grossesse du fait qu'elle permet aux femmes de retrouver un cycle régulier.
- Induit une stabilité du comportement maternel et permet un suivi obstétrical régulier.
- Permet l'établissement d'une relation mère-enfant plus cohérente, durable et stable (81).

d/ Les inconvénients chez la femme enceinte :

- On retrouve un SS mais il semble moins grave et moins long qu'avec la Méthadone (82).
- L'hydrosolubilité des comprimés facilite le détournement intraveineux du Subutex par les toxicomanes. En effet, parmi les usagers de Subutex, on évalue généralement à 20 % la part de ceux qui se l'injectent par voie IV.
- Sa prescription par des médecins généralistes souvent très peu formés et isolés banalise l'accès à un traitement utile et favorise toutes sortes de détournement. La patiente est donc moins encadrée et donc souvent moins bien prise en charge.
- Il ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez la femme enceinte, pourtant il ne semble pas tératogène. Il est fréquemment utilisé car reconnu en pratique dans l'amélioration du suivi de la grossesse (77).

La plupart du temps, les femmes enceintes toxicomanes sont substituées par la Méthadone du fait que sa prescription entraîne un suivi très encadré et du fait également que la Méthadone entraîne moins de mésusages.

Si la future mère est déjà sous méthadone avant la grossesse, il y a bien sûr poursuite du traitement.

Par contre, si une femme déjà substituée par Subutex attend un enfant, il est recommandé de ne pas modifier le traitement de substitution.

Si le Subutex est mal géré par la patiente, il y aura alors passage à la Méthadone.

3/ Nouveau traitement de substitution : la suboxone

– La Suboxone :

Elle se présente sous forme de comprimé blanc hexagonal biconvexe, comportant une épée gravée sur un côté et respectivement « N2 » ou « N8 » sur l'autre côté. Il existe deux dosages : **suboxone 2mg/0,5 mg** qui contient 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone et **suboxone 8mg/2mg** qui contient 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naloxone.

Comme nous l'avons vu précédemment, la buprénorphine est un agoniste partiel et un antagoniste qui se fixe respectivement au niveau des récepteurs opioïdes cérébraux mu et kappa. Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu, qui, sur une période prolongée, pourrait minimiser le besoin en drogues chez les toxicomanes.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu. Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, aux posologies habituelles, chez les patients présentant un syndrome de manque, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effet pharmacologique en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opiacés, la présence de naloxone dans Suboxone produit des effets antagonistes opiacés marqués, et un syndrome de manque aux opiacés, dissuadant donc de l'utilisation détournée par voie IV.

Chez la femme enceinte, les données disponibles avec la buprénorphine/naloxone sont très limitées. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Suboxone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si le prescripteur juge que ce traitement est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de buprénorphine peut être envisagée en respectant les mentions légales de la buprénorphine.

Les règles de prescription sont identiques à celles du Subutex. Elle ne dispose pas encore d'AMM (83).

La substitution chez une femme enceinte toxicomane est donc primordiale. Elle permet une surveillance à la fois médicale et psychosociale ce qui rapproche énormément ces femmes du milieu sanitaire.

Les conséquences immédiates de cette prise en charge sont la réduction des complications obstétricales et néonatales ainsi que l'amélioration de la qualité relationnelle entre la mère et son enfant.

Ces traitements de substitution sont très longs et très difficiles et doivent être poursuivis après l'accouchement.

CHAPITRE 3 :**La prise en charge du nouveau-né**

Comme nous l'avons vu précédemment, les drogues passent la barrière placentaire et se retrouvent dans la circulation fœtale.

Selon le toxique consommé par la mère, la prise en charge du NN sera différente. Dès la naissance, une recherche active de toxiques à la fois chez la mère et le NN doit donc être effectuée. Cette recherche est effectuée aussi avant la naissance.

I/ DEPISTAGE DE LA TOXICOMANIE MATERNO-INFANTILE :

Pour une bonne prise en charge du NN, il est important pour le personnel soignant de connaître avec certitude les substances consommées par la mère au cours de la grossesse. En effet, celle-ci souvent par peur d'une éventuelle répression n'avoue que partiellement ou dément totalement son intoxication. Il est donc important pour les médecins de ne jamais se fier à ce que disent les femmes enceintes toxicomanes.

- Une recherche systématique de toxiques dans les urines est donc effectuée dans les trois jours suivant l'accouchement chez l'enfant et chez la mère. Une recherche doit aussi être réalisée chez la mère avant l'accouchement. Ceci permet donc de recueillir des résultats objectifs et ainsi d'adapter au mieux la thérapeutique pour le NN.

Les résultats des analyses urinaires sont le reflet d'une consommation récente de drogue par la mère. Les recherches de toxiques se font par des techniques immunochimiques qui sont des techniques facilement réalisables et pas très coûteuses. Ces méthodes utilisent deux anticorps : L'un d'eux se lie à l'antigène que l'on recherche, tandis que l'autre (anticorps secondaire ou traceur) réagit aux complexes immuns (antigène-anticorps).

Les techniques immunochimiques disponibles sont :

La méthode Emit (*enzyme multiplied immuno assay*) : l'enzyme est active sur son substrat quand le traceur est à l'état libre et l'absorbance obtenue par la consommation de nicotinamide dinucléotide est mesurée dans l'UV.

La méthode FPIA (*fluorescence polarisation immuno assay*) : le traceur est marqué par un fluorophore. Les molécules de traceur libre dépolarisent la lumière alors que les complexes anticorps-traceur ne la dépolarisent pas. On mesure l'intensité lumineuse de la lumière dépolarisée.

La méthode On-Line évalue la vitesse d'inhibition d'agglutination de particules ; la lecture est une mesure turbidimétrique à 340 nm. Cette méthode n'est utilisable que dans les urines.

Dans ces méthodes, les anticorps utilisés sont spécifiques d'une classe pharmacologique et non d'une molécule donnée ce qui pose souvent des problèmes d'interprétation. En effet, pour les opiacés, l'anticorps reconnaît les molécules possédant un noyau morphinane. Les substances détectées sont alors : la codéine, la codéthyline, l'héroïne, la morphine et la pholcodine. L'anticorps ne reconnaîtra pas la buprénorphine, la méthadone, le dextropropoxyphène, le tramadol et les morphinomimétiques. En cas de résultat positif une confirmation par chromatographie est donc nécessaire.

Pour la cocaïne et le cannabis, les méthodes immunochimiques suffisent en général. La recherche de méthadone ou de buprénorphine se fait directement par chromatographie (84), (85). Ces méthodes immunochimiques ne sont donc pas de bonnes techniques de quantification, elles ne donnent qu'un résultat qualitatif.

- Si les analyses urinaires sont insuffisantes, il est possible de compléter les résultats par l'analyse du méconium qui représente les premières selles du NN. Cette recherche doit se faire dans les deux à trois premiers jours de vie du NN. Les méthodes utilisées sont des techniques radioimmunologiques : l'anticorps secondaire est marqué par un radioélément : c'est le nombre de désintégration par seconde qui est mesuré ici. Malgré que l'analyse du méconium soit plus complexe par rapport à l'analyse urinaire, elle est souvent préférée du fait de sa plus grande sensibilité. En effet, celui-ci permet de détecter l'exposition de l'enfant à des substances illicites avec une sensibilité de 80 % en raison de l'accumulation des substances pendant toute la deuxième moitié de la vie intra-utérine (84), (86).

- Si les résultats sont négatifs ou douteux malgré ces deux études toxicologiques, il est possible d'aller plus loin en effectuant une recherche sur les cheveux du NN ou de la mère. En effet, pratiquement tous les médicaments ou drogues illicites peuvent être retrouvés à travers l'analyse des cheveux qui par l'intermédiaire de leur follicule possèdent une connexion avec la circulation sanguine. Les nutriments qui pénètrent dans les cheveux pour assurer leur croissance, amènent avec eux différentes molécules qui se retrouvent ainsi à l'intérieur des cheveux. Il existe plusieurs techniques de mise en évidence des drogues dans les cheveux. Les plus utilisées sont les méthodes radio-immunologiques qui sont les plus anciennes méthodes d'analyse du cheveu. La recherche peut se faire également par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse qui est une technique beaucoup plus puissante. Par rapport à l'analyse urinaire qui reflète qu'une exposition récente, l'analyse des cheveux donne des renseignements sur le profil de

consommation pendant plusieurs mois, en particulier sur sa sévérité et sur son évolution (84), (87), (88).

III/ LE SYNDROME DE SEVRAGE AUX OPIACES :

L'accouchement va provoquer un arrêt brutal de l'absorption chronique de drogues, et l'adaptation du NN peut alors révéler un état de manque qui se traduit par un SS. Ce sont les NN de mères dépendantes aux opiacés qui sont les plus susceptibles de présenter un SS.

1/ Les signes cliniques du syndrome de sevrage :

Sa fréquence est de 60 à 90 % chez les enfants exposés aux opiacés in utero (90). L'apparition du SSNN se situe entre la première heure de vie et les deux premières semaines. La plupart des symptômes apparaissent dans les 72 premières heures. Cependant, nous verrons ultérieurement que le délai d'apparition, la durée et la sévérité du SSNN dépendent du type d'opiacé consommé par la mère pendant la grossesse (90).

Les signes du SSNN sont classés en quatre catégories selon le système atteint : le SNC, le SGI, le système respiratoire et le système nerveux autonome (SNA) (90).

Signes neurologiques :

- Cri aigu
- Cri aigu en continu
- Trémulations marquées à la manipulation
- Hypertonie
- Durée de sommeil < 3 heures après la tétée

- Réflexe de Moro exagéré (le nourrisson réagit à un stimulus soudain (lumière ou son) par un mouvement des bras. Il ouvre d'abord les bras tout en inspirant, puis les rapproche l'un de l'autre vers sa poitrine. Le réflexe de Moro fait partie des « *réflexes archaïques* » qui sont systématiquement recherchés par le médecin lors du premier examen médical. Ils témoignent du bon développement du système nerveux et d'un tonus musculaire satisfaisant. Ils disparaissent progressivement en quelques semaines. Leur persistance au-delà d'un certain âge peut être le signe d'un trouble du développement).
- Convulsion
- Irritabilité

Signes digestifs :

- Régurgitations fréquentes
- Impatience à la tétée (succion dite frénétique)
- Difficultés alimentaires par défaut de coordination et mauvais réflexe de succion
- Perte de poids ou absence de prise de poids
- Diarrhée
- Vomissements

Signes respiratoires :

- Polypnée avec alcalose respiratoire
- Détresse respiratoire
- Episode d'apnée

Signes neurovégétatifs :

- Sueurs profuses
- Bâillements fréquents
- Hyperthermie
- Déshydratation
- Rhinorrhée
- Larmolement

Tableau 1 : Fréquence relative (%) des signes du sevrage de l'héroïne

| 75-100 % | 25-75 % | < 25 % | rare |
|---|--|--------|------------|
| Tremblements Irritabilité Hyperactivité Hypertonie Sommeil perturbé Cris aigus Succion excessive | Alimentation difficile Vomissements Diarrhée Eternuements Tachypnée Transpiration | Fièvre | Convulsion |
| D'après Volpe JJ. 1987, <i>Teratogenic effects of drugs and passive addiction</i> . In <i>Neurology of the Newborn</i> , Volpe JJ, ed. Philadelphia : WB Saunders, 680. | | | |

2/ Phase de post sevrage :

Certains auteurs considèrent que le SSNN aux opiacés peut être suivi d'une « phase de post sevrage » pouvant durer jusqu'à 8 mois. Durant cette période, l'enfant présente des troubles du sommeil, une hyperexcitabilité, des cris incessants et particulièrement plaintifs, des difficultés d'alimentation. Il a été constaté que tous ces symptômes tardifs peuvent être perçus comme des réponses inadaptées au maternage et entraîner une gêne importante à l'établissement d'un attachement harmonieux entre la mère et son enfant.

De plus, cette période peut coïncider avec une rechute de la toxicomanie maternelle après l'accouchement, une accentuation de la dépression, de la fragilité ou de l'angoisse de la mère (76).

3/ Le syndrome de sevrage néonatal selon le type d'opiacé utilisé par la mère pendant la grossesse :

3-1/ Héroïne :

Le délai de survenue des signes cliniques du SSNN est très variable, entre la première heure de vie et les 2 premières semaines (91). La plupart des symptômes apparaissent dans les 72 premières heures. La durée du SSNN est décrite comme relativement courte. Ce phénomène est probablement lié à la demi-vie très brève de l'héroïne : 2 à 6 heures, avec une élimination rapide en 24 heures (90), (92).

3-2/ Méthadone :

Le SSNN semble d'installation plus progressive et plus tardive : vers le 2^{ème} ou 3^{ème} jour, jusqu'au 10^{ème} jour (93). Il peut même apparaître 2 à 3 semaines après la naissance (16). Dans une revue de littérature, JJ. Volpe compare les dates de survenue du SSNN entre méthadone et héroïne :

**Tableau 2 : Dates de survenue du syndrome de sevrage
sous méthadone et sous héroïne**

| Date de survenue du syndrome de sevrage | % de mère recevant de la <i>méthadone</i> | % de mère prenant de l' <i>héroïne</i> |
|--|---|--|
| Entre a 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. | 33 | 21 |
| Au-delà de la 48 ^{ème} h. | 20 | 15 |

D'après Volpe JJ. *Teratogenic effects of drugs and passives addiction*. In : Volpe JJ. *Ed. Neurology of the newborn*. 2nd edition, 1 vol. Philadelphia : W. B. Saunders, 1987: 664-97.

Le SSNN retardé pourrait s'expliquer par la pharmacocinétique de la méthadone : stockage dans les tissus du fœtus (et notamment au niveau du SNC) et clairance faible (94).

Beaucoup d'auteurs considèrent que la fréquence et la sévérité du syndrome de sevrage sont plus importantes avec la méthadone qu'avec l'héroïne et la durée du syndrome prolongée. Une aggravation de la symptomatologie digestive et neurologique est parfois décrite avec la méthadone (95), (96), (97), (98), (93).

3-3/ Buprénorphine (Subutex) :

Le SSNN à la buprénorphine est moins bien documenté.

Néanmoins, il semble moins grave, plus précoce (Il apparait en général dans les 48 premières heures) et moins long qu'avec la méthadone et en excluant les intoxications associées (99), (16), (96).

4/ Evaluation du syndrome de sevrage :

Les scores sont des systèmes de codification qui ont été développés pour contrôler le NN exposé aux opiacés et estimer objectivement l'apparition, la progression et la diminution des symptômes du sevrage, ainsi que leur sévérité. Ils permettent également d'adapter le traitement du SS. Parmi les méthodes reconnues, on compte celles d'Ostrea, Lipsitz et Finnegan.

4-1/ Score de Lipsitz :

Mis en place en 1975, il est depuis 1998 le score recommandé par l'Association Américaine de Pédiatrie (AAP).

Le score mesure 11 symptômes cliniques qui sont notés selon leur intensité de 0 à 3. (Voir tableau p 70).

Les trémulations, l'irritabilité, l'hyperréflexie, l'hypertonie et la tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 55/min) sont les signes les plus impressionnants et donc les plus notés (0 à 2 ou 3).

Les autres signes moins frappants sont l'importance des selles, les éraflures de la peau (0 à 2), les éternuements et bâillements répétitifs, les vomissements, la fièvre (0 ou 1).

Le score total va de 0 à 20. Dans son article, Lipsitz préconise de coter ce score 2 fois par jour, 90 minutes après la dernière tétée. Il permet d'identifier avec 77 % de succès le SSNN aux opiacés si le score est supérieur à 4.

Cependant, la concordance entre ce score et un éventuel recours thérapeutique n'a pas été encore évaluée. Il présente donc uniquement un intérêt diagnostique du SSNN aux opiacés (100).

Tableau 3 : Score de Lipsitz

| | Score | | | |
|-------------------------------|----------|---|---|---|
| Signes | 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 répétés | Aucun | Oui | | |
| Vomissements | Aucun | Oui | | |
| Fièvre | Aucune | Oui | | |

D'après *Lipsitz P.J.*, Clin Pediatr. 1975, 14, 6, 592-594

4-2/ Score de Finnegan :

Créé en 1975, le score de Finnegan a pour but d'évaluer l'intensité du SSNN afin de mettre en place un traitement adapté. Le score mesure les 20 symptômes les plus communs du SSNN, sur une échelle de 0 à 5, en fonction de leur absence ou présence, de leur durée et intensité.

On y retrouve par catégorie les troubles du SNC, les troubles métaboliques et respiratoires, les troubles gastro-intestinaux.

Finnegan préconise qu'un score soit coté 2 heures après la naissance de l'enfant puis toutes les 4 heures.

- Si un score est supérieur ou égal à 8, l'enfant doit bénéficier d'une cotation toutes les 2 heures et ce jusqu'à 24 heures après le dernier score supérieur ou égal à 8.
- Si les scores restent inférieurs à 8 pendant 24 heures, on peut à nouveau les coter toutes les 4 heures.

Un traitement pharmacologique du SSNN aux opiacés doit être mis en place :

- Si 3 scores consécutifs sont supérieurs ou égaux à 8
- Si la moyenne de 3 scores consécutifs est supérieure ou égale à 8
- Si 2 scores consécutifs sont supérieurs ou égaux à 12
- Si la moyenne de 2 scores consécutifs est supérieure ou égale à 12.

Si l'enfant ne nécessite pas de traitement, les scores seront cotés pendant ses 5 premiers jours de vie toutes les 4 heures.

Si, par contre, l'enfant bénéficie d'un traitement pharmacologique, les scores doivent être évalués jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement.

Ce score est également utilisé dans le contrôle et la gestion du traitement.

Une augmentation de la posologie est nécessaire :

- Si 3 scores consécutifs sont supérieurs ou égaux à 8

- Si la moyenne de 3 scores consécutifs est supérieure ou égale à 8.
- Si, par contre, les scores restent inférieurs à 8 pendant 72 heures, on peut débuter une diminution des posologies de 10 % toutes les 24 heures. Si les scores sont particulièrement bas (1-3) après 72 heures de traitement, il est possible de diminuer plus rapidement les doses, de 15 à 2 % maximum par jour.

Ce score a l'avantage d'être complet, mais son application reste fastidieuse ce qui limite son utilisation sur le terrain (90).

Tableau 4 : Score de Finnegan

| FINNEGAN | Signes et symptômes | Score | ...h | | |
|---|---|-------|------|-------|-------|
| Troubles du SNC | Cri aigu excessif | 2 | | | |
| | Cri aigu-excessif-continu | 3 | | | |
| | Sommeil entre repas < 1 h | 3 | | | |
| | Sommeil entre repas < 2 h | 2 | | | |
| | Sommeil entre repas < 3 h | 1 | | | |
| | Réflexe de Moro hyperactif | 2 | | | |
| | Réflexe de Moro très hyperactif | 3 | | | |
| | Trémulations faibles provoquées | 1 | | | |
| | Trémulations sévères provoquées | 2 | | | |
| | Trémulations légères non provoquées | 3 | | | |
| | Trémulations sévères non provoquées | 4 | | | |
| | Hypertonie | 2 | | | |
| | Excoriations (1 par localisation : nez, genou, orteils, talons) | 1 | | | |
| | Mouvements mycloniques | 3 | | | |
| Convulsions généralisées | 5 | | | | |
| Troubles métaboliques vasomoteurs, respiratoires | Transpiration | 1 | | | |
| | 37°2 C < Température < 38°2 C | 1 | | | |
| | Température > 38°3 C | 2 | | | |
| | Bâillement fréquent | 1 | | | |
| | Marbrures | 1 | | | |
| | Encombrement nasal (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 | | | | |

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

4-3/ Score d'Ostrea :

Ostrea classe le SSNN en trois catégories : sévère, modéré, faible. Ainsi, un tableau à double entrée reprend 6 critères : vomissements, diarrhée, perte de poids, irritabilité, trémulations et/ou myoclonies, tachypnée) selon leur intensité : faible, modéré, sévère.

Cette méthode est très abordable, mais est limitée par l'usage d'un simple classement plutôt qu'une échelle numérique, empêchant ainsi d'additionner les sévérités des divers symptômes d'un SS, ce qui limite la pertinence du pronostic global de sévérité du SSNN (101).

Tableau 5 : Score d'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 |

5/ Facteurs influençant le syndrome de sevrage :

Dans la littérature, ont été étudiés de nombreux facteurs pouvant influencer le SSNN aux opiacés.

5-1/ L'ancienneté de la toxicomanie :

Il est décrit que le SSNN est d'autant plus intense et précoce que l'intoxication maternelle est sévère et ancienne (89), (95), (102).

Cet avis n'est pas partagé par Ostrea qui considère que la durée de l'intoxication à l'héroïne n'est pas corrélée de façon significative à la sévérité du SSNN (101).

5-2/ Les doses d'opiacé utilisées pendant la grossesse :

Cette donnée est controversée dans la littérature.

La corrélation entre la dose d'opiacé reçue par la mère au moment de l'accouchement et l'intensité du SSNN est difficile à établir : certaines études montrent un rapport important entre dose et sévérité, tandis que d'autres ne trouvent pas de différence.

J. Dashe (103) a démontré que la dose de méthadone maternelle est corrélée à la probabilité d'apparition du SSNN, à son intensité reflétée par le score de Finnegan, à la nécessité d'un recours au traitement pharmacologique et à la durée d'hospitalisation.

Jernite (96), quant à lui, dans son étude comparative de 24 cas d'enfants exposés au subutex pendant la grossesse, ne trouve pas de corrélation entre la dose prise par la mère et la sévérité du SSNN.

5-3/ La date de la dernière prise d'opiacé par la mère avant l'accouchement :

Sur ce point également les avis divergent :

Finnegan (95) considère que plus le délai entre la dernière prise de drogue et l'accouchement est court, plus le syndrome apparaît tardivement alors que pour C. Lejeune, le syndrome est d'autant plus précoce que la dernière prise est récente (97).

5-4/ Les associations de toxiques et/ou médicaments :

5-4-1/ Association aux benzodiazépines :

50 % des femmes enceintes toxicodépendantes aux opiacés consomment également des benzodiazépines. Cette poly-intoxication a plusieurs conséquences, en particulier sur le SSNN aux opiacés :

- Elle retarde l'apparition du SSNN, en entraînant une somnolence et une hypotonie pendant les premiers jours, dus à l'imprégnation médicamenteuse avec risque de non identification du SSNN (96).
- Elle entraîne une aggravation du SSNN, en deux vagues, avec une résurgence des symptômes à 8 jours de vie, phénomène qui serait expliqué par une demi-vie prolongée des benzodiazépines.
- Lors de la deuxième vague du SS, elle intensifie les symptômes neurologiques, en particulier l'hypertonie, les trémulations et les difficultés d'endormissement.
- Elle augmente le risque de convulsion néonatale.
- Elle peut entraîner des troubles de succion chez le NN, parfois de façon prolongée.
- Elle est responsable de divers troubles neurologiques jusqu'à 6 mois de vie, telles l'agitation, l'hypertonie, les trémulations, ou peut

provoquer un trouble de la croissance. Un suivi des enfants sur un plus long terme est donc nécessaire (93).

5-4-2/ Association aux autres drogues :

Cocaïne : Elle augmente le risque, chez le fœtus, d'infarctus cérébral, de péritonite méconiale ou de toute autre lésion viscérale ischémique par vasoconstriction (97). Elle augmente également la fréquence des problèmes neurologiques (lésion hémorragique du SNC, dilatation ventriculaire, atrophie cérébrale, hypodensité ou lésion kystique de la substance blanche, convulsion néonatale, troubles visuels).

L'association de la cocaïne aux opiacés ne semble pas influencer le SSNN. On notera simplement un risque d'hypotonie, d'hyper-réflexie et de trouble du sommeil.

Cannabis : Il augmente l'excitabilité et les trémulations sans entraîner d'hyperréactivité motrice (104). Influence également le sommeil avec des réveils plus fréquents (105). Ces données tendent à montrer que la consommation de cannabis en anténatal peut interférer avec le SSNN.

Tabac : Il aggrave le RCIU et augmente le risque de souffrance anoxique fœtale tardive et de prématurité (106).

Alcool : Il augmente le risque de convulsion, de retard psychomoteur et peut entraîner des foetopathies telle que la microcéphalie (16), (97), (93), ce qui expliquerait une prévalence augmentée de malformations chez les enfants de femmes toxicomanes, bien que les opiacés ne soient pas tératogènes. Par ailleurs, l'alcool peut entraîner une hyper irritabilité, des troubles du sommeil, une hypertonicité, des trémulations ou des convulsions, pouvant aggraver le SSNN aux opiacés (107).

L'expérience acquise par les différentes équipes qui prennent en charge ces femmes et leurs enfants montre que le SSNN est en réalité tout à fait imprévisible dans sa gravité comme dans sa précocité. Il est très variable pour une même dose théorique d'un enfant à l'autre. Par contre, il est fortement influencé par une polyintoxication (108).

Les opiacés ne sont cependant pas les seules substances à engendrer un SS. En effet, la consommation de benzodiazépines est également susceptible d'engendrer un syndrome de sevrage (47). Le cannabis à lui seul ne provoque pas de SS vrai excepté une hyperexcitabilité si la mère fume plus de un « joint » par jour (43). La consommation de cocaïne n'entraîne pas elle aussi de véritable SS mais possède tout de même une incidence sur le comportement néonatal (109). La prise en charge de ces enfants sera la même que pour les NN exposés in utero aux opiacés. Cependant, le SS que peuvent présenter ces NN sera moins sévère que lors de la prise d'opiacés et en général, ne nécessitera pas ou peu de traitement médicamenteux, en cas de nécessité, les produits employés seront les mêmes que pour les opiacés et seront choisis en fonction des symptômes présentés par l'enfant.

III/ PRISE EN CHARGE :

III-1/ Prise en charge non médicamenteuse :

III-1-1/ Le nursing :

Le nursing montre l'aspect psychologique du traitement de sevrage : pour un syndrome d'intensité faible à modérée (score de Finnegan < 8), le simple fait de s'occuper du NN, de le bercer (contacts maternels), améliore son état.

A cela, sont ajoutées des conditions de repos et de calme (ambiance tamisée), afin de réduire les stimuli sonores et lumineux qui sont agressifs pour ces NN facilement irritables et photophobiques.

Par ailleurs, l'enfant doit être, si possible, installé dans un cocon confectionné avec un lange l'entourant, cela le rassure, lui fait percevoir les limites de son corps et le sécurise.

Un emmaillotement est parfois nécessaire afin d'éviter les agressions cutanées.

Des bains supplémentaires peuvent détendre ce nouveau-né qui est souvent hyperexcité.

Le NN doit être encouragé à manger (en petites quantités et fréquemment) ; si nécessaire, sont utilisés des laits épaissis anti-régurgitations.

La ration de calories nécessaire à la bonne croissance du NN souffrant de SS peut être évaluée quotidiennement. Aux dépenses caloriques dues aux activités du bébé, il faut ajouter les pertes consécutives aux vomissements et diarrhées.

Si la ration alimentaire, hydrique et calorique, ne peut être prise de façon satisfaisante ou en présence de troubles digestifs, il faut recourir à l'alimentation entérale par sonde ou aux perfusions.

Il est préconisé d'utiliser une tétine en dehors des prises de nourriture pour les suctions excessives.

Le nursing doit être complété par une surveillance des rythmes de sommeil, de la température, du poids ou de toute modification clinique que pourrait occasionner une autre pathologie (110), (111), (108).

La participation de la mère aux soins de nursing est très importante.

Pour cela la préparation anténatale de la mère à la prise en charge de son enfant est nécessaire. Cette préparation lui permet d'aborder son enfant avec plus de confiance et moins de culpabilité.

III-1-2/ L'allaitement :

L'héroïne passe dans le lait maternel, mais les doses ingérées par le NN sont faibles et ne contre indique pas l'allaitement.

Les traitements de substitution aux opiacés ne sont également pas un obstacle à l'allaitement (16). En effet, le passage de la méthadone dans le lait est faible et infime pour la buprénorphine (pour une mère prenant 4 mg de buprénorphine/j l'enfant ingère 3,5 µg/j soit environ 1 000 fois moins).

Par contre, la cocaïne et le cannabis passent dans le lait maternel. Il semble donc indispensable de conseiller l'arrêt de l'allaitement si la maman poursuit sa consommation de cocaïne ou de cannabis. Cependant, sur ce point les avis divergent (112), (43).

La plupart des benzodiazépines passent dans le lait maternel, l'allaitement sera proscrit si la mère poursuit sa toxicomanie à posologie élevée. Ainsi, certaines benzodiazépines puissantes doivent être totalement proscrites au cours de l'allaitement, d'autres peuvent être utilisées si nécessaire, ponctuellement et en évitant les prises répétées (47).

L'HBV et la séropositivité pour le VIH sont des contre-indications à l'allaitement.

Par contre selon la conférence internationale de consensus de l'année 2000, l'HCV n'est pas une contre-indication. Selon les maternités les avis divergent et l'HCV est considéré suivant les cas (Surtout en fonction de l'acide ribonucléique (ARN)) comme oui ou non une contre indication.

La plupart des équipes françaises encouragent l'allaitement si celui-ci est autorisé car il favorise de façon incontestable le lien mère enfant, de plus ses bénéfices immunologiques sont essentiels pour le NN.

Toutefois, il est conseillé aux professionnels de ne pas insister si la mère présente des antécédents d'abus sexuel car l'allaitement pourrait alors entraîner une réémergence de ses traumatismes.

III-2/ Prise en charge médicamenteuse :

Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant le traitement médicamenteux du SSNN.

Selon certains auteurs, le syndrome peut mettre en jeu le pronostic vital s'il est sévère et non traité.

La technique apparemment logique pour atténuer le SS est l'utilisation de médicaments de la même classe que la molécule responsable du syndrome, à savoir les opiacés. Néanmoins, de bons résultats ont été rapportés avec des médicaments non opiacés.

Les médicaments utilisés pour le traitement du SSNN sont donc classés en 2 catégories : les morphiniques (chlorhydrate de morphine, élixir parégorique, teinture d'opium, méthadone) et les non morphiniques (chlorpromazine, clonidine, diazépam, phénobarbital).

III-2-1/ Conduite du traitement :

La majorité des auteurs semble initier un traitement médicamenteux lorsque le score de Finnegan est supérieur ou égal à 8 à 3 reprises (113), (114). Puis, la fréquence de cotation des scores et l'adaptation des posologies du traitement se font dans la plupart des cas comme nous l'avons décrit précédemment.

La réponse clinique de l'enfant au traitement médicamenteux est donc suivie grâce aux scores. Ceux-ci aident à choisir le moment approprié, pour diminuer les doses, de manière progressive et avec une observation rigoureuse (111).

Dans tous les cas, seront aussi estimés comme des critères d'efficacité thérapeutique (et ceci, en plus du contrôle des symptômes) :

- la bonne prise des biberons,
- la qualité du sommeil,
- une courbe pondérale ascendante pendant 3 à 5 jours autorisant la réduction progressive des doses par paliers successifs.

Les médicaments, quels qu'ils soient, doivent être administrés au moment des biberons afin de respecter les phases de sommeil de l'enfant (il faut éviter de réveiller le nouveau-né pour leur administration).

III-2-2/ Les morphiniques :

III-2-2-1/ La morphine :

En première intention, c'est le chlorhydrate de morphine qui est utilisé. C'est un analgésique opioïde présenté sous forme de solution buvable.

En pharmacie, on trouve des ampoules de 1 ml contenant 10 mg de chlorhydrate de morphine, ce qui équivaut à 7,6 mg de morphine base.

Dans les hôpitaux peuvent être réalisées des solutions à 0,01 % ou 0,02% de chlorhydrate de morphine (dans une solution à 0,01 % il y a 0,1 mg de chlorhydrate de morphine pour 1 ml de solution).

Les différentes publications sont assez disparates. En effet, les recommandations se font soit en gouttes (ce qui est plutôt aléatoire), soit en mg de morphine base, en mg de chlorhydrate de morphine, ou encore en ml de la solution en question. De plus, les posologies peuvent différer.

Par exemple, selon J. Bouchez et C. Carlus, il est recommandé d'utiliser une solution buvable de morphine base à la dose de 0,02 à 0,04 mg/kg toutes les 4 à 6 heures, soit environ 0,26 ml à 0,52 ml/kg/prise d'une

solution à 0,076 mg/ml de morphine base. La posologie peut être augmentée par paliers de 0,02 mg/prise jusqu'à la dose adéquate qui est maintenue 3 à 5 jours (111).

D'autres préconisent des doses plus élevées : par exemple, la solution de chlorhydrate de morphine à 0,01 % peut être initiée à la dose de 0,5 mg/kg/jour en 4 prises et éventuellement augmentée à 0,75 ou 1 mg/kg/jour. La posologie est ensuite diminuée progressivement par paliers de 2 à 4 jours selon le suivi du score (93).

Certains ont suggéré d'utiliser la morphine par voie IV pour traiter le SS. Ceci semble peu pratique et les formulations peuvent contenir des sulfites, éventuellement responsables de réactions allergiques de type anaphylactique. D'autre part, chez le nourrisson du fait de son immaturité métabolique, l'utilisation de la morphine par voie parentérale imposerait de nombreuses précautions d'emploi (115).

Il semblerait que l'administration de morphine ait une action très efficace sur le traitement des problèmes de succion du NN.

Certaines études montrent que la morphine est également plus efficace que les autres types de traitement dans la prévention et le traitement des convulsions dans le SSNN (90).

III-2-3/ Les dérivés morphiniques :

III-2-3-1/ L'Elixir parégorique :

Il fut l'un des premiers traitements du SS aux opiacés chez le NN (115).

L'Elixir parégorique contient de la poudre d'opium, de l'acide benzoïque, de l'essence d'anis, du camphre et de l'alcool à 60°.

En France, pour 1000 g de préparation, les proportions sont les suivantes :

- poudre d'opium 5 g
- acide benzoïque 5 g
- essence d'anis 5 g
- camphre 2 g
- alcool à 60° 985 g

10 g de ce produit contiennent 0,05 g de poudre d'opium, soit 5 mg de morphine (la poudre d'opium renfermant 10 % + ou – 0,2 % de morphine). Ainsi l'élixir parégorique a une concentration de 0,45 mg/ml de morphine base pour certains ou 0,5 mg/ml pour d'autres (116), (117).

Pendant longtemps, l'élixir parégorique a été utilisé. Actuellement, les pédiatres ne l'utilisent plus en raison des effets toxiques de ses composants :

- En plus de la morphine, la poudre d'opium contient des dérivés isoquinoléiques et notamment la thébaine ou la noscapine, qui peuvent s'avérer convulsivantes.
- Le camphre, stimulant du SNC, peut entraîner à doses excessives des accidents à type de convulsions chez le nourrisson.
- L'Elixir parégorique contient de fortes proportions d'éthanol dépresseur du SNC et responsable d'accoutumance (116), (115).

Là aussi, les posologies étaient différentes d'une publication à l'autre. En effet, elles étaient exprimées soit en gouttes, soit en ml, et les concentrations citées, bien que voisines, n'étaient pas forcément identiques.

En France, l'Elixir parégorique était recommandé à raison de 2 à 4 gouttes/kg toutes les 3 à 4 heures, c'est-à-dire 4 à 6 prises régulièrement réparties sur 24 heures, sans dépasser 12 gouttes/prises (118), (119).

L'Elixir parégorique de la pharmacopée américaine n'a pas tout à fait les mêmes proportions que celui de la pharmacopée française. En effet, il est cité une concentration de 0,4 mg/ml de morphine base (116).

Selon les publications américaines les posologies étaient également différentes.

Finnegan a proposé une administration toutes les 4 heures, avec un dosage basé sur la sévérité du score et sur le poids de l'enfant.

Les NN avec des scores de Finnegan de 8 à 10 étaient traités avec une dose totale de 0,8 ml/kg/jour (0,32 mg/kg/jour) ; quand le score était de 11 à 13 la posologie utilisée était de 1,2 ml/kg/jour (0,48 mg/kg/jour), de 14 à 16 : 1,6 ml/kg/jour (0,64 mg/kg/jour) et pour 17 et plus : 2 ml/kg/jour (0,8 mg/kg/jour). Une fois l'enfant stabilisé, les doses étaient réduites chaque jour de 10 % par rapport à la dose quotidienne totale, en suivant la sévérité des scores. Une fois la dose de 0,5 ml/kg/jour atteinte (0,2 mg/kg/jour) avec stabilité de l'enfant, le traitement était arrêté (114).

L'Elixir parégorique traite à la fois les troubles centraux et gastro-intestinaux : il est particulièrement actif pour prévenir les convulsions, calmer l'agitation et améliorer le comportement digestif en cas de diarrhée. Les troubles de la succion semblent être corrigés plus vite qu'avec les autres médicaments (116), (25).

Selon M. Jernite, il y aurait une amélioration moins rapide et une durée de traitement plus longue avec l'élixir parégorique qu'avec le chlorhydrate de morphine (96).

III-2-3-2/ La Teinture d'opium :

Solution alcoolique d'extrait d'opium, beaucoup plus dosée que l'Elixir parégorique, et qui est difficilement utilisable chez le NN à moins qu'elle ne soit très diluée (115), (119).

III-2-3-3/ La Méthadone :

Elle a été utilisée pour traiter le SS aux opiacés chez un petit nombre d'enfants aux Etats-Unis.

Les doses initiales étaient de 0,05 à 0,1 mg/kg toutes les 6 heures, avec des augmentations de 0,05 mg/kg/prise jusqu'au contrôle des signes. Une fois les symptômes contrôlés, la méthadone est administrée toutes les 12 à 24 heures puis cessée après un sevrage de 0,05 mg/kg/jour (113), (115), (120).

Il est important de souligner que tous ces produits ne sont pas dénués d'effets indésirables. Les plus fréquemment rencontrés sont les troubles de la conscience (sommolence, sédation neurologique), la constipation, les nausées et les vomissements.

III-2-4/ Les non morphiniques :

D'autres médicaments peuvent être utilisés pour traiter le SSNN, mais ceux-ci sont plus ou moins controversés.

III-2-4-1/ Le diazépán (Valium) :

Anxiolytique de type benzodiazépine, il possède plusieurs actions : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante.

Les benzodiazépines sont utilisés dans le traitement du SSNN pour leur action sédative. En effet, ils potentialisent l'action du GABA (neurotransmetteur inhibiteur principal dans le SNC).

Le diazépam est recommandé dans le traitement du SSNN aux benzodiazépines et pour traiter la phase d'hyperexcitabilité liée à une exposition in utero à la cocaïne. L'utilisation du diazépam est actuellement très controversée pour traiter le syndrome de sevrage du nouveau-né aux opiacés. En effet, il est inefficace sur les signes gastro-intestinaux et sur les dysfonctionnements relatifs au système nerveux autonome (121).

En France, il existe une solution buvable à 1 % (3 gouttes représentent 1mg). Les doses utilisées vont de 0,5 mg à 2 mg 3 fois par jour (soit toutes les 8 heures), ceci en fonction du poids de l'enfant et de la gravité des signes. Il existe également une préparation injectable de diazépam qui par ses substances additives présente de nombreux inconvénients (118), (111), (120), (121).

Certains problèmes relatifs à cette benzodiazépine ont été soulevés (115), (25) :

- Des succions faibles lors des tétées et une sédation importante ont été rapportées. Les enfants sous Valium sont le plus souvent incapables de s'alimenter, une alimentation artificielle par gavage ou perfusion est donc recommandée.
- Certains ont observé des convulsions d'apparition tardive chez les enfants traités par diazépam.
- L'effet dépresseur respiratoire du diazépam demande une surveillance particulière de la respiration qui ne doit pas être relâchée avant une quinzaine à une vingtaine de jours.
- La capacité du NN à métaboliser le diazépam est limitée et l'élimination totale du diazépam et de ses métabolites peut prendre

plus d'un mois (demi-vie d'élimination longue de 32 à 47 heures). Le diazépam a donc une action très prolongée chez le NN.

Utilisé pendant de nombreuses années, son utilisation est aujourd'hui limitée du fait de ses nombreux effets secondaires.

III-2-4-2/ Le phénobarbital :

Le phénobarbital est un anti-épileptique de type barbiturique. Il présente des propriétés anti-convulsivantes, sédatives et hypnotiques. C'est un dépresseur du SNC par son action agoniste sur les récepteurs GABA mais son action cérébrale est moins spécifique que celle du valium.

Le phénobarbital a une action favorable sur l'irritabilité, l'insomnie et les convulsions. Mais ce médicament n'atténue pas les signes gastro-intestinaux (115), (118). Finnegan le recommande comme le traitement de choix du syndrome de sevrage du nouveau-né lorsque la mère a consommé, en association aux opiacés des barbituriques pendant la grossesse.

Il n'existe actuellement aucune spécialité pour une utilisation orale. La seule présentation de phénobarbital susceptible de convenir à cette utilisation en France est le Gardéнал injectable dosé à 40 mg/2 ml.

Pour son utilisation dans le traitement du SSNN, plusieurs modalités d'utilisation du phénobarbital ont été décrites.

Tout d'abord, pour traiter les convulsions associées au syndrome de sevrage le phénobarbital est utilisé à une dose de charge de 10 à 20 mg/kg en une prise (voie intramusculaire (IM) et exceptionnellement IV). Si c'est la dose la plus basse qui est utilisée, une seconde administration de 10 mg/kg est possible 10 minutes plus tard si les convulsions persistent.

Le relais se fait en général 48 heures après, avec une dose de maintien de 3 à 5 mg/kg/jour en une ou deux prises. Cette dose de maintien doit être ajustée en fonction de la clinique du bébé et du score. Si l'électroencéphalogramme est normal et que toute neuropathologie est exclue, la posologie est progressivement réduite (118), (120).

Certains proposent un relevé fréquent des taux plasmatiques du phénobarbital.

Une dose de charge de 20 mg/kg est administrée, la dose d'entretien est de 2 à 6 mg/kg/jour. Si le dosage sérique a une valeur de 20 µg/ml (valeur qui semble contrôler efficacement les signes du sevrage) et que le score d'évaluation est inférieur à 8, le traitement par le phénobarbital n'est maintenu que 72 heures. Si le score est supérieur à 8, la posologie d'entretien est augmentée jusqu'à 10 mg/kg/j en 2 prises. La posologie est maintenue pendant 72 heures puis elle est progressivement diminuée. Lorsque le dosage sérique est inférieur à 10 µg/ml, le traitement est arrêté et le NN est maintenu sous observation pendant 72 heures (115), (114).

Tout comme le diazépam, le phénobarbital semble supprimer significativement le réflexe normal de succion de l'enfant (113), (114), (111).

Il a, lui aussi, une demi-vie longue, de 40 à 70 heures qui est à l'origine d'une tolérance à l'effet sédatif. Il a également un effet inducteur, d'où attention à l'augmentation du métabolisme des médicaments co-administrés.

III-2-4-3/ La chlorpromazine (Largactil) :

La chlorpromazine est un neuroleptique, de la famille des phénothiazines. Elle a donc des propriétés antidopaminergiques auxquelles est imputé son effet antipsychotique.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

Dans le cas du SSNN aux opiacés, la chlorpromazine semble contrôler les signes neurologiques et gastro-intestinaux (115), (25).

En France, la chlorpromazine est disponible sous forme de solution injectable dosée à 25 mg/5 ml et sous la forme de solution buvable à 4 %, soit 1 mg de chlorpromazine par goutte. La chlorpromazine est essentiellement utilisée par voie orale aux doses de 1 à 3 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, avec une posologie maximale de 5 mg/kg/jour. La forme injectable est théoriquement réservée à l'adulte ; les sulfites et disulfites de sodium présents peuvent entraîner une réaction allergique (16), (120).

Une surveillance particulière s'impose : tension artérielle, comportement neurologique (et notamment somnolence), fonctions digestives (effets anticholinergiques à type de constipation), problèmes hématologiques... (116), (118), (25).

Ses multiples effets indésirables (abaissement du seuil épileptogène, effets extrapyramidaux...) et son élimination lente chez le NN en limitent l'usage (25).

III-2-4-4/ La clonidine :

La clonidine a une action inhibitrice sur la synthèse de noradrénaline au niveau du locus ceruleux, par son activité agoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques.

La clonidine ou Catapressan est disponible en France sous forme de comprimés dosés à 0,15 mg et d'une solution injectable à 0,15 mg/ml.

C'est le produit le plus utilisé dans le cadre d'une cure de sevrage aux opiacés chez l'adulte.

L'expérience de la clonidine chez le NN présentant un SS aux opiacés est très limitée (123).

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant le traitement médical du SSNN.

En France, c'est le chlorhydrate de morphine qui est utilisé en première intention. En cas d'hyperexcitabilité importante du NN le diazépam peut lui être associé. Exceptionnellement le phénobarbital en cas de convulsions rebelles au chlorhydrate de morphine peut être employé.

Le largactil du fait de ses nombreux effets indésirables n'est pas utilisé et l'élixir parégorique a été complètement abandonné.

De plus tous les produits utilisés dans le SSNN n'ont pas d'AMM dans cette indication.

CONCLUSION

La prise en charge des femmes enceintes toxicomanes a donc énormément évolué ces dernières années avec la mise en place d'un soutien pluridisciplinaire en réseau ville hôpital qui améliore le pronostic périnatal ainsi que la qualité de vie de l'enfant et de ses parents.

On constate également un progrès dans la prise en charge du NN à la naissance. Une surveillance du bébé par l'évaluation du score de Lipsitz et la recherche de toxiques urinaires chez la mère et le NN permettent de dépister au plus tôt un SS chez l'enfant afin d'instaurer un traitement précoce dans le cadre d'une hospitalisation en néonatalogie.

Toutefois de nombreux points doivent encore être améliorés. En effet, la prise en charge doit être prolongée à la sortie de la maternité ce qui n'est pas toujours évident pour les équipes à mettre en place. Le traitement de substitution doit être poursuivi par la mère au cours du post partum qui est une période où de graves risques de rechutes ont été décrits. Un soutien très actif et prolongé est donc indispensable. Le devenir des enfants dépend à la fois de la relation précoce qui a pu être instaurée avec leur mère mais aussi de la qualité de l'environnement ultérieur.

De nombreux efforts pédagogiques doivent également être mis en œuvre pour améliorer les pratiques des professionnels et le travail en réseau.

Beaucoup de maternités ne sont encore pas aptes à faire face à cette prise en charge du fait d'un manque de formation.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 221-222
- (2) Drogues et dépendance, le livre d'information, Ed. inpes, 2007, p. 66
- (3) RICHARD D., Les drogues, Ed. Armand Colin, 2005, p.30-31
- (4) LOWENSTEIN W., TAROT J. P., PHAN O., SIMON P., Les drogues : cannabis, cocaïne, crack, ecstasy, héroïne, Ed. Librio, 2005, p. 40
- (5) ANGEL P., RICHARD D., VALLEUR M., CHAGNARD E., Abrégés Toxicomanies, 2^{ème} édition, Ed. Masson, 2005, p. 128-129
- (6) SEIDENBERG A., HONEGGER U., traduit par Thomas Will, Méthadone, Héroïne et autres opioïdes. Ed. Médecine et Hygiène, 2001, 9. 29
- (7) KATZUNG G., traduit de l'anglais sous la direction de LAGIER G., Pharmacologie fondamentale et clinique, 7^{ème} édition, Ed. Piccin, 2000, p. 518-519
- (8) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 277-278
- (9) KATZUNG G., traduit de l'anglais sous la direction de LAGIER G., Pharmacologie fondamentale et clinique, 7^{ème} édition, Ed. Piccin, 2000, p. 522-523
- (10) KATZUNG G., traduit de l'anglais sous la direction de LAGIER G., Pharmacologie fondamentale, 9^{ème} édition, Ed. Piccin, 2006, p. 500
- (11) POL D., Dictionnaire encyclopédique des drogues, Ed. Ellipses, 2002, p. 121-122
- (12) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 224-225

- (13) LOWENSTEIN W., TAROT J. P., PHAN O., SIMON P., Les drogues : cannabis, cocaïne, crack, ecstasy, héroïne, Ed. Libro, 2005, p. 41-42
- (14) RICHARD D., Les drogues, Ed. Armand Colin, 2005, p.32-33
- (15) LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3^{ème} journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Ed. Doin, 1995, p. 16-17
- (16) AUBERT J. P., LEJEUNE C., Grossesse et consommation de drogues : comment contrôler les risques ? La Revue du Praticien, Médecine Générale, Tome 14(485), janvier 2000, p. 121- 123
- (17) Grossesse chez les patientes dépendantes aux opiacés, La revue Prescrire, 25(267), décembre 2005, p. 836-839
- (18) LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3^{ème} journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Ed. Doin, 1995, p. 18-19
- (19) FERRARO F., La grossesse et les drogues, Ed. puf, 1998, p. 37-43
- (20) LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3^{ème} journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Ed. Doin, 1995, p. 19-21
- (21) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 95-96
- (22) RICHARD D., Les drogues, Ed. Armand Colin, 2005, p.38-46
- (23) ANGEL P., RICHARD D., VALLEUR M., CHAGNARD E., Abrégés Toxicomanies, 2^{ème} édition, Ed. Masson, 2005, p. 133-135
- (24) POL D., Dictionnaire encyclopédique des drogues, Ed. Ellipses, 2002, p. 67
- (25) UNAL D., BRANDT P., DULGUERIAN M. R., Journal de pédiatrie et de puériculture, 5, 1993, p. 259-264

- (26) POL D., Dictionnaire encyclopédique des drogues, Ed. Ellipses, 2002, p. 85-86
- (27) REYNAUD M., Cannabis et Santé : vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge, Ed. Médecine et Sciences, 2004, p. 32-33
- (28) Drogues et dépendance, le livre d'information, 2^{ème} édition, Ed. inpes, p. 16-19
- (29) Drogues et dépendance, le livre d'information, 2^{ème} édition ; Ed. inpes, p. 38-41
- (30) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 98-100.
- (31) LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3^{ème} journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Ed. Doin, 1995, p. 28
- (32) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 71-72
- (33) RICHARD D., Les drogues, Ed. Armand Colin, 2005, p. 16-18
- (34) REYNAUD M., Cannabis et Santé : vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge, Ed. Médecine et Sciences, 2004, p. 28-33.
- (35) Cannabis : le fœtus en danger ?, Information presse Inserm, Paris le 14 juin 2005.
- (36) DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, préface de B. Kouchner, Ed. Larousse, 1999, p. 74-77
- (37) LOWENSTEIN W., TAROT J. P., PHAN O., SIMON P., Les drogues : cannabis, cocaïne, crack, ecstasy, héroïne, Ed. Librio, 2005, p. 14-22

- (38) FRIED P. A., SMITH A. M., A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure; an emergent theme of a deficiency in aspects of executive function, *Neurotoxicol. Teratol.*, 23; 2001, 1-11
- (39) FRIED P. A. WATKINSON B., WILLAN A., Marijuana use during pregnancy and decreased length of gestation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 150, 1984, 23-7
- (40) ROSENKRANTZ H., GRANT R. J., FLEISCHMAN R. W., Marijuana-induced embryotoxicity in the rabbit, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 7, 1986, 236-43
- (41) ENGLISH D. R., HULSE G. K., MILNE E., Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis, *Addiction*, 92, 1997, 1553-60
- (42) FERGUSSON D. M., HORWOOD L. J., maternal use of cannabis and pregnancy outcome, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 109, 2002, 21-27
- (43) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, 1998, p. 87
- (44) BOURIN M., *Les benzodiazépines, de la pharmacocinétique à la dépendance*, 2^{ème} édition, Ed. ellipses, 1989, p. 11-30
- (45) TALBERT M., WILLOQUET G., GERVAIS R., *Guide pharmaco*, 6^{ème} édition, Ed. Larousse, 2006, p. 1020-1031
- (46) BOURIN M., *Les benzodiazépines, de la pharmacocinétique à la dépendance*, 2^{ème} édition, Ed. Ellipses, 1989, p. 133-152
- (47) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, 1998, p. 106-109
- (48) ELEFANT E., BAVOUX F., VAUZELLE-GARDIER C., COURNOT M.P., ASSARI-MERABTENE F., *Psychotropes et grossesse*, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, Supplément N°1, 29, 2000, p. 43-51
- (49) http://www.esculape.com/medicament/pharma_vigilance_bord47.html
(site consulté le 16/04/08)
- (50) PAOLO S., *Les femmes toxicomanes et la dimension familiale : traitement et questions éthiques*, *Psychotropes*, 13(3-4), p. 251-259

- (51) FRANCHITTO M.C., PEYREFORT E., TELLIER G., Toxicomanie, femmes enceintes et maternité : une nécessaire évolution de la prise en charge, 2^{ème} trimestre 2000, p. 4-7
- (52) GIBIER L., La femme enceinte toxicomane : principes de prise en charge, Interventions, 68, mars 1999, p. 3-8
- (53) LEJEUNE C., Spécificités de prise en charge de certaines populations : Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité, Alcoologie et Addictologie, 29(4), 2007, p. 443-448
- (54) LEJEUNE C., Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs nouveau-nés : une révolution culturelle nécessaire, Interventions, 62 décembre 1997, p. 3-8
- (55) 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, p. 67-70
- (56) www3.chu-rouen.fr/Internet/professionnelSante/infos_medicales/sida/grossesse (site consulté le 15/01/09)
- (57) www.capahc.org/grossesse.pdf. (site consulté le 15/01/09)
- (58) www.gyneweb.fr/sources/biologie/viro/hbvgross.html. (site consulté le 15/01/09)
- (59) www.gyneweb.fr/sources/obstetrique/andem/chap21.html. (site consulté le 20/01/09)
- (60) CHANAL C., Grossesse et Toxicomanie, Ed. érès, 2000, p. 33-42
- (61) CHANAL C., Grossesse et Toxicomanie, Ed. érès, 2000, p. 42-56
- (62) CHANAL C., Grossesse et Toxicomanie, Ed. érès, 2000, p. 57-61
- (63) CHANAL C., Grossesse et Toxicomanie, Ed. érès, 2000, p. 63-65
- (64) FERRARO F., La grossesse et les drogues, Ed. puf, 1998, p. 119-120

- (65) www.enfantbleu.org/protoc/adm4.html. (site consulté le 06/03/09)
- (66) www.wikipedia.org/wiki/protection_maternelle_et_infantile
(site consulté le 06/03/09)
- (67) <http://vosdroits.service-public.fr/particuliers/F859.xhtml>
(site consulté le 06/03/09)
- (68) LAMARCHE J., L'accueil du toxicomane à l'officine, Ed. Masson, 2002, p. 3-8, 57-82 et 112-114
- (69) Conclusions et recommandations de la Conférence de consensus des 23 et 24 juin 2004 : « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », sous l'égide de la Fédération Française d'Addictologie, avec la participation de l'ANAES, www.has-sante.fr
- (70) ANAES. « Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. Recommandations pour la pratique clinique ». Service des recommandations professionnelles, juin 2004. document disponible sur le site internet de l'HAS, www.has-sante.fr
- (71) CHANAL C., Grossesse et Toxicomanie, Ed. érès, p. 36-37
- (72) LEJEUNE C., ROPERT J.C., MONTAMAT S., FLOCH-TUDAL C., MAZY F., WIJKHUISEN N. et al, Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane, J. Gynecol Obstet Biol Reprod., 26, 1997, p. 395-404
- (73) FERRARO F., La grossesse et les drogues, Ed. puf, 1998, p. 77
- (74) PINOIT J.M., Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés, Ed. Masson, 1997, p. 108-110
- (75) LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A., LEBEAU B., HEFEZ S., La méthadone et les produits de traitements de substitution, Ed. DOIN, 1995, p. 106-119
- (76) NACACHE L., Toxicomanie et Grossesse, janvier 1998, travail présenté le 26 février 1998 lors d'une soirée débat sur : Maternité et Toxicomanie.
- (77) Grossesse et Toxicomanie : une multiplicité de risques, La revue du Praticien, Médecine générale, 8(274), 7 novembre 1994, 37-41

- (78) www.ordre.pharmacien.fr/upload/ActuGenerales/880.pdf
(site consulté le 20/03/09)
- (79) PINOIT J.M., Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés, Ed. Masson, 1997, p. 189-191
- (80) LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A., LEBEAU B., HEFEZ S., La méthadone et les produits de traitements de substitution, Ed. Doin, 1995,(revoir page)
- (81) CAYOL V., CORCOS M., CLERVOY P., SPERANZA M., Grossesse et consommation de drogues psychoactives : Etats des lieux et stratégies thérapeutiques, Annales Médecine Interne, 151, Suppl. B, Ed. Masson, 2000, p. B20-B26
- (82) LEJEUNE C., Syndrome de sevrage des nouveau-nés de mère toxicomane substituée, Revue de la littérature en vue de la réunion du 22 juin 1998, p. 1-11
- (83) SUBOXONE, premier traitement combiné de la pharmacodépendance aux opiacés, Schering-Plough
- (84) FERRARO F., La grossesse et les drogues, Ed. puf, p. 110-114
- (85) http://www.john-libbey-eurotext.fr/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C3/60/article.md (site consulté le 20/02/09)
- (86) <http://www.grea.ch/pdf/flash/flash.5.pdf> (site consulté le 20/02/09)
- (87) <http://apeytavin.free.fr/droque.htm> (site consulté le 20/02/09)
- (88) KINTZ P., VILLAIN M., CIRIMELE V., Dépistage des conduites addictives. Intérêt de l'analyse des cheveux, Spectraanalyse, 248, janvier – février – mars 2006
- (89) LEJEUNE C., Question 5. Quand et comment les modalités d'un traitement de substitution aux opiacés doivent-elles être adaptées en pratique ? Pour les femmes enceintes ou souhaitant mener une grossesse ? Alcoologie et Addictologie, conférence de consensus, stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution 26, 2004, p.233S-242S
- (90) FINNEGAN L., KALTENBACH K., In : Primary Pediatric Care, Edition II. Neonatal abstinences syndrome, St. Louis : Elsevier, 1992

- (91) BENOS P., Grossesse, héroïne et substitution. La lettre du gynécologue, 241, 1999, p. 15-21
- (92) KALTENBACH K., BERGHELLA V., FINNEGAN L., Opioid dependence during pregnancy : Effects and management. Obstet Gynecol Clin North Am., 25(1), 1998, p. 139-51
- (93) FLOCH-TUDAL C., SIMONPOLI A.M., MONTAMAT S., COUETTOUX M.P., CRENN-HEBERT C., LEJEUNE C., Syndrome de sevrage néo-natal chez des jumeaux d'une mère sous traitement de substitution par méthadone, Annales Médecine Interne, Supplément B, 151, 2000; p. B30-B33
- (94) BOURRILLON A., LEJEUNE C., OLIVIER C., Les nouveau-nés de mères héroïnomanes. Journées parisiennes de pédiatrie, Ed. Flammarion Médecine-Sciences, 1987, 251-259
- (95) FINNEGAN Loretta P., Women, pregnancy and methadone. Heroin Add & Rel Clin Probl, 2(1), 2000, p. 1-8
- (96) JERNITE M., VIVILLE B., ESCANDE B., BRETTE J.P., MESSER J., Grossesse et buprénorphine. A propos de 24 cas. Archives Pédiatriques, 6, 1999, p. 1179-1185
- (97) LEJEUNE C., FLOCH-TUDAL C., MONTAMAT S., CRENN-HEBERT C., SIMONPOLI A.M., Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants. Archives Pédiatriques, 4, 1997, p. 263-270
- (98) PAYOT A., BERNER M., Enfants nés de mères toxico-dépendantes à la maternité de Genève : hospitalisation néonatale et suivi médico-social, Ed. Médecine et Hygiène, 56, 1998, p. 326-329
- (99) VIBERT M., Femme et Toxicomanie : Syndrome de sevrage du nouveau-né. Maternité-Hôpital Ste Croix, 16 octobre 1999, 5 p
- (100) LIPSITZ P., A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. Clin. Pediatr., 14(6), 1975, p. 592-594
- (101) OSTREA E., CHAVEZ C., STRAUSS M., A study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. J. Pediatr., 88, 1976, p. 642-645

- (102) ZELSON C., ESTRELLITA R., WASSERMAN E., Neonatal narcotic addiction : 10 year observation. *Pediatrics*, 48(2), 1971, p. 178-189
- (103) DASHE J., JACKSON J., OLSCHER D., ZANE E., WENDEL G., Opioid detoxification in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 92(5), 1998, p. 854-858
- (104) FRIED P.A., MAKIN J.E., Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marihuana, cigarettes and alcohol in a low risk population. *Neurotoxicology and teratology*, 9, 1987, p. 1-7
- (105) SCHERS M.S., RICHARDSON G.A., COBLE P.A., DAY N.L., STOFFER D.S., The effects of prenatal alcohol and marijuana exposure : Disturbances in neonatal sleep cycling and arousal. *Pediatr. Res.*, 1988, p. 101-105
- (106) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, p. 103-104
- (107) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, p. 98-100
- (108) LEJEUNE C., Le devenir des nouveau-nés de mères toxicomanes peut être amélioré, *Abstract pédiatrie*, 152, septembre 2001
- (109) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, p. 70-74
- (110) LEJEUNE C., Syndrome de sevrage des nouveau-nés de mère toxicomane substituée, *Revue de la littérature en vue de la réunion du 22 juin 1998*
- (111) BOUCHEZ C., CARLUS C., « Lorsque l'enfant paraît... ». Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, *Pharmacoscopia*, Ed. Arnette, 1997, p. 133-147
- (112) FERRARO F., *La grossesse et les drogues*, Ed. puf, p. 75
- (113) FRANCK L., VILARDI J., Assessment and Management of Opioid Withdrawal in Ill Neonates, *Neonatal Network*, 14(2), 1995, p. 39-48
- (114) KANDALL S.R., Treatment strategies for drug-exposed neonates, Prenatal drug exposure and child outcome, In *Clinics in Perinatology*, 26(1), 1999, p. 231-243
- (115) AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (Committee on Drugs) : Neonatal Drug Withdrawal, *Pediatrics*, 101(6), 1998, p. 1079-1088

- (116) DORVAULT, L'Officine, 11^{ème} edition, Ed. Vigot, 1982
- (117) LEGRAND G., Teinture d'opium benzoïque camphrée (Elixir Parégorique). Manuel du préparateur en pharmacie, Ed. Masson, 1977, p. 340
- (118) BENOS P., Grossesse, héroïne et substitution. La Lettre du gynécologue, 241, 1999, p. 15-21
- (119) FRANCOUAL C., Les problèmes périnataux : enfants nés de mères toxicomanes. Revue Internationale de Pédiatrie, 165, 1986, p. 35-37
- (120) BONGAIN A., HUSS M., GILLET J.Y., Toxicomanie et Grossesse. La Revue du Praticien, 42(8), 1992, p. 10004-1009
- (121) Committee on Drugs, Neonatal drug withdrawal, pediatrics, 1983, p. 895-902
- (122) MARTIN C., Enfants de mère droguée. Rev de Péd, 1985, 21(3), 1985, p. 125-134
- (123) HODER L., LECKMAN J., POULSEN J., CARUSO K., EHRENKRANZ R., KLEBER H., COHEN D., Clonidine treatment of neonatal narcotic abstinence syndrome, Psychiatry Research, 13, 1984, 13, p. 243-251

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : *le 16 juin 2009*

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par *HEYDEL Stéphanie*
Sujet : *Grossesse et Toxicomanie*

Jury :

Président : *M. Ferrari*

Juges : - *M. Ferrari Maître de conférences*
- *Mme. Valérie Gibaja Pharmacienne*
- *Mme Romestain Sage femme*

Vu,

Nancy, le *14/05/09*

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



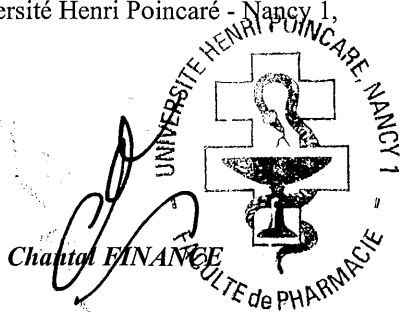

M. Ferrari

M. Ferrari

Vu et approuvé,

Nancy, le *14 MAI 2009*

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Vu,

Nancy, le *18.05.09*

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

**Pour le Président
et par Délégation,
Le Vice-Président du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,**

Jean-Pierre Finance
C. CADEVILLE-ANDRSON

N° d'enregistrement : *3296.*

N° d'identification :

TITRE

GROSSESSE ET TOXICOMANIE

Thèse soutenue le 16 juin 2009

Par Stéphanie HEYDEL

RESUME :

La grossesse chez une femme toxicomane demeure une grossesse à haut risque. Quelque soit la ou les substances consommées (héroïne, cocaïne, cannabis et benzodiazépines), des effets délétères sur la grossesse, le fœtus et le nouveau-né sont établis. Un suivi spécifique de la grossesse se révèle donc indispensable pour réduire l'incidence des complications périnatales et prévenir les troubles de l'attachement mère enfant. En effet, le syndrome de sevrage néonatal, fréquent surtout lors de la consommation d'opiacé, contribue à perturber les interactions précoces entre la mère et son nouveau-né. Le syndrome de sevrage néonatal est totalement imprévisible dans sa gravité comme dans sa précocité. Il nécessite dans tous les cas des soins de nursing et selon sa sévérité un traitement médicamenteux. La participation active de la mère aux soins de nursing est indispensable . Il a été démontré qu'une bonne préparation de la femme toxicomane pendant la grossesse et qu'un bon équilibre, surtout grâce à un traitement de substitution, permettent à la majorité d'entre elles de s'investir pleinement auprès de leur enfant.

Afin d'améliorer le suivi de ces grossesses, des équipes pluridisciplinaires se sont mis en place au sein des maternités ces dernières années.

MOTS CLES : grossesse, nouveau-né, femme enceinte toxicomane, syndrome de sevrage

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--------------------|----------------------------|---|
| M. Luc FERRARI | Laboratoire de toxicologie | Expérimentale Bibliographique X Thème 2 |

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle