

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 19 Avril 2016
Par Mme Souad Charkaoui**

Titre

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE D'UNE FEMME TOXICOMANE

Membres du jury :

Président : Pr. Dine Thierry, Professeur à l'université de Lille 2

Assesseur : Pr. Gressier Bernard, Professeur à l'université de Lille 2

Membre extérieur : Dr. Mantel Bernard, Docteur en pharmacie à Roubaix



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric KERCKHOVE Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Damien CUNY Professeur Benoit DEPREZ Professeur Murielle GARCIN Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

A Dieu  :

Sans Toi je ne suis rien, sans toi je ne fais rien, Tu as été mon soutien durant toutes ces années. Louange à Allâh  , le Seigneur des mondes, d'une louange qui convienne à Ses bienfaits et Lui soit un remerciement pour Ses inépuisables surplus de générosité.

A mes parents :

Vous avez donné le meilleur de vous-mêmes pour mes études et mon éducation. Puis, ce fut vos encouragements, votre folle certitude que je décrocherais ce concours, votre temps passé à mes côtés les jours d'examens et tant d'autres preuves d'amour qui restent gravées dans mon cœur. Et puis, nous y voilà. Aujourd'hui, je deviens docteur et c'est à vous que je le dois !
Un « Merci » ne serait pas suffisant !

A mes frères et sœurs :

Pour être toujours présent à mes côtés et de m'avoir soutenu durant toutes ces années. Merci pour votre aide.

A mes amis et collègues :

Pour leur présence à mes côtés et leur soutien quand cela est nécessaire.

A mon Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Dine Thierry

Professeur des Universités

à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Après m'avoir fait bénéficier de votre enseignement durant mes années d'études pour le diplôme de docteur en pharmacie, vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A mes assesseurs :

Monsieur le Professeur Gressier Bernard

Professeur des Universités

à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Vous avez aimablement et spontanément accepté de m'aider dans la réalisation de cette thèse.

Je vous remercie pour votre investissement personnel, votre disponibilité, vos conseils avisés, et vous prie de croire en ma sympathie et mon profond respect.

Monsieur la Docteur Bernard Mantel

Docteur en pharmacie à Roubaix

Vous me faites l'honneur de participer à cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
LES DIFFERENTS STUPEFIANTS UTILISES PAR LA FEMME ENCEINTE TOXICOMANE	13
I. Le cannabis	14
A. Généralités	14
1. Epidémiologie	14
2. Botanique.....	15
3. Pharmacologie.....	15
B. Effets sur la grossesse	17
C. Effets sur le nouveau-né et long terme.....	18
II. La cocaïne	19
A. Généralités	19
1. Epidémiologie	19
2. Botanique.....	21
3. Pharmacologie.....	22
B. Effets sur l'organisme.....	23
C. Effets sur la grossesse	24
D. Effets sur le nouveau-né et long terme.....	25
III. Héroïne.....	28
A. Généralité.....	28
1. Epidémiologie	28
2. Botanique.....	29
3. Pharmacologie.....	30
B. Effets sur la grossesse	33
C. Effets sur le nouveau-né et long terme.....	34
SUIVI DE LA GROSSESSE DE LA FEMME TOXICOMANE	35
I. 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.....	36
II. Les rôles des professionnels de santé	38
III. Exemple d'un suivi de grossesse à haut risque.....	40
IV. La place de la substitution	40
A. La Méthadone	40
1. Structure chimique de la méthadone	41
2. Mécanisme d'action de la méthadone.....	41
3. Propriétés pharmacologiques de la méthadone.....	42
4. Modalités de prescription et de délivrance de la méthadone sirop	43
5. Modalités de prescription et de délivrance de la méthadone gélule	44
6. Les avantages de la méthadone chez la femme enceinte	44
7. Les inconvénients de la méthadone chez la femme enceinte.....	44
8. Etude menée chez la femme enceinte traitée sous méthadone ...	45
B. La buprénorphine à haut dosage : (Subutex)	46
1. Structure chimique de la buprénorphine	46
2. Mécanisme d'action de la buprénorphine	47
3. Propriétés pharmacologiques de la buprénorphine.....	48
4. Modalités de prescription et de délivrance de la buprénorphine..	49

5.	Les avantages de la buprénorphine chez la femme enceinte	49
6.	Les inconvénients de la buprénorphine chez la femme enceinte..	50
7.	Etude menée chez la femme enceinte traitée sous buprénorphine	50
8.	Etudes comparatives entre la méthadone et la buprénorphine chez la femme enceinte.....	50
C.	La suboxone.....	52
1.	Structure chimique de la buprénorphine	52
2.	Mécanisme d'action de la suboxone	52
3.	Etude menée chez la femme enceinte traitée sous suboxone	52
V.	En conclusion	53
	PRISE EN CHARGE MEDICALE DU NOUVEAU-NE	54
I.	Dépistage de la toxicomanie materno-infantile	54
II.	Le syndrome de sevrage aux opiacés.....	55
A.	Les signes cliniques du syndrome de sevrage	55
B.	Phase de post sevrage.....	56
C.	Le syndrome de sevrage néonatal selon le type d'opiacé utilisé par la mère pendant la grossesse.....	57
1.	L'héroïne.....	57
2.	La Méthadone.....	57
3.	La buprénorphine (Subutex)	57
D.	Evaluation du syndrome de sevrage	57
1.	Le score de Lipsitz.....	58
2.	Le score de Finnegan	59
3.	Le score d'Ostrea.....	60
E.	Facteurs influençant le syndrome de sevrage	61
1.	L'ancienneté de la toxicomanie.....	61
2.	Les doses d'opiacé utilisées pendant la grossesse	61
3.	La date de la dernière prise d'opiacé par la mère avant l'accouchement	61
4.	Les associations de toxiques et/ou de médicaments.....	61
F.	Conclusion du syndrome de sevrage	62
III.	La prise en charge.....	64
A.	La prise en charge non médicamenteuse.....	64
1.	Le nursing	64
2.	L'allaitement.....	64
B.	La prise en charge médicamenteuse	65
1.	Conduite du traitement.....	65
2.	Les morphiniques.....	66
3.	Les dérivés morphiniques	66
4.	Les non morphiniques.....	68
5.	Conclusion	70
	BIBLIOGRAPHIE	73

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MAM : 6-Ortho-Monoacétyl-Morphine
AAP : Association Américaine de Pédiatrie
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALD : Affections à Longue Durée
AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATP : d'Adénosine TriPhosphate
ARN : Acide RiboNucléique
CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CO : Monoxyde de Carbone
CSST : Centre Spécialisé de Soins pour Toxicomanes
Emit : Enzyme multiplieed immuno assay
ETCAF : Ensemble des Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale
FPIA : Fluorescence Polarisation Immuno Assay
GEU : Grossesses Extra-Utérine
HbCO : Carboxyhémoglobine
HBV : Virus de l'Hépatite B
HCV : Virus de l'Hépatite C
HRP : Hématomes Rétro-Placentaires
IV : IntraVeineuse
NMDA : N Méthyl D Aspartate
NN : Nouveau-Né
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
PKA : Protéine Kinase A
PMI : Protection Maternelle et Infantile
RCUI : Retard de Croissance Intra-Utérin
SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
SCV : Système Cardio-Vasculaire
SGI : Système Gastro-Intestinal
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNOV : Système Nerveux Orthosympathique
SS : Syndrome de Sevrage
SSNN : syndrome de sevrage du nouveau-né
THC : Tetra-Hydro-Cannabinol
UC : Unité de Consommation
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

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, en France, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), le nombre de toxicomanes est évalué entre 150 000 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.

Lorsque l'on parle de toxicomanie, on ne parle pas seulement de stupéfiant tel que le cannabis, l'héroïne ou même la cocaïne, comme nous verrons dans cette présentation, mais également de produits licites comme l'alcool, le tabac et les psychotropes. Ces derniers sont très largement utilisés et vulgarisés durant la grossesse malgré leurs hauts risques obstétricaux et leurs effets néfastes sur le nouveau-né. Cependant, nous ne détaillerons pas ces drogues licites dans cette thèse car ils nécessitent un approfondissement et une étude conséquente pour chacune d'elle.

Nous verrons donc, dans la première partie, les différents stupéfiants et leurs effets sur la grossesse, fœtus et nouveau-né.

Puis, la deuxième partie concernera le suivi de la grossesse. Nous aborderons la prise en charge obstétricale par les différents professionnels de santé et celle médicamenteuse de la maman, puis celle de l'enfant venu au monde.

LES DIFFERENTS STUPEFIANTS UTILISES PAR LA FEMME ENCEINTE TOXICOMANE

Les raisons pour lesquelles chacun peut être amené à consommer des drogues diffèrent pour chaque individu, de son histoire, son état de santé, son environnement familial :

- On peut boire un verre d'alcool pour se détendre, vivre des moments de convivialité avec des amis, pour le plaisir de goûter un bon vin, pour se sentir mieux ou surmonter un moment douloureux,
- Fumer du tabac ou du cannabis pour faire comme les autres, pour se détendre ou se stimuler, pour un moment de plaisir partagé avec d'autres, ou plus fréquemment parce qu'on ne peut plus s'arrêter,
- Consommer de la cocaïne ou des amphétamines pour surmonter la fatigue et "briller en société" ou être "performant" dans son milieu professionnel,
- Consommer abusivement une substance, cannabis ou héroïne par exemple, pour atténuer une sensation de malaise, rechercher l'oubli d'une souffrance ou d'une réalité vécue comme insupportable ou oublier une dépression.

La consommation de stupéfiants procure un plaisir ou un soulagement immédiat grâce à la libération excessive de la dopamine.

La dopamine est apparue très tôt au cours de l'évolution et participe à de nombreuses fonctions essentielles à la survie de l'organisme comme la motricité, l'attention, la motivation, l'apprentissage et la mémorisation. Mais surtout, la dopamine est un élément clé dans le repérage de récompenses naturelles pour l'organisme. Les stimuli naturels comme l'eau ou la nourriture provoquent des comportements d'approche d'un individu. La dopamine participe aussi à la mémorisation (inconsciente) des indices associés à ces récompenses.

Il est désormais établi que tous les produits qui déclenchent la dépendance chez l'homme (sauf les benzodiazépines) augmentent la libération d'un neuromédiateur, la dopamine, dans une zone précise du cerveau, le noyau accumbens.

Mais toutes les drogues ne provoquent pas de la même façon l'élévation du taux de dopamine dans le cerveau :

- certaines substances imitent les neuromédiateurs naturels et donc se substituent à eux dans les récepteurs ; la morphine, par exemple, s'installe dans les récepteurs à endorphine (une "morphine" naturelle produite par le cerveau), et la nicotine, dans les récepteurs à acétylcholine ;
- certaines substances augmentent la sécrétion d'un neuromédiateur naturel ; la cocaïne, par exemple, augmente surtout la présence de dopamine dans les synapses, et l'ecstasy surtout celle de la sérotonine ;
- certaines substances bloquent un neuromédiateur naturel ; par exemple, l'alcool bloque les récepteurs nommés NMDA.

I. Le cannabis

A. Généralités

1. Epidémiologie

a. En population adolescente

Parmi les jeunes collégiens

Le cannabis est la première substance illicite consommée par les adolescents. Son expérimentation progresse rapidement entre 11 et 15 ans (1). En 2010, l'expérimentation du cannabis concerne un collégien sur dix. De marginale en classe de sixième (1,5 %), l'initiation au cannabis concerne pratiquement un adolescent sur quatre en troisième.

À la fin de l'adolescence

En 2014, 47,8 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir fumé du cannabis au cours de leur vie (41,5 % en 2011) (2). Plus d'un sur quatre (25,5 % - 21,9 % des filles et 29,1 % des garçons) déclare avoir consommé du cannabis au cours du dernier mois, ces consommations ayant principalement lieu le week-end. Un examen plus précis chez les 17 ans fait apparaître une augmentation du niveau d'expérimentation chez les garçons et les filles entre 2011 et 2014. Cette recrudescence du Cannabis est consécutive à une décennie de baisse observée à partir de 2003. Les niveaux d'expérimentation (47,8%) de consommation mensuelle (25,5%) et de consommation régulière (9,2%) se rapprochent des pics de 2003 respectivement : 50,3%, 30,7% et 10,6%.

b. En population adulte

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée en France. Parmi les 18-64 ans, 42 % l'ont déjà expérimenté (50 % parmi les hommes et 33 % parmi les femmes) et 11 % déclarent en avoir consommé au cours de l'année (15 % parmi les hommes, 7 % parmi les femmes). La proportion d'usagers au cours du mois atteint 6 %, ces usages étant principalement le fait des plus jeunes générations : 17 % des 18-25 ans ont fumé du cannabis au cours du dernier mois, 8 % en sont usagers réguliers et 4 % quotidiens. Après avoir presque doublé au cours des années 1990, les usages de cannabis au cours de l'année ou au cours du mois se sont stabilisés depuis 2000. Depuis 2011, les indicateurs de consommation de cannabis repartent à la hausse.

La France est l'un des pays les plus concernés en Europe. En 2014, 17,0 millions de personnes déclaraient avoir déjà pris du cannabis au cours de leur vie. 4,6 millions au cours de l'année, 1,4 million au moins 10 fois au cours du mois et 700 000 quotidiennement.

Les hommes se déclarent proportionnellement nettement plus souvent consommateurs de cannabis que les femmes et cet écart s'accroît avec l'élévation du niveau d'usage.

La proportion d'individus ayant expérimenté le cannabis s'avère maximale entre 26 et 34 ans pour les deux sexes, manifestant avant tout un phénomène générationnel.

La consommation actuelle de cannabis concerne surtout les plus jeunes (28 % pour les 18-25 ans, 34 % des hommes et 23 % des femmes). Elle diminue ensuite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2 % des 55-64 ans. Respectivement 11 % et 6 % des hommes et des femmes de 18-25 ans sont des usagers réguliers de cannabis.

Sur l'ensemble des 18-64 ans, l'expérimentation de cannabis est passée de 33 % à 42 % entre 2010 et 2014, prolongeant la tendance observée depuis les années 1990, mais de manière plus marquée. Cette hausse est principalement portée par un effet de stock, mais l'usage actuel (année) a également augmenté de façon notable, passant de 8 % à 11 %, tout comme les usages réguliers (de 2,2 % à 3,1 %), ceci étant observé pour toutes les tranches d'âge (3).

Cette hausse s'inscrit dans un contexte de net accroissement de l'offre de cannabis en France (4), et notamment de l'auto culture et de la production locale d'herbe, avec plus de 140 000 pieds de cannabis saisis en 2013, contre 55 000 en 2010. En parallèle, le marché de la résine demeure très dynamique avec un niveau de saisies important.

2. Botanique

Le cannabis est une plante dont l'espèce la plus répandue est le Cannabis sativa (chanvre indien) et ses effets neuropharmacologiques sont essentiellement dus au delta9-tetra-hydro-cannabinol. Il est classé en France comme stupéfiant. Il se présente sous 3 formes :

- l'herbe (feuilles, tiges et sommités fleuries séchées).
- la résine (le "haschisch").
- l'huile (plus concentrée en principe actif).



Figure 1 : Les 3 formes de cannabis : l'herbe (à gauche), la résine (au milieu) et l'huile (à droite)
Référence : INPN : Cannabis sativa L., 1753

Généralement, l'herbe et le haschisch se fument sous forme de "joint" (avec du tabac, sous la forme d'une cigarette roulée). L'huile est plutôt consommée à l'aide d'une pipe. Plus marginalement, le cannabis peut aussi être ingéré, incorporé dans des préparations alimentaires (gâteaux *space-cakes*) ou bu (infusions) (1).

3. Pharmacologie

La résine est pharmacologiquement active. Elle contient quelque 60 cannabinoïdes et de nombreux autres composants chimiques. Le composé le plus psychoactif est le tetra-hydro-cannabinol (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-transstétrahydrocannabinol, le cannabinol, 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 relai 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).

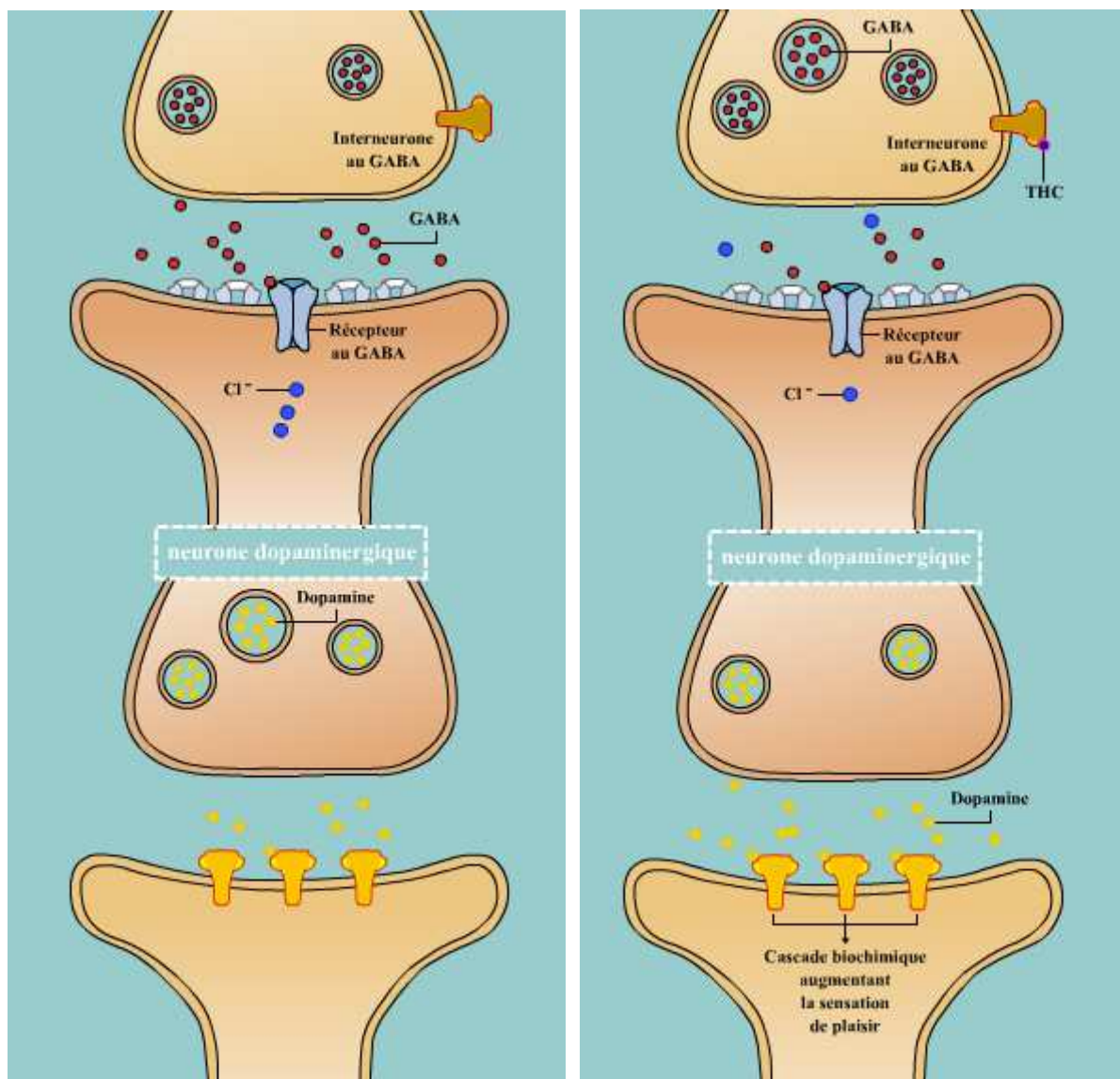


Figure 2 : Action du THC. A gauche, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cannabis, à droite chez le consommateur de cannabis.

Référence : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_par/i_03_m_par_cannabis.htm | [consulté 05/02/2016]

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 GABA. On retrouve ce mécanisme chez les opioïdes.

Toutefois, dans le circuit de la récompense, on observe comme pour les autres drogues une augmentation de la libération de la dopamine. Comme pour les opiacés, cet accroissement paradoxal s'explique par le fait que les neurones dopaminergiques de ce circuit ne possèdent pas de récepteurs CB1 mais sont inhibés par des neurones GABAergiques qui eux en possèdent. Le cannabis va donc provoquer une levée de l'inhibition des neurones au GABA et par conséquent activer les neurones à dopamine.

Enfin, la perte de récepteurs CB1 au niveau des artérioles cérébrales des consommateurs chroniques provoque la réduction du flux sanguin et, par conséquent, de l'apport en glucose et en oxygène. Ceci se traduit principalement par des troubles de l'attention, des capacités mnésiques et de d'apprentissage.

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 (5) (6).

B. Effets 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.

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.

C. Effets sur le nouveau-né et long terme

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). (7) (8) (9).

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 (7) (9).

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 (7) (10).

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 (6).

Il n'y a pas de véritable syndrome de sevrage du nouveau-né (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 (11).

II. La cocaïne

A. Généralités

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 (12).

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'utilisateur, 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'injectent en intraveineuse (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 (13) (14).

1. Epidémiologie

En France métropolitaine, l'usage de cocaïne sous forme chlorhydrate (poudre) auprès des adultes et des jeunes est mesuré depuis une quinzaine d'années par les enquêtes en population générale (15) (16). Le produit se classe aujourd'hui au deuxième rang des substances illicites les plus consommées tout en se situant loin derrière le cannabis (que ce soit en termes d'expérimentation ou d'usage dans l'année), mais néanmoins à un niveau plus élevé que l'ecstasy ou l'héroïne.

Les niveaux d'usage présentés ici porteront uniquement sur les consommations au moins une fois au cours la vie (expérimentation) et au moins une fois au cours de l'année. La consommation du crack (cocaïne directement achetée sous sa forme base) concerne des usagers plus rares, très localisés géographiquement et souvent

sans domicile. Elle n'est donc pas mesurable dans les enquêtes en population générale (17).

Les résultats des dernières enquêtes permettent de donner un ordre de grandeur du nombre d'usagers de drogues en France. Parmi les 11-75 ans, la cocaïne totalise, en 2014, 2,2 millions d'expérimentateurs, c'est-à-dire de personnes qui en ont consommé au moins une fois au cours de leur vie. Ce niveau est bien en deçà de celui du cannabis (qui concerne donc dix fois plus de personnes par ses usages), mais loin devant l'ecstasy (1,7 million) et l'héroïne (0,6 million). Son usage au cours des douze derniers mois est estimé à 450 000 personnes. La même estimation réalisée en 2008 chez les adolescents de 17 ans donne environ 25 000 jeunes expérimentateurs de cocaïne. Comme chez les adultes, le cannabis est, de loin, la première drogue illicite consommée, suivie des poppers (18), des produits à inhaler (colles ou solvants) et des champignons hallucinogènes.

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	17,0 M	2,2 M	1,7 M	600 000	46,9 M	38,2 M
dont usagers dans l'année	4,6 M	450 000	400 000	//	42,8 M	16,0 M
dont usagers réguliers	1,4 M	//	//	//	8,7 M	13,3 M
dont usagers quotidiens	700 000	//	//	//	4,6 M	13,3 M

// : non disponible car la méthode d'enquête ne permet pas une telle estimation.

Définitions :

- Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population).
- Usage dans l'année ou usage actuel : consommation au moins une fois au cours de l'année ; pour le tabac, cela inclut les personnes déclarant fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps.
- Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois.

NB : la population française âgée de 11-75 ans est d'environ 50,1 millions (INSEE, 2015).

Ces chiffres sont des ordres de grandeur et doivent être lus comme des données de cadrage. En effet, une marge d'erreur existe même si elle s'avère raisonnable. Par exemple, 17,0 millions d'expérimentateurs de cannabis signifie que le nombre d'expérimentateurs se situe vraisemblablement entre 16 et 18 millions.

Figure 3 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2011

Référence : Baromètre Santé 2014 (INPES), ESCAPAD 2014 (OFDT), ESPAD 2011 (OFDT), HBSC 2010 (rectorat de Toulouse).

En 2010, parmi les 18-64 ans, la cocaïne a été expérimentée par près de 4 personnes sur 100 (3,8 %), et moins de 1 individu sur 100 (0,9 %) en a consommé au cours de l'année. En population adolescente âgée de 17 ans, 3 jeunes sur 100 (3,0 %) déclarent en 2011 avoir expérimenté la substance. A titre de comparaison, en dehors du cannabis, la cocaïne a été légèrement plus expérimentée que les champignons hallucinogènes (3,2 %) et l'ecstasy/MDMA (2,7 %), alors que moins de 2 % de cette population ont expérimenté les autres drogues illicites (amphétamines, héroïne, LSD...). Près de 1 % des jeunes de 17 ans déclarent avoir consommé de la cocaïne au cours des douze derniers mois, ce qui est un niveau de prévalence nettement supérieur à toutes les autres drogues illicites, hormis le cannabis.

Concernant les consommations des jeunes de 17 ans dans les départements et collectivités d'outre-mer, tous les niveaux d'expérimentation de cocaïne mesurés par l'enquête ESCAPAD en 2008 étaient inférieures à la moyenne observée en métropole.

2. Botanique

La coca est une plante d'Amérique du Sud de la famille des Erythroxylacées. Si les premiers botanistes pensaient que toutes les plantes de coca cultivées appartenaient à la même espèce, nous savons désormais que deux espèces ont été domestiquées :

- *Erythroxylum coca* Lam. et
- *Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hieron.

Ces deux espèces ont chacune deux variétés distinctes :

- *Erythroxylum coca* Lam. var. *coca* et *Erythroxylum coca* var. *Ipuda* Plowman pour la première espèce ;
- *Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hieron var. *novogranatense* et *Erythroxylum novogranatense* var. *truxillense* (Rusby) Plowman pour la seconde.

C'est un arbuste mesurant de 1,5 à 4 mètres de haut. Les feuilles mesurent de 2,5 à 7,5 cm et sont vert-clair.



Figure 4 : Photo d'un *Erythroxylum coca*. Référence : INPN : *Erythroxylum coca*

La coca pousse à l'état sauvage dans la Cordillère des Andes à des altitudes variant de 300 à 2 000 m. *Erythroxylum coca* Lam. et *Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hieron affectionnent particulièrement les sols acides, comme toutes les espèces du genre *Erythroxylum*. La feuille est la seule à contenir des alcaloïdes. Elle contient des principes actifs aux propriétés pharmaceutiques intéressantes. Une huile essentielle à salicylate de méthyle, des polysaccharides, des flavonoïdes et principalement des alcaloïdes représentant de 0,2 % à 1,3 % de la composition de la feuille de coca (19). Parmi ses principes actifs, on peut énumérer :

- La cocaïne (méthyle -benzoyl-ecgonine) ;
- l'ecgonine qui agit au niveau du métabolisme des glucides, générant de l'énergie, il est un complément aux diètes ;
- d'autres dérivés de l'ecgonine : cinnamylcocaïnes, tropacocaïne, et truxilline ;
- des alcaloïdes pyrrolidiniques (hygrine et cuscohygrine).

3. Pharmacologie

Au niveau du SNC, la cocaïne bloque la recapture d'un certain nombre de neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine et, dans une moindre mesure, de la noradrénaline et de la sérotonine en agissant sur les protéines membranaires correspondantes.

En se fixant sur les transporteurs chargés d'éliminer l'excès de ces neurotransmetteurs de la fente synaptique, la cocaïne empêche ceux-ci d'être recaptés par le neurone émetteur et fait ainsi augmenter leur concentration dans la synapse. Ceci va donc amplifier l'effet naturel de la dopamine sur le neurone post-synaptique. L'ensemble des neurones ainsi modifiés produit une plus grande dépendance (dopamine), le sentiment de confiance (sérotonine) et d'énergie (noradrénaline) typiques de la prise de cocaïne.

De plus, les neurones à noradrénaline du locus coeruleus projetant leurs axones sur toutes les principales structures télencéphaliques et diencéphaliques, on comprend mieux l'effet global et puissant de la cocaïne.

Avec la prise chronique de cocaïne, le cerveau ne s'en remet qu'à cette drogue exogène pour maintenir un niveau élevé de plaisir associé à l'élévation artificiel du taux de certains neurotransmetteurs dans ses circuits de la récompense. La membrane post-synaptique va même aller jusqu'à s'adapter à ce haut taux de dopamine en synthétisant de nouveaux récepteurs. Cette sensibilité accrue provoquera la dépression et le sentiment de manque quand cessera l'apport extérieur de la cocaïne et le retour à la normale du taux de dopamine.

La dépendance à la cocaïne est donc intimement liée à son action sur les neurones du circuit de la récompense.

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.

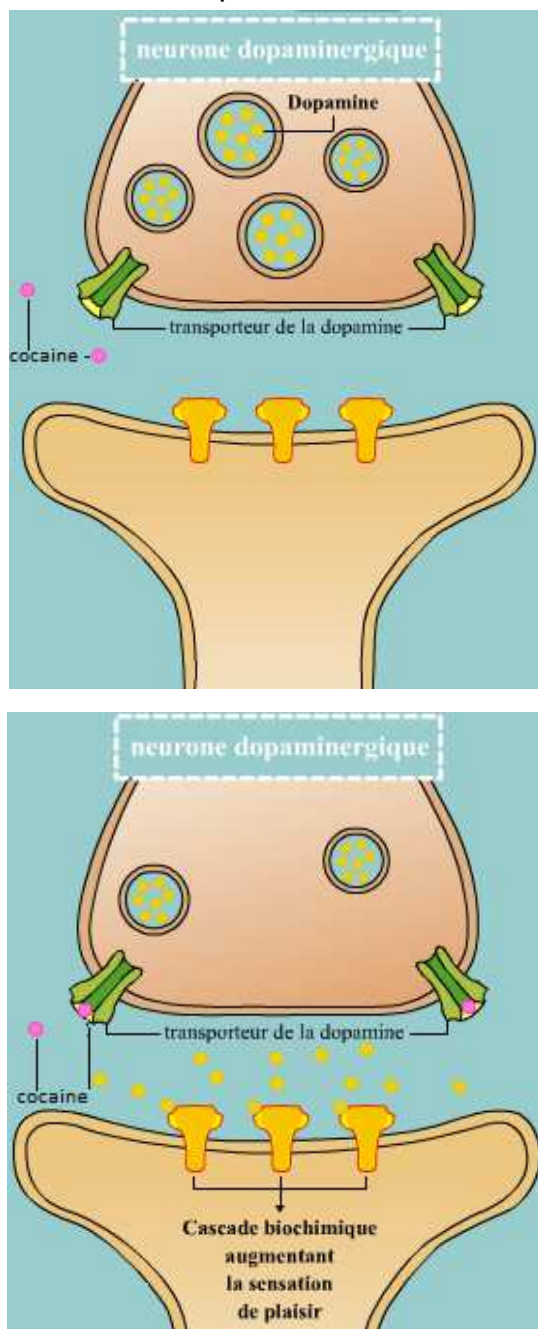


Figure 5 : Action de la cocaïne. En haut, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cocaïne, en bas chez le consommateur de cocaïne.

Référence :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_par/i_03_m_par_cannabis.html [consulté le 05/02/16]

Globalement, son action se traduit donc par une plus grande concentration en noradrénaline et en dopamine dans les synapses centrales (20).

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 (21).

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 (22) (23).

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 accumbens où ils se projettent (24).

B. Effets sur l'organisme

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'utilisateur 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 syndrome de sevrage (SS) ne sont pas toujours observables (25) (26).

C. Effets sur la grossesse

Plusieurs complications chez la mère 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 prævia, 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 (27).
- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est habituel chez les nouveau-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.

Produits	R.C.I.U. (1)	F.C.S. (2)	M.A.P. (3)
Tabac	X	X	
THC			
Barbituriques Benzodiazépines			
Alcool	X	X	
L.S.D.			
Cocaïne	X	X	X
Amphétamines		X	
Opiacés	X	X	X
Solvants			

- (1) Retard de Croissance Intra-Utérin
(2) Fausse Couche Spontanée
(3) Menace d'Accouchement Prématuro

Figure 6 : Risques Obstétricaux liés à la consommation de drogue chez la femme enceinte
Référence : FRANCHITTO M.C., PEYREFORT E., TELLIER G., Toxicomanie, femmes enceintes et maternité : une nécessaire évolution de la prise en charge, 2000 : 4-7.

Ce tableau récapitulatif (Figure 6) résume les risques obstétricaux liés à la consommation de chacun des produits pris seul. Il nous montre que la cocaïne et les opiacés sont ceux qui provoquent le plus de risques tels que le retard de croissance intra-utérin, les fausses couches spontanées et la menace d'accouchement prématuré. Cependant, on constate également que d'autres produits, utilisés plus couramment et sans restriction, font l'objet d'un risque quasi similaire à l'héroïne.

En effet, des études ont montré que la consommation d'alcool et de tabac provoqueraient un RCIU caractérisé par une diminution du poids et volume de la masse cérébrale, un déficit pondéral et un taux élevé de prématuré (28) (29).

D. Effets sur le nouveau-né et long terme

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 retard de croissance intra-utérin (RCIU) est habituel chez les nouveau-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 fœtus est souvent sujet à des épisodes de tachycardie et d'hypertension artérielle.

- 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 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.

Produits	Fœtus		Nouveau-né	
	Malformation	M.F.I.U. (4)	Syndrome de sevrage	Mort subite
Tabac				
THC	X			
Barbituriques				
Benzodiazépines			X	
Alcool	X			
L.S.D.		X		
Cocaïne	X			X
Amphétamines	X			
Opiacés			X	X
Solvants	X			

(4) Mort Fœtale In-Utéro

Figure 7 : Effets des différentes drogues chez le fœtus et le nouveau-né

Référence : FRANCHITTO M.C., PEYREFORT E., TELLIER G., Toxicomanie, femmes enceintes et maternité : une nécessaire évolution de la prise en charge, 2000 : 4-7.

Comme vu dans la précédente partie, on retrouve dans ce tableau (Figure 7), les effets des différentes drogues pouvant être consommées par les femmes au cours de leurs grossesses. Nous retrouvons le tabac, l'alcool et les benzodiazépines qui provoqueraient des malformations fœtales, des morts fœtales intra-utérines et des morts subites.

Effectivement, plusieurs études ont montré que l'alcool et le tabac provoqueraient des malformations spécifiques lors de leurs consommations durant le stade de l'organogenèse.

Le tabac peut augmenter le risque de fentes labiales, de craniosténoses, d'anomalie de la fermeture du tube neurale, de malformations du cœur, d'hypospadias...(28).

L'alcool est, quant à lui, le vecteur du syndrome d'alcoolisation fœtale appelé SAF, qui est caractérisé par un retard de croissance (poids et taille), une dysmorphie

faciale et altération du SNC (microcéphalie, malformation cérébrale, déficit intellectuel...) (29) (30).

On retrouve également, dans ce tableau, les benzodiazépines qui sont souvent utilisés chez les femmes enceintes et même, chez certaines toxicomanes, en associations avec d'autres drogues. Une étude a montré que les BZD provoqueraient des prématurités, des malformations congénitales (atrésies du tube digestif et fentes labiales) et un faible poids de naissance (31).

En revanche, contrairement au problème de la consommation d'opiacés, le nouveau-né de la mère cocaïnomane a un syndrome de sevrage (SS) peu sévère, ne nécessitant pas de traitement spécifique (32) (33).

III. Héroïne

A. Généralité

Synthétisée en 1874 par le chimiste anglais Coroa Wright à Londres, l'héroïne 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 (34).

Au début du XXème 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 (35).

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 (36).

1. Epidémiologie

En 2014, 1,0 % des jeunes âgés de 17 ans a expérimenté l'héroïne (1,0 % chez les filles et à 1,0 % chez les garçons) (37). Après une période d'évolution stable entre 2000 et 2005, le niveau d'usage de l'héroïne a augmenté jusqu'en 2008 et se trouve actuellement dans une phase de stabilité, notamment chez les garçons (1,0% en 2011).

Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible 1,5 % (légère hausse par rapport à 2010 : 1,3%) dans l'ensemble des 18-64 ans (2,5 % parmi les hommes vs 0,6 % parmi les femmes) et l'usage actuel apparaît très rare (0,2 % des personnes interrogées). Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 600 000 personnes (38).

2. Botanique

L'héroïne n'est autre que la diacétylmorphine ou diamorphine. C'est un opiacé semi-synthétique obtenu à partir de la morphine, elle-même tirée du latex du pavot (*Papaver somniferum*). Elle est obtenue par acétylation de la morphine.



Figure 8 : Photo d'un *Papaver somniferum*
Référence : INPN *Papaver somniferum* L., 1753

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 (39).



Figure 9 : Les trois formes d'héroïne : La « Brown-sugar » à gauche, la « snow » au milieu et la « black tar » à droite.

Référence : Héroïne : les chiffres et statistiques, Drogues et Dépendances, http://www.drogues-dependance.fr/heroine-chiffres_d_une_realite.html [consulté le 05/02/16]

3. 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 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 (40)(41).

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 mus, deltas et kappas. Ceux-ci sont tous couplés à une protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire.

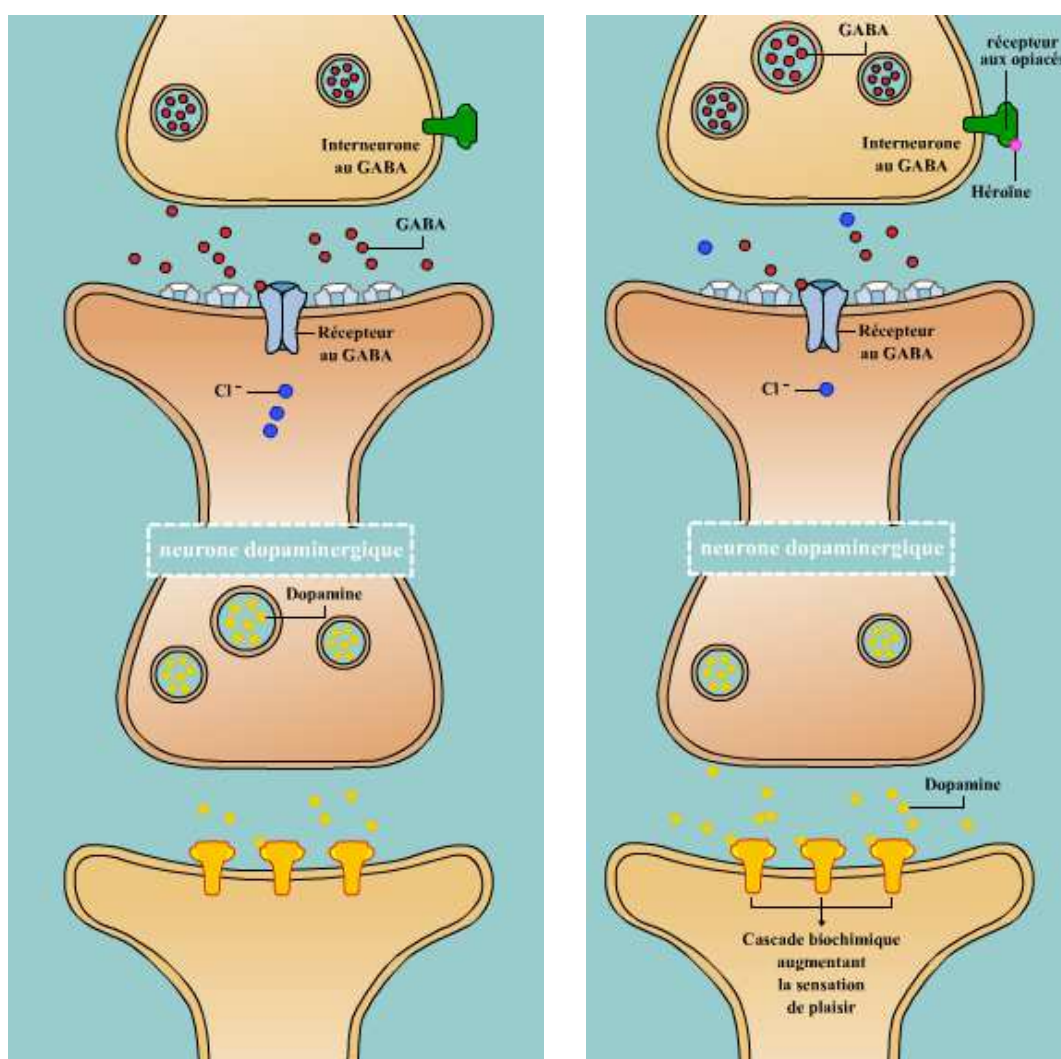


Figure 10 : Action de l'héroïne. A gauche, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur d'héroïne, à droite chez le consommateur d'héroïne.

Référence : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_m/i_03_m_par/i_03_m_par_heroin.html#drogues [consulté le 28/02/16]

Ces récepteurs, par l'entremise de seconds messagers, influencent la probabilité d'ouverture de canaux ioniques ce qui leur permet par exemple de diminuer l'excitabilité des neurones. Cette baisse d'excitabilité serait à l'origine de l'effet euphorisant des opiacés et serait médiée par les récepteurs mus et deltas.

Cet effet euphorisant impliquerait aussi un autre mécanisme faisant intervenir les interneurons inhibiteurs au GABA de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur leurs récepteurs mus, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA relâché (Figure 10). Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine relâchée dans le noyau accumbens. En inhibant un inhibiteur, les opiacés augmentent donc en bout de ligne la production de dopamine et la sensation de plaisir ressenti.

La prise chronique d'opiacés inhibe la production d'AMPc, inhibition qui est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMPc. Lorsque la disponibilité de la drogue vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMPc est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et le sentiment de manque.

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⁺ (43).

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).
- Enfin sur 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 SGI, l'héroïne provoque une constipation par l'intermédiaire des récepteurs mus et kappas.

Au niveau du SCV, 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 mécanismes, 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 (42) (44).

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 (45).

B. Effets sur la grossesse

Les effets de la consommation d'héroïne sur la grossesse sont nombreux. Chez la mère, les conséquences sont :

- L'aménorrhée ou oligoménorrhée qui 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 qui 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 (32) (47).
- 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 (32) (47) (48).
- 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 (32).

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

C. Effets sur le nouveau-né et long terme

De même que chez la mère, les effets de la consommation d'héroïne sur le nouveau-né sont nombreux. Les conséquences sont :

- 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 (32) (48) (47) (50).

SUIVI DE LA GROSSESSE DE LA FEMME TOXICOMANE

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 (52).

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 (53) (54).

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.

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 consisté à obtenir des nouvelles sur le devenir médicosocial de 59 nouveau-nés (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'immunodéficiência humaine (VIH)) (55).

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 (56).

I. 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 retard de croissance intra-utérin (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 (48).

Les avortements spontanés sont très importants chez les femmes héroïnomanes et cocaïnomanes. L'alcool est également un grand facteur de risque (32) (47).

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 morts fœtales in utero du fait de ses propriétés vasoconstrictrices (32).

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 (8) (9) (47) (57).

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 (32) (49) (50).

La prématurité est la conséquence de la consommation d'héroïne. En effet, les épisodes de manque vont provoquer des contractions utérines qui peuvent entraîner un déclenchement prématuré de l'accouchement. La consommation de cocaïne en est également responsable. Les conditions de vie de ces mères ont aussi un rôle important dans la survenue d'enfants prématurés (32) (47) (57).

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 (32) (57).

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 (58).

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 (58).

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 (59).

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.

II. Les rôles des professionnels de santé

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 contacts anténatals sont proposés 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 (60).

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» (61).

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 (60).

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 (60).

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 comme avec n'importe quel patient. Il ne doit pas faire de différence avec les autres patients. Il joue un grand rôle d'information (62).

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 peut s'effectuer sous son contrôle si le patient le souhaite.

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) (63).

III. Exemple d'un suivi de grossesse à haut risque

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.

IV. 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 très intéressante.

A. La Méthadone

La Méthadone est disponible actuellement sous forme de sirop et de gélule :

- La forme sirop est commercialisée sous le nom de Méthadone chlorhydrate AP-HP est conditionnée en récipients uni doses de : 5mg/3,75 ml ; 10mg/7,5 ml ; 20mg ou 40mg ou 60 mg/15 ml.
- La Méthadone en gélule est 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.

1. Structure chimique de la méthadone

La méthadone, ou 6-diméthylamino-4,4-diphénylheptane-3-one, est un opioïde de synthèse.

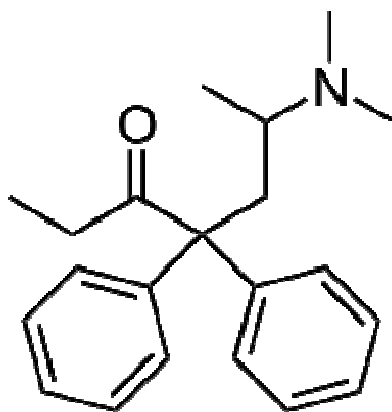


Figure 11 : Structure chimique de la méthadone
Référence : Fait avec le logiciel ChemDraw

Sur le plan moléculaire, la méthadone s'inscrit bien dans la filiation morphinique puisqu'elle possède une structure de base organisée autour d'un atome de carbone quaternaire, lié à un cycle benzénique et relié à une amine tertiaire par l'intermédiaire d'une chaîne à trois carbones.

La présence d'un carbone asymétrique dans sa structure chimique explique l'existence de deux énantiomères, d-méthadone et l-méthadone. Les préparations de méthadone sont généralement des mélanges racémiques de ses deux isomères (64). In vitro, le composé lévogyre déplace 50 % de naloxone radiomarquée pour une concentration dix fois moins importante que le composé dextrogyre. Le pouvoir analgésique du composé lévogyre chez l'homme semble être cinquante fois plus puissant que celui du composé dextrogyre. Des doses 50 fois moindres de l'isomère lévogyre sont requises pour produire le même effet que le mélange racémique et il est admis que cet isomère est le composé actif, alors que la d- méthadone est seulement un faible agoniste opioïde (65).

Afin d'analyser la concentration plasmatique de ces deux formes séparément, une méthode chromatographique par séparation chirale en phase avec détection dans l'ultraviolet a été mise au point. Elle permet un dosage sélectif de chaque énantiomère. Cette méthode, malgré l'interférence avec le d-propoxyphène, est sensible, reproductible, spécifique et offre une résolution satisfaisante pour l'analyse de chacune des formes du mélange racémique. Il est donc possible de l'utiliser pour l'étude de la pharmacocinétique de médicaments chez les patients bénéficiant d'un traitement par la méthadone (66).

2. Mécanisme d'action de la méthadone

La méthadone est un agoniste puissant des récepteurs mus du système nerveux central, avec une action similaire aux opioïdes endogènes comme les enképhalines. Elle possède donc des propriétés analogues à celles de la morphine : action analgésique (effets antinociceptifs), dépression respiratoire, myosis et bradycardie. Toutefois, son affinité pour les récepteurs mus ($K_i = 3,5 \text{ nM}$) est inférieure à celle de la morphine ($K_i = 1,41 \text{ nM}$) (67). L'occupation des récepteurs morphiniques fait en sorte que l'effet de l'héroïne sera diminué ou annulé si le patient en consomme. Il s'agit d'un phénomène de tolérance croisée aux autres opiacés (68).

L'action de la méthadone diffère de celle de la morphine en présentant un effet supplémentaire via les récepteurs NMDA, et en ce sens, présente une similitude d'action avec le dextrométorphane, un antagoniste reconnu des récepteurs NMDA. Ces antagonistes atténuent et renversent la dépendance à la morphine, sans diminuer son effet analgésique (69). En effet, l'activation de ces récepteurs NMDA peut engendrer une baisse du seuil de la douleur au niveau du système nerveux central, donc le blocage de ces récepteurs semblerait prévenir du développement de la tolérance (64). Les deux isomères se fixent de façon non compétitive aux récepteurs NMDA [$K_i = 3,4 \mu\text{M}$ pour le composé lévogyre et $K_i = 7,4 \mu\text{M}$ pour le composé dextrogyre], il en résulte donc un effet antinociceptif. Cet effet n'est pas affecté par l'administration d'un antagoniste opioïde (tel que la naloxone) (67).

La méthadone inhiberait aussi la recapture de la sérotonine [$K_i = 0,014 \mu\text{M}$ pour le composé lévogyre, et $K_i = 0,992 \mu\text{M}$ pour le composé dextrogyre] et de la noradrénaline [$K_i = 0,702 \mu\text{M}$ pour la l-méthadone et $K_i = 12,7 \mu\text{M}$ pour la d-méthadone].

En raison de cette affinité moléculaire, des études chez le rat ont été menées afin d'explorer un potentiel effet antidépresseur. Les auteurs retrouvent un effet antidépresseur pour la méthadone dans des tests comportementaux (70).

La méthadone produit un effet inhibiteur sur les fonctions du système nerveux central, par hyperpolarisation de la membrane des cellules nerveuses, ce qui entraîne le blocage de l'information circulant dans certains circuits neuronaux (71).

Elle entraînerait également, de manière indirecte, une normalisation du système immunitaire, système traditionnellement déprimé chez les toxicomanes, fréquemment victimes de surinfections et soumis à un stress provoqué par le mode de vie intense qui est le leur (71).

3. Propriétés pharmacologiques de la méthadone

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

- **Absorption** : Administrée per os, la méthadone est facilement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. La concentration maximale est atteinte en

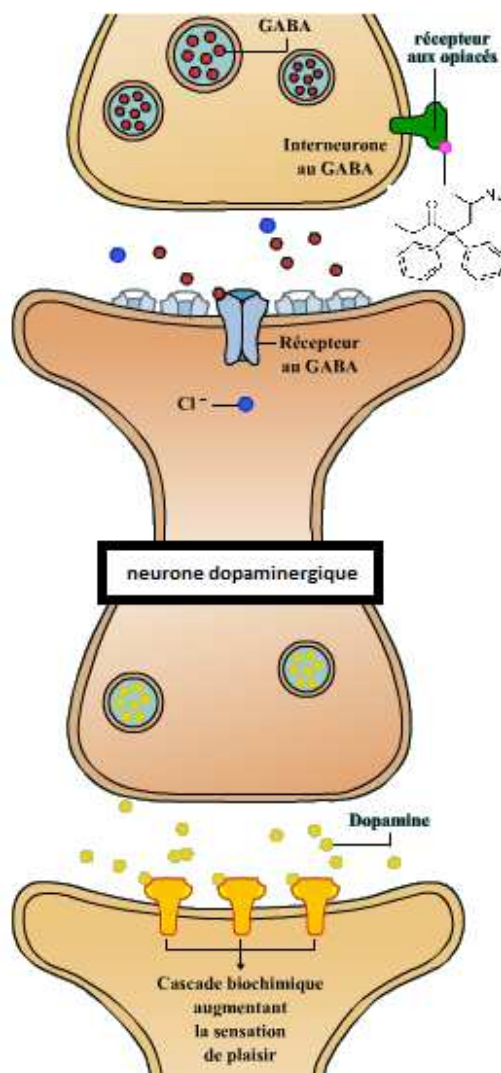


Figure 12 : Action de la méthadone
Référence : Fait à partir du schéma du site <http://lecerveau.mcgill.ca>

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 patientes 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 (72).

4. Modalités de prescription et de délivrance de la méthadone sirop

En France, la délivrance de la méthadone sirop 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 car 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 (73).

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.

5. Modalités de prescription et de délivrance de la méthadone gélule

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 prescription 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 28 jours.

Les renouvellements se font ensuite tous les 28 jours par le médecin traitant qui dès la première prescription doit faire une demande spécifique de prise en charge par la Sécurité Sociale (SS) à l'aide du formulaire utilisé pour les demandes d'affections à 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 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 (73).

6. Les avantages de la méthadone chez la femme enceinte

Les avantages de la méthadone sont nombreux, nous pouvons citer :

- 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.

7. Les inconvénients de la méthadone chez la femme enceinte

Malgré les nombreux avantages de la méthadone, on déplore des effets indésirables qui sont :

- 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 (74) (75).

8. Etude menée chez la femme enceinte traitée sous méthadone

Une étude rétrospective a été mise en place entre 2000 et 2006 sur 108 femmes enceintes sous méthadone dont on avait détecté des anomalies fœtales entre 18 et 22 semaines de gestation. Ont été sélectionnés les femmes ne consommant pas de drogues illicites ou d'alcool, identifiées à partir de la base de données obstétriques locales, en fonction de l'âge maternel, du sexe du fœtus, de l'âge gestationnel et du mois de naissance.

Tous les paramètres mesurés ont été comparés entre les fœtus exposés à la méthadone et les témoins. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives observées entre les deux groupes à l'exception du diamètre thalamique. Le diamètre du thalamus était, en moyenne, de 0,05 cm plus grande dans le groupe de l'exposition à la méthadone par rapport au groupe témoin ($p = 0,01$). (Figure 13).

Variable	Non exposés, <i>n</i> = 108 (cm ± SD)	Exposés, <i>n</i> = 42 (cm ± SD)	Différence (exposés- non exposés) et 95% CI	<i>p</i> - Value
Diamètre bipariétal	4.44 (0.26)	4.43 (0.27)	0.01 (-0.08 to 0.11)	0.78
Circonférence tête	16.54 (0.96)	16.55 (1.04)	-0.01 (-0.36 to 0.34)	0.94
Diamètre ventricule	0.77 (0.13)	0.74 (0.09)	0.03 (-0.01 to 0.07)	0.19
Diamètre cérébral	1.9 (0.15)	1.92 (0.12)	-0.02 (-0.07 to 0.03)	0.46
Diamètre thalamus	1.43 (0.10)	1.48 (0.10)	-0.05 (-0.09 to -0.01)	0.01
Diamètre cisterna magna	0.40 (0.08)	0.42 (0.08)	-0.02 (-0.04 to 0.01)	0.32
Longueur fémur	3.02 (0.24)	3.01 (0.28)	0 (-0.08 to 0.10)	0.85

Figure 13 : Comparaison des anomalies fœtales entre des fœtus exposés à la méthadone et fœtus non exposés.

Référence : http://www.frontiersin.org/files/Articles/104657/fsurg-01-00028-HTML/image_m/fsurg-01-00028-t002.jpg [consulté le 13/01/16]

On peut voir, dans cette étude, que les femmes consommant du tabac donnent également naissance à des enfants ayant un diamètre thalamique plus grand par rapport au groupe témoin (Figure 14).

Groupes	Taille moyenne du thalamus (cm) ± SD	95% CI
Non fumeurs (n= 93)	1.43 ± 0.01	1.41– 1.45
Non fumeurs exposés aux opiacés (n= 3)	1.46 ± 0.05	1.35– 1.56
Fumeurs (n= 15)	1.45 ± 0.03	1.39– 1.50
Fumeurs exposés aux opiacés (n= 39)	1.48 ± 0.17	1.45– 1.52

Figure 14 : Analyse descriptive des diamètres thalamiques dans quatre groupes d'exposition: non-fumeurs, non-fumeurs exposés aux opiacés, les fumeurs et les fumeurs exposés aux opiacés.

Référence : http://www.frontiersin.org/files/Articles/104657/fsurg-01-00028-HTML/image_m/fsurg-01-00028-t004.jpg [consulté le 13/01/16]

Dans cette étude, il n'y a pas d'autres modifications fœtales significativement différentes à celles de la population témoin (108).

B. La buprénorphine à haut dosage : (Subutex)

La buprénorphine à haut dosage est commercialisée en France par le laboratoire Schering-Plough sous le nom de Subutex et se présente sous forme de comprimés sublinguaux dosés à 0,40 mg, 2 mg et 8 mg (76).

Il existe, depuis 2006, des génériques, toujours sous la forme sublinguale, permettant de pallier au manque de dosage de Subutex. Effectivement, plusieurs laboratoires commercialisent la buprénorphine à 0,40mg, 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, et 8mg. Cela permet à des patients de diminuer de dosage plus facilement et progressivement (107).

1. Structure chimique de la buprénorphine

Le chlorhydrate de buprénorphine ou ehlorhydrate de (6R,7R,14S)-17-cyclopropylméthyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6-O-méthyl-6,14-éthano-17-normorphine est un opioïde semi-synthétique, dérivé d'un alcaloïde extrait du pavot : la thébaïne.

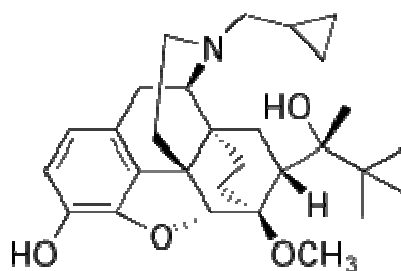


Figure 13 : Structure chimique de la buprénorphine
Référence : Fait avec le logiciel ChemDraw

2. Mécanisme d'action de la buprénorphine

La buprénorphine est une substance aux effets morphiniques qui réduit la dépendance aux opiacés et réalise la meilleure alternative à la méthadone, bien que son action soit moins prononcée, plus lente et moins durable. La buprénorphine est un agoniste-antagoniste mixte, dont la fraction primaire est celle d'un agoniste partiel des opiacés.

Chez le sujet dépendant, la buprénorphine supprime de manière prolongée le syndrome de manque et la compulsion à consommer de l'héroïne, tout en produisant un effet de bien-être. Cet effet subjectif semble moins prononcé que pour la méthadone.

En tant qu'agoniste partiel des récepteurs mus et kappas, elle produit des effets subjectifs morphinomimétiques (en particulier analgiques) et une tolérance croisée avec les autres opiacés, mais ses propriétés complexes en font une molécule originale. En effet, la buprénorphine a une activité agoniste intrinsèque, n'activant que partiellement les récepteurs opiacés mus. Elle présente un "effet plafond" : l'augmentation des posologies s'accompagne d'une accentuation des effets jusqu'à l'obtention d'un effet maximal, suivi d'une diminution des effets si la posologie continue à être augmentée. Par conséquent, les doses élevées de buprénorphine ont un effet moins intense, moins euphorisant et moins sédatif que les doses élevées d'autres opiacés tels que l'héroïne, la méthadone ou la morphine. Elle a cependant des effets opiacés suffisants pour prévenir ou soulager les symptômes de manque, en particulier l'appétence (77).

De plus, du caractère agoniste partiel résulte une sécurité par rapport aux effets de sédation et de dépression respiratoire, dans le cadre d'une utilisation aux doses habituelles, ce qui permet une prescription ambulatoire, plus souple que pour la méthadone. L'intérêt de la buprénorphine est de permettre plus facilement des traitements en-dehors de centres spécialisés (78).

Elle présente une haute affinité pour les récepteurs mus et s'y lie plus étroitement que l'héroïne, la méthadone ou la morphine. Ainsi, elle réduit les conséquences de l'utilisation d'un opiacé supplémentaire (en cas de prescription à des doses supérieures à 8 mg) en prévenant, l'occupation des récepteurs par ces opiacés. Aussi, ceux-ci ne peuvent-ils agir et exercer tous leurs effets qu'après l'arrêt de la buprénorphine (79).

L'administration de buprénorphine chez un sujet déjà sous opiacé agoniste peut entraîner un syndrome de manque dont l'apparition, l'intensité et la durée sont variables selon les doses et les voies

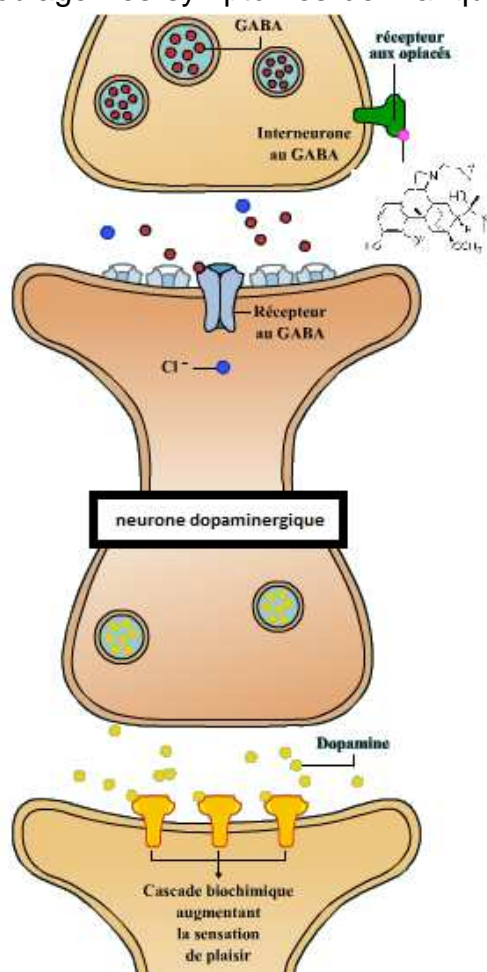


Figure 14 : Mécanisme d'action de la buprénorphine
Référence : Fait à partir du schéma du site <http://lecerveau.mcgill.ca>

d'administrations de chaque produit. Ainsi, l'administration intraveineuse de buprénorphine chez un sujet toxicomane sous forte dose de méthadone induit un syndrome de manque associé à une forte anxiété de courte durée, alors que cet effet ne semble pas apparaître à faible dose de méthadone.

On appelle « dose de blocage », la dose à laquelle les effets des opiacés supplémentaires sont nettement réduits. Elle est maximale au-dessus de 12 à 16 mg par jour. Elle se lie fortement aux récepteurs kappa sur lesquels elle agit comme un antagoniste opioïde. Ceci participe à son activité analgésique spinale.

La buprénorphine entraîne donc des réponses opiacées tout en réduisant aussi l'effet de l'adjonction d'héroïne, de méthadone ou de morphine.

3. Propriétés pharmacologiques de la buprénorphine

La buprénorphine développe à la fois une action agoniste partielle et antagoniste sur les récepteurs mus 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 récepteur opioïde. 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** : Suite à l'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 glycuconjugaion 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 1275ml/min.

La buprénorphine présente trois particularités cliniques :

- une sécurité d'utilisation, car ses effets déprimeurs 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 (76).

Cependant, avec la buprénorphine on observe :

- une analgésie centrale et spinale ;
- une inhibition du réflexe de la toux (qui trouve son origine au niveau du bulbe rachidien). Cette inhibition peut être à l'origine d'encombrement bronchique et de surinfections ;
- des perturbations neuro-endocriniennes. Chez l'homme, l'administration chronique induit des troubles sexuels, disparaissant progressivement après stabilisation des posologies. Chez la femme, il y a perturbation du cycle menstruel ;
- une interaction avec le système immunitaire : la buprénorphine présente des propriétés immunosuppressives ;
- un myosis ;
- une dépression respiratoire, liée à la diminution de la sensibilité des centres respiratoires à l'augmentation de la pCO₂. Elle survient essentiellement lors de l'utilisation par voie intraveineuse ;
- des nausées et des vomissements, qui sont en relation avec la stimulation directe de la « chemoreceptor trigger zone », mais l'appareil vestibulaire est également impliqué. Ils s'atténuent nettement, voire disparaissent, au bout de quelques jours de traitement ;
- un prurit ;
- des taux plasmatiques de l'ordre de 0,7 ng/ml suffisent pour prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.
- pour des doses comprises entre 2 et 32 mg, on obtient des taux plasmatiques de l'ordre de 3 à 12 ng/ml (79).

4. Modalités de prescription et de délivrance de la buprénorphine

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 28 jours, la délivrance se fait en pharmacie de ville selon les consignes du médecin et, pour le patient, il n'est pas utile de se rendre dans un CSST. La délivrance est à fractionner en 7 jours sauf mention contraire du prescripteur.

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 (73).

5. Les avantages de la buprénorphine 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.
- Abolir 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 (80).

6. Les inconvénients de la buprénorphine chez la femme enceinte

On déplore plusieurs inconvénients pour le Subutex :

- On retrouve un SS mais il semble moins grave et moins long qu'avec la méthadone.
- L'hydrosolubilité des comprimés facilite le détournement intraveineux du Subutex par les toxicomanes. En effet, parmi les usagers du 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 détournements. 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 (75).

La plupart du temps, les femmes enceintes toxicomanes sont substituées par la Méthadone car sa prescription entraîne un suivi très encadré et qu'elle 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. Sauf si le Subutex est mal géré par la patiente, il y aura alors passage à la méthadone.

7. Etude menée chez la femme enceinte traitée sous buprénorphine

Une étude récente a été réalisée sur 16 femmes enceintes dépendantes aux opiacées qui ont été mise sous buprénorphine durant leur grossesse et après l'accouchement. Ces femmes ont été suivies dans deux cliniques différentes, par un psychiatre et par un service de soin spécifique jusqu'à six mois post-partum. L'âge moyen des femmes était de 30 ans et elles étaient à 23,6 semaines de grossesse. Le traitement a duré 14,5 semaines en moyenne.

On a observé que la majorité des accouchements ont été réalisés sous césarienne (60%) et que 12 enfants ont été admis dans une unité de soin intensif néonatal. La majorité des femmes ont poursuivi le traitement sous buprénorphine. Cette étude a permis de montrer également que le traitement par la buprénorphine était possible pendant la grossesse (81).

8. Etudes comparatives entre la méthadone et la buprénorphine chez la femme enceinte

L'étude « Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research » (MOTHER) est une étude subventionnée par une institution américaine : le NIDA (National Institute on Drug Abuse) qui a mis en place un essai clinique randomisé

multicentrique international visant à examiner l'innocuité et l'efficacité de la méthadone et de la buprénorphine chez la mère et le fœtus.

Cette étude porte sur 131 femmes enceintes dépendantes aux opioïdes (73 sous méthadone; 58 sous buprénorphine) qui étaient toujours en traitement au moment d'accoucher. Les femmes enceintes ont fait l'objet d'évaluations approfondies tout au long de l'étude, et les nouveau-nés ont systématiquement été soumis à une évaluation de leurs signes et symptômes de SSN au moyen d'une version modifiée du Finnegan Neonatal Abstinence Score [score de Finnegan pour l'évaluation du sevrage du nouveau-né].

L'étude MOTHER n'a révélé aucune différence significative entre les résultats des mères sous buprénorphine et ceux des mères sous méthadone à l'égard des paramètres à l'étude, notamment la prise de poids, le nombre de consultations prénatales, l'accouchement par césarienne, la présentation anormale, le recours à l'analgésie, la révélation par le dépistage de la consommation d'opioïdes illicites et les complications à l'accouchement. Cette constatation suggère une certaine ressemblance entre les deux médicaments en ce qui attrait à leur innocuité et à leur efficacité pour le traitement de la dépendance aux opioïdes chez les femmes enceintes (82).

L'étude MOTHER a également mesuré certains résultats propres au SSN. Il ne semble exister aucune différence significative entre la buprénorphine et la méthadone en ce qui concerne le taux global de SSN nécessitant un traitement, la valeur maximale du score de Finnegan ou le périmètre crânien des nouveau-nés. L'étude a toutefois révélé un SSN moins grave chez les nouveau-nés exposés à la buprénorphine d'après la diminution de trois paramètres reliés : la durée du séjour à l'hôpital, le nombre de jours de traitement requis et la quantité totale de morphine nécessaire au traitement du SSN (82).

Par ailleurs, les résultats des trois principaux groupes d'emplacements de l'essai multicentrique (milieu urbain, États-Unis; milieu rural, États-Unis; Vienne, Autriche) différaient considérablement. Plus particulièrement, la quantité totale de morphine administrée pour traiter le SSN allait de moins de 5 grammes à 34 grammes, et la durée du traitement à la morphine variait de moins de 5 jours à près de 18 jours (83). Il sera donc nécessaire de réaliser une évaluation approfondie de ces données pour en tirer des conclusions valables.

Soulignons enfin qu'il existait une différence non significative (qui pourrait toutefois être importante sur le plan clinique) entre les deux médicaments en ce qui concerne la proportion de femmes se retirant de l'étude. En effet, les participantes suivant un traitement à la buprénorphine étaient plus susceptibles que les femmes sous méthadone d'être insatisfaites de leur traitement (23 % contre 2 %). Il se pourrait toutefois que le protocole d'induction du traitement à la buprénorphine ait contribué à ce taux d'abandon nettement supérieur.

Une récente étude a permis de comparer les caractéristiques maternelles, les soins prénatals et les résultats du nouveau-né dans une cohorte de femmes enceintes dépendantes aux opiacés traitées par de la méthadone par rapport à la buprénorphine. Cette étude de cohorte rétrospective a été réalisé sur 609 femmes dépendantes aux opiacés ayant été traités par de la méthadone pour 248 d'entre elles ou par de la buprénorphine pour le reste entre 2000 et 2012. Les femmes traitées avec la buprénorphine ont donné naissance à de plus grands enfants. Les

nouveau-nés de mères traitées par la buprénorphine ont nécessité beaucoup moins souvent de traitement de sevrage et avec une durée plus courte par rapport à la méthadone.

Les différentes données, issues de cette étude, ont permis de mettre en évidence l'avantage de la buprénorphine par rapport à celle de la méthadone (84).

C. La suboxone

1. Structure chimique de la buprénorphine

La suboxone est l'association de deux molécules, la buprénorphine et la naloxone. 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 :

- La suboxone 2mg/0,5 mg qui contient 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone
- La suboxone 8mg/2mg qui contient 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naloxone.

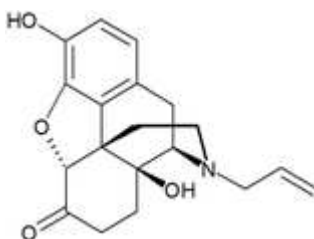


Figure 15 : Structure de la naloxone
Référence : Fait avec le logiciel ChemDraw

2. Mécanisme d'action de la suboxone

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 mus et kappa. Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mus, qui, sur une période prolongée, pourrait minimiser le besoin en drogues chez les toxicomanes.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes mus. 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.

3. Etude menée chez la femme enceinte traitée sous suboxone

Chez la femme enceinte, les données disponibles pour la buprénorphine/naloxone (Suboxone) sont très limitées. En effet, les études sur l'animal suggèrent que l'exposition prénatale à la naloxone peut entraîner des modifications hormonales maternelles, et par conséquent fœtales, telles qu'une augmentation de la CRH (corticotrophin releasing hormone) et de l'ACTH (hormone adrénocorticotrope).

En 2012, Debelak et al ont conduit une étude rétrospective sur 10 femmes enceintes traitées par l'association buprénorphine/naloxone au cours de leur grossesse. Les résultats de cette étude nous montrent qu'il n'y a pas d'effets indésirables maternels significatifs associés à la substitution par buprénorphine/naloxone chez les femmes enceintes. De même, pour les paramètres de naissance du nouveau-né qui sont de valeur normale. Cependant, ces paramètres de naissance physiques sont plus faibles dans ce groupe comparés aux nouveaux nés exposés à la buprénorphine seule.

Les études menées par Debelak et al sont de type rétrospective sur petit échantillon, elles ne prennent pas en compte tous les paramètres nécessaires pour une conclusion favorable à l'utilisation de la Suboxone. Il est donc nécessaire d'avoir des échantillons plus larges, des essais cliniques contrôlés, et des études prospectives qui contrôlent les facteurs de confusion.

De ce fait, l'utilisation de buprénorphine/naloxone est contre indiquée en France pour les femmes enceintes.

Si le prescripteur juge que ce traitement est nécessaire pendant la grossesse, l'utilisation de buprénorphine peut être envisagée en respectant ses mentions légales (85).

V. En conclusion

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.

PRISE EN CHARGE MEDICALE DU NOUVEAU-NE

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. Dépistage 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 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. Ces méthodes immunochimiques ne sont donc pas de bonnes techniques de quantification, elles ne donnent qu'un résultat qualitatif (11).

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 désintégrations par seconde qui est mesuré ici. Bien 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 (11).

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 ne 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 (11) (87).

II. Le syndrome de sevrage aux opiacés

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.

A. Les signes cliniques du syndrome de sevrage

Sa fréquence est de 60 à 90 % chez les enfants exposés aux opiacés in utero. 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 (88).

Les signes du SSNN sont classés en quatre catégories selon le système atteint :

- Le système nerveux central (SNC)
- Le Système gastro-intestinal (SGI)
- Le système respiratoire
- Le système nerveux autonome (SNA) (88)

Les signes neurologiques sont :

- Cris aigus
- Cris aigus en continu
- Trémulations marquées à la manipulation
- Hypertonie
- Durée de sommeil inférieure à 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

Les signes digestifs sont :

- 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

Les signes respiratoires sont :

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

Les signes neurovégétatifs sont :

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

B. 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 (74).

C. Le syndrome de sevrage néonatal selon le type d'opiacé utilisé par la mère pendant la grossesse

1. L'héroïne

Le délai de survenue des signes cliniques du SSNN est très variable, entre la première heure de vie et les 2 premières semaines. 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 (75).

2. La Méthadone

Le SSNN semble d'installation plus progressive et plus tardive : vers le 2ème ou 3ème jour, jusqu'au 10ème jour. Il peut même apparaître 2 à 3 semaines après la naissance (8). Dans une revue de la littérature, J. J. Volpe compare ainsi les dates de survenue du syndrome de sevrage entre méthadone et héroïne ; il constate également une survenue plus tardive avec la méthadone (90).

Date de survenue du syndrome de sevrage	% de mère recevant de la méthadone	% de mère prenant de l'héroïne
Entre la 1ère et la 12ème heure	0	29
Entre la 12ème et la 24ème h	27	34
Entre la 24ème et la 48ème h.	33	21
Au-delà de la 48ème h.	20	15

Figure 16 : Dates de survenue du syndrome de sevrage sous méthadone et sous héroïne (90)

Référence: 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 (76).

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 (80).

3. La 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 (89),(32).

D. 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 :

- La méthode de Lipsitz
- La méthode d'Ostrea
- La méthode Finnegan

1. Le 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 ci-dessous).

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).

Signes	Score 0	Score 1	Score 2	Score 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		

Figure 17: Score de Lipsitz, d'après LIPSITZ P., A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants
Référence:
 D'après Lipsitz P.J., Clin Pediatr. 1975, 14, 6, 592-594.

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 (11).

2. Le 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.

Symptômes*,**	Cote	Date et heure	Date et heure	Date et heure
Cri aigu	2			
Cri incessant	3			
Sommeil < 3 h	1			
Sommeil < 2 h	2			
Sommeil < 1 h	3			
Moro marqué	2			
Moro +++	3			
Trémulations + aux stimuli	1			
+++ aux stimuli	2			
Trémulations + au repos	3			
+++ au repos	4			
Hypertonie	2			
Excoriations cutanées	1			
Myoclonies	3			
Convulsions	5			
Succion excessive	1			
Boit mal	2			
Régurgitations	2			
Vomissements	3			
Selles molles	2			
Selles liquides	3			
Sueurs	1			
Température 37°3 à 38°3	1			
≥ 38°4	2			
Bâillements fréquents	1			
Marbrures	1			
Encombrement nasal	1			
Eternuements	1			
Battement des ailes du nez	2			
Polypnée > 60	1			
Polypnée > 60 + tirage	2			
<i>Total maximum</i>	<i>46</i>			

Figure 18 : Score de Finnegan : toutes les 4 heures au début, puis toutes les 8 heures. Faite avec la participation de la mère ou les parents.

Reference: 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.

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

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

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

Si 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
- la moyenne de 3 scores consécutifs est supérieure ou égale à 8.
- par contre, les scores restent inférieurs à 8 pendant 72 heures, on peut débiter 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 20% maximum par jour.

Ce score a l'avantage d'être complet, mais son application reste fastidieuse ce qui limite son utilisation sur le terrain (88).

3. Le score d'Ostrea

Ostrea classe le SSNN en trois catégories : sévère, modéré, faible. Ainsi, un tableau à double entrée reprend 6 critères, selon leur intensité (faible, modéré, sévère) :

- vomissements,
- diarrhée,
- perte de poids,
- irritabilité,
- trémulations et/ou myoclonies,
- tachypnée

Cette méthode est très abordable, mais est limitée par l'usage d'un simple classement plutôt qu'une échelle numérique, empêchant ainsi d'ajouter les sévérités des divers symptômes d'un SS, ce qui limite la pertinence du pronostic global de sévérité du SSNN (97).

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

Figure 19 : Evaluation de la gravité du syndrome de sevrage selon Ostrea et al.

Référence: A. Bongain, M. Huss, J.Y. Gillet : Toxicomanie et Grossesse. Rev. Prat (Paris), 1992, 42, 8, 1004-1009

E. Facteurs influençant le syndrome de sevrage

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

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. 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 (91).

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 (92) 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 (93), 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.

3. La date de la dernière prise d'opiacé par la mère avant l'accouchement

Sur ce point également les avis divergent, Finnegan (94) 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 (61).

4. Les associations de toxiques et/ou de médicaments

L'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 (93).
- 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, tels 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 (95).

L'association aux autres drogues

- **La cocaïne** : Elle augmente le risque, chez le fœtus, d'infarctus cérébral, de péritonite méconiale ou de toute autre lésion viscérale ischémique par vasoconstriction (61). 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'hyperréflexie et de troubles du sommeil.
- **Le cannabis** : Il augmente l'excitabilité et les trémulations sans entraîner d'hyperréactivité motrice. Il influence également le sommeil avec des réveils plus fréquents. Ces données tendent à montrer que la consommation de cannabis en anténatal peut interférer avec le SSNN (96).
- **Tabac** : Il aggrave le RCIU et augmente le risque de souffrance anoxique fœtale tardive. Le risque de fausse couche est multiplié par 3, le risque de grossesse extra-utérine est multiplié par 1,5 pour moins de 10 cigarettes par jour et par 3 pour plus de 20 cigarettes par jour. Le tabagisme multiplie par deux le risque d'accouchement prématuré. Pour les femmes ayant cessé de fumer avant la conception, le risque est égal à celui des femmes n'ayant jamais fumé. Le risque lié au tabac est en relation directe avec le nombre de cigarettes fumées pendant la grossesse, et non avec le tabagisme antérieur. Le risque de rupture prématurée des membranes est trois fois plus fréquent avant 34 semaines (96).
- **Alcool** : Il augmente le risque de convulsion, de retard psychomoteur et peut entraîner des fœtopathies. En effet, une consommation excessive d'alcool par la mère (régulière ou épisode de forte consommation) peut entraîner un syndrome d'alcoolisation fœtal (SAF) caractérisé par un retard de croissance prénatal ou postnatal (taille et/ou poids inférieur au 10ème percentile) et une dysmorphie faciale, une atteinte du système nerveux central (SNC) avec au moins trois des troubles suivants : troubles neurologiques légers et profonds, microcéphalie et/ou malformations cérébrales, déficience mentale, difficultés dans les apprentissages scolaires, troubles de la communication, de la mémoire, de l'attention, troubles des facultés d'adaptation et de conduites sociales et parfois des malformations (cardiaques, rénales, oculaires, auditives, squelettiques, urogénitales) s'associent à ce tableau clinique. 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 (96).

F. Conclusion du syndrome de sevrage

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 poly-intoxication (97).

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 (96). Le cannabis à lui seul ne provoque pas de SS vrai

excepté une hyperexcitabilité si la mère fume plus de un « joint » par jour. La consommation de cocaïne n'entraîne pas, elle aussi, de véritable SS mais possède tout de même une incidence sur le comportement néonatal (97). 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. La prise en charge

A. La prise en charge non médicamenteuse

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 photo phobiques.

Par ailleurs, l'enfant doit être, si possible, installé dans un cocon confectionné avec un linge 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 hyper excité.

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

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 (95) (97).

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.

2. L'allaitement

L'héroïne passe dans le lait maternel, mais les doses ingérées par le NN sont faibles et ne contre indiquent pas l'allaitement. Les traitements de substitution aux opiacés ne sont également pas un obstacle à l'allaitement (32). 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 (11).

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 (11).

Le virus de l'hépatite B 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, le virus de l'hépatite (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 une contre-indication ou non.

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.

B. La 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).
- Les non morphiniques (Chlorpromazine, Clonidine, Diazépam, Phénobarbital).

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 (86). 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 aux traitements 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 (98).

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).

2. Les morphiniques

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 (98).

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 (95).

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 (46).

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 (88).

3. Les dérivés morphiniques

L'Elixir parégorique

Il fut l'un des premiers traitements du SS aux opiacés chez le NN (46). 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 (99).

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 thébaïne 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 (46) (101).

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 (100).

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 (101).

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 (86).

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 (101).

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 (93).

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 (46).

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 (46).

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.

4. Les non morphiniques

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

Le diazépam (Valium)

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

Les benzodiazépines sont utilisées 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 (102).

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 (102) (103) (104).

Certains problèmes relatifs à cette benzodiazépine ont été soulevés (46),(105) :

- Des suctions 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.

Le phénobarbital (Gardéнал)

Le phénobarbital est un antiépileptique de type barbiturique. Il présente des propriétés anti-convulsivantes, sédatives et hypnotiques. C'est un déprimeur 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 (46) (103).

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 (103).

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 mg/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 mg/ml, le traitement est arrêté et le NN est maintenu sous observation pendant 72 heures (46) (86).

Tout comme le diazépam, le phénobarbital semble supprimer significativement le réflexe normal de succion de l'enfant (86) (104).

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 coadministrés.

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. Cette 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 (46) (105).

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 (32).

Une surveillance particulière s'impose : tension artérielle, comportement neurologique (et notamment somnolence), fonctions digestives (effets anticholinergiques à type de constipation), problèmes hématologiques... (101) (103) (105).

Ses multiples effets indésirables (abaissement du seuil épiléptogène, effets extrapyramidaux...) et son élimination lente chez le NN en limitent l'usage (105).

La clonidine (Catapressan)

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 (106).

5. Conclusion

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 est administré en cas de convulsions rebelles au chlorhydrate de morphine.

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

Aujourd'hui, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), le nombre de toxicomanes est évalué entre 150 000 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. Sans grande surprise, le cannabis arrive en tête au classement des substances illicites consommées par les femmes enceintes, puis arrive la cocaïne et l'héroïne.

Par conséquent, la toxicomanie de la femme enceinte est un problème de santé publique majeur, du fait de la prévalence de ces patientes, du risque sanitaire encouru mais aussi du sort du NN. En effet, dans certains cas, les enfants sont placés. Souvent, le personnel médical est désemparé face à de tels cas, de telle sorte qu'il existe aussi un risque de mauvaise prise en charge obstétricale.

La prise en charge de ces femmes a pour vocation de les intégrer rapidement et durablement dans le circuit habituel de toutes les grossesses à risques, en gardant tous les intervenants déjà en place et en utilisant, sans les remplacer, toutes les structures existantes nécessaires. Cela nécessite du temps mais qui peut être réparti entre les différents intervenants avec une bonne coordination.

Cette prise en charge a 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. Par exemple, 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 prévenir 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 professionnel de santé le plus proche de ces patientes, à leur sortie, est incontestablement le pharmacien. Il se doit donc de poursuivre la prise en charge de ces femmes afin de les accompagner dans leur sevrage et de les réintégrer dans la société.

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. OFDT, Drogues et addictions, données essentielles, 2013 : 37-40.
2. SPILKA S., LE NÉZET O., PACOTICONA D., NGANTCHA M., EHLINGER V. et GODEAU E., Alcool, tabac et cannabis en 2014 durant les « années collège », Tendances, OFDT, 2015(106) : 1-5.
3. SPILKA S., LE NEZET O., NGANTCHA M. et BECK F., Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014, Tendances, OFDT, 2015, 100 : 1-4.
4. BECK F., RICHARD J.-B., GUIGNARD R., LE NÉZET O. et SPILKA S., Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, Tendances, OFDT, 2015, 99 : 1-7.
5. REYNAUD M., Cannabis et Santé : vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge, Médecine et Sciences, 2004 : 28-33.
6. BERNARD C., MILH M., MOROZOV Y.M., BEN-ARI Y., FREUND T.F., GOZLAN H., Altering cannabinoid signaling during development disrupts neuronal activity, Proceedings of the National Academy of Science of the USA, 2005, 26(102) : 373-380.
7. FRIED P. A., SMITH A. M., A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure, an emergin theme of a deficiency in aspects of executive function, Neurotoxicology Teratology Journal, 2001, 23: 1-11.
8. SCHUSTER C.R., KUHAR M.J., Pharmacological Aspects of Drug Dependence: Toward an Integrated Neurobehavioral Approach, Springer Science and Business Media, 2012 : 85-129.
9. ENGLISH D. R., HULSE G. K., MILNE E., Maternal cannabis use and birth weight: a meta-analysis, Addiction, 1997, 92: 1553-1560.
10. FERGUSSON D. M., HORWOOD L. J., maternal use of cannabis and pregnancy outcome, Obstetrics Gynecology Journal, 2002, 109 : 21-27.
11. FERRARO F., La grossesse et les drogues, Edition Puf, Que sais-je ?, 1998, 3411 : 86-87.
12. DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, Edition. Larousse, 1999 : 95-96.
13. RICHARD D., Les drogues, Edition Armand Colin, 2005 : 38-46.
14. ANGEL P., RICHARD D., VALLEUR M., CHAGNARD E., Abrégés Toxicomanies, Edition Masson, 2005, 2 : 133-135.
15. SPILKA S., LE NEZET O., BECK F., RICHARD JB., GUIGNARD R., Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, Tendances, 2015, 99 : 1-7.
16. SPILKA S., LE NEZET O., NGANTCHA M., BECK F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014, OFDT, Tendances, 2015, 100 : 2-6.
17. CANARELLI T., LERMENIER A. et DAMBELE S., Carte d'identité de la cocaïne, Cocaïne, données essentielles, OFDT, 2012 : 11-17.

18. SHAPIRO H, The media guide to drugs: key facts and figures for journalists, Drugscope, 2010.
19. Addiction Suisse : Cocaïne, Office fédéral de la santé publique <http://www.suchtmonitoring.ch/fr/5.html>, [consulté le 13/06/15]
20. POL D., Dictionnaire encyclopédique des drogues, Edition Ellipses, 2002 : 66-67.
21. UNAL D., BRANDT P., DULGUERIAN M. R., Journal de pédiatrie et de puériculture, 1993, 5 : 259-264.
22. POL D., Dictionnaire encyclopédique des drogues, Edition Ellipses, 2002 : 85-86.
23. REYNAUD M., Cannabis et Santé : vulnérabilité, dépistage, évaluation et prise en charge, Edition Médecine et Sciences, 2004 : 32-33.
24. Drogues et dépendance, le livre d'information, Edition Inpes, 2007, 2: 16-19.
25. Drogues et dépendance, le livre d'information, Edition Inpes, 2007, 2: 38-41.
26. DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, Edition Larousse, 1999 : 98-100.
27. LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3ème journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Edition Doin, 1995 : 27-28.
28. HAS, Conférence de consensus « Grossesse et tabac », Lille. 7 et 8 octobre 2004.
29. LEJEUNE C. Syndrome d'alcoolisation fœtale. Devenir, 2001, 14(4) : 77-94.
30. STREISSGUTH A.P., SAMSON P.D., OLSON H.C. et al. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14-year-old offspring . A longitudinal prospective study, Alcoholism Clinical and Experimental Research Journal, 1994, 18: 202-218.
31. WIKNER BN., STILLER CO., BERGMAN U., ASKER C., KÄLLEN B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations, 2007, 16(11): 1203-1210.
32. AUBERT J. P., LEJEUNE C., Grossesse et consommation de drogues : comment contrôler les risques ? La Revue du Praticien, Médecine Générale, 2000, 14(485) : 121- 123.
33. LEJEUNE C., PONS J.C., sous la présence de HENRION R., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3ème journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique : Toxicomanie et Grossesse, Edition Doin, 1995 : 27-28.
34. DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, Edition Larousse, 1999 : 221-222.
35. Drogues et dépendance, le livre d'information, Edition Inpes, 2007 : 66.
36. LOWENSTEIN W., TAROT J. P., PHAN O., SIMON P., Les drogues : cannabis, cocaine, crack, ecstasy, heroine, Edition Libro, 2005 : 40.

37. SPILKA S., LE NEZET O., NGANTCHA M. et BECK F., Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014 , Tendances, OFDT, 2015, 100 : 5-6.
38. Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nézet O. et Spilka S., Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014.
39. RICHARD D ., Les drogues, Edition Armand Colin, 2005 : 30-31.
40. ANGEL P., RICHARD D., VALLEUR M., CHAGNARD E., Abrégés Toxicomanies, Edition Masson, 2005, 2 : 128-129.
41. SEIDENBERG A., HONEGGER U., Méthadone, Héroïne et autres opioïdes, Edition Médecine et Hygiène, 2001, 9 :28-29.
42. DENIS R., SENON J. L., Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances, Edition Larousse, 1999 : 277-278.
43. KATZUNG G., Pharmacologie fondamentale et clinique, Edition Piccin, 2000, 7 : 518-519.
44. KATZUNG G., Pharmacologie fondamentale et clinique, Edition Piccin, 2000, 7 : 522-523.
45. KATZUNG G., Pharmacologie fondamentale, Edition Piccin, 2006, 9 : 499-500.
46. MARK L. HUDAK. ROSEMARIE C. TAN, the committee on drugs, the committee on fetus and newborn, Neonatal Drug Withdrawal, Pediatrics, 2012, 129(2) : 540-552.
47. LEJEUNE C., PONS J.C., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Toxicomanie et Grossesse, Edition Doin, 1995 : 16-17.
48. TOUSSAINT B., Grossesse chez les patientes dépendantes aux opiacés, La revue Prescrire, 2005, 25(267) : 836-841.
49. FERRARO F., La grossesse et les drogues, Edition Puf, 1998 : 37-43.
50. LEJEUNE C., PONS J.C., Les cahiers de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, 3ème journée Parisienne Obstétrico-Pédiatrique, Toxicomanie et Grossesse, Edition Doin, 1995 : 19-21.
51. FRANCHITTO M.C., PEYREFORT E., TELLIER G., Toxicomanie, femmes enceintes et maternité : une nécessaire évolution de la prise en charge, 2000 : 4-7.
52. PAOLO S., Les femmes toxicomanes et la dimension familiale : traitement et questions éthiques, Psychotropes, 2007, 13(3-4) :251-259.
53. GIBIER L., La femme enceinte toxicomane : principes de prise en charge, Interventions, 1999, 68 : 3-8.
54. LEJEUNE C., Spécificités de prise en charge de certaines populations : Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité, Alcoologie et Addictologie, 2007, 29(4) : 443-448.

55. LEJEUNE C., Prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs nouveau-nés : une révolution culturelle nécessaire, *Interventions*, 1997, 62 : 3-8.
56. 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 *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2004, 33(1) : 67-70.
57. DENIS R., SENON J. L., *Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances*, Edition Larousse, 1999 : 224-225.
58. GOLD F., Grossesse, nouveau-né et addictions : drogues illicites et poly-intoxications, *Journées de Technique Avancées en Gynécologie et Obstétrique PMA Périnatalogie et Pédiatrie*, 2003 : 1-4.
59. Infections et grossesse
www.gyneweb.fr/sources/obstetrique/andem/chap21.html [consulté le 18/09/15]
60. CHANAL C., *Grossesse et Toxicomanie*, Edition Erès, 2000 : 33-42.
61. 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*, 1997, 4 :263-270.
62. LAMARCHE J., *L'accueil du toxicomane à l'officine*, Edition Masson, 2002, : 3-8, 57-82, 112-114.
63. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution [consulté le 18/08/15]
64. VINET B. La méthadone : indication clinique, pharmacologie, surdosage et mesure dans les liquides biologiques. *Annales de biologie cliniques Québec*, 2006, 43(3): 47-50.
65. MORGAN R.W, NICHOLSON K.L, Characterization of the antinociceptive effects of the individual isomers of methadone after acute and chronic administrations, *Behavioural Pharmacology*, 2011, 22(6): 548-557.
66. BATISTA R., BADRE-SENTENAC S., BARDIN C., et al., Dosage plasmatique des énantiomères de la méthadone par chromatographic liquide à haute performance. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2004, 62(3) : 193-200.
67. INTURRISI C.E. Pharmacology of methadone and its isomers. *Minerva anesthesiologica*, 2005, 71 : 435-437.
68. VAZQUEZ V., GURY C., LAQUEILLE X. Méthadone: de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. *L'encéphale*, 2006, 32(1) : 478-486.
69. Collège des Médecins du Québec et Ordre des Pharmaciens du Québec. Lignes directrices. Utilisation de la méthadone dans le traitement de la toxicomanie aux opiacés. 1999: 1-3.

70. TOOMBS J.D., KRAL L.A. Methadone 'treatment for pain states. *American Family Physician Journal*, 2005, 71(7) : 1353-1358.
71. HUGUENIN J., DOUINEAU G., LEMERCIER M. La méthadone drogue – Mode d'emploi. Une introduction aux thérapeutiques de substitution. *Médecine et société*, 1996
72. PINOIT J.M., Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés, Edition Masson, 1997 : 6-15.
73. LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A., LEBEAU B., HEFEZ S., La méthadone et les produits de traitements de substitution, Edition Doin, 1995 : 106-119.
74. NACACHE L., Toxicomanie et grossesse. Soirée débat sur maternité et toxicomanie, Les rencontres de l'Ecole de Service Social du Sud Est (ESSSE), Pratiques et mutations, 1998 : 1-17.
75. WIEVIORKA S., Grossesse et Toxicomanie : une multiplicité de risques, *La revue du Praticien, Médecine générale*, 1994, 8(274), 37-41.
76. PINOIT J.M., Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés, Edition Masson, 1997 : 189-191.
77. MOREL A., «Traitement de substitution à la buprénorphine : l'expérience française», *Revue documentaire Toxibase*, 2000, 3 : 1-37.
78. WEBER J. C. Les traitements de substitution dans les addictions aux opiacés. *Faculté de médecine de Strasbourg*, 2002 : 19
79. LONG J. Buprenorphine - increasing choice for patients and doctors. *Drugnet Ireland*, 2006, 47: 19-20.
80. CAYOL V., CORCOS M., CLERVOY P., SPERANZA M., Grossesse et consommation de drogues psychoactives : Etats des lieux et stratégies thérapeutiques, *Annales Médecine Interne*, Edition Masson, 2000, 151 : 20-26.
81. MITTAL L., SUZUKI J. Feasibility of collaborative care treatment of opioid use disorders with buprenorphine during pregnancy. *Substance Abuse. Abstract 2015*.
82. JONES, H.E., et coll., Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure, *New England Journal of Medicine*, 2010, 24 (363): 2320-2331.
83. BAERWERT A., et coll., Influence of site differences between urban and rural American and Central European opioid-dependent pregnant women and neonatal outcome characteristics, *European Addiction Research*, 2012, 3 (18): 130-139.
84. MEYER M.C., JOHNSTON A.M., CROCKER A.M., HEIL S.H., Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study, *Journal Addiction Medicine*, 2015, 9(2): 81-86.
85. LUND I.O., FISCHER G., WELLE-STRAND G.K., O'GRADY K.E., DEBELAK K., MORRONE W.R., JONES H.E., A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence

during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes, Substance Abuse, 2013, 7: 61-74.

86. KANDALL S.R., Treatment strategies for drug-exposed neonates, Prenatal drug exposure and child outcome, Clinics in Perinatology, 1999, 26(1) : 231-243.

87. KINTZ P., VILLAIN M., CIRIMELE V., Dépistage des conduites addictives. Intérêt de l'analyse des cheveux, Spectranalyse, 2006, 248 : 1-4.

88. XIE HG., CAO YJ., GAUDA EB., Clonidine clearance matures rapidly during the early postnatal period: a population pharmacokinetic analysis in newborns with neonatal abstinence syndrome. Journal Clinical Pharmacology, 2011, 51(4): 502-511.

89. Micard S, Brion F. Prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né de mère toxicomane aux opiacés. Archives de Pédiatrie 2003, 10 : 199-203.

90. VOLPE JJ., Teratogenic effects of drugs and passive addiction, Neurology of the newborn, 2008, 5 : 1009-1055.

91. JANSSON M.L., VALEZ M., Neonatal abstinence syndrome, Current Opinion Pediatrics, 2012, 24(2) : 2-6.

92. DASHE J., JACKSON J., OLSCHER D., ZANE E., WENDEL G., Opioid detoxification in pregnancy. Obstetrics Gynecology, 1998, 92(5) : 854-858 ;

93. JERNITE M., VIVILLE B., ESCANDE B., BRETTE J.P., MESSER J., Grossesse et buprénorphine. A propos de 24 cas. Archives Pédiatriques, 1999, 6 : 1179-1185.

94. FINNEGAN Loretta P., Women, pregnancy and methadone. Heroin Addiction and Related Clinical Problems, 2000, 2(1) : 1-8.

95. 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, 2000, 151 : 30-33.

96. FERRARO F., La grossesse et les drogues, Edition Puf., 1998 : 98-104.

97. LEJEUNE C., Le devenir des nouveau-nés de mères toxicomanes peut être amélioré, Abstract Pédiatrie, 2001, 152 : 26-28.

98. BOUCHEZ C., CARLUS C., « Lorsque l'enfant paraît... ». Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, Pharmacoscopia, Edition Arnette, 1997 : 133-147.

99. LEGRAND G., Teinture d'opium benzoïque camphrée (Elixir Parégorique). Manuel du préparateur en pharmacie, Edition Masson, 1977 : 340.

100. SAILLANT D., CHABROLLE J.P., LEJEUNE C., Traitement du syndrome de sevrage néonatal (SSNN) aux opiacés, Archives de Pédiatrie, 2005, 12(7) : 1162.

101. DORVAULT, L'Officine, 11ème édition, Edition Vigot, 1982.

102. HUDAK M.L., TAN R.C., Committee on Drugs, Neonatal drug withdrawal, Pediatrics, 2014, 133(5): 937.

103. BENOS P., Grossesse, héroïne et substitution, La Lettre du gynécologue, 1999, 24 : 15-21.

104. BOUCHEZ C., CARLUS C., « Lorsque l'enfant paraît... ». Les traitements de substitution pour les usagers de drogues, Pharmacoscopiae, Edition Arnette, 1997 : 133-147.

105. UNAL D., BRANDT P., DULGUERIAN M. R., Journal de pédiatrie et de puériculture, 1993, 5: 259-264.

106. AGTHE A., KIM G, MATHIAS K., HENDRIX C., CHAVEZ-VALDEZ R., JANSSON L., LEWIS T., YASTER M., GAUDA E., Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial, Pediatrics, 2009, 123(5): 849-856.

107. ANSM, SUBUTEX et génériques, <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques> [consulté le 13/12/15]

108. SCHULSON M., LIU A., BJÖRKMAN T., QUINTON A., MANN KP., BENZIE MP., NANAN R., Mid-Gestational Enlargement of Fetal Thalamus in Women Exposed to Methadone during Pregnancy, Frontiers in Surgery, 2014; 1: 28.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : Charkaoui
Prénom : Souad

Titre de la thèse :

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE D'UNE FEMME TOXICOMANE

Mots-clés : femmes, toxicomanie, prise en charge, nouveau-né, sevrage, stupéfiants, cannabis, héroïne, cocaïne, Suboxone, Subutex, buprénorphine, méthadone, nalaxone.

Résumé :

En France, chaque année, plusieurs centaines de femmes toxicomanes sont enceintes. Ces grossesses peuvent être diagnostiquées tardivement voire non reconnues ou déniées jusqu'à l'accouchement. La grossesse chez une mère toxicomane est considérée comme une grossesse à risque, du fait de la consommation de produits toxiques, de la précarité des conditions de vie, du faible suivi prénatal, avec comme enjeu essentiel le devenir de l'enfant à naître et la mise en place du lien mère-enfant. Dans ce contexte difficile, une prise en charge de ces accouchements tant sur le plan obstétrical, social que de l'addiction peut permettre d'accompagner ces femmes dans l'élaboration de leur fonction parentale. Tout un suivi est instauré en réseau ville hôpital afin que les différents professionnels de santé soient impliqués, permettant ainsi une minimisation des risques. Le rôle du pharmacien y est fondamental à la sortie de ces patientes. Ainsi, l'objet de cette thèse sera de décrire les différents stupéfiants consommés par la femme enceinte, sa prise en charge ainsi que celle du nouveau-né.

Membres du jury :

Président : Pr. Dine Thierry, Professeur à l'université de Lille 2

Assesseur : Pr. Gressier Bernard, Professeur à l'université de Lille 2

Membre extérieur : Dr. Mantel Bernard, Docteur en pharmacie à Roubaix