

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse

ADDICTION ET GROSSESSE

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : septembre 2019

Présentée par :

Mlle LADEG Nesrine

Mlle HALFAOUI Zohor

Mlle GOUDJIL Fadhila

Les membres du jury :

-Présidente : Docteur LAKAF Hassiba Maitre Assistante en Psychiatrie

-Examinatrice 1 : Docteur AISSAOUI Ryma Assistante en Psychiatrie

-Examinatrice 2 : Docteur NAIT CHABANE CHahinez Assistante en Psychiatrie

-Promotrice : Docteur LADAIMIA Amel Maitre Assistante en Psychiatrie

DEDICACES

Tout d'abord, je tiens à remercier le bon Dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je dédie ce travail à mes parents pour m'avoir permis de faire ces longues études et m'avoir soutenue .Ils sont les personnes les plus chers au monde, .Ils sont l'exemple à mes yeux .Que dieu les garde et les protège.

À ma grand-mère. Que Allah la protège et l'offre une longue vie et une bonne santé.

À mes sœurs et mes frères et à mes petits, mon adorable nièce RITA et mes deux cher neveux DAHMEN et HAMIDOU.

À Ma belle amie et sœur qui m'aide tout le temps avec sa gentillesse ainsi que sa grande patience KHOLIO.

À toutes mes amis, mes beaux souvenirs avec vous ne seront jamais oubliés.

NESRINE

A ma mère

Tu es ce que j'ai de plus cher, pour ton aide, ton affection, et tes sacrifices

Je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je te porte.

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

Je vous porte haut dans mon cœur.

Que Dieu te garde.

A mes grands-parents,

Je vous remercie pour tout votre soutien et votre générosité, pour votre amour et tendresse,

Que Dieu vous garde.

A mon frère,

Tu as toujours été un modèle pour moi, pour ta confiance et ton soutien,

Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour.

Que Dieu te garde.

A mes oncles et mes tantes,

Je vous remercie pour le soutien,

Que dieu vous garde.

A mes cousines,

Merci pour le soutien et la bonne humeur,

Mes encouragements pour vous.

Je remercie Docteur LADAIMIA,

Pour son encadrement et sa patience,

Merci infiniment.

Zohor

Merci Allah de m'avoir donné la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur.

Je dédie ce modeste travail A:

Mes chers parents qui m'ont accompagné durant mon parcours scolaire puis universitaire de part de leurs soutien et amour .

Mes sœurs et mes frères

A tous mes amies, surtout ma chère Fawzia pour son amitié ,sa solidarité et sa qualité humaine.

En terme de grande reconnaissance, à tous mes maîtres et maîtresses de la première année de l'école primaire à la sixième année universitaire pour tout le savoir-faire et le savoir être qu'ils m'ont inculqué. A toute ma grande famille de petit au grand, chacun à son nom .

A tous ceux qui j'aime et à tous qui j'ai oublié

fadhila

REMERCIEMENTS

A Dr LADAIMIA Amel ,pour avoir encadré notre travail, pour votre disponibilité et pour votre gentillesse ainsi que pour le temps que vous avez passé sur ce travail et les corrections et suggestions que vous avez apportées. Recevez ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Dr LAKAF Hassiba, on vous remercie d'avoir accepté d'être notre présidente de jury et d'avoir pris connaissance de notre travail.

A Dr AISSAOUI Ryma, pour votre implication dans votre rôle de membre du jury. on vous remercie d'avoir accepté de juger notre thèse et d'avoir consacré du temps à sa lecture.

A Dr NAIT CHABANE Chahineze ,pour avoir accepté de faire partie de ce jury, veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

« La “mauvaise herbe” n’est pas une catégorie botanique, mais relève plutôt d’un jugement moral formulé à l’égard d’une plante qui n’est pas à sa place propre. »

Howard S. Becker

ADDICTION
ET
GROSSESSE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	01
I. ADDICTIONS ET FEMME ENCEINTE :	
1. <u>Définition de l'addiction</u> :	02
a) Selon CIM 10 :	02
b) Selon DSM-V :.....	03
2. <u>Types d'addiction</u> :	04
a) Addiction sans substance :	04
b) Addiction avec substance :.....	04
3. <u>Définition de la dépendance</u> :	04
a) La dépendance physique :.....	06
b) La dépendance psychique :.....	06
4. <u>Le craving</u> :	07
5. <u>Définition de la tolérance</u> :	07
6. <u>Facteurs de risque</u> :	08
a) Liés à l'individu :	08
➤ Facteurs neurobiologiques et génétiques :	08
➤ Traits de personnalité, tempérament et troubles du comportement :	08
➤ Les événements de vie :	09
➤ Les comorbidités psychiatriques :	09
b) Liés à la substance (addictogène) :	09
➤ Le risque de dépendance :	09
➤ Le risque de complications somatiques, psychologiques et sociales :	10
➤ Le statut social du produit :.....	10
c) Liés à environnement:.....	10
➤ La famille :	10
➤ Les amis :.....	11

➤ L'environnement :.....	11
--------------------------	----

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. <u>Consommation de tabac</u>	12
2. <u>Consommation d'alcool</u>	12
3. <u>Consommation de cannabis</u>	13
4. <u>Consommation de cocaïne</u>	13
5. <u>Consommation de l'héroïne</u>	13
6. <u>Consommation des benzodiazépines</u>	14
• Revue de littérature internationale sur la consommation de substances psychoactives chez la femme enceinte.....	14
* RAPPEL : Le système de récompense	18

III. LES PRINCIPAUX DROGUES CONSOMMÉS PAR LA FEMME ENCEINTE ADDICTE ET LEUR CONSÉQUENCES SUR LA GROSSESSE :

1. Tabac :

a) un peu d'histoire :.....	20
b) Action pharmacologique :.....	21
c) Conséquences cliniques de la consommation de tabac :.....	22
d) Conséquences de la consommation de tabac sur :.....	25
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	

2. Les benzodiazépines :

a) Un peu d'histoire :.....	27
b) Action pharmacologique :	28
c) Conséquences cliniques de la consommation des benzodiazépines :.....	29
d) Conséquences de la consommation des benzodiazépines :.....	31
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	

3. Alcool :

a) Un peu d'histoire :	32
b) Action pharmacologique :	33
c) Conséquences cliniques de la consommation d'alcool :	34
d) Conséquences de la consommation d'alcool:	37
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	
4. <u>Le cannabis :</u>	
a) Un peu d'histoire :	40
b) Action pharmacologique :	41
c) Conséquences cliniques de la consommation de cannabis :	48
d) Conséquences de la consommation de cannabis :	50
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	
5. <u>Héroïne :</u>	
a) Un peu d'histoire :	53
b) Action pharmacologique :	54
c) Conséquences cliniques de la consommation d'héroïne:	58
d) Conséquences de la consommation d'héroïne:	59
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	
6. <u>Cocaïne :</u>	
a) Un peu d'histoire :	61
b) Action pharmacologique :	62
c) Conséquences cliniques de la consommation de cocaïne :	64
d) Conséquences de la consommation de cocaïne :	67
• La mère	
• Le fœtus	
• Le nouveau né	

IV. LA PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ENCEINTE ADDICTE :

A. PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE :.....69

1) DIFFICULTES DE PRISE EN CHARGE :

- a) La gestion de l'usage de substances psychoactives pendant la grossesse :70
- b) L'arrêt du tabac :.....70
- c) Dépendance à l'alcool et désintoxication :.....71
- d) Evaluer les problèmes liés à la drogue :.....72
- e) Préparer les parents au SSNN :.....73
- f) Virus véhiculés par voie sanguine et grossesse :.....74
- ✓ Dépistage prénatal du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C :.....74
- ❖ Virus d'immunodéficience humaine (VIH) :.....75
 - Prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH et de leurs enfants:.....75
 - ❖ Hépatite B :.....77
 - Prévention de la contamination par l'hépatite B :.....77
 - Usage de drogues et hépatite B :.....78
 - ❖ Hépatite C (VHC) :.....78
 - ❖ Co-infection (VIH et Hépatites) :.....79

B. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE :.....81

1) La substitution nicotinique81

2) Les traitements substitutifs aux opiacés :

- a) Présentation des trois traitements substitutifs aux opiacés :.....82
- b) Pharmacologie :.....83
- c) Avantages des traitements substitutifs aux opiacés :.....84
- d) Adaptations posologiques des TSO :.....85

V. SYNDROME DE SEVRAGE NEONATAL OU SYNDROME D'ABSTINENCE NEONATAL :

1. <u>Le syndrome de sevrage aux opiacés :</u>	86
2. <u>Les signes cliniques du syndrome de sevrage :</u>	87
3. <u>Symptômes du SSNN entraîné par l'exposition à d'autres drogues :</u>	89
4. <u>Analyses complémentaires :</u>	90
• Les scores :	92
5. <u>PRISE EN CHARGE :</u>	
a) Prise en charge non médicamenteuse :	94
b) Prise en charge médicamenteuse (traitement médical du SSNN):	96
b) <u>1-Les morphiniques :</u>	
b) 1.1-La morphine :	97
b) 1.2-Les dérivés morphiniques :	98
b) 1.3-La méthadone :	99
b) <u>2-alternatives :</u>	
b) 2.1-Le diazépam (Valium®)	100
b) 2.2-Le phénobarbital :.....	101
b) 2.3 -La chlorpromazine (Largactil®):.....	103
b) 2.4-La clonidine:.....	104
 CONCLUSION.....	106
BIBLIOGRAPHIE.....	107
ANNEXES:.....	113
• Annexe 1 : Score d'Ostrea : Evaluation de la sévérité du syndrome de sevrage néonatal	
• Annexe 2 : Score de Lipsitz : Evaluation du syndrome de sevrage néonatal	
• Annexe 3 : Syndrome de sevrage néonatal : Score de Finnegan	

LISTE DES ABREVIATIONS

SSNN : Syndrome de Sevrage du Nouveau-Né.

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale.

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse.

DSM IV: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders: Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

RCIU : Le retard de croissance intra-utérin.

CIM : Classification internationale des maladies.

l'O.M.S : L'Organisation mondiale de la Santé.

HTA : L'hypertension artérielle.

TOC : trouble obsessionnel compulsif.

ESCAPAD Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la Défense.

EAF : effets de l'alcool sur le fœtus.

AUDIT: alcohol use disorders identification test .

TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues.

OFDT : *L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies* .

SNC : système nerveux central.

GABA : l'acide gamma-aminobutyrique.

l'ACTH : Adreno CorticoTrophic Hormone : adrénocorticotrophine

GEU : Grossesses extra-utérines.

FCS : Fausses couches spontanées.

PBI : Placenta bas inséré.

HRP : Hématome rétro-placentaire.

RPM : Rupture prématurée des membranes.

MFIU : Mort fœtale in utéro.

MSN :mort subite du nourrisson.

ORL : otorhinolaryngologie.

NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique récepteurs de glutamate.

BZD : Les benzodiazépines.

HDL: high density lipoprotein : le bon cholesterol.

SAF : le Syndrome d'alcoolisation fœtale.

THC : tétrahydrocannabinol .

CBN : le cannabinoïde.

CBD : le cannabidiol.

Cmax : concentration maximale.

CB : cannabinoïdes .

Les endoCB : cannabinoïdes endogènes .

MAP kinases : mitogen activated proteins ; des protéine-kinases qui catalysent la phosphorylation des protéines MAP.

6-MAM : 6-monoacétylmorphine.

LH : L'hormone lutéinisante .

FSH : hormone folliculo-stimulante.

I.V.G : interruptions volontaires de grossesse.

IV : injection intraveineuse.

VIH : Le virus de l'immunodéficience humain.

VHB/VHC : virus de l'hépatite B /C.

TSN : les traitements de substitution nicotinique.

ADME : administration distribution mécanisme élimination.

NNWI : Neonatal Narcotic Withdrawal Index.

l'AAP : American Academy of Pediatrics .

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : L'autorisation de mise sur le marché.

EEG : L'électroencéphalographie.

IM : La voie intramusculaire d'injection.

ISRS : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Triangle multifactoriel de Claude Olievenstein.

Figure 2 : Schéma du système de récompense.

Figure 3 : Fente faciale chez un nouveau né d'une femme consommatrice du tabac.

Figure 4 : Le développement des principaux organes est impacté par la consommation d'alcool.

Figure 5 : Cerveau d'un fœtus normal /cerveau typique d'un fœtus atteint de SAF.

Figure 6: Le Syndrome d'alcoolisation fœtale : normal/SAF.

Figure 7 : Les 3 formes de cannabis : l'herbe (à gauche), la résine (au milieu) et l'huile (à droite).

Figure 8 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans Cannabis Sativa.

Figure 9 : Action du THC. A gauche, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cannabis, à droite chez le consommateur de cannabis.

Figure 10 : Structure moléculaire de trois opiacés : la morphine, la codéine et l'héroïne.

Figure 11 : Structure chimique de la cocaïne.

Figure 12 : Action de la cocaïne. En haut, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cocaïne, en bas chez le consommateur de cocaïne.

Figure 13 : Syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens-Johnson.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Prévalence de l'addiction maternelle aux drogues par substances consommées.

Tableau 2 : Age moyen des mères addicts.

Introduction :

L'addiction est un grand problème de santé publique. C'est un phénomène ancien qui touche essentiellement, 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.

L'addiction chez la femme enceinte est un sujet extrêmement difficile. Les conséquences de l'absorption de substances illicites sur la femme enceinte et les séquelles possibles sur le fœtus font de cette situation une véritable urgence.

Du fait de la prise de toxiques, de la précarité de ces femmes addictes, 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 est donc indispensable.

Nous présenterons dans la première partie les différentes définitions puis dans la deuxième partie nous parlerons des principales drogues consommées par la femme enceinte et leurs conséquences obstétricales, foetales et néonatales, dans la troisième partie nous aborderons la prise en charge de la femme enceinte addicte et enfin dans la quatrième partie nous aborderons la prise en charge du nouveau-né.

I. ADDICTIONS ET FEMME ENCEINTE :

1. Définition de l'addiction :

L'addiction est l'asservissement ou l'attachement d'un sujet à une substance ou à une activité créant ensuite un état de dépendance irrépressible, malgré l'effort du sujet à lutter contre cette dépendance.¹

a) Selon CIM 10 : (Classification internationale des maladies)

On parle d'addiction lorsqu'au minimum 3 de ces critères se sont manifestés de façon simultanée au cours de la première année et ont persisté durant au moins un mois ou sont survenus de nouveau sur une période plus ou moins longue.²

- **Critères selon Aviel Goodman :**

Des critères de diagnostic communs aux addictions ont été également établis en 1990 par Aviel Goodman, psychiatre américain qui a donné une définition à l'addiction.

« C'est un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives ». Les critères sont similaires à ceux des critères de définition du DSM-IV et du CIM-10.

- ✓ Un désir compulsif de consommer le produit.
- ✓ Des difficultés à contrôler sa consommation.
- ✓ Apparition d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou prise du produit pour éviter un syndrome de sevrage.
- ✓ Une tendance à augmenter les doses pour obtenir un effet similaire.
- ✓ Des conséquences néfastes sur la vie quotidienne.
- ✓ Une poursuite de la consommation malgré la souffrance qu'elle engendre³.

b) Selon DSM-V :

Selon le DSM-V, une addiction est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative. L'addiction est caractérisée par la présence d'au minimum trois manifestations qui sont les suivantes, sur une période continue de douze mois :

- ✓ Tolérance définie par l'un des symptômes suivants : Besoin de quantité notablement plus fortes pour obtenir l'effet désiré. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- ✓ Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : Apparition du syndrome de sevrage caractéristique de la substance. La même substance ou une substance proche est prise pour soulager ou éviter les syndromes du sevrage.
- ✓ La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
- ✓ Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- ✓ Beaucoup de temps et d'activités sont passés pour obtenir la substance.
- ✓ Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées à cause de l'utilisation de la substance.
- ✓ L'utilisation de la substance est poursuivie, bien que la personne soit consciente de son problème psychologique ou physique causé par cette substance.⁴
- ✓ Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance.
- ✓ L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
- ✓ Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substances.

Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- ✓ besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
- ✓ Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.⁵

2. Types d'addiction:

On identifie deux grandes catégories d'addiction:

a) Addiction sans substance :

L'addiction sans substance est une pathologie qui se caractérise par un besoin si vif de se plier à un comportement (jeu, sexe) que la personne ne peut s'y soustraire quels qu'en soient sa volonté ou son désir profond. Même si elle a parfaitement conscience des effets délétères de cette addiction sur elle, même si elle a l'envie réelle d'y échapper.

Les « addictions sans substance » présentent des similarités avec les dépendances aux substances : désir compulsif, importance du temps consacré à l'activité et abandon d'autres activités, développement d'une tolérance à l'activité, poursuite du comportement malgré les effets négatifs, syndrome de sevrage, difficultés à contrôler le comportement. Elles peuvent concerner les jeux de toutes sortes, le sport, internet, la nourriture, le sexe, les achats...⁶

b) Addiction avec substance :

Les **addictions** aux drogues impliquent la consommation de produits dits « psychoactifs ». Ce terme regroupe trois types de substances :

- Les produits licites, c'est-à-dire légaux, par exemple le tabac ou l'alcool ;
- Les médicaments ou psychotropes (molécules ayant une action sur le cerveau) comme les anxiolytiques, les antidépresseurs ou les hypnotiques;
- Les produits illicites, interdits et appelés plus couramment « drogues », par exemple le cannabis, la cocaïne, etc.

Parmi l'ensemble de ces **substances**, on distingue les drogues dites « douces » des « drogues dures ». Les premières concernent tous les produits qui auraient une action douce et que l'on trouve spontanément dans la nature (cannabis). Les drogues dures sont obtenues par synthèse ou extraction chimique (cocaïne, héroïne, etc.).⁷

3. Définition de la dépendance :

• Critères DSM- IV

La dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé

par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. tolérance, définie par l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- ✓ besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;
- ✓ effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance.

2. sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- ✓ syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
- ✓ la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.

4. Il y a désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.

5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets.

6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs, importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.

7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Selon l'O.M.S. dans sa Classification internationale des maladies CIM-10 :

Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée. Au moins trois des manifestations suivantes sont présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
2. difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation) ;
3. syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage

caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;

4. mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;

5. abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets ;

6. poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.⁸

a) La dépendance physique :

Un besoin irrépissible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et par l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée). Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic.⁹

Symptômes représentés par:

- ✓ Troubles neurovégétatifs : sueurs, tremblements, tachycardie, HTA.
- ✓ Troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements.
- ✓ Troubles de l'humeur / troubles anxieux / troubles du sommeil : anxiété, agitation, irritabilité,
- ✓ Troubles du sommeil à type d'insomnie, réveils fréquents, cauchemars (cocaïne, amphétamines, opiacés, nicotine).
- ✓ Démence, troubles amnésiques (alcool, sédatifs, solvants).
- ✓ Troubles psychotiques (cocaïne, amphétamines / alcool, sédatifs).¹⁰

b) La dépendance psychique :

Le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit : le sevrage « psychique ». Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « **craving** » : la recherche

compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.¹¹

4. Le craving :

Le craving désigne une envie irrésistible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. Il s'agit d'une expérience egodystonique, qui entraîne détresse et désarroi chez celui qui l'expérimente et souvent une difficulté pour trouver les mots pour le dire. Le craving se distingue des phénomènes aigus du sevrage, à la fois par son expression clinique, par les mécanismes physiopathologiques sous-jacents plus directement liés aux systèmes appétitifs motivationnels, ainsi que par sa persistance des mois après l'arrêt de la consommation. Le craving est considéré comme le substrat motivationnel majeur de l'usage compulsif de substance et de la pratique de comportements addictifs, et représente donc une cible privilégiée des traitements de l'addiction.

Le concept du craving peut intégrer des composantes cognitives, affectives, motivationnelles ou physiologiques. Ainsi, des outils ont été développés pour mesurer plus spécifiquement certains de ces aspects.¹²

5. Définition de la tolérance :

La tolérance est un état d'hyporéactivité de l'organisme se traduisant par une diminution de la réponse à la drogue et par la capacité de supporter, sans manifester de symptômes d'intoxication, des doses élevées qui habituellement sont toxiques. Elle se manifeste donc par une diminution de l'efficacité et de la toxicité de la drogue (effets moins intenses).

La tolérance est un mécanisme d'adaptation de l'organisme. Elle influe sur la prise de la drogue, ainsi que sur les effets de la drogue sur le système nerveux et le corps humain en général.¹³

6. facteurs de risque :

a) Liés à l'individu :

➤ Facteurs neurobiologiques et génétiques :

Ces facteurs entrent en jeu dans la vulnérabilité aux addictions : perturbations des systèmes dopaminergique, opioïde, noradrénergique, sérotoninergique et corticotrope . Le rôle du stress et l'activation de l'axe corticotrope chez l'animal sont des facteurs augmentant la vulnérabilité à la prise de drogues. L'exposition à des événements stressants augmente la prise de produits chez le rat selon un phénomène similaire à celui de la sensibilisation comportementale. Le contact avec ces événements stressants peut être aversif mais en faveur d'une nette sensibilisation à la consommation de drogues. Les variations interindividuelles de sensibilité au stress et l'absence de contrôle dans un environnement donné peuvent entraîner un sujet dans l'addiction aux produits. D'autres facteurs de vulnérabilité comme les facteurs génétiques auraient une influence sur le métabolisme et les effets des drogues contribuent au développement de l'addiction.

Enfin, les interactions gènes - environnement participent de manière indissociable à l'expression de la vulnérabilité aux drogues.

➤ Traits de personnalité, tempérament et troubles du comportement :

Les différents traits de personnalité pouvant être des facteurs de risque individuels d'installation d'une conduite addictive sont la faible estime de soi, la timidité, l'autodépréciation, les réactions émotionnelles excessives, les difficultés face à certains événements, à avoir des relations stables et à résoudre les problèmes interpersonnels.

Concernant les dimensions de tempérament, un niveau élevé de recherche de sensations, de recherche de nouveauté, de réactivité émotionnelle, un faible évitement du danger, un faible niveau de sociabilité, un retour lent à l'équilibre jouent également un rôle important dans le risque individuel d'installation d'une conduite addictive. Enfin, les troubles du comportement précoces sont fortement corrélés à un abus voire l'installation d'une dépendance à des substances psychoactives chez l'adolescent et chez l'adulte jeune.

➤ **Les événements de vie :**

Les événements de vie jouent un rôle important dans la vulnérabilité individuelle à consommer des produits de manière addictive. Il peut s'agir d'un deuil, de rupture, de maltraitance, d'abus sexuels (viol, inceste...), de l'absence de domicile fixe, de maladies somatiques graves.

➤ **Les comorbidités psychiatriques :**

L'association de troubles psychiatriques aux conduites addictives, notamment chez les enfants et les adolescents, a fait l'objet de nombreuses études. Cependant, les liens qui les unissent restent complexes. La survenue précoce des troubles psychiques peut, selon les études, multiplier par un facteur 2 le risque de développer un abus ou une dépendance à une substance psychoactive. Dans 70% des cas environ, ces troubles précèdent l'apparition de l'abus de substances. Il peut s'agir d'un trouble des conduites, d'une hyperactivité avec déficit de l'attention, de troubles de l'humeur (dépression, trouble bipolaire...), de troubles anxieux (TOC, trouble phobique, trouble panique, trouble anxieux généralisé, stress post traumatique...) , plus rarement de troubles psychosomatiques et de trouble du comportement alimentaire .

Les éléments psychopathologiques liés à un trouble de la personnalité antisociale , borderline sont des facteurs individuels facilitant l'installation de conduites addictives.

b) Liés à la substance (addictogène) :

➤ **Le risque de dépendance :**

Le niveau de dépendance, défini selon le DSM IV TR ou la CIM 10, varie selon les substances psychoactives. Les trois substances ayant un pouvoir addictif puissant sont le tabac, l'héroïne et la cocaïne. Pour une faible consommation de ces produits, il est retrouvé une dépendance moyenne ou forte chez 50 à 60% des usagers, alors que pour l'alcool, le cannabis et les amphétamines, le syndrome de dépendance ne concerne que 10% des usagers.

➤ **Le risque de complications somatiques, psychologiques et sociales :**

Tous les produits psychoactifs entraînent des complications somatiques, psychologiques, sociales à court et à long terme. Même si le tabac peut être considéré comme une exception à cette affirmation, il est à l'origine surtout de complications somatiques à long terme et peut être révélateur de troubles psychologiques lors de l'arrêt de sa consommation (trouble dépressif, tentative de suicide, troubles anxieux...). Certains produits comme l'alcool, la cocaïne, le cannabis peuvent être à l'origine de dommages psychiatriques, somatiques et sociales beaucoup plus rapidement.

➤ **Le statut social du produit :**

Le statut social du produit dépend du caractère licite ou illicite et du type de produit. Un produit comme l'héroïne ou le crack peut entraîner une marginalisation, une désocialisation, une délinquance et des complications liées aux difficultés à se procurer le produit. La cocaïne est classiquement consommée et acceptée socialement dans certains milieux de la nuit. Enfin, l'acceptation sociale de l'alcool ou du tabac facilite et encourage sa consommation.

c) **liés à environnement:**

➤ **La famille :**

Le fonctionnement intrafamilial, les liens familiaux et le style d'éducation parentale de type négligeant, rejetant, permissif jouent un rôle important dans l'installation d'une conduite addictive. De plus, il existe des liens étroits entre une histoire familiale de dépendance à l'alcool ou à d'autres produits psychoactifs et un âge de début précoce des consommations nocives. La tolérance familiale pour l'usage de produits et pour la transgression des règles familiales sont également un facteur de risque de début des consommations de substances chez l'enfant et chez l'adolescent.

Enfin, les événements de vie familiaux sont également à prendre en compte.

➤ **Les amis :**

Le rôle des amis (ou pairs) est indiscutable dans l'initiation d'une consommation de tabac, de cannabis, d'alcool ou d'autres drogues, les différentes enquêtes annuelles ESCAPAD le montrent bien. La dimension de transgression des règles prend ici toute sa valeur et le choix du groupe de pairs, où certaines substances sont disponibles, peut jouer un rôle renforçateur. La pression du groupe, la prédisposition de certains sujets à l'usage de drogues, la délinquance, la marginalisation, la représentation du produit par le jeune sont d'importants éléments à prendre en compte.

➤ **L'environnement :**

La perte des repères sociaux tels que le chômage, la misère, la précarité, une cellule familiale éclatée, l'absence de valeurs morales sont d'authentiques facteurs de risque.

La rupture ou l'exclusion scolaire, l'absence d'encadrement pédagogique laissent l'enfant ou l'adolescent livré à lui-même, croisant son chemin avec des pairs déviants et en proie à la recherche de nouveautés. La marginalisation, fracture avec le système social naturel du sujet, est fortement corrélée à l'usage de substances psychoactives.¹⁴

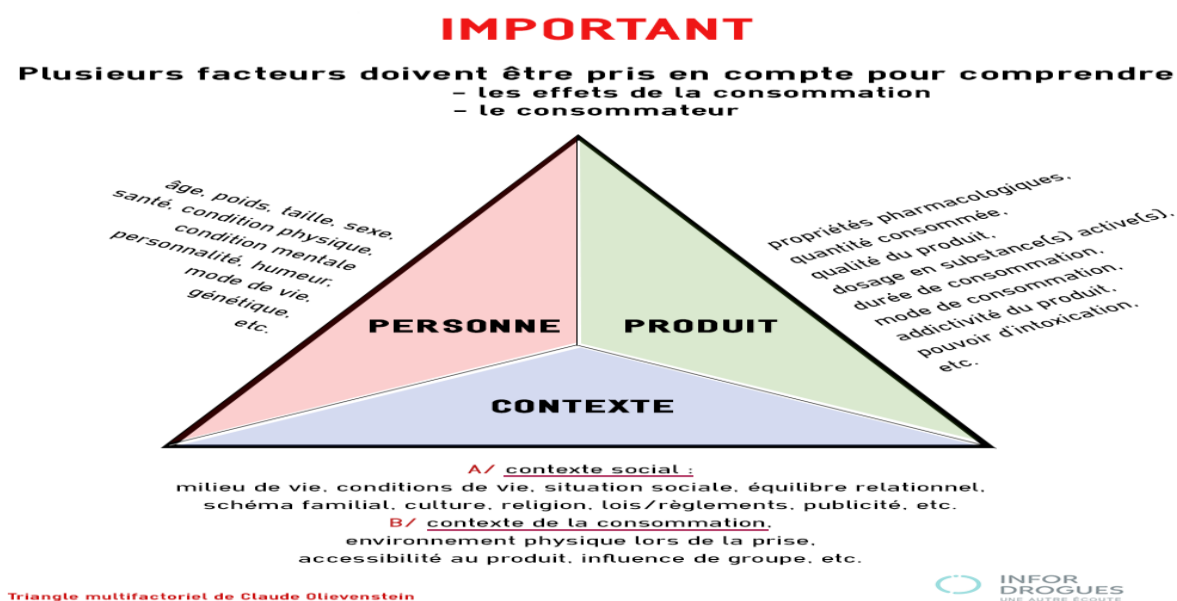


Figure 1 : triangle multifactoriel de *Claude Olievenstein*.

II. EPIDEMIOLOGIE :

Les chiffres de prévalence de la consommation de substances psychoactives durant la grossesse sont mal connus en France et sont :

1. Consommation de tabac

La prévalence du tabagisme chez les jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans était de 46 % en 2002-2003.

En plus, la proportion de femmes enceintes qui fument a doublé passant de 12 % il y a 20 ans à 25 % aujourd'hui, environ 35 % des femmes consomment du tabac en début de grossesse et 18 % des femmes fument jusqu'à l'accouchement. Une étude réalisée par Grangé et al chez 979 femmes venant d'accoucher dans quatre régions françaises. Une femme sur 50 réalise son sevrage tabagique en vue de sa grossesse,

84 % sont sevrées au premier trimestre, 8,8 % au second et 7,1 % au troisième.

Ainsi que 90 % des femmes qui ont stoppé leur consommation de tabac durant leur grossesse consommeront à nouveau du tabac dans les années qui suivent l'accouchement.

2. Consommation d'alcool

Une étude menée par Malet et al, en Auvergne chez 1027 femmes enceintes a révélé que seulement 53 % des femmes affirmaient ne pas avoir consommé d'alcool durant leur grossesse, 33 % disaient avoir consommé entre un et quatre verres en quelques occasions, 13 % ont reconnu boire de façon fréquente et 1 % auraient consommé cinq verres ou plus à l'occasion.

Des études ont montré une incidence de 1,6‰ en Suède, 0,2 à 1‰ aux États-Unis et entre 1à3‰ en France et l'incidence des effets de l'alcool sur le fœtus (EAF) représentent 1 % des naissances.

Dans une étude menée par de Chazeron et al, en Auvergne, chez 837 femmes qui ont consommé de l'alcool durant la grossesse (en répondant au questionnaire alcohol use disorders identification test [AUDIT]), il a été retrouvé une prévalence du syndrome d'alcoolisme fœtal de 1,8 enfants pour 1000 naissances.

3. Consommation de cannabis

Nous ne connaissons pas précisément, à l'heure actuelle, la prévalence de la consommation de cannabis chez la femme enceinte en France. On remarque que la prévalence de la consommation de cannabis augmente chez les jeunes de moins de 25 ans en population générale en France (rapport TREND).

En France, le rapport TREND 2005 rapporte :

- 11 millions d'expérimentateurs du cannabis (au moins une fois dans leur vie) (âge compris entre 12 et 75 ans) (24 % de la tranche d'âge) ;
- 4,2 millions de consommateurs occasionnels (consommateurs dans l'année), soit 18 % de la tranche d'âge ;
- 850 000 de consommateurs réguliers (dix fois dans le mois) ;
- 450 000 de consommateurs journaliers (soit 50 000 de plus qu'en 2003). 6,3 % des jeunes de 18-25 ans sont concernés contre 1,3 % des 16-44 ans (ESCAPAD 2003).

4. Consommation de cocaïne

Nous connaissons mal, à l'heure actuelle, la prévalence de la consommation de cocaïne chez la femme enceinte. Il y aurait plus de 850 000 expérimentateurs de cocaïne en France dans la population générale (données OFDT, 2002) et 150 000 consommateurs occasionnels, avec un taux d'expérimentation pour les 18 à 44 ans qui est passé de 1,2 à 3,3 % depuis 1992.

La polyconsommation est fréquente chez la femme enceinte. La tendance à l'association de plusieurs produits a tendance à croître avec l'âge dans la population générale (15 % au lycée contre 18 % dans l'enseignement supérieur) et l'association la plus souvent retrouvée est cannabis-tabac. Lorsque l'on considère les produits associés au cannabis, parmi les consommateurs réguliers de cannabis en France en 2004 chez les 15-29 ans (enquête TREND 2005) : 52,3 % des consommateurs de cannabis fument régulièrement du tabac et 32,4 % consomment souvent de l'alcool.

5. Consommation de l'héroïne :

En France, 1/3 des héroïnomanes sont des femmes, ce qui représente 50 000 à 100 000 femmes. Le nombre de grossesses et d'accouchements de femmes héroïnomanes ne peut être

correctement évalué ; les patientes, parfois marginales sont difficiles à recenser. Mais on estime que plusieurs centaines de femmes héroïnomanes sont enceintes chaque année en France, avec une évaluation de grossesses menées à terme entre 500 et 2500.

Les risques de la grossesse des femmes héroïnomanes sont les avortements spontanés (15 à 30% selon les séries) et les accouchements prématurés (20 à 56% selon les séries) peuvent être fréquents chez les femmes héroïnomanes, notamment non correctement prises en charge¹⁵.

6. Consommation des benzodiazépines :

En 2009, certaines données européennes placent la France au deuxième rang des pays européens consommateurs d'anxiolytiques, après le Portugal et le deuxième pays européen consommateur d'hypnotiques, derrière la Suède.

Pour l'année 2010, il est estimé que 20 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine ou apparentée et que 60 % des consommateurs sont des femmes.

¹⁶

Revue de littérature internationale sur la consommation de substances psychoactives chez la femme enceinte

Les études évaluant la prévalence de la consommation de substances psychoactives sont nombreuses mais extrêmement disparates. Cela étant largement dû aux méthodologies utilisées (simples questionnaires ou dosages biologiques), aux biais liés au recrutement (recueil des données dans un seul hôpital, biais de recrutement des femmes (disparités socioéconomiques, comorbidités psychiatriques...). Néanmoins, on note une augmentation croissante de l'utilisation de substances psychoactives durant la grossesse dans de nombreux pays:

- aux États-Unis, la prévalence de la consommation d'alcool par les femmes dans la population générale est de une pour cinq (cinq verres, voire plus, lors d'occasions particulières) et une femme sur 25 consomme de l'alcool durant la grossesse.
- en Australie, 10 % des femmes non indigènes de l'ouest de l'Australie ont répondu à un questionnaire, 79,8 % des femmes rapportaient avoir consommé de l'alcool dans les trois mois ayant précédé la grossesse, 58,7 % durant le premier trimestre et 14 % durant toute la

grossesse. Seule 46,7 % des femmes disaient ne pas avoir consommé d'alcool durant leur grossesse.

- l'étude de Kristjanson et al qui questionne des femmes enceintes et non enceintes, montre que 95,6 % (dont 7,6 % sont dépendantes et 18,4 % consomment plus de cinq verres d'alcool lors d'une occasion) des femmes en Russie ont consommé de l'alcool dans les 12 derniers mois et que 60 % disent poursuivre leur consommation lorsqu'elles se savent enceintes. 34,9 % consomment encore de l'alcool après 30 jours de grossesse et 7,4 % consomment plus de cinq verres à la moindre occasion.

- au Chili, Aros et al ont estimé (par questionnaire) le nombre de femmes consommant durant la grossesse plus de 48 g d'alcool/j ou plus (dose clairement identifiée comme dangereuse pour le fœtus). Ainsi, 1 % des femmes enceintes (sur les 9628 femmes interviewées) consomment plus de 48 g/j d'alcool, 57,4 % consomment de l'alcool et 3,7 % consomment plus que la moyenne (soit 15 ml d'alcool pur/j).

- en Suède, 1101 femmes furent interrogées à l'aide de l'autoquestionnaire AUDIT à la 30e semaine de grossesse : 30 % consomment de façon régulière de l'alcool et 46 % disent consommer lors d'une occasion. Une autre étude suédoise faite par Alvik et al, retrouve 89 % de femmes consommant de l'alcool avant la grossesse et 23 % après 12 semaines de grossesse.

- en Irlande, Mc Millan et al ont fait une étude épidémiologique qui montre que 37 % des femmes enceintes fument du tabac, 89 % consomment de l'alcool en quantité variable (seulement 44 % des femmes interrogées savaient que consommer de l'alcool durant la grossesse comportait des risques) .

- dans l'étude de cohorte prospective, menée à Pittsburgh, 1360 femmes ont été interrogées entre le quatrième et le septième mois de grossesse puis après l'accouchement sur leur consommation de tabac, d'alcool, de cannabis et d'autres substances. Il n'y a pas eu de dosages biologiques de substances: 54,3 % des femmes ont consommé du tabac durant le premier trimestre de la grossesse et 52,3 % au dernier. Cinquante et un pour cent fumaient du cannabis avant la grossesse dont 21 % plus d'un joint/jour, même si celles-ci disent avoir diminué leur consommation, 19 % ont poursuivi leur consommation de cannabis durant la grossesse et 5 % consommaient encore plus d'un joint/jour.

- une étude épidémiologique anglaise, portant sur 400 enfants, a montré la présence dans le

méconium de métabolites du cannabis chez 13,2 % d'entre eux, de cocaïne dans 2,7 % des cas et d'amphétamine dans 1,7 % des cas mais cette étude ne se révèle pas exhaustive.

- Mitsuhiro et al ont estimé la prévalence de la consommation de cannabis et de cocaïne durant le dernier trimestre de la grossesse à São Paulo, en dosant ces toxiques dans les cheveux de 1000 femmes qui ont accouché dans une grande maternité. Cette étude s'est déroulée de juillet 2001 à novembre 2002. Ils ont trouvé que 6 % des femmes consommaient l'un ou l'autre de ces toxiques : 4 % du cannabis et 1,7 % de la cocaïne et 0,3 % les deux.

- Pichini et al. ont prélevé le méconium de 1151 nouveaux-nés entre octobre 2002 et février 2004 dans une maternité de Barcelone. 79 % des femmes ont accepté de participer à l'étude. 6,3 % des méconiums étaient positifs aux opiacés, 3,1 % à la cocaïne et 1,4 % aux deux substances. La consommation de ces substances était fréquemment associée à celle de tabac et de cannabis.

- dans une étude réalisée dans le Nord des États-Unis, on note que selon le niveau socioéconomique de la mère, entre 3 et 41 % des nouveaux nés sont exposés in utero au cannabis.

Les substances psychoactives les plus consommées lors de la grossesse sont le tabac, l'alcool, les prévalences des consommations de cannabis et de la cocaïne demeurent mal connues. La polyconsommation est fréquente chez la femme enceinte.¹⁷

Référence	Pays	Tabac	Alcool	Cannabis	Cocaïne/ crack	Héroïne/ Opiacés
<i>S.Lamy et al 2013 [87]</i>	France	21%	15%	1%	-	-
<i>a/C.Chassevent-Pajot et 2011</i>	France	22%	20%	3%	-	-
<i>A.Dumas et al 2008 [2]</i>	France	10.2%	25.3%	2.4%	-	-
<i>NSDUH 2010 [89]</i>	USA	16.3%	10.8%	4.6%	-	-
<i>B.I.Crome et al 2007</i>	USA	21.5%	11.6%	2.9%	1.1%	-
<i>ASPC 2009 [91]</i>	Canada	10.5%	10.5%	1 %		
<i>A.Ordean et al 2011 [92]</i>	Canada	13%	11%	5 %		
<i>A.Gob et al 2008 [94]</i>	Suisse	10.9%	13.2%	1.7%	2.1%	-

Tableau 1 : Prévalence de l'addiction maternelle aux drogues par substances consommées.

Référence	Age moyens des mères (ans)
<i>S.Lamy et al</i>	30
<i>A.Chassevent-pajot et al [88]</i>	29.6
<i>A.Dumas et al</i>	30
<i>M.De koninck et al [95]</i>	26
<i>N.April et al</i>	27.5
<i>L.Simmat-Durand et al [97]</i>	31.5
<i>F.Facy et al</i>	27
<i>C.Lejeune et al [6]</i>	28.7
<i>G.A.Richardson et al [104]</i>	23
<i>H.el Marroun et al [105]</i>	26.8
<i>Y.L.Hurd et al</i>	22.4
<i>K.A.Gray et al</i>	23
<i>C.A.Chiriboga et al [108]</i>	23.1

Tableau 2 : Age moyen des mères addictes.

Le système de récompense :

Toutes les substances addictives ont en commun d'agir sur une partie spécifique du système limbique, le système de récompense. En particulier, elles activent une région appelée "aire tegmentale ventrale", située en plein centre du cerveau. Cette structure reçoit de l'information de plusieurs autres régions du système limbique qui l'informent du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux (respiration, alimentation, élimination, maintien de la température, repos et sommeil, activité musculaire et neurologique, intégrité corporelle, contact social, sexualité) et la transmet ensuite à une autre structure cérébrale située plus en avant du cerveau, le noyau accumbens. Grâce à ce circuit, les actions intéressantes pour l'individu sont repérées et renforcées dans le but de les voir, à l'avenir, reproduites dans le même contexte. Le neurotransmetteur utilisé par ces neurones est la dopamine.

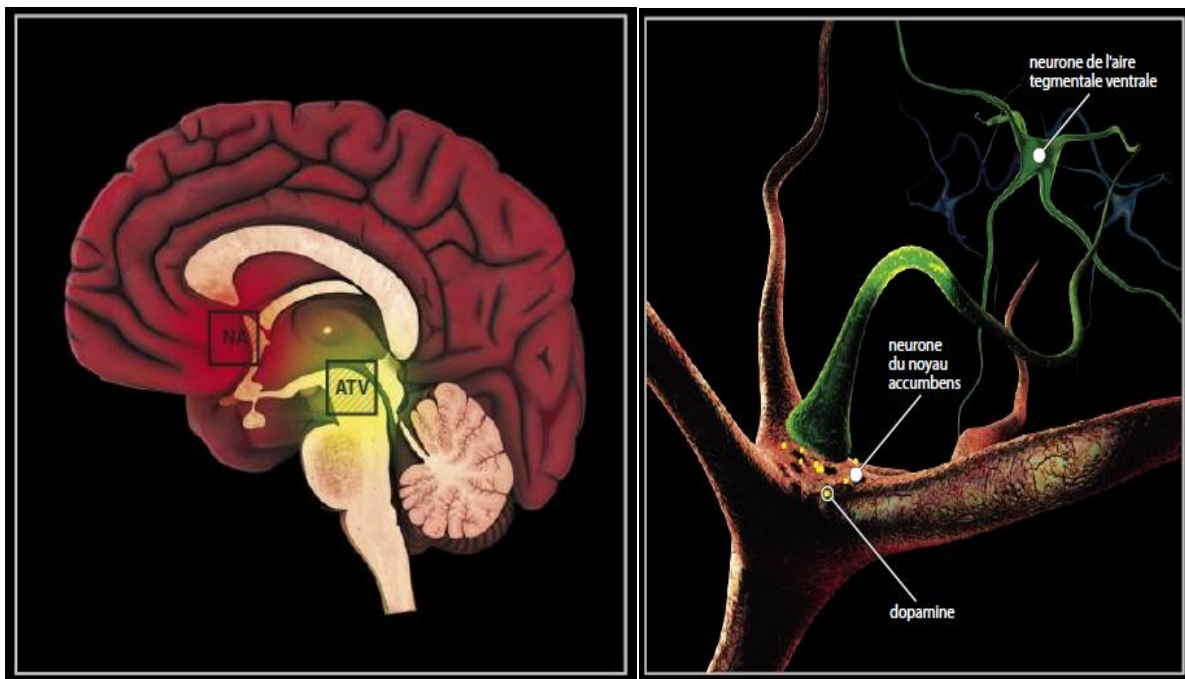


Figure 2 : schéma du système de récompense.

Le circuit de la récompense est composé de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et du noyau accumbens (NA).

Le système de récompense repère la conséquence inattendue et positive d'un comportement dans un contexte et génère un signal d'apprentissage pour inciter l'individu à répéter à l'avenir ce comportement.

Par exemple : un homme va manger dans un nouveau restaurant. Etant particulièrement séduit par la nourriture, par l'ambiance, ou encore par les charmes de la serveuse, son système de récompense est stimulé et va émettre un signal d'apprentissage lui permettant d'inscrire en mémoire que la conséquence du comportement est très positive, ce qui l'incitera à revenir dans un bref délai.

La dopamine libérée par le cerveau lorsqu'un comportement particulier aboutit à une conséquence positive et inattendue dans un contexte précis correspond à un véritable signal d'apprentissage. De cette manière, le cerveau fait en sorte que la probabilité de voir se renouveler ce comportement soit augmentée.

Les substances psychoactives perturbent le fonctionnement normal des circuits neuronaux, tel que le système de récompense, mais également de nombreux autres circuits cérébraux. Des expositions répétées conduiraient alors à la mise en place de compensations durables s'opposant aux perturbations qu'elles causent. Il s'agirait d'une sorte de "garde-fou" servant à conserver une certaine intégrité du fonctionnement du cerveau. Cette recherche dynamique d'un nouvel équilibre, couplée avec les consommations suivantes, diminuerait progressivement le métabolisme dopaminergique. Chaque nouvelle consommation destinée à retrouver le niveau de base entraînerait alors, au contraire, la poursuite de la diminution. Cette dynamique pourrait inciter le consommateur à répéter les expériences de consommation et à augmenter les doses.

L'effet addictif repose sur le fait que, non seulement l'intensité de l'augmentation du taux de dopamine est beaucoup plus élevée, mais qu'à la différence des récompenses naturelles, les substances addictives ont pour effet d'augmenter infailliblement, à chaque exposition, le taux de dopamine libérée générant à chaque fois un signal puissant d'apprentissages. La valeur de la consommation de substance addictive est ainsi surévaluée par rapport à une récompense naturelle, ce qui influence la balance décisionnelle de l'individu en faveur de la consommation de substance et le pousse à effectuer des choix biaisés.¹⁸

III. LES PRINCIPAUX DROGUES CONSOMMÉS PAR LA FEMME ENCEINTE ADDICT ET LEUR CONSÉQUENCES SUR LA GROSSESSE :

La grossesse chez la femme qui consomme des substances toxiques telles que l'alcool, la cocaïne, les opiacés, l'héroïne et le cannabis, est considérée comme une grossesse à risque.

Les métabolites de ces substances traversent la barrière placentaire et entrent dans la circulation sanguine du fœtus, et donc elles peuvent provoquer des conséquences délétères, pour la mère et pour le fœtus.

Ainsi que plusieurs facteurs influencent les conséquences de l'abus de substance : le type de substance, la dose, la fréquence, le stade de développement du fœtus, l'alimentation.

Le présent chapitre résume les résultats médicaux et obstétricaux associés à la consommation de différents types de drogues.

1. Tabac :

a) Un peu d'histoire :

En 1492, la découverte de l'Amérique par C. Colomb a entraîné celle du « pétun », un cigare rudimentaire constitué de feuilles séchées.

Le « pétun » est composé d'une plante issue de l'île de Tobago, c'est pourquoi elle aurait été appelée « tabac ».

Le tabac a été introduit, petit à petit, dans le monde occidental. Il est arrivé en France en 1560 par l'intermédiaire de Jean Nicot (ambassadeur de France au Portugal) afin de soigner les migraines du fils de Catherine de Médicis. Il avait donc, à l'époque, des vertus médicinales.

Par la suite, la consommation de tabac s'est répandue en Europe centrale puis dans le monde entier par l'intermédiaire des navigateurs.

Au fur et à mesure du temps, le tabac est consommé par plaisir: c'est la « Passion des honnêtes gens ».

En 1809, la toxicité du tabac fut découverte par Vauquelin lors de l'isolement d'une molécule qu'il nommera « nicotine » en hommage à J. Nicot. Petit à petit, le

tabac devient alors un fléau social. En 1843, avec la révolution industrielle, une forme commerciale du tabac vit le jour : c'est la cigarette. Sa production en quantité importante et son faible prix a contribué à son expansion mondiale.

Après la seconde guerre mondiale, le développement de plusieurs compagnies de tabac a entraîné l'explosion de sa consommation en France. La cigarette s'est alors imposée comme un nouveau standard chez les hommes. Elle le deviendra petit à petit chez les femmes dans un souci d'émancipation et d'égalité avec la gente masculine : ainsi naît le tabagisme féminin.¹⁹

b) Action pharmacologique :

Le tabac peut être fumé, chiqué (mâché) ou prisé (renilé). Environ 90 % de la nicotine inhalée est absorbée très rapidement par la circulation pulmonaire. La nicotine est également bien absorbée par les muqueuses buccales et nasales, l'intestin et la peau. Par contre, son absorption par l'estomac est très faible du fait de l'acidité importante du milieu.

La quantité de nicotine absorbée dépend de divers facteurs. Le volume et la technique d'inhalation, la variété de tabac, la densité de l'emballage, la longueur de la colonne de fumée, les caractéristiques du filtre et du papier de la cigarette et la température de combustion sont autant de variables pouvant influencer sur la dose de nicotine ingérée par un fumeur. Comme une grande partie de la nicotine contenue dans une cigarette est détruite par la chaleur, on estime qu'environ seulement 15 à 35% de celle-ci est absorbée par les poumons. La fumée d'une cigarette contient environ 8 à 10 mg de nicotine et le fumeur absorbe approximativement 1 à 2 mg de nicotine. Le fumeur absorbe aussi 10 à 15 mg de monoxyde de carbone de chaque cigarette.

La nicotine se distribue rapidement dans l'organisme. Elle possède une grande affinité pour les poumons, le cœur, le cerveau et le foie. Après l'inhalation d'une bouffée de cigarette, la nicotine pénètre aisément et immédiatement dans le SNC. La nicotine et les autres produits contenus dans la fumée de tabac traversent également les autres barrières, y compris le placenta.

La nicotine est métabolisée par le foie, le poumon et le rein. Deux principaux métabolites inactifs sont obtenus: la cotinine (90 %) et la nicotine-1-N-oxyde. La demi-vie de la nicotine

varie de 30 à 180 minutes. Une partie importante de la nicotine administrée oralement subit un métabolisme de premier passage avant d'atteindre la circulation générale. Environ 10 à 20% de la nicotine absorbée est excrétée sous forme inchangée par les reins. Le reste est éliminé sous forme de métabolites.

La vitesse d'élimination de la nicotine explique l'absence d'accumulation dans l'organisme au fil des jours. L'excrétion rénale de nicotine peut être augmentée par l'acidification de l'urine. La nicotine est également excrétée dans la sueur, la salive et le lait maternel.²⁰

c) Conséquences cliniques de la consommation de tabac :

La fumée du tabac a une action directe ou indirecte sur une majorité des organes du corps humain. Les conséquences du tabagisme sur la santé sont donc diverses et variées et peuvent entraîner le décès.

Les estimations de l'OMS, 6 millions d'individus meurent chaque année dans le monde à cause du tabagisme.

- **Effets sur les poumons :**

Le tabagisme est une cause de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et d'autres affections respiratoires.

Il est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires thrombosantes (insuffisance coronarienne et infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artérite des membres inférieurs).²¹

- **Effets sur le système cardiovasculaire:**

Le tabagisme est une cause importante de maladies coronariennes et il est responsable de 20% des décès par maladies coronariennes.

- **effets cancérigènes :**

Les produits chimiques présents dans la fumée de cigarette qui sont cancérigènes sont le goudron, les hydrocarbures polyaromatiques, le benzopyrène et les nitrosamines. La cigarette augmente aussi substantiellement le risque de développer d'autres types de cancers, tels le

cancer de la bouche, du pharynx, du larynx, de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas, du rein, de l'uretère et de la vessie.

En outre, le tabac jouerait un rôle dans le développement de certaines formes de leucémies et des cancers de la peau, du foie, de l'anus et de la vulve.

- **Effets sur le système gastro-intestinal:**

Les ulcères gastriques et duodénaux sont plus fréquents et plus difficiles à traiter chez les fumeurs. Le tabagisme fait obstacle à la guérison de l'ulcère et diminue l'efficacité de certains traitements antiulcéreux. Il provoque également le reflux gastro-oesophagien en diminuant le tonus des sphincters œsophagien et pylorique.

- **Effets généraux:**

Le tabagisme augmente significativement le risque de mort prématurée. Un fumeur vit 5 à 10 ans de moins qu'un non fumeur. Le tabagisme réduit non seulement l'espérance de vie des fumeurs, mais également leur qualité de vie.

D'autre part, il est maintenant reconnu que l'exposition à la fumée secondaire (inhalation passive) entraîne également des problèmes de santé chez les non-fumeurs.

L'inhalation passive de fumée est une cause de cancer du poumon et de maladies coronariennes chez les non-fumeurs. En outre, les enfants de parents fumeurs sont plus susceptibles de développer des otites, ainsi que des infections et des maladies des voies respiratoires supérieures.²²

- **Tabac et fertilité :**

L'exposition au tabac entraîne des troubles de fertilité pour les deux sexes :

- Chez la femme, Le tabagisme serait responsable d'une baisse de la fertilité féminine de l'ordre de 10 à 40% en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour. Il allonge également le délai de conception de 4 à 6 mois, sachant que plus le nombre de cigarettes fumées est élevé, plus ce délai s'accroît.
- Chez l'homme, de récentes études ont montré que certaines substances de la fumée de cigarette entraînaient une altération des paramètres spermiologiques et de la qualité des spermatozoïdes, compromettant de ce fait les chances de grossesse.(23)

La nicotine est un agoniste cholinergique. Elle mime l'action de l'acétylcholine sur un sous-type de récepteurs cholinergiques, les récepteurs nicotiques.

Les récepteurs cholinergiques nicotiques sont largement distribués dans le système nerveux de l'organisme : système nerveux central (SNC), système nerveux autonome (particulièrement le système parasympathique) et jonctions neuromusculaires. La présence de récepteurs nicotiques dans ces diverses régions explique la multiplicité des effets de la nicotine.

La nicotine stimule dans un premier temps la libération d'adrénaline par les glandes surrénales, ce qui entraîne une poussée d'énergie. Par la suite, l'activation des récepteurs nicotiques dans le SNC stimule la libération de dopamine dans les circuits neuronaux du système limbique, région du cerveau liée aux sensations de plaisir et au développement de la dépendance.

La stimulation des récepteurs nicotiques situés aux jonctions neuromusculaires produit une relaxation des muscles squelettiques.

Les récepteurs nicotiques du SNC sont principalement situés dans le cortex cérébral, le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et les ganglions basaux. Leur stimulation est associée à une augmentation de la vigilance, de la mémoire, de l'humeur et à une amélioration globale des fonctions cognitives.

L'activation des récepteurs nicotiques entraîne également la libération d'autres neurotransmetteurs, tels que les catécholamines, l'acétylcholine, le GABA et le glutamate. Une morphine endogène, la bêta-endorphine et certaines hormones, telles la prolactine, la vasopressine, l'ACTH et l'hormone de croissance sont sécrétées à la suite de l'activation des récepteurs nicotiques. On note également une augmentation de la glycémie, de la fréquence cardiaque, du rythme respiratoire et des fonctions gastro-intestinales.

Une ou plusieurs composantes de la fumée du tabac contribueraient à la dépendance à l'égard du tabac. Certaines études révèlent qu'il y a une diminution significative de la quantité d'une enzyme, la monoamine oxydase de type B, dans le cerveau des fumeurs. Cette enzyme est normalement responsable de la dégradation de la dopamine. Son absence relative dans le cerveau des fumeurs pourrait contribuer à l'augmentation des taux de dopamine dans le SNC et favoriser ainsi la dépendance à la nicotine.²⁴

d) Conséquences de la consommation de tabac sur :

- **La mère :**

Grossesses extra-utérines (GEU) : Le tabagisme entraîne un dysfonctionnement des cils tubaires, une diminution de la contractilité des trompes de Fallope, et une altération de la captation de l'ovocyte .

Fausses couches spontanées (FCS) : L'exposition à la fumée de tabac entraîne une diminution de la sécrétion de progestérone qui peut entraîner des FCS.

Placenta bas inséré (PBI) : Le tabagisme induit une hypoxie tissulaire. Pour pallier à celle-ci et apporter l'oxygène nécessaire au fœtus, le placenta s'étend sur une surface plus importante.

Hématome rétro-placentaire (HRP) : Le sang d'une femme qui fume est plus visqueux que celui d'une femme qui ne fume pas. Au niveau placentaire, ceci peut entraîner la nécrose de certains vaisseaux et créer ainsi un HRP.²⁵

Rupture prématurée des membranes (RPM) : Le tabac stimule la production de prostaglandines responsables de l'initiation de contractions utérines et entraîne une hypoxie membranaire. Ces phénomènes peuvent entraîner une RPM.²⁶

- **Le fœtus :**

Hypotrophie fœtale ou bébé de plus petit poids :

L'exposition maternelle au tabac est associée à une diminution du poids de naissance de l'enfant. Celui-ci serait diminué de 150 à 200g chez un nouveau-né dont la mère était fumeuse tout au long de sa grossesse par rapport à un nouveau-né dont la mère ne fumait pas. L'hypotrophie étant définie comme un nouveau-né dont le poids de naissance est inférieur à 2500g.

Mort fœtale in utéro (MFIU) : Le tabagisme maternel peut parfois entraîner une MFIU. En effet, une patiente qui fume pendant sa grossesse a un risque 2 fois plus important de présenter une MFIU qu'une femme qui n'a pas fumé pendant cette période ou qui a arrêté de fumer lors du premier trimestre.

Embryopathies :

La malformation fœtale la plus rencontrée en cas de tabagisme gravidique reste la fente faciale. Le tabagisme maternel pendant la grossesse peut aussi entraîner d'autres malformations telles que des craniosténoses, des réductions de membres, des gastroschisis.

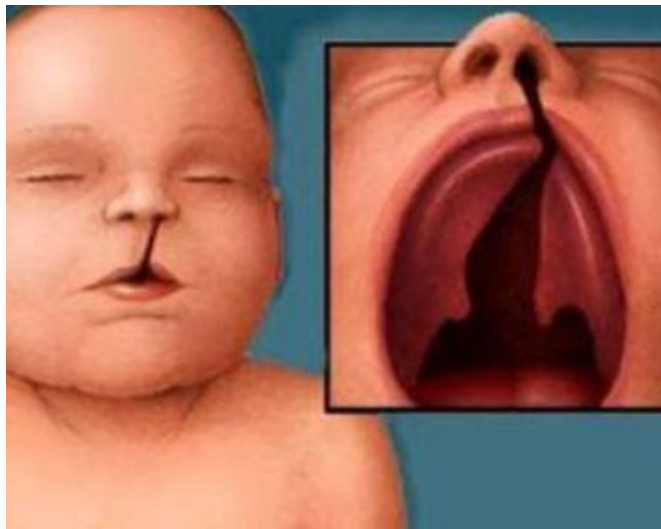


Figure 3 : fente faciale chez un nouveau né d'une femme consommatrice du tabac.

Prématurité et ses complications : Le tabagisme maternel pendant la grossesse est associé à un risque de naissance prématurée. La prématurité est souvent la conséquence d'une complication gravidique. Il existe une relation dose-effet entre importance du tabagisme et risque de prématurité.²⁷

- **Le nouveau né :**

Mort subite du nourrisson (MSN) : La mort subite du nourrisson (MSN) est définie comme le décès subit et inattendu d'un enfant de moins d'un an qui semblait en parfaite santé et dont les expertises et l'autopsie n'ont pas révélées de causes exactes.

Infections :

Quand l'enfant est exposé au tabagisme in utero, il a d'autant plus de risque de développer des infections surtout au niveau des voies aériennes inférieures (bronchite,

bronchiolite). Les infections peuvent aussi atteindre la sphère ORL : les otites moyennes aiguës sont plus fréquentes et ont une durée plus importante en cas d'exposition au tabagisme passif de l'enfant.²⁸

2. Les benzodiazépines :

a) Un peu d'histoire

L'histoire commence en 1954, quand un chimiste juif polonais, Leo Sternbach (1908-2005), travaillant pour la société pharmaceutique Hoffmann-La Roche, synthétise une nouvelle structure moléculaire, correspondant au groupe de substances que l'on va appeler les benzodiazépines. Sternbach avait fui l'Europe en 1941, et s'était installé aux Etats-Unis, où il trouve un emploi au service du groupe multinational pharmaceutique d'origine suisse.

En 1956, Sternbach a poursuivi ses travaux, et il a synthétisé une nouvelle benzodiazépine, le chlordiazépoxyde. Et, en avril 1957, Lowell Randall (1910) teste ce chlordiazépoxyde sur des souris et des chats. Le produit n'est pas toxique. Il provoque de la sédation, une certaine relaxation musculaire, mais surtout, ce qui est le plus remarquable, il produit une action tranquillisante très nette. Les essais vont se poursuivre jusqu'en mars 1960, quand la société Hoffmann-La Roche procède au lancement commercial d'un nouveau tranquillisant, le Librium, qui est en fait du chlordiazépoxyde. Le succès est inouï.

Sternbach se rend compte qu'il a mis le doigt sur un groupe moléculaire prometteur, et il poursuit ses travaux. Il synthétise une nouvelle benzodiazépine, le diazépam, qui se révèle encore plus intéressant comme calmant. Il est lancé sur le marché en 1963, sous le nom de Valium.

Le chimiste d'origine polonaise (il a obtenu la nationalité américaine) synthétise encore, dans le même groupe moléculaire, l'oxazépam, qui sera commercialisé en juin 1965 sous le nom de Serax. Un tranquillisant, calmant ou anxiolytique.²⁹

b) Action pharmacologique :

Quand elles sont utilisées comme anxiolytiques, sédatifs ou hypnotiques, les benzodiazépines sont généralement administrées par voie orale. Leur absorption orale et leur disponibilité sont variables et dépendent d'un certain nombre de facteurs dont la lipophilie. Leur vitesse d'absorption orale et leur début d'action sont liés à leur liposolubilité. Ainsi, le délai d'action par voie buccale permet de distinguer les benzodiazépines à action rapide (moins de 30 minutes), intermédiaire (entre 30 et 120 minutes) ou lente (plus de 120 minutes). Quant à leur durée d'action, elle est fonction de la demi-vie d'élimination, celle-ci permettant de diviser les benzodiazépines en trois grandes catégories:

- les benzodiazépines à courte durée d'action: elles ont une demi-vie de moins de 6 heures;
- les benzodiazépines à durée d'action intermédiaire: elles ont une demi-vie allant de 6 à 24 heures;
- les benzodiazépines à longue durée d'action: elles ont une demi-vie de plus de 24 heures.

Les benzodiazépines et leurs métabolites actifs se lient fortement aux protéines plasmatiques. La fraction liée dépend de leur liposolubilité et varie de 70% pour l'alprazolam à 99 % pour le diazépam.

La diffusion cérébrale des benzodiazépines est aussi fonction de leur liposolubilité. Seule la forme libre (non ionisée) traverse la barrière hémato-encéphalique. Leur concentration dans le liquide cébrospinal est approximativement égale à la concentration de la forme libre du médicament dans le plasma.

Les benzodiazépines traversent la barrière placentaire et sont donc Capables d'atteindre le fœtus. Elles sont sécrétées dans le lait maternel.

Les benzodiazépines sont métabolisées par le foie, et les biotransformations peuvent donner des métabolites actifs. Un composé clé dans les voies métaboliques des benzodiazépines est le nordiazépam ou desméthyl-diazépame il a une demi-vie de 40 à 140 heures. L'élimination des benzodiazépines se fait essentiellement par les reins.³⁰

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central qui se fixe sur des récepteurs appelés récepteurs GABA. Ces derniers

sont de trois types: les récepteurs GABA_A, GABA_B et GABA_C . Dans le cerveau, le principal type de récepteur GABA est le récepteur GABA_A.

Les benzodiazépines facilitent la transmission synaptique dans les synapses GABA-ergiques et renforcent ainsi l'action inhibitrice de GABA sur les récepteurs GABA_A, des cellules cibles. Elles augmentent l'entrée des ions chlorure dans la cellule, normalement causée par le GABA. Elles potentialisent ainsi l'effet inhibiteur du GABA sur certains neurones cibles situés dans le cerveau.

D'autre part, à des concentrations plus élevées qui permettent l'induction du sommeil, l'amnésie durant la préanesthésie et les effets anticonvulsivants, les benzodiazépines agissent de la même manière, mais elles pourraient aussi faire intervenir d'autres mécanismes d'action.³¹

c) Conséquences cliniques de la consommation des benzodiazépines :

•Effets sur le système nerveux central :

Ils sont proportionnels au degré d'occupation des récepteurs, l'anxiolyse précédant la sédation, elle-même suivie de l'hypnose.

Les différentes propriétés peuvent être présentes à des degrés divers selon les molécules.

✓ Anxiolyse :

Les benzodiazépines sont anxiolytiques. Cette propriété majeure explique leur intérêt non seulement dans le traitement au long cours des états anxieux , mais aussi pour la prémédication anesthésique et la sédation en réanimation.

✓ hypnose :

A forte dose, les benzodiazépines induisent un effet narcohypnotique, ce qui a permis de les proposer comme agents de l'anesthésie générale ou comme inducteurs du sommeil.

✓ Amnésie:

Les benzodiazépines sont amnésiantes.

L'amnésie induite porte surtout sur l'acquisition des faits récents (amnésie antérograde) Elle persiste après que l'hypnose et la sédation aient disparu. L'impression de récupération totale est donc trompeuse.

Cet effet amnésiant apparaît même pour de faibles doses, et peut avoir son utilité chez les patients soumis à des actes désagréables appelés à se répéter.

✓ **Stabilisation des membres :**

Les benzodiazépines sont anticonvulsivantes.

Elles permettent de contrôler plus de 90 % des convulsions généralisées. Cette propriété est mise à profit en thérapeutique humaine, en particulier avec le clonazépam (Rivotril®).

✓ **Métabolisme cérébrale :**

Les benzodiazépines exercent un effet protecteur en cas d'ischémie cérébrale en diminuant la consommation d'oxygène du cerveau.

Les benzodiazépines peuvent être utilisées chez les patients atteints d'hypertension intracrânienne dès lors que la ventilation est contrôlée et l'hypercapnie prévenue.

•**Effets sur la fonction cardiovasculaire :**

Aux doses allant jusqu'à provoquer l'hypnose, les benzodiazépines n'exercent pas d'action significative sur le système cardiovasculaire chez les sujets sains. Aux doses préanesthésiques, toutes les benzodiazépines provoquent une tachycardie et une hypotension. Aux doses toxiques, elles peuvent causer une dépression de la contractilité cardiaque et du tonus vasculaire, qui aboutit ultimement à un collapsus circulatoire.

En présence d'insuffisance cardiaque congestive, d'états hypovolémiques ou d'autres maladies affectant la fonction cardiovasculaire, même des doses thérapeutiques de benzodiazépines peuvent induire une dépression cardiovasculaire.

•**Effets respiratoires:**

Les effets respiratoires des benzodiazépines sont moins marqués que ceux d'autres agents anesthésiques ou des analgésiques centraux.

Ils ne sont néanmoins pas négligeables : apnées centrales et obstructives lors de l'administration en injection intraveineuse rapide, hypoventilation alvéolaire, dépression de la réponse ventilatoire au CO₂ et à l'hypoxie.

•Effets neuromusculaires:

Les benzodiazépines ont un effet myorelaxant certain, mis à profit depuis longtemps par exemple dans le traitement du tétanos, et qui peut contribuer à faciliter l'adaptation des patients de réanimation au respirateur, mais aussi à potentialiser l'action des curares en anesthésie.

Cette action myorelaxante des benzodiazépines est une action centrale (inhibition des réflexes polysynaptiques à un niveau supraspinal et inhibition médullaire), observée avec d'autres agents anesthésiques. Il n'y a pas d'effet direct sur la plaque motrice.³²

d) Conséquences de la consommation des benzodiazépines sur :

- **La mère :**

En dehors des effets habituels des benzodiazépines sur le comportement de la mère (sédation, troubles de la mémoire...), il ne semble pas que la consommation importante de ces produits pendant la grossesse ait un quelconque effet du point de vue obstétrical. Sauf bien entendu, si la mère est dans un état psychologique tel que la grossesse est mal suivie, les risques étant alors les mêmes que pour n'importe quelle autre grossesse non suivie. Cependant, chez les toxicomanes, les benzodiazépines sont rarement consommées seules, mais plutôt en association avec d'autres drogues (héroïne, cocaïne,...).

- **Le fœtus :**

Les benzodiazépines traversent le placenta et stockent dans le foie. La concentration chez le fœtus est parfois supérieure à celle de la mère.

La tératogénicité des benzodiazépines est controversée. La consommation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse a été associée à une légère augmentation des risques de becs-de-lièvre et de fissures palatines.

- **Le nouveau né :**

Les conséquences d'une imprégnation chez le nouveau-né sont une dépression respiratoire, apnée, hypotonie, troubles de la déglutition, hypothermie. Une surveillance cardiaque et respiratoire est obligatoire pendant quelques jours. La fréquence des convulsions néonatales est importante surtout en cas d'association avec les opiacés. Il faut déconseiller l'allaitement en cas de consommation de benzodiazépine par la mère.³³

On a retrouvé une benzodiazépine dans le sang d'un nouveau-né dont la mère en avait reçu une dose pendant le travail jusqu'à deux semaines avant. Donner à ce moment une benzodiazépine fait courir le risque d'observer ce que l'on a appelé un « enfant flottant », ayant des difficultés respiratoires, hypotonique et difficile à allaiter. Administrée pendant la grossesse, elle ne semble pas avoir d'effet tératogène.

Enfin, de rares publications signalent des difficultés à long terme telles que des troubles de l'attention, des difficultés d'apprentissage et tout un spectre de comportements autistiques. Il reste qu'il est difficile d'établir un lien de cause à effet entre ces symptômes et un éventuel traitement maternel. Si donc on était amené à prescrire un sédatif à une femme enceinte, on éviterait en tout cas de le faire au cours des dernières semaines de la grossesse et on choisirait un produit à très courte durée d'action et pendant une période la plus brève possible.³⁴

3. Alcool :

a) Un peu d'histoire :

Au cours de sa longue histoire, c'est surtout comme analgésique et anesthésiant chirurgical que l'alcool a été utilisé à des fins thérapeutiques. Mais son utilisation a pris un tournant décisif avec la découverte du processus de distillation par Rhazes, médecin perse du X^e siècle avant J-C, puisque c'est à partir de ce moment qu'on a pu obtenir des boissons beaucoup plus fortes. A l'origine, ces alcools distillés étaient plutôt réservés à la médecine qu'aux loisirs et on croyait que l'alcool était un "élixir de vie" aux extraordinaires pouvoirs de panacée.

Par ailleurs, l'alcool est la drogue la plus ancienne ; les premiers documents qui en décrivent les effets incapacitants remontent aux civilisations de l'ancienne Egypte et de la Mésopotamie et on mentionne l'alcoolisme à Rome dès le I^{er} siècle avant J-C.³⁵

On utilise le mot «alcool» pour désigner l'alcool éthylique, qui est l'élément intoxicant des boissons alcoolisées. Il appartient à un groupe d'éléments chimiquement proches, dont

certain, comme l'alcool méthylique, sont extrêmement toxiques. L'alcool éthylique est un liquide clair, incolore, presque inodore, au goût brulant. Il est produit par fermentation de plusieurs sucres de levures. Dans un deuxième stade, on utilise des procédés de distillation pour augmenter la concentration alcoolique du brassage fermentée.³⁶

b) Action pharmacologique :

Par voie orale, l'alcool est rapidement résorbé par la circulation sanguine du petit intestin. L'absorption peut être retardée par d'autres facteurs tels que l'ingestion de nourriture. L'alcoolémie maximale est atteinte après une heure ; la personne ressentira alors les effets de l'intoxication. L'alcoolémie est facilement mesurable et représente généralement une bonne estimation de la concentration alcoolique dans l'eau du corps.

Par la circulation sanguine, l'alcool diffuse rapidement et uniformément dans toute l'eau du corps ; il semble qu'il ne se concentre pas dans une zone spécifique. L'alcool traverse aisément le placenta jusqu'à la circulation fœtale et passe aussi dans le lait maternel.

La plupart de l'alcool consommé est éliminé du corps par le foie. Les enzymes le convertissent immédiatement en métabolites intermédiaires et finalement, en ses simples composantes chimiques, le dioxyde de carbone et l'eau.

Seule une faible proportion (de 2 à 10%) de la dose d'alcool est éliminée sous forme inchangée par les poumons, le foie et la peau.

Des études récentes ont indiqué des différences sensibles dans les réactions à l'alcool selon le sexe ; cette découverte est probablement liée au fait que chez les femmes jeunes, la proportion liquide du poids corporel est inférieure (50%) à celle des hommes jeunes (60%).

L'alcool a des effets directs sur la "fluidité" de la membrane neuronale : en cas de prise aiguë, la membrane devient "hyper fluide", en cas de prise chronique, la membrane devient "hyper rigide" (rôle du cholestérol). L'alcool se lie à de nombreux récepteurs du système nerveux central comme les récepteurs glutamatergiques NMDA, les récepteurs GABA_A, les récepteurs sérotoninergiques et nicotiniques. Il joue un rôle dans l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système méso-cortico-limbique.

- La prise aiguë d'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique (récepteurs NMDA au glutamate - acide aminé exciteur) et une potentialisation de la réponse GABAergique (récepteurs GABA_A). Les effets sont dépressifs du système nerveux central - ce qui explique les pertes d'équilibre (par effets de l'alcool sur les neurones du cervelet) et la survenue d'un possible "coma" éthylique. La prise aiguë

d'alcool facilite l'endormissement et augmente la quantité de sommeil lent profond mais retarde l'apparition du sommeil paradoxal, qui est alors très fragmenté par les éveils ou le stade 1 de sommeil lent léger, la fragmentation étant très importante en fin de nuit. La consommation d'alcool favorise, entre autres, la survenue de ronflements et d'apnées dans le sommeil.

- La prise chronique d'alcool entraîne une "hypersensibilité" des récepteurs glutamatergiques (récepteurs NMDA au glutamate, acide aminé excitateur - effet neurotoxique) et une "désensibilisation" des récepteurs GABAergiques (récepteurs GABA_A). Les effets sont alors préférentiellement excitateurs et neurotoxiques - ce qui explique les effets délétères sur le comportement (tremblements, crises d'épilepsie, délirium tremens) qui peuvent être observés lors d'un sevrage brutal. Dans l'alcoolisme chronique, le sommeil est profondément désorganisé; il est fragmenté par de nombreux éveils et ne contient plus de stade 4 de sommeil lent profond; le sommeil paradoxal reste très instable.

Ainsi, par effet sur les récepteurs GABA_A, l'alcool peut amplifier (intoxication aiguë) ou diminuer (intoxication chronique - "désensibilisation" des récepteurs GABA_A) les effets inhibiteurs des produits sédatifs et hypnotiques au niveau de leurs sites d'action dans le cerveau. De ce fait, la consommation de BZD avec de l'alcool peut être très préjudiciable.

c) Conséquences cliniques de la consommation de l'alcool

- **Impact psychologique de l'alcoolisme :**

L'alcool a un effet psychotrope modifiant la perception de la réalité. Il a une action euphorisante et anxiolytique. Cela explique la dépendance qu'il génère, et les troubles du comportement qui l'accompagnent.

- ✓ Irritation et sautes d'humeur se mettent progressivement à émailler la vie de l'alcoolique ; ses proches le trouvent changé. Il est de plus en plus souvent esseulé car il choque ou indispose son entourage.
- ✓ Les performances intellectuelles diminuent, la mémoire devient défaillante.
- ✓ Il nie souvent sa maladie, et n'en a parfois pas conscience. L'alcoolique est convaincu de pouvoir s'arrêter de boire du jour au lendemain s'il le désire, ce qui est souvent illusoire.

- ✓ Il est de plus en plus distant et démotivé vis-à-vis des événements de sa vie privée et professionnelle.
- ✓ Parfois, l'alcoolique est victime de troubles graves ; délire, hallucination, coma... etc.

- **impact de l'alcoolisme sur le corps :**

Foie :

L'élimination de l'alcool est assurée avant tout par le foie. Il n'est donc pas étonnant que ce soit l'organe le plus gravement lésé en cas de consommation excessive d'alcool (par exemple : stéatose, fibrose, cirrhose).

Pancréas :

Le pancréas produit l'insuline nécessaire pour contrôler le niveau de glucose dans le sang. La consommation d'alcool cause une augmentation subite du taux de glucose dans le sang, et le pancréas répond à cette hausse en augmentant sa production d'insuline. Il en résulte une chute rapide du taux de glucose et, dès lors, apparaissent des symptômes d'hypoglycémie : étourdissements, maux de tête, troubles de concentration, dépression, anxiété, tremblements, sueurs froides, palpitations cardiaques, manque de coordination et maux de ventre.³⁷

Estomac et intestins :

La consommation excessive d'alcool peut causer des ulcères, des saignements de l'estomac et de l'intestin grêle, augmentant ainsi la vulnérabilité aux bactéries. C'est à cause de cela que les patient-e-s présentant un abus chronique d'alcool ont souvent des infections bactériennes qui jouent un rôle important dans l'apparition d'atteintes organiques liées à l'alcool.

Cerveau :

L'alcool agit en particulier sur le cerveau. Les effets varient notablement en fonction de la dose. Les différences individuelles de l'action de l'alcool sur le cerveau sont énormes. Notre cerveau, et plus particulièrement notre système de récompense, peut s'adapter à une consommation chronique d'alcool. Cet ajustement peut provoquer une dépendance, un besoin impérieux de boire et une tolérance (boire toujours plus pour obtenir les mêmes effets). Il est donc difficile de définir un seuil à partir duquel il existe un risque de dépendance.

Du fait de l'effet direct de l'alcool ou des conséquences d'une malnutrition, l'abus chronique peut conduire à de graves lésions cérébrales pouvant aller jusqu'au déclin de certaines facultés mentales.

Système immunitaire :

Une consommation d'alcool importante et chronique affaiblit de plusieurs manières le système immunitaire. Cela est dû aussi bien aux effets de l'alcool qu'à la malnutrition résultant d'une mauvaise alimentation et d'une perte accrue de vitamines et d'oligo-éléments due à l'alcool.

Alcool et cancer :

On sait depuis longtemps qu'il existe un rapport entre l'apparition de certains cancers et la consommation chronique d'alcool. Il peut entraîner certains cancers et en favoriser d'autres, par exemple celui de l'œsophage, de la cavité buccale, du foie, du sein et du tractus gastro-intestinal. Les mécanismes par lesquels l'alcool joue un rôle ne sont cependant pas encore clairement identifiés.

Des tests de laboratoire et des expériences sur l'animal montrent que l'alcool influe sur, par exemple, la dégénérescence des cellules de la muqueuse de l'intestin ou de l'œsophage. Enfin, l'alcool modifie aussi une série de processus métaboliques, ce qui accroît le risque de cancers.

Cœur et système cardiovasculaire :

Des recherches récentes ont confirmé d'anciens résultats montrant qu'une consommation modérée d'alcool a un effet protecteur pour le cœur. Il est dû à la combinaison de plusieurs mécanismes tels que l'augmentation du taux de cholestérol HDL ou la diminution du risque de thrombose. Cet effet protecteur doit cependant être considéré comme relativement faible en comparaison à d'autres facteurs de protection, comme, par exemple, le fait de ne pas fumer ou une alimentation équilibrée. En outre, cet effet protecteur est constaté essentiellement chez les personnes d'un certain âge – les gens plus jeunes ne mourant en général pas d'un infarctus. Une consommation élevée et/ou une consommation ponctuelle importante (ivresse) font augmenter le risque de maladie cardiovasculaire.

Des études ont montré que la diminution du risque d'infarctus est liée à l'alcool en tant que tel et pas aux autres composants des boissons. Autrement dit, elle ne dépend en rien du type de boisson alcoolique consommée.³⁸

Convulsions de sevrage :

Elles sont caractérisées par leur début précoce (en général dans les 48 heures qui suivent la diminution ou l'arrêt de l'alcool). Il s'agit le plus souvent de crises généralisées tonico-cloniques. Non traitées, elles risquent de récidiver rapidement voire d'évoluer vers un état de mal épileptique, avec un risque de décès.

Prescrites à doses adaptées, les benzodiazépines en prévention ou en traitement du syndrome de sevrage permettent d'éviter le risque de convulsions.

Delirium tremens :

Le delirium tremens est un état de confusion agitée et délirante qui signe un syndrome de sevrage majeur et en constitue une complication très sévère, avec risque vital engagé.

Sur le plan clinique, on note :

➤ **Encéphalopathie de Gayet-Wernicke :**

Les situations de sevrage d'alcool sont à risque accru de survenue d'une Encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Cette dernière serait favorisée par une carence en vitamines B1. Son mécanisme est donc distinct des symptômes de sevrage habituels de l'alcool. Elle est caractérisée par un syndrome confusionnel, des signes oculomoteurs, un syndrome cérébelleux statique et une hypertonie oppositionnelle.

L'Encéphalopathie Gayet-Wernicke est de survenue rare.

d) Conséquences de la consommation de l'alcool sur :

• La mère :

- ✓ L'alcool perturbe profondément le déroulement de la grossesse, surtout durant les trois premiers mois. Une femme enceinte qui consomme de l'alcool expose donc sa grossesse et son enfant à des conséquences graves :
- ✓ Une fausse couche,
- ✓ Une mort in utero.³⁹
- ✓ Avortements spontanés.⁴⁰
- ✓ Accouchement prématuré.
- ✓ Mortinatalité.

- **Le fœtus :**

L'alcool est une substance dite tératogène. Cette substance peut donc provoquer des complications et des malformations congénitales sur le fœtus.

Une fois absorbé, l'alcool se dilue dans le sang de la mère, se rend au placenta, puis va directement dans le sang du fœtus. Le fœtus reçoit dans le sang la même concentration d'alcool que la mère. L'alcool ainsi présent dans le sang du fœtus peut provoquer des désordres cellulaires qui affecteront le développement des membres et des organes de celui-ci⁴¹, et occasionner des malformations cardiaques, des anomalies osseuses, des problèmes rénaux et des problèmes de vision et d'audition.

Un risque de prématurité et d'hypotrophie en cas de consommation d'alcool élevée. L'alcool affecterait la croissance et les fonctions du placenta, qui ne joue alors plus correctement son rôle de plateforme d'échanges entre le fœtus et la mère.⁴²

L'alcool est un produit neurotoxique ayant la propriété de causer des malformations du système nerveux central et de provoquer des séquelles neurocomportementales. L'exposition à ce produit interfère avec la prolifération, la migration et la survie des cellules nerveuses. Les techniques d'imagerie montrent une réduction de la taille du cerveau ainsi que des atteintes spécifiques à la partie centrale du cerveau, notamment au corps calleux, au cervelet, aux ganglions basaux et à l'hippocampe, alors que d'autres régions ne sont pas touchées par l'exposition à l'alcool. Ces anomalies sont accompagnées de séquelles sur les développements psychomoteur, cognitif et socio-affectif de l'enfant.⁴³

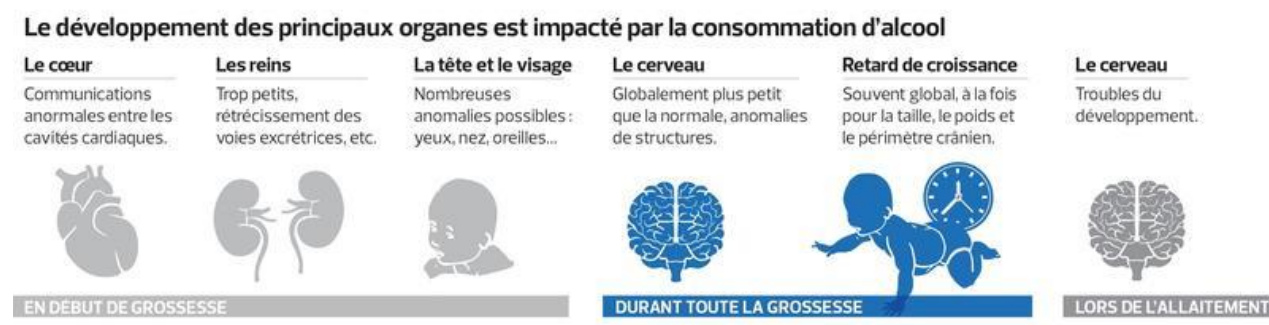


Figure 4 : le développement des principaux organes est impacté par la consommation d'alcool.

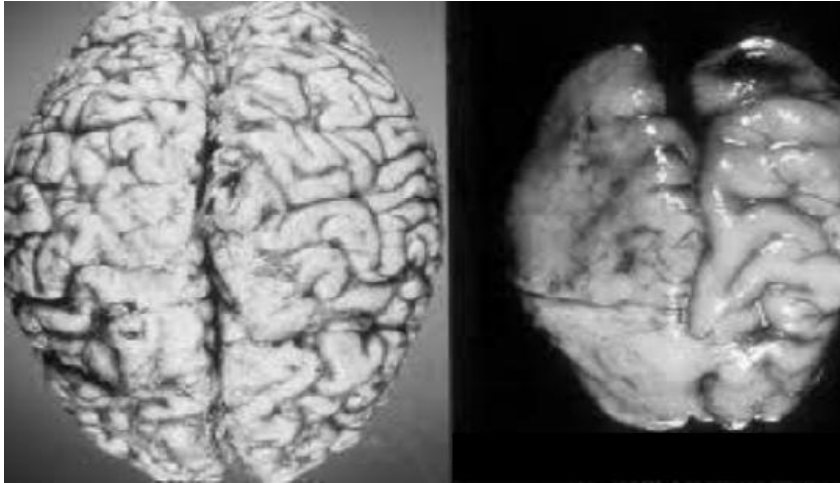


Figure 5: Cerveau d'un fœtus normal /cerveau typique d'un fœtus atteint de SAF

- **le nouveau-né :**

La consommation abusive d'alcool pendant la grossesse, en particulier celle qui est associée à une dépendance alcoolique, a pour conséquence la naissance de bébés ayant le Syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). Les études de prévalence dans le monde entier suggèrent que le SAF se produit dans environ 1/1 000 naissances.

Le Syndrome d'alcoolisation fœtale est caractérisé par :

- une restriction de la croissance fœtale (avec pour conséquence un faible poids à la naissance, une circonférence réduite de la tête et une taille réduite du cerveau) ;
- un retard de croissance (l'enfant reste en dessous du 10e percentile) ;
- un ensemble d'anomalies faciales caractéristiques, par exemple fentes palpébrales courtes (ouverture des yeux), vermillon mince (lèvre supérieure), partie médiofaciale aplatie et philtrum lisse (section entre la lèvre supérieure et la partie inférieure du nez).
- Dommages sur le système nerveux central entraînant une insuffisance permanente de la fonction cérébrale, y compris des anomalies intellectuelles et neurologiques et un retard de développement, un comportement impulsif, une mauvaise coordination, un mauvais tonus musculaire, des déficits des fonctions exécutives).⁴⁴

Syndrome d'alcoolisation foetale (SAF)



Figure 6 : Le Syndrome d'alcoolisation foetale

normal/SAF

4. Le cannabis :

a) Un peu d'histoire :

Depuis les temps les plus reculés l'homme a utilisé les fibres du chanvre pour faire des cordes et des ficelles.

Des évidences archéologiques montrent que vers 8000 ans avant J-C, le chanvre faisait partie de l'agriculture primitive, dans le territoire actuel de la Turquie. De nombreux récits évoquent l'utilisation du chanvre en médecine. Utilisé dans le traitement des douleurs rhumatismales, pour les maux de tête, mais aussi pour l'aliénation mentale, le chanvre s'étend ensuite à l'Inde où il est employé pour ses propriétés excitantes, entre 2000 et 14000 avant J-C. Plus tard, dans ce pays, la médecine ayurvédique l'utilise alors pour traiter les névralgies et les migraines.

Dès le IX^e siècle, des textes arabes parlent des propriétés enivrantes des feuilles de cannabis.

Le terme «cannabis» est le nom botanique de la plante de chanvre. Le chanvre, *cannabis sativa*, appartient à la famille des cannabacées. On considère qu'il y a deux principales variétés de cannabis :

- * *Cannabis sativa* var. *vulgaris*, le chanvre à fibre
- * *cannabis sativa* var. *indica*, le chanvre à résine.

Pour certains, il n'y aurait qu'une variété, mais des différences climatiques expliquant la présence de différents types de chanvre. En effet dans un climat tempéré, le chanvre sera un chanvre textile, à fibre, pauvre en résine et dans un climat chaud on retrouvera un chanvre type résine, riche en cette dernière.

D'une autre manière, la teneur en Δ^9 -tétrahydrocannabinol, molécule psycho-active du chanvre, peut servir à différencier les chimiotypes de *Cannabis sativa*, d'une manière générale, le « type drogue » du « type fibre ».⁴⁵

- Le chanvre dont la teneur en THC est égale ou supérieure à 1% est considéré comme drogue. Dans ce cas, le cannabis est soumis à la Loi sur les stupéfiants qui en interdit et en sanctionne la consommation, le commerce, la culture, etc.
- Le cannabis existe avant tout sous la forme de marijuana (éléments de la plante, principalement les fleurs) ou de haschich (résine mélangée à des parties de la plante) et, plus rarement, sous forme d'huile de cannabis (extrait de la plante).
- Fumer des joints est le mode de consommation le plus répandu (généralement avec un mélange de tabac).

Plus rarement le cannabis est mélangé à de la nourriture («space cakes»). Le cannabis peut aussi être fumé avec un bong, une chicha, un chillum ou une pipe, ou diffusé avec un vaporisateur.⁴⁶



Figure 7: Les 3 formes de cannabis : l'herbe (à gauche), la résine (au milieu) et l'huile (à droite)

b) Action pharmacologique :

Une centaine de composés ont été isolés et identifiés dans le chanvre. surtout une classe de substances particulières : les cannabinoïdes. Ces molécules terpénophénoliques présentes dans les feuilles sont au nombre de 80, dont les quatre principaux représentants sont :

- le Δ^9 - tétrahydrocannabinol ou THC ou dronabinol
- l'acide tétrahydrocannabinolique ou acide THC
- le cannabinoïde ou CBN
- le cannabidiol ou CBD⁴⁷

L'absorption du Δ^9 -THC par inhalation est extrêmement rapide, quoiqu'assez variable, avec une biodisponibilité de 2 à 56 % par la voie fumée, selon la profondeur de l'inhalation, de la durée de l'apnée et de la rétention de la bouffée. La forte biodisponibilité est expliquée par la lipophilie du Δ^9 -THC qui est rapidement piégé dans la bordure de surfactant des poumons le pic plasmatique est atteint au bout de 7 à 10 minutes. L'effet d'euphorie ne durera pas plus de 3 heures.

Les effets subjectifs et les concentrations plasmatiques du Δ^9 -THC obtenus par la vaporisation du cannabis sont comparables à ceux obtenus chez le cannabis fumé avec une absorption un peu plus rapide avec l'atomiseur comparativement à la fumée.

L'administration orale ne permet qu'un déclenchement d'action plus lent, des pics des niveaux de concentrations sanguines des cannabinoïdes plus bas et une durée prolongée des effets pharmacodynamiques par rapport à la fumée.

Bien que le Δ^9 -THC en soi ne s'absorbe pas par la voie rectale, la prodrogue, le hémisuccinate de Δ^9 -THC l'est; ce fait, en plus d'une diminution du métabolisme de premier passage par voie rectale entraînent une biodisponibilité plus élevée du Δ^9 -THC de 52 à 61 % par la voie rectale que par la voie orale.

Les cannabinoïdes sont hautement hydrophobes, rendant ainsi le transport à travers la couche aqueuse de la peau l'étape de limitation du taux dans le processus de diffusion.

La distribution du Δ^9 -THC est fonction du temps et commence immédiatement après l'absorption. Il est essentiellement absorbé par les tissus adipeux et les organes hautement perfusés tels que le cerveau, le cœur, les poumons et le foie. Le THC a un grand volume apparent de distribution d'environ 10 L/kg, en raison de sa forte liposolubilité. La liaison du Δ^9 -THC et de ses métabolites aux protéines plasmatiques est d'environ 97 %. Le Δ^9 -THC est principalement lié aux lipoprotéines de basse densité, tandis que le métabolite, 11-hydroxy THC, est fortement lié à l'albumine, 1 % seulement se trouvant dans la fraction libre.

En majeure partie, le métabolisme des cannabinoïdes se produit dans le foie et des métabolites différents prédominent selon les voies d'administration. Le métabolisme complexe du Δ^9 -THC implique l'oxydation allylique, l'époxydation, la décarboxylation et la conjugaison. Le Δ^9 -THC est oxydé par les oxydases à fonction mixte 2C9, 2C19 et 3A4, associés au cytochrome P450 (CYP) métabolisant les xénobiotiques. Les principaux métabolites initiaux du Δ^9 -THC sont le 11-hydroxy Δ^9 -THC actif et le 11-nor-9-carboxy Δ^9 -THC inactif. Le 11-hydroxy Δ^9 -THC est rapidement formé par l'action susmentionnée des oxydases microsomaux dans le foie, des niveaux plasmatiques de ce métabolite étant parallèles à la durée de l'action observable de la drogue. Le délai nécessaire avant l'atteinte de la *Cmax* du 11-hydroxy Δ^9 -THC se situait entre 30 minutes et 4 h, avec une moyenne d'environ 2,5 h. Plus important encore, le 11-hydroxy Δ^9 -THC a des propriétés psychomimétiques équivalentes à celles du Δ^9 -THC.

L'élimination du THC et de ses métabolites se produit par les fèces (65 %) et par l'urine (20 %). Après cinq jours, de 80 % à 90 % de la dose totale est excrétée. Toutefois, le THC d'une seule dose peut être détecté dans le plasma jusqu'à 13 jours chez les fumeurs chroniques probablement en raison de son stockage excessif dans des réserves graisseuses du corps et de sa libération de celles-ci.

Alors que les chiffres sur la demi-vie de l'élimination terminale du Δ^9 -THC semblent varier, il est probablement juste de dire qu'elle dure en moyenne quatre jours et pourrait être beaucoup plus longue.⁴⁸

*** L'action cellulaire :**

L'activité psychotrope du cannabis est liée au THC. Les actions développées par le THC impliquent l'action des récepteurs spécifiques. Deux types de récepteurs ont été décrits : Ils se situent dans la membrane cellulaire où ils sont couplés à la protéine G et à l'enzyme adénylate cyclase, se différencient surtout en ce qui concerne leur mécanisme de traitement du signal et leur répartition tissulaire.

- Les récepteurs CB1 sont très nombreux dans diverses régions du cerveau, impliqués dans les effets psycho actifs. Leur localisation est importante au niveau du système limbique cérébral, amygdale, noyau accumbens, hippocampe, cervelet, cortex. Les récepteurs impliquent l'apprentissage, la mémoire, la récompense. En fait, ils sont présents dans tout l'organisme : on en trouve dans les vaisseaux, les glandes endocrines, le foie.

-Les récepteurs CB2 présents en périphérie dans les cellules du système immunitaire, la rate, les monocytes les lymphocytes B et T.

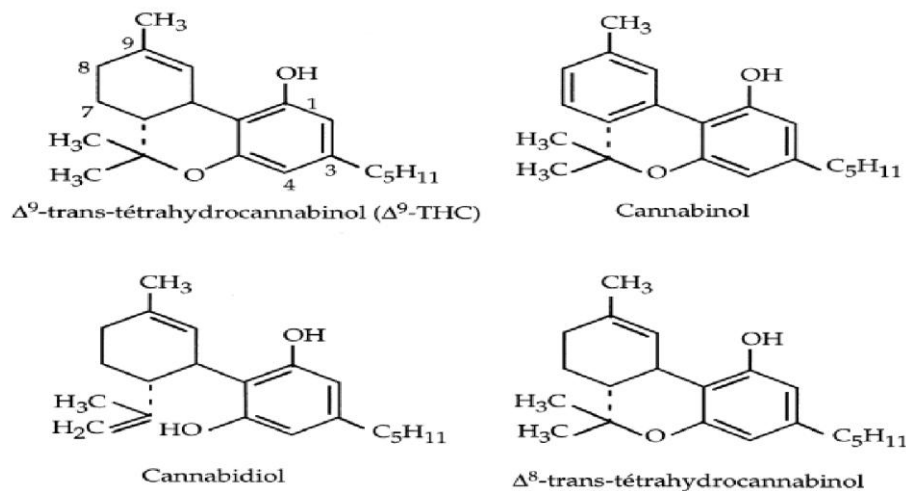


Figure 8 : Structure chimique des principaux cannabinoïdes présents dans *Cannabis Sativa*.

Les endoCB agissent principalement sur trois voies de signalisation intracellulaire: la modulation de l'adénylate cyclase, la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques et l'activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases).

En prenant la place des endoCB par le THC sur les récepteurs CB1 centraux. Surtout au niveau des fibres et des terminaisons présynaptiques, plus faiblement dans les dendrites et les soma des neurones principaux. Le THC inhibe les différents canaux calciques et module certains canaux potassiques (stimulation) présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux. Cela entraîne une réduction de la libération de neurotransmetteurs, de la durée du potentiel d'action et de la fréquence de décharge neuronale, à l'origine d'une mise sous silence transitoire (d'où l'absence d'effets neurotoxiques) des neurones exprimant les CB1.

Si l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de certains neurones, cela ne signifie pas pour autant que les cannabinoïdes sont «inhibiteurs» des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits, par exemple d'un effet de «désinhibition» par lequel les endoCB peuvent activer un circuit en inhibant des voies inhibitrices, les cannabinoïdes ont également la capacité, *in fine*, de provoquer l'excitation de populations neuronales ou de noyaux cérébraux. (49)

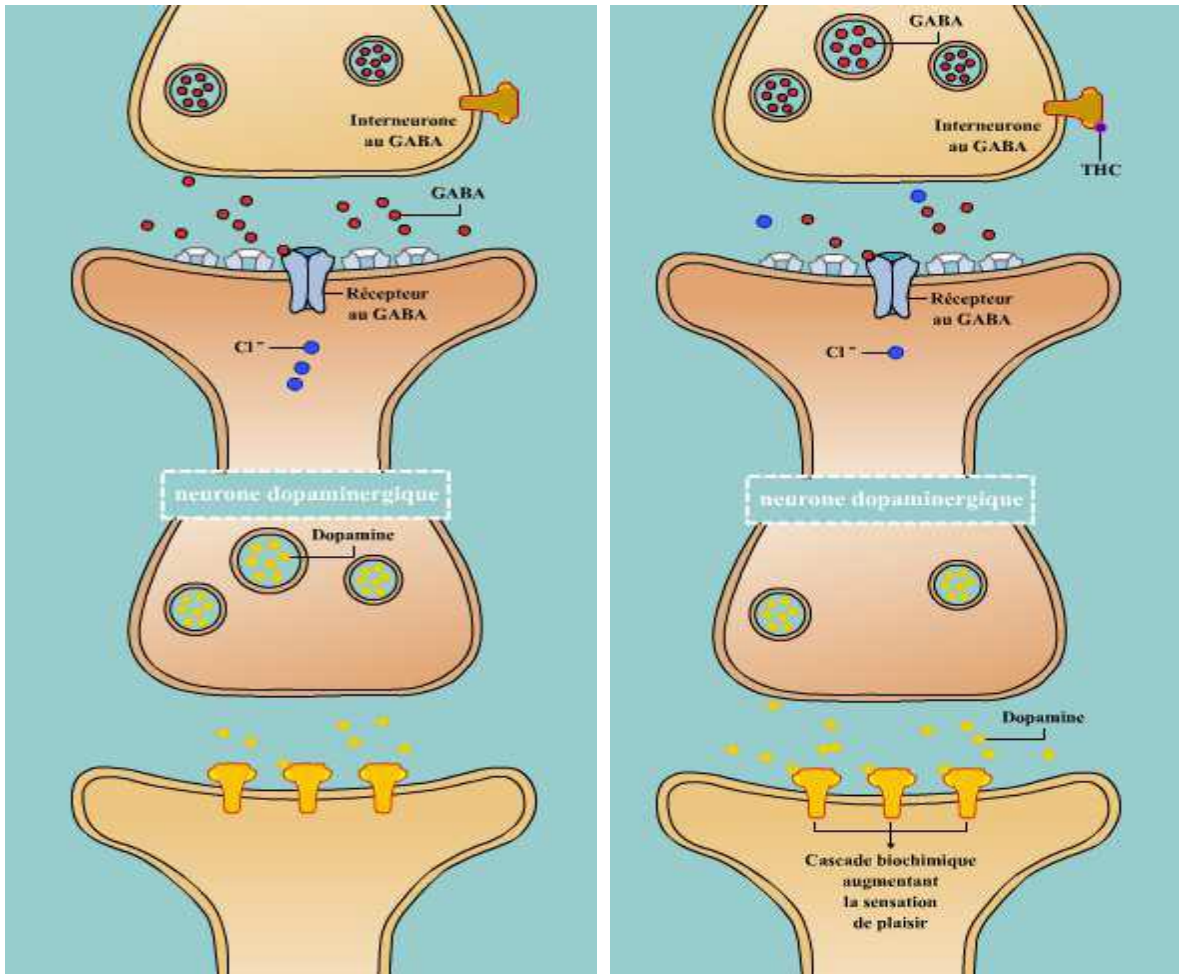


Figure 9 Action du THC. A gauche, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cannabis, à droite chez le consommateur de cannabis

***L'activité sur le système nerveux central :**

Les récepteurs CB1 sont présents de manière hétérogène dans le système nerveux central et leur distribution est corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. L'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteur, qui se traduit par une mise sous silence transitoire des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1. Toutefois, cette diminution d'activité peut se solder par une action finalement activatrice lorsque le type de neurones concernés est impliqué dans une voie inhibitrice. Les effets physiologiques des cannabinoïdes sur le fonctionnement cérébral ne peuvent donc être évalués qu'en tenant compte de l'ensemble des circuits synaptiques.

***L'activité somatique :**

Le $\Delta 9$ -THC joue un rôle immunomodulateur, suppresseur ou stimulant de la réponse immune et inflammatoire selon les types d'agents infectieux et de cellules immunitaire considérés. L'hypothèse de l'implication des récepteurs cannabinoïdes dans le contrôle de la réponse immunitaire se trouve renforcée par le fait que l'expression de ces récepteurs peut être modulée au cours de la différenciation des lymphocytes; par ailleurs, les ligands cannabinoïdes endogènes (anandamide et 2-AG) sont produits et dégradés localement au niveau des cellules lymphocytaires.

Le $\Delta 9$ -THC exogène, ou l'anandamide produit localement, induisent un effet dépendant de l'état de contractilité du muscle bronchique : dans le cas où le muscle est déjà contracté, les ligands cannabinoïdes provoquent une inhibition de cette contraction et donc une dilatation, alors qu'ils induiraient une constriction dans le cas où le muscle est relaxé, se traduisant par une augmentation des bronchospasmes chez certains sujets asthmatiques.

Le $\Delta 9$ -THC induit un effet hypotenseur et une bradycardie, composé de trois phases : une baisse rapide de la pression artérielle, suivie d'un effet hypertenseur et d'une hypotension plus lente accompagnée d'une bradycardie. L'hypotension et la bradycardie sont liées à l'inhibition du nerf vagal (l'axe sympathique) et en particulier à la libération de neurotransmetteurs (norépinéphrine) par les terminaisons des neurones périphériques⁵⁰. La prise de cannabis a des effets sympathomimétiques et parasympholytiques. Le $\Delta 9$ -THC est chronotrope positif, inotrope et bathmotrope positif et possède donc un effet arythmogène.

Le cannabis induit une stimulation sympathique, une tachycardie avec une majoration de 20 à 30 pulsations cardiaques en fonction de la dose ingérée et de la concentration en $\Delta 9$ -THC, augmentant la consommation myocardique en oxygène et le travail cardiaque, favorisant des spasmes artériels, le cannabis peut induire des événements coronariens aigus, crises d'angor, infarctus du myocarde, troubles du rythme graves et très exceptionnellement quelques morts subites, surtout dues au fait de mélanges de toxiques et d'une prise en charge thérapeutique très retardée : l'appel des urgences étant tardif, les troubles des patients étant mis sur le compte de l'ivresse ou étant découverts tardivement.⁵¹

Les cannabinoïdes exogènes entraînent une augmentation de la photosensibilité. Les cannabinoïdes exogènes et endogènes provoquent une inhibition des courants calciques sensibles au potentiel de type L au niveau des cellules bipolaires de la rétine. Le $\Delta 9$ -THC entraîne un déficit direct dans le choix de la réponse lors de stimuli visuels très courts

(< 100 ms). Cependant, il n'induit aucune distorsion pour la détection de stimuli visuels plus longs (> 100 ms). Enfin, il n'affecte pas la détection de changement de phase lumière-obscurité.

Le « syndrome d'hyperémèse cannabinoïde » est un état observé chez des personnes qui consomment du cannabis de manière chronique et quotidienne, souvent pendant des années, caractérisé par de graves épisodes de nausées et de vomissements cycliques réfractaires accompagnés de douleurs abdominales (habituellement épigastriques ou périombilicales).

Un grand nombre d'études ont fortement associé le système endocannabinoïde aux maladies du foie chroniques. Les études effectuées auprès de patients atteints d'hépatite C chronique ont établi un lien important entre les fumeurs de cannabis en consommant de manière quotidienne et la fibrose modérée à grave, et que la fumée de cannabis peut être un indicateur de progression de la fibrose. Une autre étude a révélé que l'utilisation quotidienne de cannabis était un indicateur de gravité de la stéatose chez ces personnes. La stéatose est un indicateur indépendant de la progression de la fibrose et un facteur établi de réaction faible aux traitements antiviraux.⁵²

- Risque accru de subir un accident vasculaire cérébral après un épisode aigu de cannabis fumé.

La fumée du cannabis contient beaucoup des mêmes substances chimiques que la fumée du tabac et les condensats de la fumée du cannabis sont plus cytotoxiques et mutagènes que ceux de la fumée du tabac. Des preuves contradictoires lient la fumée du cannabis au cancer.

- Risque aigu de la pancréatite avec l'usage quotidien excessif.

Effet bénéfique potentiel dans le soulagement de la douleur chronique due à la polyarthrite rhumatoïde et à la fibromyalgie.

Pourrait atténuer la spasticité liée à la sclérose en plaques.

Pourrait avoir une incidence négative sur la guérison des os.

- Diminution de la motilité gastro-intestinale, sécrétion réduite, vidange gastrique et du côlon réduit.⁵³

Dépendance :

Dans les années 80, le *cannabis* n'était pas considéré comme pouvant entraîner une *addiction* en raison de l'absence du phénomène de dépendance physique. En effet, il a

longtemps été affirmé que le cannabis ne provoquait pas de phénomène de tolérance, ni de syndrome de sevrage.

Cependant, au cours des dernières années, certaines études ont remis en question ces affirmations.

Quelques recherches, fondées sur des modèles animaux, montrent qu'après quelques jours d'administration de la substance à hautes doses, la tolérance, et donc la dépendance physique augmente.

Toutefois, les études réalisées sur des humains n'ont pas pu démontrer de tels effets. Malgré quelques preuves en faveur de l'existence d'un phénomène de tolérance, il n'est pour l'instant pas possible d'affirmer complètement que le cannabis provoque une véritable « dépendance physique ».

Toutefois, il est vrai que l'arrêt de la consommation chez des usagers réguliers peut provoquer des symptômes « de manque » tels que l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, l'insomnie, des tremblements musculaires, ainsi que des changements du rythme cardiaque et de la pression sanguine ; symptômes apparaissant environ 10 heures après l'arrêt de la consommation et atteignant un pic 48h après.

Des chercheurs ont étudié la dépendance au cannabis chez les adolescents et ont pu observer des symptômes qui permettent d'affirmer l'existence d'un « syndrome de sevrage ». Observable à travers le comportement et l'état psychique des sujets. Ces auteurs décrivent des symptômes de fatigue et de somnolence, des signes d'anxiété, comme l'irritabilité et l'agitation, des difficultés de concentration, une diminution de l'appétit, ainsi que des signes de dépression et des troubles du sommeil. Il est à noter également qu'une autre étude américaine a montré que les adolescents deviennent «dépendants» au cannabis à des doses et à des fréquences de consommation moindres que les adultes.

Lors de l'administration répétée de différents agonistes cannabinoïdes, une tolérance est observée pour la plupart des réponses pharmacologiques. La tolérance aux effets pharmacologiques des cannabinoïdes semble être d'origine pharmacodynamique. Des modifications pharmacocinétiques peuvent également participer, mais leur rôle semble mineur.⁵⁴

c) Conséquences cliniques de la consommation de cannabis :

Effets centraux habituels :

Deux phases caractérisent les effets cérébraux du THC :

1re phase : euphorie et symptômes associés (high).

Elle se caractérise par la sensation de bien-être et de satisfaction, l'impression de calme et de relaxation, la loquacité, la gaieté allant jusqu'à l'hilarité, l'insouciance, la sociabilité, l'augmentation de la confiance en soi, l'altération de la perception du temps, de l'espace et de l'image de soi, l'accentuation des perceptions sensorielles et les pensées magiques (impression erronée de pouvoir s'acquitter plus facilement d'une tâche ou d'une responsabilité).

2ème phase : état de torpeur (ralentissement physique et mental) (coming down).

État de torpeur (ralentissement physique et mental) apparaissant graduellement quelque temps (en général une heure ou plus) après le début de la consommation (coming down).

Chez la plupart des usagers, durant l'une ou l'autre phase, on peut aussi observer la diminution de la mémoire à court et à moyen terme, la diminution de l'attention et de la concentration, l'affaiblissement des réflexes, le ralentissement du temps de réaction, la baisse de la capacité à accomplir des tâches complexes, les troubles de la coordination des mouvements et la baisse de la capacité à conduire un véhicule moteur, aggravée par l'association de l'alcool.⁵⁵

Signes cliniques aigus :

- Sous sa forme mineure, l'intoxication cannabique aiguë entraîne une ivresse légère, euphorique et onirogène associée à une somnolence. D'évolution brève et habituellement sans conséquence.
 - Pour des doses plus élevées de cannabis ou chez des sujets plus sensibles aux effets des cannabinoïdes, les perturbations neuropsychiques peuvent être plus importantes.
- Une Tachycardie et la pression artérielle peut être modérément augmentée en position couchée.
- la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées.
- Une activité bronchodilatatrice immédiate et transitoire, des inflammations bronchiques se traduisent par la survenue d'une toux.
- Hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») par vasodilatation et irritation conjonctivales, une mydriase inconstante est présente surtout en cas d'ingestion massive. Un nystagmus et une photophobie sont rarement signalés.

-On peut noter également une augmentation de l'appétit, Le sujet peut se plaindre de sécheresse buccale par diminution de la sécrétion salivaire, de troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Plus rarement, peuvent survenir des vomissements et une diarrhée lors d'une prise importante de cannabis. Une rétention vésicale d'urines, une réaction anaphylactoïde et une éruption cutanée ont été décrites. Ces différents effets sont surtout présents lors des premières prises.

-Des observations isolées ont signalé un trouble de la thermorégulation, hypothermie chez l'enfant en cas d'ingestion massive ou hyperthermie chez l'adulte fumant du cannabis.

Effets cliniques d'une consommation chronique : correspondent au syndrome appelé autrefois « cannabisme chronique ».

Le caractère chronique de la consommation de cannabis modifie l'amplitude de certains effets aigus observés lors des premières prises, en raison d'une tolérance pharmacodynamique.

À long terme, la consommation chronique de cannabis pourrait exposer, comme le tabac, au risque d'athérosclérose. Si la fonction ventilatoire et les échanges gazeux pulmonaires, selon les études les plus récentes, ne sont pas perturbés par le cannabis, la bronchopathie cannabique est manifeste.

Les multiples propriétés immunomodulatrices du $\Delta 9$ -THC (stimulantes ou suppressives) ont été étudiées expérimentalement. En revanche, il manque des données épidémiologiques sur l'éventuel accroissement de la vulnérabilité des consommateurs de cannabis à différentes infections ; il semble toutefois que la consommation de cannabis ne soit pas associée à l'évolution du sida. Si le $\Delta 9$ -THC n'est pas considéré comme cancérigène, la fumée de cannabis est quant à elle mutagène et cancérigène. Certaines données épidémiologiques suggèrent que la fumée de cannabis pourrait exposer les consommateurs à un risque de cancer bronchique et des voies aériennes et digestives supérieures.⁵⁶

d) Conséquences de la consommation de cannabis sur :

Des études précliniques laissent entendre que le tonus du système endocannabinoïde joue un rôle crucial dans la fertilisation, le transit tubaire, l'implantation et le développement foetal/placentaire.

Par conséquent, il existe un risque que l'exposition au cannabis ou aux cannabinoïdes puisse nuire à la conception et/ou à l'évolution de la grossesse.

De plus, on devrait éviter la consommation de cannabis pendant la grossesse, puisqu'il existe des données probantes selon lesquelles des problèmes de développement à long terme ont été relevés chez des enfants exposés au cannabis in utero.⁵⁷

- **La mère :**

Effets à court terme sur l'organisme : endommagement des vaisseaux sanguins lorsque le cannabis est fumé, augmentation de la fréquence cardiaque et diminution de la pression artérielle .La diminution de la pression artérielle peut causer des vertiges et des évanouissements, ce qui pourrait blesser la mère et le fœtus lors d'une chute. Les femmes qui consomment du cannabis pendant leur grossesse sont également plus à risque de souffrir d'anémie.

Effets à court terme sur le cerveau : somnolence et fatigue, confusion et oubli, anxiété et peur des autres (paranoïa), coordination déficiente.

Risque anesthésique obstétrique :

*Effet dépresseur myocardique des anesthésiques volatiles potentialisé par prise de cannabis : risque instabilité hémodynamique, après une prise aiguë :kétamine, atropine, éphédrine sont à éviter(risque interférence sur fréquence cardiaque) .

*Risques respiratoires (consommation chronique) /réserve en oxygène diminuée du fait de la grossesse. oedème de la luvette et laryngospasme (obstruction des voies aériennes lors de l'AG).

* Anesthésie locorégionale plutôt que générale.

Accouchement : Travail plus long et plus difficile, augmentation des contractions utérines, douleurs plus importantes, fréquence augmentée de présence de méconium.⁵⁸

- **Le fœtus :**

Le $\Delta 9$ -THC, passe la barrière placentaire et peut rester dans le corps jusqu'à 30 jours avant excrétion, prolongeant ainsi l'exposition foetale. Les concentrations retrouvées dans le sang foetal sont au moins égales à celles observées chez la mère.

Les concentrations en monoxyde de carbone retrouvées lors de l'inhalation de cannabis sont aussi à prendre en compte, sachant que la marijuana produit des niveaux de monoxyde de carbone cinq fois supérieurs à ceux produits par la cigarette. Ceci a pour conséquence une

augmentation de la carboxy-hémoglobine pouvant affecter l'oxygénation foetale ainsi que son développement.

A ce jour, aucune preuve n'a été trouvée d'un effet tératogène lié à la consommation de marijuana. Malgré la présence de rapports montrant l'apparition d'anomalies physiques chez les enfants nés de gros consommateurs, la non spécificité de ces anomalies ainsi que la présence de facteurs confondants, tels que l'alcool et le tabac, dont le risque tératogène est connu, mais aussi l'état de risque relatif lié à la mère (antécédents, âge...), ne permettent pas d'incriminer spécifiquement et de manière sûre le cannabis.⁵⁹

Pendant les étapes précoces du développement du cerveau, le GABA agit au contraire comme un accélérateur de l'activité, tout comme le glutamate. Or, en l'absence de frein, Etant donné que les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 apparaissent très tôt au cours du développement du cerveau et que leur activation devrait diminuer la libération du GABA, accélérateur de l'activité neuronale chez le fœtus, les chercheurs ont émis l'hypothèse que ce système des endocannabinoïdes pouvait être utilisé par le cerveau comme un frein au cours de la maturation cérébrale. L'activité neuronale est incontrôlée et évolue vers l'épilepsie concluent alors que toute perturbation de ce système de contrôle, pourrait avoir des répercussions graves pour le développement de l'enfant. Ainsi, la consommation de cannabis pendant la grossesse est susceptible de diminuer fortement l'activité cérébrale chez le fœtus et par conséquent de nuire à la bonne construction du cerveau. Cette étude pourrait donc apporter une explication au retard mental ainsi qu'aux troubles cognitifs et comportementaux rapportés par des études récentes chez des enfants exposés au cannabis durant la grossesse.⁶⁰

- **Le nouveau né :**

Les résultats tirés d'études épidémiologiques chez les humains qui se penchaient sur les issues néonatales chez les femmes qui ont consommé du cannabis durant leur grossesse sont équivoques; certaines études rapportent une longueur et un poids néonatal plus bas ou un risque légèrement plus élevé de mort subite du nourrisson, alors que d'autres études ne signalent aucun effet.⁶¹

Chez les nouveaux-nés de mères consommatrices de cannabis durant la grossesse (avec une moyenne de 5 cigarettes par semaine), des anomalies du comportement ont été retrouvées à un, sept, neuf et trente jours de vie. On retrouve :

- des tremblements, associés à des sursauts exagérés, spontanés ou en réponse à des stimuli minimes

- une atténuation de la réponse visuelle aux stimuli lumineux.
- des troubles du sommeil, avec une altération des pleurs. L'enfant passe moins de temps calme et endormi, avec un sommeil moins profond et des réveils plus fréquents, les pleurs sont parfois inconsolables.
- la mise des mains à la bouche est plus fréquente (traduisant un syndrome de sevrage, notamment retrouvé lors d'une addiction de la mère aux opiacés)
- la possibilité pour l'enfant de pousser un cri strident, typiquement retrouvé chez les nouveaux-nés exposés in-utéro.⁶²

Les bébés exposés au THC par le lait maternel peuvent être somnolents, avoir une masse musculaire moins importante et avoir plus de difficulté à téter, ce qui pourrait avoir une incidence sur le succès de l'allaitement et de la quantité de lait maternel ingéré.⁶³

5. Héroïne :

a) Un peu d'histoire :

L'opium, extrait du pavot indien, fut utilisé à des fins thérapeutiques de la plus haute Antiquité. L'alcaloïde à l'origine des propriétés analgésiques de l'opium, la morphine, a été isolé par Sertürner quelques décennies auparavant, en 1819.

Dès le début du XX^{ème} siècle, l'usage de la morphine est abandonné au profit de celui de l'un de ses dérivés de synthèse, l'héroïne. Cet ester de la morphine a été synthétisé en 1874 au Saint Mary's Hospital de Londres par C. R. A. Wright. Un chimiste allemand de la firme Bayer, Heinrich Dreser, reprend en 1898 les travaux entre temps abandonnés par Wright, affine le procédé de synthèse, et, rapidement expérimente la nouvelle substance sur l'homme.

L'héroïne est désignée comme diamorphine dans les pharmacopées anglo-saxonnes et comme héroïne par abus de langage puisque le terme est en fait une véritable marque déposée, un nom de spécialité, protégeant un brevet déposé à la fin du XIX^{ème} siècle par la firme Bayer. L'industrie pharmaceutique la proposait alors comme antitussif chez les tuberculeux, comme remède contre les pneumonies. L'héroïne fut d'emblée présentée comme une substance d'administration aisée, ne donnant pas lieu à la tolérance ou la dépendance, indiquée donc pour guérir des pathologies qui engendrent un sentiment de crainte intense dans l'imaginaire populaire de l'époque: les maladies pulmonaires. De plus, elle semblait alors

constituer un traitement radical des morphinomanes qui, bien sûr, abandonnait rapidement la « fée grise » pour se tourner vers l'alcaloïde de synthèse, plus puissant.

L'héroïne fit l'objet d'une campagne publicitaire sans précédent, y voisinant volontiers avec l'aspirine découverte à peu près à la même période.

Les dangers que présente son usage n'échappèrent cependant pas longtemps aux médecins et l'héroïne fut inscrite sur les premières listes de substances toxicomanogènes soumises à contrôle, aussi bien en droit international (1912) qu'en droit français (1916).

Son classement juridique la désigne aujourd'hui comme l'une des substances soumises à la prohibition la plus rigoureuse. La Convention Unique de 1961 la fait figurer dans la liste I des stupéfiants mais également dans la liste IV des stupéfiants ne présentant pas d'avantages thérapeutiques. Des dispositions spécifiques restent néanmoins prévues, susceptibles d'autoriser l'usage d'héroïne dans le cadre de traitements de désintoxication. Aujourd'hui, certains pays comme la Grande-Bretagne, la Suisse et l'Australie continuent à l'utiliser dans la pratique médicale.⁶⁴

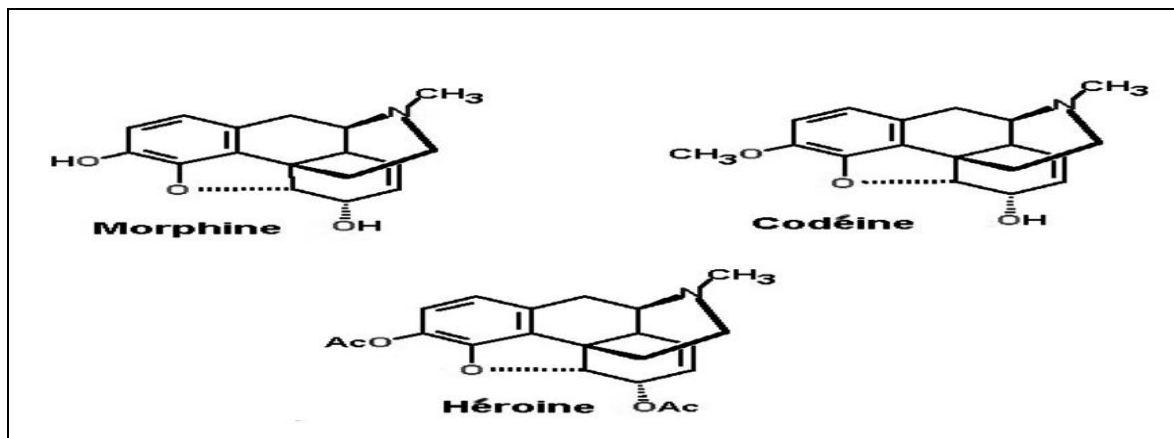


Figure 10: Structure moléculaire de trois opiacés : la morphine, la codéine et l'héroïne.

b) Action pharmacologique :

- L'héroïne est utilisée sous forme de sel, en général le chlorhydrate soluble dans l'eau et se prêtant à l'injection. Plus exceptionnellement par voie sous-cutanée, après avoir été diluée dans un peu d'eau chauffée et souvent acidifiée. Cette injection intraveineuse constitue le *fix*.

- * L'administration orale est impossible car l'activité est trop réduite pour les addicts l'héroïne subit un effet de premier passage hépatique souvent important venant considérablement limiter sa biodisponibilité.
- L'héroïne peut être simplement « sniffée », le produit franchissant alors la muqueuse nasale avant de gagner le sang.
- L'héroïne sous forme de base libre (freebase), peut être quant à elle fumée, tout comme la cocaïne base popularisée sous la désignation de *crack*.

« Chasser le dragon » consiste à inhaler des vapeurs d'héroïne chauffée au-dessus d'une flamme, le plus souvent sur du papier d'argent.

L'effet du produit est rapide: en injection: +/- 20 secondes; en sniff: +/- 5 minutes; en fumette: 1 à 2 minutes.

- L'héroïne franchit la barrière hémato-encéphalique plus rapidement que la morphine en raison de sa plus grande liposolubilité. Une fois dans le cerveau, Elle est rapidement désacétylée en 6-monoacétylmorphine puis en morphine. La 6-MAM et la morphine sont les formes actives de l'héroïne. L'héroïne subit des réactions de conjugaison la rendant plus hydrosoluble, ainsi que des réactions d'oxydation, la transformant en codéine. Il est donc classique de retrouver dans l'urine de toxicomanes à l'héroïne de la monoacétylmorphine, de la morphine et de la codéine.

La clairance élevée (environ 900 L/h) de l'héroïne est due à sa métabolisation rapide par des estérases sanguines et hépatiques pour lesquelles il existe une grande variété de génotypes et de phénotypes, à son hydrolyse spontanée au pH basique du sang et à sa distribution tissulaire importante. La demi-vie de l'héroïne est comprise entre 1.3 et 7.8 minutes selon les auteurs.⁶⁵

L'action cellulaire :

Comme tous les opiacés, l'héroïne exerce son action en se liant à des récepteurs se retrouvant dans le cerveau, la moelle épinière ainsi que dans certains viscères, comme l'intestin, exprimés sur la membrane des neurones et de divers autres types de cellules, notamment les cellules sanguines.

Il existe plusieurs types de récepteurs aux opiacés répartis en trois classes majeures: **μ**, **k**, **σ**. Les récepteurs **μ** dominent largement et les opiacés susceptibles de donner lieu à usage abusif présentent une forte affinité pour ces récepteurs. Il s'agit de structures protéiques

relativement constantes chez de nombreuses espèces de mammifères. Ces récepteurs appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G située sur la face interne de la membrane cellulaire.

La stimulation des récepteurs opiacés détermine une hyperpolarisation cellulaire (souvent liée à des modifications de conductance ionique), ou l'inhibition de systèmes enzymatiques. Les conséquences de l'activation ou de l'inhibition cellulaires induites par action sur ces récepteurs sont multiples:

- * inhibition du relargage des neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes (analgésie).
- * inhibition de neurones inhibiteurs, des voies dopaminergiques notamment, ainsi que des interneurons GABAergiques (d'où hyperdopaminergie et renforcement positif de l'expérience expliquant le développement d'une dépendance psychique majeure).

L'activité sur le système nerveux central :

Les effets qualitatifs induits par l'administration d'héroïne sont exactement superposables à ceux induits par celle de morphine. Les différences d'action entre les deux alcaloïdes s'expriment en terme de délai, de durée d'action et d'intensité de l'effet .L'activité analgésique de l'héroïne est deux fois plus importante que celle de la morphine. Son installation est plus précoce et sa durée moindre. Cette action, intéressante en thérapeutique, entraînerait moins d'effets périphériques digestifs (nausées et vomissements) qu'avec la morphine.

L'héroïne possède une action psychotrope puissante et une injection intraveineuse unique peut induire des effets euphorisants importants. Cet effet reste transitoire: l'héroïne, comme la morphine ou les autres agonistes opiacés, est un dépresseur du système nerveux central. Elle induit in fine une action thymoleptique (dépressive) sur l'activité du cervelet, avec ataxie; elle déprime les centres de régulation thermique, avec hypothermie.et 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. Elle perturbe les capacités de réflexion, de mémorisation et d'attention, induit de l'apathie, des troubles du sommeil.

L'activité somatique :

- Certains effets d'expression périphériques découlent d'une action centrale. Il en va ainsi pour la dépression respiratoire, à l'origine des décès par intoxication aiguë (overdose), et pour le myosis du à l'activation des récepteurs mus et kappa. L'action sur le centre de la toux explique son excellente activité antitussive.

- Une dilatation des veines et des artères provoquant une hypotension orthostatique. Cet effet hypotenseur a été attribué à un certain nombre de mécanisme, incluant notamment la libération d'histamine. Une chute parfois brutale de la tension artérielle explique la survenue de collapsus cardio-vasculaires parfois graves, voire fatals. Cet effet s'accompagne d'une réduction du rythme cardiaque.

L'héroïne a bien d'autres effets pharmacologiques de moindre importance :

- Le tonus des fibres musculaires circulaires est augmenté, avec constitution d'un état spastique presque permanent, d'où réduction de la diurèse.

- Une augmentation de la pression dans les canaux biliaires ce qui peut être à l'origine de coliques biliaires.

- Une chute du taux d'hormones hypophysaires (LH et FSH), une augmentation du taux plasmatique de la prolactine et de l'hormone de croissance.

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

Tolérance et dépendance :

L'administration régulièrement reconduite d'un agoniste opiacé puissant comme la morphine ou l'héroïne induit une rapide diminution du nombre (ou de l'affinité) des récepteurs aux opiacés. Il s'agit d'un phénomène bien connu des neurobiologistes que l'on appelle la down-régulation : il vise à empêcher une stimulation excessive du neurone qui risquerait d'épuiser ses capacités de réponse aux stimulations.

Lorsque l'addicte suspend les administrations, l'augmentation de la population des récepteurs conjuguée à une carence en endomorphines (la chronicité des injections d'héroïne ayant pour conséquence de limiter de façon réversible leur synthèse physiologique) provoque le syndrome de manque. Le sujet est alors devenu dépendant, puisque, en l'absence de drogue, il ressent des signes physiques péjoratifs qu'il s'efforce de réduire en se

réadministrant le produit. D'autres types de mécanismes sont également à prendre en compte pour expliquer le phénomène de tolérance, car il apparaît avant même que l'on ne puisse constater une sensible diminution du nombre des récepteurs. La désensibilisation des récepteurs, qui survient de façon précoce, est transitoire. Elle se traduit par une diminution de l'affinité du récepteur par probable modification de sa conformation spatiale (de ce fait, l'agoniste se fixera moins sur lui) ou de son découplage avec les structures cellulaires efficaces.

La dépendance psychique se manifeste par un comportement compulsif de recherche de drogue et de ses effets euphorisants. Sa persistance même chez des sujets totalement sevrés et donc désintoxiqués explique les fréquentes rechutes et vient souligner l'importance extrême de l'environnement dans la genèse du processus addictif chez l'homme. Ce type de dépendance est presque exclusivement sous-tendu par le plaisir éprouvé lors de la consommation de drogue. Ce plaisir est lié à l'activité de l'héroïne sur le système de récompense cérébral innervé par des neurones dopaminergiques.

La dépendance psychique serait liée aux effets hédonistes de l'héroïne selon le schéma suivant : la première consommation du produit active le système de récompense et entraîne une sensation de satisfaction, de plaisir. Le sujet est donc motivé pour réitérer l'expérience. Le processus s'enclenche et s'auto-entretient dès lors.

La question de la dépendance n'est donc pas réductible à des considérations neurobiologiques.

La dépendance physique comme psychique à l'héroïne sont soumises à un conditionnement de type pavlovien. La dépendance est associée à des stimuli environnementaux dont l'importance est clairement démontrée dans les modèles animaux d'addiction.⁶⁶

c) Conséquences cliniques de la consommation de l'héroïne :

Trois grandes « phases » sont généralement décrites par les consommateurs :

La « montée » (effet ressenti quand l'héroïne est injectée ou fumée, mais pas lorsqu'elle est sniffée) : sensation soudaine de chaleur, « montée » très rapide et très brève (5 à 10 s) d'effets physiques et psychiques, qui se produit au moment où l'héroïne atteint le cerveau.

Le « plateau » : sensations de calme, de stupeur rêveuse, d'apaisement, de diminution des sentiments d'angoisse et d'anxiété qui peut durer 3-4 h. Ces sensations constituent d'ailleurs à

terme l'un des dangers de l'héroïne : la personne a l'impression provisoire quand elle consomme d'aller bien ou mieux, alors qu'en réalité ses conditions de vie (santé, travail, relations familiales et sociales) peuvent se dégrader progressivement.

La «descente» : Quand les effets s'estompent, le manque se fait sentir. Il se caractérise par un ensemble de douleurs (crampes musculaires, douleurs profondes des membres, douleurs lombaires et abdominales), par un état anxieux, de l'angoisse, des diarrhées, des vomissements, le nez qui coule, les yeux qui pleurent...

Possibles effets indésirables :

Dès la 1^{re} prise : ralentissement du rythme respiratoire, cardiaque et de la tension artérielle, vertiges, nausées, vomissements, chatouillements/gratouillements, rétrécissement visible des pupilles, absence de larmes, constipation...

Après quelques prises : perturbation des cycles du sommeil, altération de l'appétit, modification du désir sexuel (augmentation ou diminution), retard ou impossibilité de l'orgasme, de l'éjaculation ou de l'érection (chez l'homme), perturbation ou arrêt des règles (chez la femme)...

Effets liés au « manque »

L'héroïne provoque rapidement (quelques jours de consommation répétée peuvent suffire) une très forte dépendance. L'état de « manque », entre deux consommations, a d'importantes répercussions psychologiques (irritabilité, angoisses) et physiques (pouls élevé, éternuements, nez qui coule, yeux qui pleurent, sensation de froid intense, douleurs dans les reins, maux de ventre, dérangements intestinaux, nausées, vomissements...).⁶⁷

d) Conséquences de la consommation de l'héroïne sur :

- **La mère :**

L'aménorrhée ou oligoménorrhée, très fréquente chez la femme héroïnomane, résulte d'une diminution de la sécrétion des gonadotrophines par action suprahypophysaire ou par hyperprolactinémie. Ces troubles du cycle, volontiers associés à un déni psychologique, retardent parfois considérablement le diagnostic de la grossesse, rendant toute I.V.G. impossible. Si elle est souhaitée.

*Les complications de la grossesse sont essentiellement un avortement spontané (15 à 30% des cas environ), un accouchement prématuré (20 à 50% des cas). l'incidence du mode de vie

pourrait être déterminante à ce niveau ainsi que les épisodes de manque, à l'origine d'une irritabilité utérine avec contractions préjudiciables au maintien de la grossesse, d'où, ici encore, l'intérêt d'un traitement par méthadone ou buprénorphine, une éclampsie ou une prééclampsie pour laquelle l'héroïne en constitue pas en elle-même un facteur de dysgravidie.

*L'accouchement se fait sans plus de complications que pour la population générale selon la majorité des auteurs. De même, les complications du post-partum ne semblent pas plus fréquentes que pour les séries de référence.

*La grossesse est en général mal suivie, ce qui augmente sensiblement la fréquence et la gravité des complications. Il est donc tout particulièrement important d'essayer d'impliquer l'héroïnomanie enceinte, au même titre d'ailleurs que pour d'autres types de toxicomanies, dans un programme de soin, avec souvent mise en place d'une stratégie de substitution.

- **Le fœtus :**

Les effets des opiacés sur le fœtus ont été étudiés sur modèle animal mais il est difficile d'extrapoler à l'homme. Il est certain que le fœtus devient rapidement lui-même tolérant à l'héroïne, et que les périodes de sevrage se traduisent à son niveau par des mouvements importants survenant avec un retard d'une demi-heure environ sur ceux ressentis par la mère. Le retard de croissance utérin est quasiment de règle: il est lié aux conditions de vie, au tabagisme associé, à la malnutrition et aux effets propres de l'héroïne.

L'alternance des phases d'intoxication et de sevrage est ressentie par le fœtus comme un stress, dans un environnement utérin peu favorable : l'hypercontractibilité utérine entraîne une insuffisance placentaire et donc une souffrance fœtale.

-Le sevrage intra-utérin occasionne à chaque fois un ^{traumatisme} pour le futur enfant, bien repéré par l'émission de méconium, l'augmentation des catécholamines dans le liquide amniotique, voire par sa mort.

-Inversement, une overdose entraîne une tachycardie et des signes de souffrance.

- **Le nouveau né :**

Les malformations ne semblent pas particulièrement fréquentes: elles résultent des diluants ou de l'abus d'alcool. Néanmoins, d'autres opiacés comme la codéine 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.

Un syndrome de sevrage peut apparaître chez l'enfant entre quelques heures et quelques jours après la naissance .il est très différé en cas d'usage clandestin de méthadone ou d'association héroïne-barbituriques. Ses manifestations sont variées, souvent frustrées: atteintes neurologiques (instabilité, hyperactivité, hyperexcitabilité, cris sursauts constants, troubles du sommeil), troubles respiratoires (tachypnée avec alcalose, apnées), troubles digestifs (diarrhée avec déshydratation prise pondérale insuffisante souvent par troubles de la succion).

Le diagnostic n'est pas toujours aisé, d'autant que la l'addiction maternelle n'est pas forcément connue. De plus, il n'existe pas de marqueur biologique permettant de refléter la sévérité du symptôme. Le traitement repose avant tout sur la surveillance avec nursing, emmaillotement, régime alimentaire hypercalorique.⁶⁸

6. Cocaïne :

a) Un peu d'histoire :

La cocaïne provient des feuilles de coca, une plante indigène de l'Amérique du Sud. Les premiers documents sur son usage remontent à l'an 3 000 av. J.-C. et son utilisation par les Incas du Pérou a été commentée par les conquistadors espagnols du 16^e siècle. Les conquistadors disaient que le fait de mâcher la feuille de coca augmentait leur vigueur et diminuait la faim et la soif. La mastication de la feuille de coca a été la principale méthode utilisée pour tirer des effets de cette plante jusqu'en 1855, année où la drogue a été isolée comme un alcaloïde par Albert Niemann, qui l'a nommée « cocaïne ». Cette nouvelle drogue a servi à plusieurs fins, notamment dans le thé et les cigarettes, dans des sirops contre la toux et autres remèdes ⁶⁹. 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.

La pâte de coca ou « pasta », obtenue lors de l'extraction de la cocaïne des feuilles de coca, sera fumée vers le XIX^e siècle.

A la fin du XIX^e 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 XXème 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. 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.

L'utilisateur fume le crack mélangé à du tabac dans des cigarettes, des pipes ou des feuilles d'aluminium. Certains se l'injectent en IV après l'avoir dissous dans de l'eau vinaigrée ou citronnée. Ses effets sont les mêmes que ceux de la cocaïne mais plus violents et plus immédiats mais ils disparaissent plus vite, incitant l'utilisateur à recommencer rapidement l'administration.⁷⁰

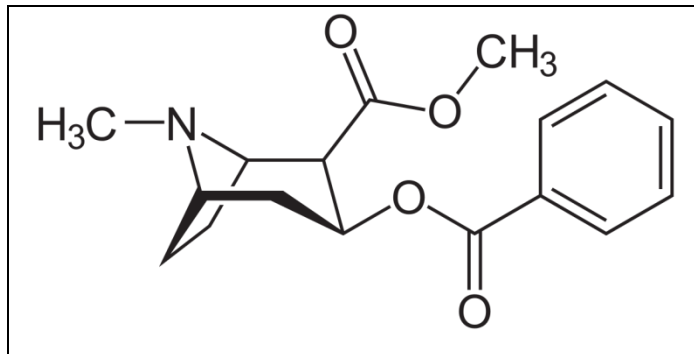


Figure 11 : Structure chimique de la cocaïne.

b) Action pharmacologique :

Après son administration, la cocaïne est rapidement hydrolysée par des enzymes salivaires et digestives en benzylocgonine et ecgonine, dont une grande partie est détruite lors du premier passage hépatique. Sa demi-vie plasmatique est de 45 à 90 minutes et ses métabolites sont encore détectables dans le sang ou les urines pendant 24 à 36 heures. La cinétique de cet alcaloïde varie suivant la voie d'absorption utilisée; en effet, si la voie intranasale (sniff) freine l'absorption de la cocaïne du fait d'une anesthésie locale et d'une vasoconstriction, l'injection et surtout l'inhalation de vapeurs entraînent très rapidement des symptômes (effets « flash » avec élévation de l'humeur, sensation de toute puissance et de bien-être). Ainsi, des effets cliniques apparaissent trois minutes après un sniff de cocaïne et peuvent persister jusqu'à une heure, alors qu'ils ne dureront que dix minutes après une prise de crack, mais qu'ils seront apparus en cinq à dix secondes du fait d'un passage direct au niveau artériel

pulmonaire. La voie intraveineuse entraîne, quant à elle, des effets en seize à vingt secondes, et les taux sanguins les plus élevés sont retrouvés en moins de deux minutes.⁷¹

Les molécules de cocaïne étant très petites et liposolubles, elles vont franchir la barrière hémato-encéphalique et se retrouver dans le cerveau. Elles empêchent la dégradation de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline. Ainsi, la cocaïne amplifie l'action de ces neurotransmetteurs. Les effets physiologiques sont directement liés à cette altération de la neurotransmission. En effet l'excès de dopamine est responsable de l'euphorie, l'excès de sérotonine crée le sentiment de confiance tandis que l'excès de noradrénaline provoque la montée d'énergie. Penchons nous sur le cas de la dopamine. Normalement, une fois libérée et fixée aux récepteurs, celle ci est recapturée par une protéine jouant un rôle de transporteur et la reconduisant dans la cellule présynaptique. Les molécules de cocaïne vont se fixer sur ces transporteurs de dopamine, empêchant sa recapture. Ainsi, le cerveau se trouve submergé de dopamine notamment dans les zones formant le « système de récompense » principalement localisé dans le mésencéphale. Puis, on observe une déplétion de la dopamine par perturbation des mécanismes de feed-back.

Le high, sensation de plaisir intense induit par la consommation de cocaïne ne dure pas : entre un quart d'heure et une heure suivant les doses et les individus. Une fois l'effet terminé, le consommateur ressent un brutal retour sur terre, le crash. Il ressent alors un sentiment de dépression. La vie normale lui apparaît sans intérêt par rapport à l'euphorie ressentie et le cerveau n'est plus capable de produire la dopamine en quantité normale pendant un certain temps. C'est alors qu'apparaît le risque de dépendance. Si le consommateur n'est pas capable de supporter ses crashes, il aura envie de reprendre de la cocaïne. Au risque de dépendance s'ajoute celui de l'accoutumance. En effet, la cocaïne ne fournissant pas de dopamine mais exploitant celle qui est produite par le cerveau, il faudra compenser la baisse de production induite par les surproductions momentanées en bloquant encore plus de transporteurs et donc en augmentant les doses de cocaïne.⁷²

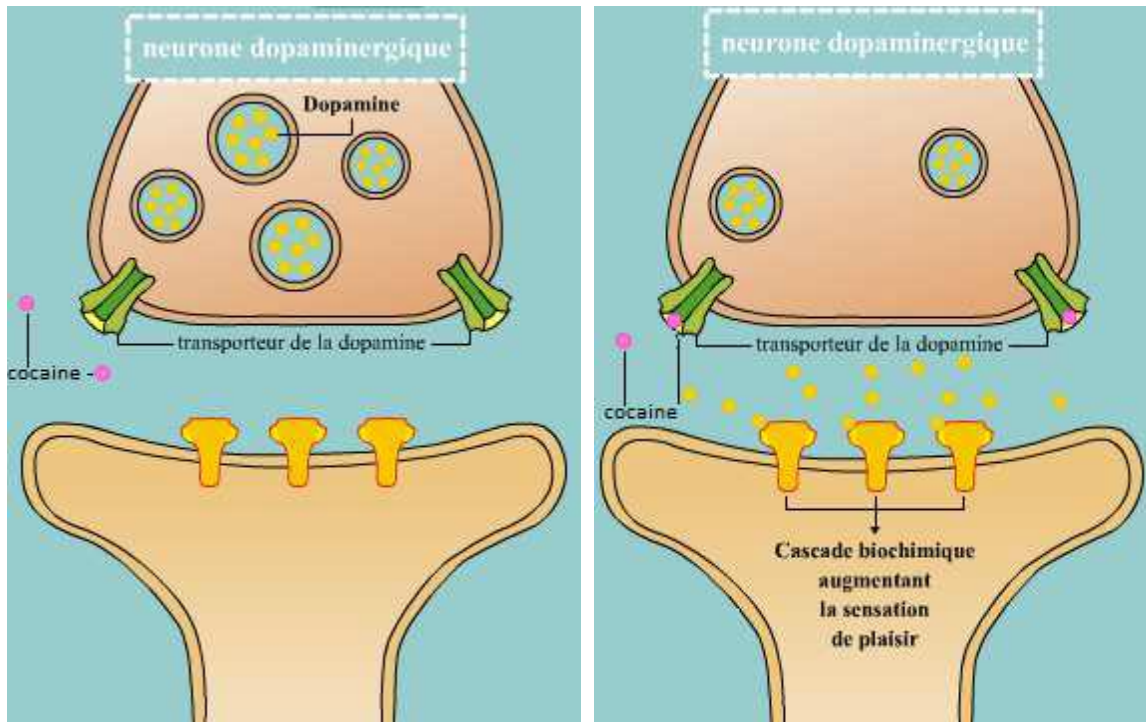


Figure 12 Action de la cocaïne. En haut, nous avons le neurone dopaminergique chez le non consommateur de cocaïne, en bas chez le consommateur de cocaïne.

c) conséquences cliniques de la consommation de la cocaïne :

Elles sont dominées par les complications cardiovasculaires et neurologiques centrales de par leur gravité et leur morbidité (troubles du rythme, dysfonction ventriculaire gauche, infarctus, ischémie myocardique, état de mal convulsif et accidents vasculaires cérébraux) et par

les complications ORL (nécrose et perforation de la cloison nasale) très fréquentes en cas d'intoxication chronique.

Les complications cardiovasculaires :

La douleur thoracique, symptôme de consultation le plus fréquent, il survient la plupart du temps dans l'heure qui suit la prise de cocaïne mais elle peut parfois apparaître jusqu'à 24 ou 48 heures après la dernière prise. Elle est souvent associée à des palpitations et/ou à des difficultés respiratoires.

La consommation de cocaïne entraîne d'une part une augmentation des besoins en oxygène (O₂) en provoquant une tachycardie ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle et un

effet inotrope positif. Ce déséquilibre entre besoins et apports explique le risque d'ischémie myocardique.

La consommation de cocaïne peut conduire à de multiples troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire. L'action sympathomimétique, l'inhibition vagale, le blocage des canaux sodiques et l'augmentation intracellulaire de calcium sont les effets de la cocaïne qui peuvent être responsables de ces pathologies.

Une consommation chronique de cocaïne favorise le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec une importante diminution de la fonction systolique et de la fraction d'éjection.

La cocaïne provoque une tachycardie et une hypertension artérielle qui vont induire des atteintes valvulaires et favoriser le dépôt des impuretés sniffées avec la substance psychoactive. L'endocardite peut également faire suite à une infection par des germes introduits dans la circulation sanguine au moment de l'injection de la drogue.

Les complications neurologiques :

Elles sont responsables, avec les complications cardiaques, de toute la dangerosité liée à la consommation de cocaïne. La cocaïne entraîne des effets neurologiques brutaux du fait de sa forte liposolubilité. Cette propriété lui assure ainsi une rapide diffusion dans le système nerveux central. La vasoconstriction, l'hypertension artérielle, ainsi que les effets adrénérgiques et dopaminérgiques vont, en favorisant les vasospasmes cérébraux, participer aux complications neurologiques.

Les manifestations les plus fréquentes sont d'abord des céphalées associées à des nausées et à des douleurs thoraciques puis on retrouve les convulsions et les états de mal convulsifs en raison de l'abaissement du seuil épileptogène par la cocaïne.

Les complications respiratoires :

Au minimum, on observe une toux quasi constante, des sibilants une fois sur deux et des hémoptysies dans 10 à 20% des cas. Mais tout l'arbre respiratoire est menacé lorsque l'on fume du crack ou de la freebase.

La combustion élevée peut provoquer des sténoses réactionnelles en brûlant les muqueuses trachéale et bronchique.

Des crises asthmatiques peuvent apparaître en raison d'une hyperréactivité bronchique déclenchée par le crack, les impuretés et les cendres. Les alvéoles peuvent également être

atteintes par les plus fines particules de cocaïne base entraînant notamment des pneumopathies interstitielles.

La cocaïne base peut aussi provoquer des pneumothorax et des pneumo-médiastins en raison des grandes variations de pression alvéolaire dues aux techniques d'inhalation à glotte fermée et au réflexe de toux.

Une dépendance au crack et à la freebase peut induire des hypertensions artérielles pulmonaires et des fibro-granulomatoses pulmonaires irréversibles.

Enfin, la consommation de cocaïne expose également à des complications respiratoires indirectes comme la tuberculose (liées aux conditions de vie précaire et à une éventuelle immunodépression en cas d'infection par le VIH) et des pneumopathies bactériennes (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques) dont le développement est favorisé par l'utilisation de la voie intraveineuse.

Les complications ORL :

Elles sont systématiques chez les consommateurs de cocaïne « sniffée ». Par cette voie, la cocaïne provoque une violente vasoconstriction locale et les cristaux de cocaïne entraînent des micro-traumatismes responsables de lésions de la cloison nasale conduisant en quelques prises à des saignements, puis en quelques semaines à des ulcérations puis à des nécroses. Si les prises nasales persistent, on peut observer des signes bien plus graves avec une destruction du cartilage nasal, des sinusites maxillaires, ethmoïdales et frontales.

Par ailleurs, le partage des pailles et des billets roulés, utilisés pour la consommation intra-nasale de cocaïne, peut conduire à un risque de contamination virale et notamment à l'hépatite C.

Autres complications physiques :

Les modifications neurocomportementales induites par la prise de cocaïne peuvent conduire à des comportements risqués (accident de voiture ou de la voie publique, violences, homicides, chutes, suicides, rapports sexuels non protégés etc.).

La toxicité hépatique de la cocaïne est fréquente et modérée sauf en cas de co-addiction à l'alcool et aux autres inducteurs du cytochrome P450 (certains médicaments) où elle peut s'avérer plus grave avec une élévation importante des transaminases. Cependant, il existe un risque important d'hépatites (B, C et D) en cas de partage du matériel d'injection pour la voie intraveineuse. Le risque est plus modéré pour les autres voies d'injection mais il existe aussi.

La consommation d'alcool associée à la cocaïne entraîne la formation du coca-éthylène, un métabolite dont la demi-vie est plus longue que celle de la cocaïne et dont les toxicités hépatique aiguë et cardiaque chronique seraient supérieures à celles de la cocaïne.

Les risques d'infections virales (VHB/VHC) et rétrovirales (VIH) sont dus au partage du matériel d'injection, de sniff ou de celui pour fumer pour le VHC ; les risques d'infections bactériennes chez les injecteurs de cocaïne sont élevés (abcès locaux, endocardites, septicémies, pneumopathies etc.)

Les modifications neurocomportementales peuvent conduire à des rapports sexuels non protégés entraînant des risques d'infections sexuellement transmissibles comme le VIH, le HPV ou la syphilis notamment.

Des risques de bronchospasmes sévères et de mal asthmatique ; des risques d'hyperthermie maligne, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale aiguë, de crises convulsives, d'infarctus rénaux ainsi que des cas d'ischémies musculaires.

Dénutrition, carences vitaminiques et anémies sévères; accidents de la voie publique ; chutes ; actes auto ou hétéro agressifs (automutilations, suicides, homicides etc.).⁷³

d) conséquences de la consommation de cocaïne sur :

- **La mère :**

L'usage de crack par des femmes enceintes a été relié aux problèmes de développement de leur enfant. La cocaïne traverse rapidement le placenta et produit les mêmes effets pharmacologiques sur le fœtus que sur la mère. La recherche a montré que l'exposition prénatale est associée à un plus grand risque d'avortement spontané, d'hématomes rétroplacentaires⁷⁴, « d'abruptioplacentae » (détachement prématuré du placenta), de naissance prématurée, de poids, de taille et de périmètre crânien insuffisants à la naissance, de troubles du sommeil et de problèmes de comportement à long terme.⁷⁵

La cocaïne entraîne une inhibition de la recapture de norépinéphrine, ce qui provoque une vasoconstriction placentaire avec une diminution du flux sanguin utérin et placentaire, pouvant conduire à une insuffisance utéro-placentaire, une hypoxie, une acidose et une détresse fœtale. La cocaïne peut également provoquer une vasoconstriction fœtale, par un effet direct. En outre, la cocaïne augmente la contractilité du muscle utérin par des mécanismes encore mal connus, mais qui seraient multiples : stimulation des récepteurs

α -adrénergiques du myomètre par augmentation des catécholamines circulantes, inhibition de la liaison aux récepteurs β -adrénergiques, altération de la production de prostaglandines ...

Une consommation de cocaïne au premier trimestre de la grossesse augmente le risque de développer une fausse couche de manière indépendante des autres facteurs de risque (alcool, tabac etc.).

De très nombreuses études ont mis en évidence une incidence importante de la prématurité chez les femmes enceintes consommatrices de cocaïne, d'autant plus que celles-ci en consomment pendant le dernier trimestre de la grossesse.

Enfin, quelques cas de ruptures utérines et de ruptures hépatiques ont été relevés chez des femmes enceintes consommatrices de crack.

Les mécanismes conduisant à une augmentation de la toxicité cardiovasculaire de la cocaïne ne sont pas encore clairement découverts. Cependant, des études portant sur le modèle animal ont permis d'avancer des mécanismes de toxicité : la progestérone augmenterait le métabolisme de la cocaïne en norcocaïne et augmenterait la sensibilité des récepteurs α -adrénergiques, provoquant ainsi chez la femme enceinte tachycardie, hypertension artérielle et infarctus myocardique.⁷⁶

- **le fœtus :**

Toutes les études portant sur de grands effectifs indiquent qu'une exposition prénatale à la cocaïne est associée à une baisse de l'âge gestationnel, à une augmentation du taux de retard de croissance intra-utérin et à une diminution du poids moyen de naissance, de la taille de naissance et du périmètre crânien de naissance. Une étude menée par Hulse et coll a démontré que cette diminution des mensurations de naissance est dépendante des doses de cocaïne consommées. D'autres études ont montré que cette diminution était plus intense en cas de consommation de crack et en cas de poly-consommations.⁷⁷

En induisant une vasoconstriction placentaire, la cocaïne peut être responsable d'une souffrance fœtale aiguë ou chronique. Des morts subites in utero sont également rencontrées, dues à une intoxication aiguë ou à une malformation cardiaque létale. Des malformations des membres, de l'appareil génito-urinaire, cardio-vasculaire, visuel, auditif ou du système neurologique sont également possibles.⁷⁸

- **le nouveau né :**

Plus souvent prématurés et de faible poids de naissance, les nouveau-nés de mères consommatrices de crack peuvent présenter des signes de sevrage avec hypertonie et insomnie. Des perturbations neurocomportementales ont également été détectées, en cas de forte prise de cocaïne chez la mère, associant hypertonie des membres inférieurs, dystonie et tremblements.

La présence d'un syndrome de sevrage néonatal est contestée. En effet, après une exposition prénatale à la cocaïne, environ 30% des nouveau-nés présentent un état transitoire d'hyperactivité, d'hyper-vigilance, d'hyper-succion etc. évoquant plutôt un syndrome d'imprégnation.⁷⁹

IV. LA PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ENCEINTE ADDICTE :

A. PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE :

1. DIFFICULTES DE PRISE EN CHARGE :

Tout d'abord un diagnostic tardif de la grossesse.

Les opiacés entraînent très souvent des aménorrhées, mais comme leur utilisation alterne avec des périodes de manque ou des tentatives de sevrage, des ovulations non repérées ont lieu qui conduisent à des grossesses de découverte tardive.

Par ailleurs les premiers signes de grossesse sont parfois interprétés comme des signes de manque du fait des troubles du schéma corporel.

Il n'est donc pas rare que la première consultation à la maternité corresponde au jour de l'accouchement.

Lorsque le suivi prénatal existe, il est souvent irrégulier et insuffisant.

L'illégalité de l'addiction fait craindre à ces patientes des problèmes avec la justice, et elles considèrent souvent la maternité et l'hôpital en général comme un lieu où l'addiction est stigmatisée et où la dépendance n'est que peu ou pas du tout prise en compte. Ainsi se méfient elles souvent de tout et de tous, ce qui complique encore la prise en charge puisqu'il est souvent difficile de réaliser une anamnèse complète et précise.

Enfin, si sur le plan obstétrical les complications constatées sont les mêmes que celles de la population générale, il n'en reste pas moins qu'il s'agit d'un suivi de grossesse à risque.

La polyconsommation, actuellement de plus en plus fréquente, associée aux pathologies infectieuses (maladies vénériennes, hépatites, SIDA...) dans un contexte social et psychologique difficiles, sont autant de facteurs de risque pour l'organisme maternel et la croissance fœtale.⁸⁰

a) La gestion de l'usage de substances psychoactives pendant la grossesse :

De nombreuses femmes qui ne sont pas vraiment dépendantes de l'alcool ou des drogues s'arrêtent spontanément dès qu'elles se savent enceintes. Ce constat s'applique à environ 20 % des femmes qui fument des cigarettes, et 34 % des femmes qui boivent de l'alcool, et à de nombreuses femmes qui consomment du cannabis et d'autres drogues à des fins «récréatives». Il s'applique également à certains utilisateurs « contrôlés » d'opiacés et de benzodiazépines.

Dans la plupart des cas d'utilisation de drogues (à l'exclusion des opiacés) l'objectif immédiat serait celui de l'abstinence, mais, en réalité, cela peut s'avérer difficile à atteindre pour de nombreuses femmes. Il faudra donc apporter beaucoup de soutien et de conseil sur la dépendance pour aider la mère à travailler vers cet objectif.

En outre, les recherches montrent que les femmes qui ont des problèmes d'usage de substances psychoactives sont plus susceptibles d'avoir des partenaires utilisant également ces produits. Le partenaire d'une femme peut exercer une influence importante sur son usage de substances psychoactives. Il est donc très important d'inclure le partenaire de la femme dans tout plan de traitement et de soins de sorte que l'environnement le plus favorable puisse être créé. Les observations suggèrent que les femmes qui s'engagent dans un traitement avec leur partenaire ont de meilleurs résultats que celles qui s'engagent sans leur partenaire.⁸¹

b) L'arrêt du tabac :

Idéalement, toutes les femmes devraient être encouragées à arrêter de fumer, ou se voir donner de l'aide pour réduire leur consommation avant qu'elles ne conçoivent. Les médecins généralistes, les pharmaciens et les infirmières peuvent se référer à des programmes d'arrêt du tabac et peuvent donner des conseils sur les traitements de substitution nicotinique (TSN). Les médecins généralistes peuvent également prescrire le bupropion (Zyban®) pour accompagner les envies de nicotine, mais les femmes qui sont enceintes ou qui allaitent ne devraient pas utiliser le bupropion.

Au cours de la grossesse, une approche proactive et personnalisée pour arrêter de fumer est nécessaire.

Les conseils d'abandon du tabac qui sont donnés pendant la période prénatale se sont révélés efficaces. Le résultat direct sera un gain significatif en poids de naissance.

Une approche proactive comporterait les éléments suivants :

- lors du premier contact, interroger les femmes enceintes au sujet de leur statut tabagique et fournir des informations sur les risques du tabagisme pour l'enfant à naître et les risques impliqués par l'exposition au tabagisme passif.
- insister sur les avantages du sevrage tabagique à n'importe quel moment de la grossesse.
- proposer des informations personnalisées, des conseils et un soutien sur la façon d'arrêter de fumer.
- encourager la femme à utiliser les services d'arrêt du tabac de l'hôpital pendant la grossesse.
- penser à offrir un soutien individuel ou à visiter les femmes enceintes à leur domicile s'il leur est difficile de se rendre dans des services spécialisés.
- se renseigner sur le statut tabagique du père ou du partenaire et l'encourager à arrêter de fumer et à utiliser les services d'arrêt du tabac de l'hôpital.

Les femmes enceintes qui sont fortement dépendantes à la nicotine et incapables d'arrêter de fumer sans aide, peuvent se voir proposer des substituts nicotiques à la suite d'une discussion avec un professionnel de santé ou dans le cadre du programme d'arrêt du tabac. Elle stigmatise aussi les femmes dont la consommation peut ne pas avoir été nuisible à leur enfant, elle peut décourager certaines femmes d'assister à des soins prénataux, ou elle peut affecter négativement la qualité de la relation de la femme enceinte avec sa sage-femme ou son obstétricien. C'est une question controversée qui a suscité un débat considérable.

L'approche des soins doit veiller à ce que les femmes ne se sentent pas coupables et à ce qu'elles se sentent soutenues par les services de santé et les services sociaux.⁸²

c) Dépendance à l'alcool et désintoxication :

Les femmes enceintes incapables de réduire des niveaux élevés de consommation devraient être rapidement vues par un service spécialisé en alcoologie afin qu'une évaluation soit réalisée et qu'une aide leur soit procurée par un spécialiste. Toute requête sera rapidement traitée et la femme recevra des soins, et sera, ou non, hospitalisée en fonction de sa situation.

L'alcoolodépendance représente un tel risque pour le fœtus que les professionnels doivent évoquer le sevrage à n'importe quel moment de la grossesse et répéter le conseil si nécessaire. L'objectif est de réduire l'exposition totale du fœtus à l'alcool. La tolérance à l'alcool se

développe normalement à des niveaux élevés de consommation, mais la tolérance peut aussi se développer à des niveaux inférieurs de consommation chez certaines femmes dont la fonction hépatique est compromise.

Un arrêt soudain de la consommation abusive d'alcool est potentiellement dangereux pour la femme (delirium tremens et arrêt du cœur) et peut causer une détresse fœtale. Les femmes enceintes dépendantes à l'alcool devraient être avisées de ne pas arrêter de boire brutalement, mais de consulter leur médecin généraliste dès que possible. Le sevrage d'alcool nécessite une surveillance étroite de la femme et du fœtus sous supervision médicale spécialisée. Celle-ci comprend la collaboration avec un obstétricien et un spécialiste de l'alcool et elle a normalement lieu en milieu hospitalier.

Les médicaments du sevrage d'alcool (normalement des benzodiazépines ou du chlordiazépoxyde) sont considérés préférables aux risques associés d'un sevrage incontrôlé ou à la poursuite d'une forte consommation d'alcool pendant la grossesse. Le disulfiram (Aotal®) est cependant contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante en raison du risque potentiel d'effets tératogènes. Les femmes qui conçoivent tout en prenant ce médicament devraient recevoir des conseils avant de décider de poursuivre la grossesse.

Étant donné que les effets de l'alcool sont associés à des carences alimentaires, l'importance d'une alimentation équilibrée et une supplémentation en vitamine doivent être discutées. La fonction hépatique, y compris le taux de prothrombine, doit être mesurée.

Bien qu'il y ait peu de preuves sur l'efficacité des thérapies psychologiques pour les femmes enceintes dépendantes, le sevrage d'alcool doit faire partie d'un ensemble de soins qui comprend la prévention des rechutes et le soutien psychosocial.

d) Evaluer les problèmes liés à la drogue :

Il est important d'établir une image précise de la consommation de drogues d'une femme pendant la grossesse, afin que les interventions et les soins appropriés puissent être offerts.

Une évaluation de la consommation de drogues pendant la grossesse peut inclure :

- l'établissement d'un historique détaillé de la consommation de drogues de la femme.
- l'évaluation des risques liés aux drogues (par exemple les conséquences physiques, psychologiques, sociales, juridiques, financières, ainsi que le style de vie).
- l'évaluation des aspirations de la femme et sa motivation au changement.
- la réalisation d'un dépistage toxicologique (pour investiguer l'usage récent de drogues).
- l'évaluation des symptômes de sevrage.

• l'organisation des tests de tolérance ou l'auto-administration supervisée de méthadone. Les professionnels qui sont engagés dans l'évaluation ou les soins d'une femme ayant un problème de drogue devraient :

- discuter des soins de la femme avec son médecin généraliste ou un autre prescripteur.
- orienter la femme vers un service approprié si elle n'est pas déjà en contact avec un tel organisme, de sorte qu'une évaluation puisse être faite.

Important : le dépistage toxicologique (dépistage des drogues) est utilisé à des fins cliniques dans les centres de prise en charge en addictologie et doit toujours être fait avec le consentement de la femme.⁸³

e) Préparer les parents au SSNN :

Il est important de préparer les parents à l'éventualité que leur bébé développe des symptômes de sevrage (même s'ils ne sont dépendants qu'à de faibles doses de substances), d'aborder avec eux ces questions d'une manière bienveillante, exempte de jugement.

Les parents d'un nourrisson souffrant d'un SSNN ont les mêmes émotions que n'importe quel parent dont la santé de leur bébé serait fragile. Anxiété, impuissance, peur et tristesse sont les sentiments les plus souvent rapportés. D'autre part, ces parents se sentent souvent coupables et responsables des troubles de leur bébé, et auront besoin de beaucoup de soutien, d'encouragement, et d'être rassurés. S'occuper d'un bébé qui a un SSNN peut s'avérer très stressant et les parents devront faire preuve de beaucoup de patience.

Impliquer les parents dans toutes les décisions et choix relatifs aux soins de leur nourrisson et les garder informés des progrès du bébé est très important.

Idéalement, les parents auront reçu des informations précises et justes à propos du SSNN lors de la période prénatale et devraient donc être bien préparés.

Les sages-femmes devraient donner à tous les parents dépendants de substances psychoactives et/ou d'alcool le fascicule d'information. Ce fascicule résume dans un langage accessible ce à quoi les parents peuvent s'attendre et ce qu'ils peuvent faire pour l'aider. La femme et son partenaire devraient avoir l'opportunité de lire ce fascicule et de discuter des soins du bébé avec la sage-femme, et de toutes les autres questions ou inquiétudes qu'ils pourraient avoir à ce sujet.⁸⁴

f) Virus véhiculés par voie sanguine et grossesse :

Le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C sont des virus véhiculés par le sang qui peuvent être transmis de la mère à l'enfant (transmission verticale).

Tous les professionnels ont un rôle à jouer dans :

- la sensibilisation aux virus véhiculés par le sang ;
- le conseil pour la réduction des risques de transmission ;
- la promotion des dépistages ;
- la facilitation de l'accès aux traitements et aux services de soins.

✓ Dépistage prénatal du VIH, de l'hépatite B et de l'hépatite C :

Les tests de dépistage du VIH et de l'hépatite B font partie de l'examen prénatal de routine. Tester les femmes durant leur grossesse a pour but de réduire la probabilité de transmission de la mère à l'enfant, d'améliorer et protéger la santé de la mère comme celle du bébé. Le dépistage de l'hépatite C devrait être proposé aux femmes à risques, mais ne fait pas partie de l'examen de routine.

Le but du dépistage est d'identifier les femmes contaminées, de permettre ainsi le dépistage pour leurs enfants, de sorte que mère(s) et enfant(s) puissent bénéficier d'un traitement, le cas échéant.

Chaque femme enceinte reçoit des informations détaillées sur les examens prénataux de routine. Les bienfaits et les risques de chaque examen, ainsi que leurs implications doivent être discutés brièvement avant de recueillir le consentement de la femme et de procéder à la prise de sang. Tous les examens sont conduits, à moins que la femme ne le souhaite pas.

Les femmes peuvent refuser l'un ou l'autre des tests si elles le souhaitent. Le dépistage de l'hépatite C pendant la grossesse chez les femmes à risques nécessite une discussion spécifique à ce propos.

Tous les résultats négatifs devraient être communiqués à la femme lors du rendez-vous prénatal suivant et reportés dans son dossier de maternité.

Si un test aux anticorps du VIH, de l'hépatite B ou C s'avère positif, le virologiste devra transmettre ces résultats à l'obstétricien en charge désigné et/ou à la sage-femme responsable dans le domaine des virus véhiculés par le sang. L'obstétricien/la sage-femme rappelle alors la femme afin de lui donner ses résultats en personne, et d'effectuer une autre prise de sang visant à confirmer les résultats. Lors de cette visite, les modalités de soutien, de traitement et

de soin seront discutées, et les questions relatives à la confidentialité seront abordées. De plus, on s'en remettra à l'expertise des équipes spécialisées en infectiologie.

❖ **Virus d'immunodéficience humaine (VIH) :**

Le VIH peut être transmis de la mère à l'enfant pendant la grossesse (intra-utérine), pendant l'accouchement (intrapartum) et lors de l'allaitement au sein. Le risque de transmission est lié à la santé générale de la mère, à des facteurs obstétriques et à la prématurité de l'enfant. La majorité de la transmission verticale (environ 80 %) se produit lors de la phase intrapartum, et il y a une grande corrélation entre la charge virale maternelle et le risque de transmission, plus la charge virale est élevée, plus le risque de transmission l'est aussi.

Les mesures recommandées pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant sont exposées dans le « Guide pour la prise en charge des contaminations au VIH chez les femmes enceintes ».

Ces mesures comprennent :

- la prise de médicaments antirétroviraux pour la mère comme pour l'enfant ;
- un soin particulier dans la prise en charge obstétrique, durant la grossesse et au moment de l'accouchement ;
- un accouchement par césarienne avant le début du travail, lorsque indiqué ;
- la contre-indication de l'allaitement au sein.

• **Prise en charge des femmes enceintes séropositives au VIH et de leurs enfants:**

Les soins proposés aux femmes enceintes séropositives au VIH et à leurs bébés sont assurés par une équipe multidisciplinaire, incluant les sages-femmes, les obstétriciens, les spécialistes du VIH, les pédiatres, l'équipe de premiers soins, ainsi que d'autres professionnels, tels que les pharmaciens, les associations de prévention contre les drogues, et d'autres travailleurs sociaux lorsque cela est indiqué. Le personnel de santé devrait se référer alors au protocole de prise en charge et au parcours de soin établis conjointement. L'approche du traitement est personnalisée, adaptée aux besoins et aux souhaits de chaque mère. Il est nécessaire que tous les professionnels entretiennent de bons liens, afin que la grossesse et l'accouchement se déroulent selon le plan établi et dans le respect de la vision et des souhaits de la femme concernée.

Dans le cas d'un travail interdisciplinaire impliquant des professionnels différents, la séropositivité au VIH ne devra être communiquée que lorsque cette information est indispensable, et elle devra être entourée de délicatesse et de discrétion.

Tous les professionnels qui soutiennent des femmes enceintes infectées par le VIH devraient avoir à l'esprit les différentes problématiques psychosociales qui peuvent avoir un impact sur le traitement du VIH et les soins.

Ces femmes peuvent avoir besoin d'un soutien et d'une assistance considérable afin de se résoudre à un tel diagnostic, de même que pour la gestion de leur infection. L'accompagnement et le soutien de chaque femme devra prendre en compte ses conditions personnelles de vie, ainsi que tous les aspects sociaux ou culturels qui la concernent. Cela peut inclure de la maltraitance ou des violences domestiques, une situation de rupture ou de rejet par la famille et les amis.

Le traitement par antirétroviraux de la mère vise à abaisser sa charge virale jusqu'au seuil « indétectable » (< 50 copies/ml). La mise en place de ce traitement aux antirétroviraux dépendra de l'état de santé général de la mère relativement au VIH. Pour les femmes dont la santé actuelle personnelle ne dépend pas immédiatement de ce traitement contre le VIH, celui-ci sera repoussé jusqu'à un peu avant le 3ème trimestre (entre 20 et 28 semaines), afin de limiter l'exposition du fœtus, et de permettre à la mère de cesser de prendre les antirétroviraux une fois que le bébé est né. Pour les femmes qui ont besoin de ce traitement pour leur propre santé, il sera prescrit sur toute la durée de la grossesse ainsi que postpartum. Dans les deux cas, l'objectif est de maintenir la charge virale de la mère sous 50 copies/ml.

Le mode d'accouchement à privilégier est aussi fonction de la charge virale. La césarienne est indiquée si la charge virale se révèle > 1 000 (> 50 copies/ml). Si la charge virale est en dessous, < 1 000 (idéalement < 50 copies/ml) une fois la grossesse arrivée à son terme, l'accouchement par les voies naturelles est envisageable.

La décision concernant le mode d'accouchement devrait être prise à la 36^e semaine, après avoir fait l'objet d'une discussion avec la femme.

En cas de quelconques retards, le risque cumulé de devoir procéder à une césarienne augmente.

Le risque de transmission via l'allaitement au sein lorsque la charge virale de la mère est indétectable demeure incertain. La charge virale maternelle est un mauvais indicateur de la concentration du virus dans le lait maternel, et bien que les traitements antirétroviraux réduisent la quantité de virus en circulation dans le plasma ainsi que la quantité de cellules associées au virus dans le lait maternel, la présence d'ADN viral demeure inchangée et peut, dès lors, poser un risque de transmission.

Le soutien à donner aux mères séropositives au VIH en matière d'allaitement devrait inclure:

- assistance et conseils sur l'allaitement au biberon avec des laits infantiles – cela s'avérera particulièrement important pour les femmes dont les familles ne sont pas au courant de leur séropositivité au VIH et quand la norme culturelle est plutôt d'allaiter au sein ;
- médication pour stopper la production de lait (donnée dans les 24 h après l'accouchement) ;
- sensibilisation sur l'importance de la contraception lorsque l'on n'allait pas au sein.

Le traitement aux antirétroviraux est en général administré au nouveau-né les 4 premières semaines.

Les prématurés sont les nourrissons les plus exposés aux risques de contamination et aussi les plus difficiles à traiter.

❖ Hépatite B :

L'hépatite B est un virus hépatique très contagieux. Il peut être transmis de la mère à l'enfant à l'accouchement – avec un taux de transmission d'environ 80-90 % par les mères porteuses chroniques. Rien n'indique que le risque de transmission de l'hépatite B augmente lors de l'allaitement au sein, celui-ci peut donc être encouragé.

Les personnes chroniquement infectées à l'hépatite B (porteuses) peuvent rester en bonne santé des années et ne pas avoir conscience de leur infection. Les bébés contaminés – et qui deviennent porteurs chroniques (jusqu'à 90 %) – courent le risque de développer de graves pathologies du foie plus tard.

• Prévention de la contamination par l'hépatite B :

Un traitement pour réduire le risque de transmission de la mère à l'enfant est désormais recommandé pour les mères présentant une charge virale importante (environ 200 000 UI et plus). Un comprimé oral d'antiviral (tenofovir) peut être administré sans danger durant le dernier trimestre de grossesse, en pratique à partir de la 28^e semaine.

Le fort taux de transmission de la mère à l'enfant peut aussi être en grande partie évité grâce à la vaccination. Si le dépistage prénatal des antigènes de surface de l'hépatite B est positif, un programme de vaccination du bébé est mis en place à la naissance, ce qui lui permettra de développer une immunité et d'avoir une vie saine. Le bébé doit recevoir son premier vaccin contre l'hépatite B dans les 12 heures qui suivent sa naissance. Les bébés exposés à un risque particulièrement élevé de contracter l'hépatite B reçoivent également une dose d'immunoglobuline spécifique à l'hépatite B en même temps que le vaccin (l'immunoglobuline neutralise le virus). La deuxième dose de vaccin est donnée à 1 mois, la

troisième à deux mois et la quatrième à 12 mois. Des contrôles d'immunité sont effectués entre 15 et 18 mois.

Les mères récemment diagnostiquées devraient être adressées à un hépatologue ou au service des maladies infectieuses pour une évaluation et un suivi.

- **Usage de drogues et hépatite B :**

La conduite à suivre est de proposer à toutes les femmes qui ont un historique de consommation de drogues par voie intraveineuse (ou ayant un partenaire sexuel qui a un historique de consommation de drogues) une analyse complète de leur sérologie au VHB à l'occasion de la grossesse

Les femmes sans infection antérieure à l'hépatite B (non immunisées) peuvent être vaccinées sans danger pendant la grossesse.

L'immunisation contre l'hépatite B et l'hépatite A est recommandée à toute femme séropositive à l'hépatite C et au VIH.

- ❖ **Hépatite C (VHC) :**

L'hépatite C est un virus qui atteint le foie et peut être transmis de la mère à l'enfant, pendant la grossesse ou l'accouchement, mais pas via l'allaitement au sein. Les personnes infectées par l'hépatite C peuvent rester en bonne santé des années et ne pas savoir qu'elles sont infectées. Les bébés contaminés par transmission verticale présentent un risque élevé de développer des pathologies graves du foie au cours de leur vie.

Les femmes enceintes séropositives aux anticorps du VHC et séronégatives à l'ARN du VHC (par exemple, pas d'infection chronique) ne posent pas de risque de transmission pour leur enfant. La transmission de mère à enfant ne peut se faire que lorsque la femme enceinte est séropositive aux anticorps du VHC et à l'ARN (par exemple avec infection chronique). Le taux de transmission est faible (< 6 %).

Il n'y a malheureusement pas à ce jour de vaccin disponible contre l'hépatite C.

Le traitement combiné contre l'hépatite C (interféron et ribavirine) est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement au sein (à cause des effets foetotoxiques et tératogènes de la ribavirine) ainsi que chez les très jeunes enfants. Pour l'instant, il n'y a pas de mesures ayant prouvé leur efficacité dans la prévention ou la réduction du risque de transmission verticale.

L'allaitement au sein peut être encouragé, car rien n'indique que le VHC* puisse être transmis par cette voie.

Le dépistage de l'hépatite C pendant la grossesse peut néanmoins se révéler utile pour plusieurs raisons :

- la santé générale de la femme et le fonctionnement de son foie peuvent être surveillés ;
- elle peut recevoir des conseils de style de vie sain, être sensibilisée sur l'importance à éviter l'alcool ;
- elle peut être conseillée sur la manière d'éviter le risque de surexposition au virus ;
- elle peut être vaccinée contre l'hépatite B et l'hépatite A ;
- elle peut être informée sur les moyens de contrôler les risques de contamination à la maison et ailleurs ;
- elle peut être orientée vers une prise en charge thérapeutique de l'hépatite C ;
- le bébé peut recevoir un suivi pédiatrique adapté, incluant la surveillance de l'apparition de signes et symptômes de l'hépatite C dans sa première année de vie, être immunisé contre l'hépatite B, et recevoir un test PCR pour le VHC.

❖ **Co-infection (VIH et Hépatites) :**

La co-infection par le VIH, le VHC et le VHB peut se produire à cause de voies de transmission partagées. Le risque de transmission de mère à enfant du VHC est deux fois plus élevé en cas de co-infection avec le VIH, même si un traitement efficace contre le VIH est donné.

La césarienne est donc recommandée même lorsqu'elle ne semblait pas indiquée au regard de la seule séropositivité au VIH.

La conduite à tenir concernant les virus véhiculés par voie sanguine et la grossesse est :

- toutes les femmes enceintes séropositives au VIH devraient être testées pour l'hépatite B et C;
- toutes les femmes enceintes séropositives au VIH et infectées par le VHC devraient être vaccinées contre l'hépatite B si elles ne sont pas immunisées ;
- toutes les femmes enceintes infectées par le VHC et le VHB devraient être vaccinées contre l'hépatite A si elles ne sont pas immunisées ;
- toutes les femmes enceintes infectées par le VHB et le VHC devraient participer à une discussion concernant l'importance d'éviter l'alcool et les moyens de réduire les risques de transmission ;
- les contacts, parents et partenaires sexuels des femmes enceintes séropositives au VHC devraient être contactés dans la mesure du possible, afin de se voir proposer un dépistage.

Remarque :

Les vaccins contre l'hépatite B et l'hépatite A peuvent être administrés sans danger pendant la grossesse ou le postpartum.

Idéalement, les femmes présentant des risques d'infection par des virus véhiculés par voie sanguine devraient pouvoir accéder aux dépistages avant de procréer.

Les femmes qui suivent un traitement contre l'hépatite C devraient être informées du fait que celui-ci est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement au sein, et dès lors être encouragées à éviter ou reporter le moment de la conception jusqu'à au moins 4 mois après le traitement (6 mois après le traitement pour les hommes).⁸⁵

Les professionnels clés autour de la femme enceinte :

Le médecin traitant est souvent le premier interlocuteur de la femme enceinte, qui l'adressera aux équipes rompues à ce type de problème. Sa place restera précieuse pour les prescriptions, le conjoint, le retour à domicile.

Idéalement, une sage-femme référente intervient précocement, sur proposition du médecin traitant, ou de tout autre professionnel, même si la fonction de coordination "grossesse et addiction" n'est pas généralisée à l'ensemble du territoire. Elle propose et organise avec la femme enceinte un agenda de suivi, en binôme avec le gynécologue-obstétricien, adapté à l'ensemble des facteurs de risque de la patiente, tout en tenant informé le médecin traitant. Cet agenda prévoit :

- Des consultations rapprochées, dont un entretien prénatal précoce si nécessaire;
- Les échographies mensuelles;
- La visite d'une sage-femme à domicile pour assurer le monitoring;
- La préparation à la naissance centrée sur le corps et accueillant le futur père;
- L'entretien anténatal avec un pédiatre;
- La consultation d'anesthésie;
- Une visite personnalisée du lieu de naissance.⁸⁶

Le rôle de pharmacien de ville :

C'est un acteur de santé totalement engagé dans la prise en charge de ces patientes addicts. Tout d'abord son accueil à l'officine est primordial afin de mettre en confiance le patient et d'instaurer un dialogue. Il se doit d'être aimable, empathique, souriant,

patient, chaleureux et ferme. Il doit également matérialiser son engagement contre l'addiction par la présence dans l'officine d'affichettes, de brochures, de listes d'adresses. Il joue un grand rôle d'information.

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

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

Le pharmacien travaille également en étroite collaboration avec le prescripteur. En effet, celui-ci l'informe des modifications du traitement et des modalités de délivrance. En retour le pharmacien lui signale toute anomalie (mauvais suivi du traitement, falsifications d'ordonnance dont une copie doit être adressée au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance).⁸⁷

B. PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE :

1) La substitution nicotinique :

Elle n'est indiquée qu'en cas d'échec de l'arrêt spontané et en cas d'échec des thérapies cognitivo-comportementales.

Le but des substituts nicotiques est de fournir à votre corps l'équivalent de la nicotine contenue dans les cigarettes, comblant ainsi les besoins.

Il consiste à réaliser des apports quotidiens de nicotine sous une forme différente du tabac et non toxique (sans monoxyde de carbone responsable de la diminution de l'oxygène dans l'organisme, sans goudrons cancérigènes) à des doses progressivement décroissantes.

La durée d'un traitement est de quelques semaines à quelques mois (en moyenne entre 3 mois et 6 mois en fonction de la dépendance à la nicotine).

L'adaptation de la posologie se fera en fonction du score de Fagerström (supérieur à 4) et du taux de CO dans l'air expiré. Cette substitution nicotinique s'effectue 16 h/24 (pas de

substitution nicotinique la nuit afin d'éviter une concentration de nicotine dans le liquide amniotique). Il est à noter que l'on ne dispose pas actuellement d'études prospectives permettant de mesurer l'intérêt d'un traitement de substitution nicotinique sur le devenir néonatal, comparativement au maintien dutabac, ni d'études épidémiologiques de cohortes de femmes ayant reçu des substituts nicotiniques durant leur grossesse.

Ces traitements de substitution nicotinique sont disponibles sous différentes formes⁸⁸ (Le bupropion (Zyban®) Il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante).

2) Les traitements substitutifs aux opiacés :

Ces traitements sont destinés aux patients dépendants aux opiacés. Le TSO va avoir une activité pharmacologique similaire à celle du psychotrope.

a) Présentation des trois traitements substitutifs aux opiacés :

-En 1937, la méthadone est synthétisée en Allemagne comme analgésique central et sera commercialisée dans ce cadre en 1949. Dès les années 60, elle est employée aux Etats-unis comme agent de substitution aux opiacés. En France, elle ne sera utilisée qu'en 1973 dans le cadre hospitalier sous forme de sirop, et dans la confidentialité. Il faudra attendre 1995 pour que la méthadone soit commercialisé en tant que substitut et distribué en ville.

-En France, la buprénorphine est commercialisée en 1984 comme antalgique sous forme de Temgésic® injectable. C'est en 1996, qu'elle recevra l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) comme substitut aux opiacés en tant que Subutex®, en 2005 elle acquiert l'AMM de TSO chez les femmes enceintes et sera générique. La BHD est majoritairement prescrite en France (70 % des prescriptions en 2013) mais il existe un potentiel de détournement de ce médicament. Les utilisateurs ne prennent pas les comprimés par voie sublinguale, mais se l'injectent en intraveineuse.

-L'association buprénorphine et naloxone : Suboxone® est commercialisée depuis 2012 en France pour contrer le mésusage de la BHD. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsque la naloxone est administrée par voie sublinguale, son métabolisme est quasiment complet lors de son premier passage hépatique donc elle n'a que très peu ou pas d'effets pharmacologiques. Cependant en cas d'administration intraveineuse, la naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage, elle va se

fixer sur le récepteur opioïde avant la buprénorphine. Cela permet de dissuader l'utilisation du produit par voie intraveineuse ou intramusculaire. Peu de données concernant la femme enceinte sont disponibles sur cette association. Des études sur l'animal ont suggéré que la naloxone causerait des modifications hormonales maternelles, et par conséquent fœtales. Une étude rétrospective menée sur dix femmes enceintes traitées par Suboxone® n'a pas relevé d'effets indésirables maternels significatifs. Mais les paramètres de naissance physiques sont plus faibles pour le groupe de nouveau-nés avec la naloxone que ceux qui sont sous buprénorphine seule.

-Il faut que d'autres études soient réalisées pour connaître l'innocuité de la naloxone, pour l'instant ce médicament est contre indiqué lors d'une grossesse.

Seuls la méthadone et la buprénorphine possèdent l'AMM pour la substitution aux opiacés des femmes enceintes.

b) Pharmacologie :

b.1. La méthadone chlorhydrate :

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ , ayant donc les effets de tous les opiacés (analgésique, antitussif, dépresseur respiratoire, inducteur de myosis et de dépendance) avec des effets euphorisants faibles.

- **Profil ADME :**

Absorption : une fois administrée par voie orale, son caractère liposoluble lui permet d'être bien absorbée par le tube digestif (90 %). Son pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 2 à 3 h.

Distribution : la méthadone se lie à l'albumine et aux protéines plasmatiques, son taux de fixation assez important (60 à 90 %) peut expliquer ses effets cumulatifs et sa longue demi-vie. La concentration tissulaire de méthadone (poumons, foie, reins) est supérieure à sa concentration plasmatique. Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées ce qui est difficile pour équilibrer les posologies selon les corpulences ou lors de la grossesse. Sa demi-vie est en moyenne de 15 h, mais pour certains patients elle peut être de 13 à 47 h, suite à des doses répétées. La molécule passe à travers le placenta et est excrétée dans le lait.

Métabolisation : elle est principalement hépatique (via le cytochrome P450 3A4 : CYP3A4, CYP2B6 et CYP2C19). Les dérivés formés sont inactifs.

Élimination : 20 à 50 % par les urines, 10 à 45 % dans les selles, mais aussi dans la salive et la sueur.

b.2. La buprénorphine :

La buprénorphine est un agoniste partiel μ qui va limiter l'effet dépressur cardio-respiratoire et un antagoniste κ et δ . Ce médicament supprime le manque et le désir obsédant de la drogue, en entraînant un effet de bien être sans effet euphorisant, ni sensation de flash.

- **Profil ADME :**

Absorption : La voie orale est inappropriée à cause de la dégradation du médicament par l'intestin grêle et un trop important effet de premier passage hépatique. La buprénorphine doit être administrée par voie sublinguale.

Sa biodisponibilité est alors estimée à 30-50 %. Son pic de concentration plasmatique est atteint au bout de 90 minutes. Par voie IM, la biodisponibilité est de 90 %.

Distribution : elle est très rapide. Sa demi-vie est de 2 à 5 h. La molécule passe à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Elle se lie aux protéines plasmatiques à 96 %.

Métabolisation : purement hépatique par le CYP3A4

Élimination : elle peut être très longue et atteindre 25 h. Ce temps est dû en partie par la grande lipophilie de la molécule. Elle est éliminée via les selles (70 %) et les urines (20 %).

-La buprénorphine est classée comme agent non tératogène car l'intensité de l'effet euphorique est moindre et atteint un plateau même à des doses plus élevées.

c) Avantages des traitements substitutifs aux opiacés :

Depuis 20 ans, la substitution mise en place pendant la grossesse des héroïnomanes a permis de diminuer considérablement la mortalité et la morbidité périnatale. Les TSO vont :

-réduire l'usage de drogues illicites

-améliorer l'alimentation de la mère

-augmenter la quantité de soins prénatals reçus

-permettre la création d'un environnement intra-utérin plus stable et diminuer les risques d'hypoxie fœtale

-diminuer le retard de croissance intra-utérine (RCIU) et augmenter le poids de naissance

-prévenir de la prématurité du nouveau né

-stabiliser les activités quotidiennes de la mère et l'aider à se préparer physiquement et psychologiquement à l'accouchement

-diminuer les complications obstétricales

- aider à extraire la femme dépendante du contexte de consommation et à éliminer les comportements illégaux associés (prostitution) et à augmenter l'estime de soi
- prévenir la transmission de pathologies virales en évitant la voie IV
- prévenir des rechutes de consommation d'héroïne et d'autres produits d'addiction
- offrir à ces femmes la chance de réorganiser leur vie et d'entretenir la stabilisation après la grossesse.

Les TSO maintiennent des taux sanguins stables d'opiacés ce qui évite l'alternance d'épisodes de pics et de manque chez la mère. Par exemple, la méthadonémie résiduelle doit être comprise entre 400-500 ng/mL, cette concentration évite les signes cliniques de manque, et les risques d'overdose. Les périodes de manque sont à l'origine de souffrance fœtale, c'est pourquoi il faut à tout prix l'éviter.

La substitution à la méthadone ne peut être envisagée que dans un protocole strict évaluant la balance bénéfique/risque et un accompagnement rapproché de la patiente, car il précise que le produit n'est pas suffisant en soi.

Le traitement substitutif doit être suivi avec une prise en charge globale, à la fois sur le plan médical, mais aussi sur le plan psycho-social.

d) Adaptations posologiques des TSO :

La grossesse provoque chez la femme plusieurs modifications physiologiques, notamment une hémodilution.

L'aldostérone et les œstrogènes vont augmenter la rétention hydrosodée et entraîner une hypervolémie, ce qui augmente le volume plasmatique. La grossesse augmente aussi le flux sanguin rénal et certains prennent en compte la métabolisation possible du CYP3A7 du fœtus des médicaments pris par la mère.

À mesure que la grossesse avance, une dose de méthadone donnée entraîne une concentration plasmatique de méthadone plus faible, car sa concentration va être plus diluée et/ou elle va être éliminée plus vite. Il arrive souvent que les femmes ressentent des symptômes de sevrage en fin de grossesse, il faut donc augmenter la dose de méthadone afin de conserver une concentration sanguine suffisamment élevée pour éviter ça.

L'administration de doses élevées a aussi été associée à une augmentation de la prise de poids, à une croissance fœtale plus normale, à une diminution de la consommation de drogues illicites, à un meilleur respect du traitement prénatal, et à une amélioration globale des résultats pour le bébé (à l'exception du risque de SSNN).

En conclusion, les doses doivent être adaptées au cours de la grossesse pour éviter un manque maternel associé à une souffrance fœtale qui peut entraîner un accouchement prématuré et pour éviter que la maman n'use d'autres substances, comme les BZD qui accentueraient le SSNN.

V. SYNDROME DE SEVRAGE NEONATAL OU SYNDROME D'ABSTINENCE NEONATAL :

Un ensemble de symptômes de sevrage rassemblés sous le nom de syndrome de sevrage néonatal, peut apparaître chez les nourrissons nés de mères dépendantes à certaines substances psychoactives.

Le SSNN apparaît parce qu'à la naissance, le nourrisson, qui était exposé à une ou plusieurs substances *in utero*, se trouve soudainement privé de la source maternelle.

- Les classes de substances psychoactives connues pour induire le SSNN incluent les opioïdes, les antidépresseurs les benzodiazépines, l'alcool et les barbituriques.
- Les symptômes typiques du SSNN n'ont pas été observés de façon probante avec les solvants, les hallucinogènes, le cannabis, ni avec la plupart des stimulants, y compris la cocaïne et les amphétamines.

Le SSNN est l'effet secondaire négatif le plus fréquemment rapporté de la consommation maternelle de substances psychoactives pendant la grossesse et est très bien décrit chez les bébés nés de femmes dépendantes aux opiacés.

Il est important que les professionnels connaissent ces formes de sevrages néonataux, afin que les mères, les pères et les autres responsables légaux de l'enfant (tuteurs) puissent être formés aux meilleures techniques pour répondre aux besoins spécifiques de ces bébés et pour leur fournir des soins adaptés visant à leur rétablissement.⁸⁹

1) Le syndrome de sevrage aux opiacés :

Il arrive souvent que les bébés des consommatrices chroniques d'opioïdes naissent avec une dépendance passive à la drogue que consommait leur mère. Grâce à leur faible poids moléculaire et à leur liposolubilité limitée, les opioïdes sont facilement transférés de la mère au fœtus à travers le placenta. Une fois que la drogue s'est accumulée dans le fœtus, un équilibre s'établit entre le sang de la mère et celui du fœtus. La coupure du cordon ombilical

interrompt le passage de la drogue à travers le placenta, ce qui met fin à l'approvisionnement du bébé et peut entraîner le développement de symptômes d'abstinence ou de sevrage.

Ces symptômes, qui touchent les systèmes nerveux central et autonome, le système gastro-intestinal et l'appareil respiratoire, constituent ensemble un trouble multisystémique appelé syndrome de sevrage néonatal (SSNN).

Le SSNN est un problème médical grave, étant donné qu'il affecte les fonctions vitales permettant la croissance et le développement normal du bébé, par exemple la prise alimentaire, l'élimination et le sommeil. Par ailleurs, les symptômes du SSNN peuvent s'apparenter à ceux d'autres troubles néonataux, comme les infections, l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et l'hémorragie intracrânienne, lesquels peuvent entraîner d'autres problèmes graves ou mettre la vie du bébé en danger. Si le SSNN n'est pas traité, il peut entraîner la mort par perte excessive de liquide, forte fièvre, crises épileptiques, instabilité respiratoire, aspiration de liquide dans les poumons ou arrêt respiratoire. Toutefois, compte tenu de l'avancement des connaissances médicales actuelles sur la toxicomanie pendant la grossesse et les soins néonataux, aucun bébé ne devrait mourir des suites du SSNN.⁹⁰

2) Les signes cliniques du syndrome de sevrage :

✓ Système nerveux central :

Les symptômes suivants sont des signes d'abstinence néonatale : tremblements, pleurs aigus, hypertonie, irritabilité, exagération du réflexe myotatique et exagération de la réaction de sursaut. Les bébés atteints présentent aussi souvent une exagération du réflexe des points cardinaux ainsi qu'un appétit vorace qu'ils manifestent en suçant leurs poings ou leurs pouces, mais ils ont souvent beaucoup de difficulté à ingérer la nourriture qu'on leur offre en raison d'une mauvaise coordination des mécanismes de succion et de déglutition. Compte tenu de ces difficultés, il peut être très difficile de nourrir un bébé atteint du SSNN, sauf pour une infirmière très compétente spécialisée dans les soins néonataux.

Les crises épileptiques représentent probablement l'effet le plus dramatique du SSNN sur le SNC, mais elles ne sont heureusement pas le symptôme le plus courant. Cependant, étant donné qu'il arrive qu'elles soient subtiles ou qu'elles puissent être prises pour de forts tremblements, leur incidence varie amplement d'une étude à l'autre. Par ailleurs, certaines pratiques utilisées dans le traitement du SSNN, par exemple emmailloter étroitement le bébé et le placer dans une pièce sombre, peuvent nuire à l'observation des mouvements causés par des troubles épileptiques.

✓ **Système gastro-intestinal :**

Les symptômes gastro-intestinaux du SSNN comprennent la régurgitation, les vomissements en jet et les selles molles. En combinaison, la déshydratation causée par un apport insuffisant et les pertes de liquide par le tractus gastro-intestinal peuvent entraîner une perte de poids excessive, un déséquilibre des électrolytes, un état de choc, le coma et même la mort.

Les bébés présentant de légers symptômes de SSNN et ne nécessitant aucun traitement peuvent perdre environ 4 % de leur poids à la naissance, qu'ils auront regagné à l'âge de sept jours. Quant aux nouveau-nés souffrant de symptômes plus graves, ils perdent encore plus de poids et ne le regagnent pas avant l'âge d'environ deux semaines. La prise en charge du SSNN semble donc nécessiter un traitement pharmacologique rapide et adapté du sevrage ainsi que l'administration de liquide et de calories supplémentaires pour freiner la perte de poids.

Bien que certains bébés présentant surtout des symptômes gastro-intestinaux ne remplissent pas les critères d'admissibilité au traitement pharmacologique de leurs symptômes, il est crucial que ceux-ci soient suivis après leur départ de l'hôpital, parce qu'ils pourraient subir des pertes de liquide ou avoir un apport insuffisant en eau et ainsi souffrir de déshydratation.

✓ **Appareil respiratoire :**

Les symptômes respiratoires du SSNN peuvent comprendre les sécrétions excessives et la congestion nasale, parfois accompagnées d'un affaissement de la cage thoracique, d'une cyanose intermittente (bleuissement des lèvres et du bout des doigts) et d'apnée (interruption de la respiration). On observe également parfois un syndrome de détresse respiratoire aiguë, lequel survient le plus souvent lorsque le bébé régurgite, aspire son vomi et développe une pneumonie par aspiration. Les bébés aux prises avec un sevrage aigu à l'héroïne ont une fréquence respiratoire élevée, ce qui entraîne une hypocapnie (diminution du taux de dioxyde de carbone dans le sang artériel) ainsi qu'une augmentation de l'alcalinité du sang pendant la première semaine de vie.

Étonnamment, l'incidence du syndrome de détresse respiratoire est moins élevée chez les bébés atteints du SSNN, ce qui pourrait s'expliquer par l'état de stress chronique du milieu intra-utérin, l'accélération de la maturation des poumons induite par l'héroïne, ou encore par

la combinaison de ces deux effets. Il ne s'agit toutefois que d'un seul bienfait parmi la longue liste des effets indésirables qu'entraîne l'exposition in utero à l'héroïne.

✓ **Systeme nerveux autonome :**

Les symptômes de sevrage sur le système nerveux autonome comprennent les éternuements, les bâillements, les altérations de la couleur de la peau (marbrure) et les pertes d'eau provoquées par la fièvre et les larmes.

3) Symptômes du SSNN entraîné par l'exposition à d'autres drogues :

Bien que le syndrome de sevrage néonatal découlant de l'exposition aux opioïdes entraîne les effets les plus frappants chez les bébés comme chez leurs mères, les antidépresseurs, les sédatifs hypnotiques, l'alcool et le tabac peuvent également entraîner un SSNN.

• **Cocaïne :**

Si les bébés exposés à la cocaïne in utero présentent parfois des symptômes neurocomportementaux comme les tremblements, l'alternance entre léthargie et irritabilité, des pleurs anormaux, une faible succion, l'hypertonie, des troubles du sommeil et un manque d'interaction avec les personnes qui prennent soin d'eux, ils ne sont habituellement pas atteints du SSNN. ont déterminé que ces symptômes ne constituaient pas un « vrai » SSNN, mais plutôt une neurotoxicité avec sous-développement de la fonction neurocomportementale. Par ailleurs, il est difficile de déterminer la cause des symptômes d'irritabilité que présentent ces enfants, compte tenu de la présence d'autres facteurs, comme l'exposition prénatale à d'autres drogues.

• **Antidépresseurs :**

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) comme la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le citalopram, l'escitalopram et la fluvoxamine sont les médicaments les plus utilisés pour le traitement de la dépression et d'autres troubles de l'humeur ou du comportement. Les bébés exposés aux SRS pendant le dernier trimestre de la grossesse peuvent présenter toute la gamme de symptômes du SSNN : troubles du SNC (irritabilité, crises épileptiques), symptômes respiratoires (augmentation de la fréquence respiratoire,

congestion nasale), symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, problèmes d'alimentation) et symptômes moteurs (agitation, tremblements, hypertonie), fièvre et hypoglycémie.

Une diminution de la prise d'ISRS par la mère pendant le troisième trimestre peut diminuer le risque de SSNN. Il faut toutefois prendre en considération les conséquences néfastes d'une dépression non traitée durant la grossesse, notamment le manque d'assiduité aux soins prénatals et la consommation prolongée de drogue illicite. Les symptômes du SSNN associé aux ISRS peuvent apparaître de quelques heures à quelques jours après la naissance et se résorbent habituellement en deux semaines. On les signale principalement chez les enfants exposés à la fluoxétine et à la paroxétine.

- **Sédatifs hypnotiques :**

Les sédatifs hypnotiques comme les benzodiazépines (diazépam) et les barbituriques peuvent eux aussi provoquer un SSNN. Toutefois, compte tenu de la longue demi-vie de ces substances, il se peut que les symptômes de sevrage ne se manifestent qu'après le départ du bébé de l'hôpital.

- **Tabac et alcool :**

Les bébés de grandes fumeuses présentent des symptômes plus importants de stress et d'abstinence.

Chez les bébés ayant subi une exposition prénatale à l'alcool les symptômes du SSNN se manifestent habituellement au cours des 24 premières heures et touchent plus particulièrement les bébés montrant des signes de SAF. Ces nouveau-nés présentent également les symptômes suivants : irritabilité, tremblements, crises épileptiques, distension abdominale et opisthotonos (hyperextension et spasticité graves; la tête, le cou et la colonne vertébrale du bébé prennent alors une position arquée).⁹¹

4) Analyses complémentaires :

Comme on l'a déjà vu, les recherches toxicologiques dans les urines des nouveau-nés exposés in utero à une quelconque drogue se révèlent parfois infructueuses si la toxicomanie de la mère a été arrêtée plusieurs jours avant l'accouchement, ou bien lorsque les urines sont prélevées plusieurs jours après la naissance.

L'analyse du méconium est, quant à elle, un meilleur reflet de l'exposition fœtale. Ceci est basé sur le fait que les drogues sont métabolisées par le foie du fœtus et éliminées par voies biliaire et urinaire.

Or, le méconium, qui représente les premières matières fécales excrétées par le nouveau-né, est composé entre autres, de bile et n'est expulsé dans le liquide amniotique qu'en cas de souffrance fœtale (les médicaments ou autres produits et leurs métabolites sont donc accumulés dans le méconium tout au long de la gestation) . Cette analyse est intéressante si on suspecte rapidement, dans les deux à trois premiers jours de vie, une éventuelle toxicomanie maternelle.

Sur le plan pratique, la technique biologique de l'analyse du méconium reste assez complexe par rapport à l'analyse urinaire, mais plus fiable.

Plus récemment, des essais réalisés sur des échantillons de cheveux de la mère et de l'enfant ont élargi la possibilité de détecter les expositions intra-utérines. Les toxiques et leurs métabolites présents dans le secteur plasmatique sont incorporés dans la matrice du cheveu au cours de sa croissance et y demeurent jusqu'à sa chute.

Les cheveux restent donc le seul milieu utilisable lorsque les enfants ne sont vus qu'après 3 ou 4 jours de vie, lorsque les selles ne sont plus méconiales, rendant même possible le diagnostic de l'intoxication fœtale chez des enfants âgés de plusieurs semaines au moment de leur hospitalisation.

En pratique, chaque type de prélèvement possède ses avantages et ses inconvénients.

Le prélèvement des premières urines permet une analyse rapide et à moindre coût, mais les faux négatifs sont fréquents

Les dosages dans le méconium et les cheveux permettent de déceler l'intoxication du dernier trimestre de la grossesse, même s'il y a eu un arrêt quelques jours ou quelques semaines avant la naissance

Ainsi, le prélèvement méconial, offrant a priori une plus grande sensibilité que les urines, peut être réalisé pour compléter les analyses (mais il n'est praticable que les premiers jours de vie).

L'étude des cheveux peut être faite en dernier recours et même après plusieurs semaines de vie, mais peut poser problème quant à la quantité prélevable, parfois trop faible pour autoriser une grande sensibilité.

Ainsi, chez les enfants à risque, les analyses toxicologiques complètent la recherche, dès la naissance, de la séméiologie du syndrome de sevrage aux opiacés, ceci afin de poser le diagnostic.

De plus, cet ensemble de symptômes aspécifiques sera codifié afin de distinguer précisément l'absence et la présence d'un syndrome de sevrage.

- **Les scores :**

Les scores, qui sont en fait des systèmes de codification, ont été développés pour contrôler le nouveau-né exposé aux opiacés et estimer ainsi objectivement l'apparition, la progression et la diminution des symptômes du sevrage, ainsi que leur sévérité. Certains permettent d'adapter le traitement du syndrome de sevrage aux opiacés.

***l'échelle de Brazelton :** a été très employée, pour examiner les adaptations neurocomportementales des nouveau-nés de mères pharmacodépendantes. Celle-ci évalue les réponses à des stimuli, les éléments comportementaux (sommeil, réveil, pleurs...), l'état neurologique (irritabilité, « consolabilité »,...), et le développement moteur. Par exemple, sont étudiées l'adaptation aux stimuli tels que lumière et sonnerie ainsi que la réponse à des stimuli animés et inanimés (visage, voix, hochet...). Trente-trois points sont évalués sur une échelle de 1 à 9. Le caractère « consolabilité » donnera un score faible quand le nouveau-né est inconsolable et un score élevé quand la seule présence d'un visage suffit à rassurer l'enfant. L'avantage de ce score réside surtout dans le large éventail d'attitudes étudiées.

En 1974, A. B. Soule a testé ce score sur des nouveau-nés de mère sous méthadone et y a trouvé de l'intérêt pour le diagnostic précoce d'une addiction, également pour le suivi des enfants atteints, et les soins qui leur sont prodigués.

Néanmoins, l'intérêt du score de Brazelton, dans le cas du syndrome de sevrage du nourrisson, est modéré du fait de son objectivité relative et de son imprécision quant aux

données de causalité, certaines variables n'étant pas isolées (conditions pré et postnatales, complications de l'accouchement, poids de naissance...).

***L. Franck et J. Vilardi citent le NNWI (Neonatal Narcotic Withdrawal Index) :** qui évalue 7 indicateurs notés de 0 à 2. Sa validité a été déterminée en comparant les scores de 40 enfants non exposés avec 50 nouveau-nés exposés aux opiacés, lors de leur deuxième jour de vie (les scores des enfants exposés étaient significativement supérieurs).

ECHELLES DE OSTREA, LIPSITZ, FINNEGAN :

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

***Le score de Lipsitz :** (1975) mesure 11 symptômes cliniques. Ils sont notés selon leur intensité de 0 à 3. Les trémulations, l'irritabilité, l'hyperréflexie, l'hypertonie et la tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 55/min) sont les signes les plus impressionnants et donc les plus notés (0 à 2 ou 3).

Les autres signes moins frappants sont l'importance des selles, les éraflures de la peau (0 à 2), les éternuements et bâillements répétitifs, les vomissements, la fièvre (0 ou 1). Le score total va de 0 à 20 (des symptômes significatifs donneront un score supérieur à 4).

Il peut être utilisé 2 fois par jour, une heure après un repas. On y retrouve par catégorie les troubles du SNC, les troubles métaboliques et respiratoires, les troubles gastro-intestinaux.

Par exemple, on notera la sévérité des trémulations (quand elles existent) de 1 à 4 selon qu'elles sont faibles ou sévères, et provoquées ou non.

Ou encore, des selles normales donneront un score de 0, des selles molles un score de 2, des selles liquides un score de 3. Si l'enfant éternue plus de 3 ou 4 fois de suite ou éternue une ou deux fois mais fréquemment dans l'intervalle séparant deux scores, les éternuements ont la note de 1. Les scores sont ensuite additionnés. D'une façon générale, le score de Finnegan est régulièrement évalué toutes les 4 à 6 heures dans la journée. Il permet l'adaptation des traitements du nouveau-né en fonction de la symptomatologie.

Le syndrome de sevrage est dit minime ou moyen tant que le score de Finnegan reste inférieur à 11.

Parmi les méthodes reconnues, on compte celles d'Ostrea, Lipsitz et Finnegan :

- Les 6 points d'Ostrea sont très abordables, mais cette méthode est limitée par l'usage d'un simple classement plutôt qu'une échelle numérique, empêchant ainsi d'additionner les sévérités des divers symptômes d'un syndrome de sevrage. (Annexe1)
- Le score de Lipsitz, avec 11 symptômes pris en compte, présente l'avantage d'être un système numérique relativement simple. (Annexe2)
- Plus complet, le score de Finnegan comprend non moins de 31 critères, ce qui peut être lourd au quotidien dans un service clinique bien occupé. (Annexe3)

En conclusion, ces scores permettent de distinguer précisément l'absence et la présence d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né ainsi que sa sévérité.
-En outre, ils vont guider l'action thérapeutique.

-En effet, indépendamment du système choisi, l'utilisation de scores permet une meilleure objectivité quant aux modes de prise en charge de l'enfant (notamment instauration et modifications d'un traitement).

5) PRISE EN CHARGE

Le syndrome de sevrage est un moment difficile à vivre pour l'enfant et pour la mère car il perturbe les relations mère-enfant. Les enfants apparaissent difficiles, peu valorisants pour des mères elles-mêmes en souffrance.

a) Prise en charge non médicamenteuse :

En maternité, des structures type « unité Kangourou » ou « secteur mère-enfant » doivent être privilégiées pour l'accueil de ces patientes, afin de maintenir autant que possible le nouveau-né auprès de sa mère et favoriser leur attachement. Pour une bonne prise en charge de l'enfant, la maman doit être préparée et accompagnée par le personnel soignant, y compris les pédiatres.

En effet, les jeunes mamans sont souvent décrites comme « perdues, dépassées par les événements » ; certaines d'entre elles sont irritables, voire agressives, ou même incohérentes, refusant de se laisser examiner par exemple.

Dans la majorité des cas, aucun traitement médicamenteux n'est nécessaire pour l'enfant si la mère est prévenue de la symptomatologie et peut « faire face » par un « nursing » très attentif de son bébé, pendant les quelques heures ou jours d'un syndrome de manque léger.

✓ **LE NURSING :**

- Ce « nursing » montre l'aspect psychologique du traitement du sevrage : pour un syndrome d'intensité faible à modérée (score de Finnegan < 7), le simple fait de s'occuper du nouveau-né, de le bercer (contacts maternels), améliore son état.
Le traitement initial consiste donc à ce que la mère berce son enfant pour diminuer son irritabilité.
- A cela, on ajoutera des conditions de repos et de calme (ambiance tamisée) pour la mère et son enfant, afin de réduire les stimuli sonores et lumineux (l'emballotement y contribuerait). Cet « aménagement de l'environnement » est jugé inefficace par certains.
- Le nouveau-né doit être encouragé à manger (en petites quantités et fréquemment) ; si nécessaire, on utilisera des laits épaissis anti-régurgitations.

NB : Aux dépenses caloriques dues aux activités du bébé, il faut ajouter les pertes consécutives aux vomissements et diarrhées. La ration de calories peut être évaluée quotidiennement afin de fournir les 150 à 250 cal/kg/jour nécessaire à la bonne croissance du nouveau-né souffrant de syndrome de sevrage.

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 (sérum glucosé à 10 %, 100 ml/kg/jour enrichi de 2 mEq/kg/jour de sodium et potassium).

- Une tétine sera utilisée en dehors des prises de nourriture pour les suctions excessives. On préviendra ou minimisera les complications telles que les excoriations cutanées par des draps doux.
- Ce 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.
- Bien sûr, le nouveau-né sera transféré en Néonatalogie si le syndrome de sevrage est grave, à risque de déshydratation ou de convulsions et naturellement s'il y a prématurité ou RCIU.

✓ L'ALLAITEMENT :

La méthadone, comme l'héroïne, passe dans le lait maternel, mais de faibles quantités sont détectées. Les doses ingérées par le nouveau-né sont donc faibles. Ainsi, l'allaitement n'est pas contre-indiqué chez la femme sous méthadone, mais certaines recommandations de prudence s'imposent. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte :

- les sérologies maternelles et le risque de transmission (notamment pour le Sida) doivent être évalués pendant et après la grossesse car cette infection contre-indique l'allaitement.
- la mère consomme-t-elle d'autres produits ? Peut-on évaluer son risque de rechute ? Par exemple, la cocaïne passe dans le lait et on peut craindre des intoxications avec notamment des troubles respiratoires chez le nouveau-né.
- l'allaitement peut être plus facilement proposé si la dose journalière de méthadone est inférieure ou égale à 30 mg, car au-delà, il y a risque de syndrome retardé, alors sans suivi médical. Ce risque existe aussi si l'allaitement est prolongé.

On notera que la méthadone atteint sa concentration maximale dans le lait maternel 4 heures environ après son ingestion. Afin d'éviter d'allaiter le nouveau-né lors du pic de concentration, certains suggèrent de donner la dose quotidienne de méthadone après une tétée et de nourrir l'enfant avec un lait pour nourrisson au repas suivant. Ceci réduirait alors la quantité totale de méthadone reçue par le nouveau-né.

Ainsi, en cas de sérologies négatives et de toxicomanie bien contrôlée, certains conseillent l'allaitement. En effet, ses bénéfices immunologiques et relationnels sont essentiels.

b) Prise en charge médicamenteuse (traitement médical du SSNN):

- Différents médicaments s'offrent aux cliniciens pour le traitement du SSNN, notamment certains opioïdes (ex., morphine, méthadone, buprénorphine), le phénobarbital et la clonidine.
- Une fois l'état clinique du bébé stabilisé grâce au traitement médicamenteux (d'après la diminution des scores), la posologie quotidienne peut être abaissée de 10 % par jour. Selon des études pharmacocinétiques, bien que la durée du traitement soit variable, elle est habituellement plus longue après l'exposition prénatale à la méthadone qu'après l'exposition à l'héroïne.⁹²
- Il faut noter aussi que selon l'AAP, des solutés intraveineux et des électrolytes peuvent être nécessaires pour stabiliser l'enfant dans la phase aiguë sans avoir recours forcément au traitement pharmacologique.⁹³

✓ **Conduite du traitement :**

La décision d'instaurer une médicalisation est individualisée en fonction de la sévérité des symptômes :

- Les enfants, dont l'exposition à une drogue a été confirmée, mais qui ne présentent pas de signes de sevrage, n'ont pas besoin de traitement.

- On traite le nouveau-né si les symptômes tels que la perte de poids due aux diarrhées, aux vomissements, à la fièvre ou encore à la tachypnée sont assez importants pour menacer l'équilibre physiologique de l'enfant (la sévérité du syndrome étant évaluée grâce aux observations cliniques et aux scores) .

-Pour initier le traitement selon les scores, les avis diffèrent. Mais La majorité semble néanmoins initier un traitement médicamenteux lorsque le score de Finnegan est supérieur (ou égal) à 8 au moins à 2 reprises.

Remarque : Les médicaments, quels qu'ils soient, seront 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).

b) 1-Les morphiniques :

b) 1.1-La morphine :

En première intention, on utilise souvent le chlorhydrate de morphine, analgésique en solution buvable.

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 (ces données étant plus précises). De plus, les posologies peuvent différer.

La solution orale de morphine peut avoir la formule suivante :

- 10 ml de morphine à 0.1 % (chlorhydrate de morphine trihydraté à 10 mg/10 ml, soit en base anhydre 7.6 mg/10 ml),

- 90 ml d'eau stérile.

Ce qui fait une solution buvable aqueuse à 0,01 % de chlorhydrate de morphine soit 0,076 mg/ml de morphine base.

- * Selon l'AAP, le traitement repose sur une solution aqueuse à 0,02 % (1 ml = 0,2 mg de chlorhydrate de morphine), à **la dose de 0,02 à 0,04 mg/kg de chlorhydrate de morphine toutes les 4 heures sans dépasser 0,12 mg/prise.**

On adapte la posologie en fonction du score de Finnegan : si le score augmente, on ajoute 0,01 mg/prise/jour ; s'il diminue, on enlève progressivement 0,01 mg/prise tous les 2 jours.

- * D'autres préconiseront des doses plus élevées : par exemple, la solution de chlorhydrate de morphine peut être utilisée à la dose de **0,056 à 0,075 mg/kg toutes les 4 à 6 heures**. Ou encore la solution orale de chlorhydrate de morphine à 10 mg/10 ml est prescrite à la dose initiale de **0,5 mg/kg/jour en 4 prises**, 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.

-On recommande de **ne pas dépasser la dose de 1 mg/kg/jour** (risque de détresse respiratoire).

Remarque :

Certains ont suggéré d'utiliser la morphine par voie IV pour traiter le syndrome de sevrage. Ceci semble peu pratique et les formulations peuvent contenir des sulfites, éventuellement responsables de réactions allergiques de type anaphylactique. Il ne faut pas oublier qu'une dose parentérale a plus d'effet qu'une dose identique per os.

b) 1.2-Les dérivés morphiniques :

D'autres morphiniques existent pour traiter les nouveau-nés.

Ainsi, **l'Elixir parégorique** fut l'un des premiers traitements du syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né.

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 (Codex 1965), les proportions sont les suivantes (en grammes) :

- poudre d'opium " 5 "
- acide benzoïque "5 "
- essence d'anis " 5 "
- camphre (naturel ou synthétique) " 2 "
- alcool à 60° " 985 "

(macération 8 jours puis filtration).

Actuellement, les pédiatres utilisent moins cet Elixir parégorique en raison des effets toxiques potentiels et connus 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 (de plus, il est éliminé lentement du fait de sa grande liposolubilité et de la glucuroconjugaison nécessaire à son excrétion urinaire).
- L'Elixir parégorique contient de fortes proportions d'éthanol (la poudre d'opium y est très soluble), mais celui-ci est dépresseur du SNC et responsable d'accoutumance.

On citera pour mémoire **la Teinture d'opium**, solution alcoolique d'extrait d'opium, beaucoup plus dosée que l'Elixir parégorique, et qui, de ce fait, est difficilement utilisable chez le nouveau-né (à moins qu'elle ne soit très diluée).

b) 1.3-La méthadone :

A été utilisée pour traiter le syndrome de sevrage aux opiacés chez un petit nombre d'enfants aux Etats-Unis (la formule américaine contient de l'éthanol).

Les doses initiales étaient de **0,05 à 0,1 mg/kg toutes les 6 heures**, avec des augmentations de 0,05 mg/kg/prise jusqu'au contrôle des signes.

Une fois les symptômes contrôlés, la méthadone peut être administrée toutes les 12 à 24 heures puis cessée après un sevrage de 0,05 mg/kg par jour.

On retiendra également que les morphiniques utilisés permettent de réduire le syndrome de manque, de poursuivre l'alimentation régulière et préviennent des crises convulsives.

Si nécessaire, on pourra utiliser d'autres traitements en fonction de la clinique.

b) 2-alternatives :

D'autres médicaments peuvent être utilisés pour traiter le syndrome de sevrage, mais ceux-ci sont plus ou moins controversés. Comme précédemment pour la morphine, les traitements seront adaptés en fonction de l'évolution du nouveau-né, évaluée toutes les 4 à 6 heures.

NB : Certains seront des traitements adjuvants selon la clinique.

b) 2.1-Le diazépam (Valium®)

- C'est une benzodiazépine (deuxième famille de médicaments utilisés après les solutions de morphine), qui a l'avantage d'agir très rapidement.

Les benzodiazépines agissent en potentialisant l'action du GABA (neurotransmetteur inhibiteur principal dans le SNC) au niveau des récepteurs benzodiazépiniques. L'ouverture du canal chlore est alors favorisée. D'où les actions myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

NB : Les benzodiazépines ont tendance à entraîner une dépendance en cas d'usage prolongé et/ou à doses élevées.

- Le diazépam peut être utilisé au cours de la diminution des doses de morphiniques. Il peut traiter les trémulations, et surtout, calmer les convulsions.

L'AAP constate une rapide suppression des signes du syndrome chez les enfants traités par diazépam (notamment, effet favorable sur l'irritabilité et l'insomnie) .

- On utilise des doses de **0,5 mg à 2 mg trois fois par jour** (soit toutes les 8 heures), ceci en fonction du poids de l'enfant et de la gravité des signes.
- Cependant, certains problèmes relatifs à cette benzodiazépine sont soulevés :
 - La capacité du nouveau-né 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 nouveau-né.
 - Des suctions faibles lors des tétées et une sédation importante ont été rapportées.
 - Certains ont observé des convulsions d'apparition tardive chez les enfants traités par diazépam.

Ce traitement, qui met l'enfant en état de sédation, demande une surveillance particulière de la respiration (effet dépresseur respiratoire du diazépam), surveillance qui ne doit pas être relâchée avant une quinzaine à une vingtaine de jours.

Remarque :

L'American Academy of Pediatrics considère que le diazépam utilisé seul n'est pas efficace (réalisation d'essais comparatifs). De plus, elle formule quelques remarques concernant l'usage parentéral, s'il est pratiqué, et les additifs alors présents dans la formulation :

- Le benzoate de sodium déplace la bilirubine de l'albumine et certains ont démontré que la capacité de liaison de l'albumine serait diminuée lors du traitement par diazépam. Ainsi, l'AAP considère l'ictère ou la prématurité comme une contre-indication à l'usage du diazépam.
- La présence d'éthanol et de propylène glycol incite à la prudence (suspicion de risque de dysfonctionnements cérébraux ou hépatiques, d'hyperosmolarité).

b) 2.2-Le phénobarbital :

Bien que n'étant pas une thérapie de premier choix pour le syndrome de sevrage aux opiacés, le phénobarbital (Gardéna®) sera essentiellement utilisé en tant qu'antiépileptique pour traiter les crises convulsives avérées.

Ce barbiturique est un agoniste des récepteurs allostériques du complexe gabaergique et favorise l'ouverture du canal chlore en sensibilisant le récepteur au GABA, d'où ses effets anticonvulsivant et sédatif.

Lorsque la mère consomme d'autres substances que les opiacés, le phénobarbital (associé à l'Elixir parégorique par exemple) pourrait soulager la souffrance du nourrisson. L'administration de phénobarbital modifie l'hyperactivité du nourrisson (effet sédatif du barbiturique). Il a une action favorable sur l'irritabilité et l'insomnie, tout comme le diazépam. Mais ce médicament n'atténue pas les signes gastro-intestinaux.

Les convulsions associées au syndrome de sevrage peuvent être initialement traitées avec **une dose de charge de 10 à 20 mg/kg en une prise** (voie 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 à 48 heures en général avec **une dose de maintien de 3 à 5 mg/kg/jour** en une ou deux prises (voire 5 à 8 mg/kg/jour en deux ou trois prises pour certains). On conseillera d'ajuster la dose d'entretien en fonction de la clinique du bébé et du score (signes contrôlés ? sommeil excessif du nouveau-né ?...).

D'ailleurs, si les autres pathologies neurologiques ont été exclues, ces convulsions seront limitées et la médication sera réduite progressivement sous observation (normalité des EEG). Tout comme le diazépam, le phénobarbital semble supprimer significativement le réflexe normal de succion de l'enfant, et ceci contrairement aux opiacés.

Il a, lui aussi, une demi-vie longue, de 40 à 70 heures (et par conséquent une élimination lente). Il a un effet inducteur (attention à l'augmentation du métabolisme des médicaments

co-administrés).

A doses élevées, il peut entraîner une dépression centrale ou respiratoire. L'AAP signale l'établissement rapide d'une tolérance quant aux effets sédatifs. Une dépendance peut s'installer (ce qui impose l'arrêt progressif).

Remarque :

En 2001, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a suspendu l'AMM des médicaments contenant du phénobarbital dans les indications autres que l'épilepsie.

En effet, le phénobarbital pouvait être utilisé comme sédatif léger dans différentes affections.

Or, une enquête de pharmacovigilance a mis en évidence des cas de réactions cutanées, extrêmement rares, mais graves (à type de syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens-Johnson). Celles-ci ont été observées au cours des 10 dernières années avec des médicaments contenant du phénobarbital et se manifestaient dans les deux premiers mois de traitement, indépendamment de la dose administrée. Ainsi, l'utilisation du phénobarbital comme sédatif léger est remis en cause (et non pas en tant que traitement de l'épilepsie).





Figure 13 : syndrome de Lyell et de syndrome de Stevens-Johnso.

b) 2.3-La chlorpromazine (Largactil®):

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

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

NB : Chez l'enfant, elle est généralement utilisée pour traiter les troubles graves du comportement avec agitation et agressivité (l'usage sera réservé à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé).

Dans le cas du syndrome de sevrage aux opiacés, la chlorpromazine semble contrôler les signes neurologiques et gastro-intestinaux.

La chlorpromazine peut être 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 (par exemple, 2 mg/kg/jour pendant 3 à 4 jours puis dose dégressive pendant 8 à 20 jours).

Remarque :

La voie IM est théoriquement réservée à l'adulte ; les sulfites et disulfites de sodium présents peuvent entraîner une réaction allergique.

Une surveillance particulière s'impose : tension artérielle, comportement neurologique (notamment la somnolence), fonctions digestives (effets anticholinergiques à type de constipation ou même d'iléus paralytique), problèmes hématologiques ...

Ses multiples effets indésirables (abaissement du seuil épiléptogène, effets extra-pyramidaux, etc) et son élimination lente chez le nouveau-né en limitent l'usage.

b) 2.4-La clonidine:

Dans le cadre d'une cure de sevrage aux opiacés chez l'adulte, le produit le plus utilisé est la clonidine (Catapressan®). C'est un agoniste α_2 adrénergique qui agit sur les centres bulbaires et entraîne une baisse du tonus sympathique périphérique et de la tension artérielle, avec bradycardie modérée.

Cet antihypertenseur d'action centrale s'oppose à l'hyperfonctionnement adrénergique, considéré comme responsable des symptômes du manque.

La clonidine agit sur l'agitation, l'instabilité, la lacrymation, la rhinorrhée et la transpiration. L'administration est uniquement orale, en prises espacées et en augmentant progressivement la dose (surveillance de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque). La posologie est réduite progressivement jusqu'à l'arrêt.

L'expérience de la clonidine chez le nouveau-né présentant un syndrome de sevrage aux opiacés est très limitée.

Dans une étude de 1984, 6 de 7 enfants présentant les signes d'un syndrome de sevrage aux opiacés furent traités efficacement avec de la clonidine par voie orale (0.5 à 1 mg/kg en une dose, suivi de doses de maintien de 3 à 5 mg/kg/jour, administrées en 4 à 6 prises dans la journée). Certains des nouveau-nés furent soulagés dès la première dose. Les taux plasmatiques étaient de 0.1 à 0.3 ng/ml.

Les enfants restés symptomatiques lors du traitement par clonidine étaient issus de mère traitée non seulement par méthadone, mais aussi par halopéridol (antipsychotique neuroleptique), désipramine (antidépresseur), et théophylline (traitement continu de l'asthme). Le seul symptôme qui semblait réfractaire à la clonidine était le sommeil de mauvaise qualité. Une acidose métabolique moyenne, résolue spontanément ou par un changement du traitement, est apparue chez 2 enfants.

Il n'y eu pas d'autres effets indésirables. La durée du traitement par clonidine était significativement plus courte en comparaison avec le phénobarbital (13 jours versus 27 jours)

De plus amples études sont nécessaires pour préconiser la clonidine dans le traitement du syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né.⁹⁴

CONCLUSION :

La grossesse chez une femme addict demeure une grossesse à haut risque. La consommation non thérapeutique de drogues peut s'installer à tout moment de la vie. L'exposition aux drogues pendant la grossesse et la période postnatale suscite évidemment des préoccupations

par rapport à la santé maternelle, néonatale et infantile, y compris les répercussions possibles à long terme sur le développement du cerveau du nouveau-né. Individuellement, nos inquiétudes sont spontanées et sincères, et pourtant, en tant que société, nous tournons largement le dos à cette situation tragique.

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

Un suivi spécifique de la grossesse se révèle donc indispensable pour réduire l'incidence des complications périnatales et prévenir les troubles de l'attachement mère enfant. En effet, le syndrome de sevrage néonatal, est fréquent surtout lors de la consommation d'opiacé, contribue à perturber les interactions précoces entre la mère et son nouveau-né. il est totalement imprévisible dans sa gravité comme dans sa précocité, il nécessite dans tous les cas des soins de nursing et selon sa sévérité un traitement médicamenteux.

En fin, dans le cadre d'un travail multidisciplinaire, le pharmacien d'officine a un rôle indispensable dans la prise en charge globale des femmes enceintes présentant une problématique addictive. En plus de son rôle de conseil et d'information sur les médicaments et l'automédication, le pharmacien d'officine est en première ligne pour orienter les patientes vers des professionnels de santé, lorsque cela semble nécessaire.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 <https://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/addictions-addiction-definition-selon-dsm-iv-o56558.html>
- 2 <https://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/addictions-addiction-definition-selon-dsm-iv-o56558.htm>
- 3 <https://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/addictions-addiction-definition-selon-dsm-iv-o56558.htm>

- 4 <https://sante-guerir.notrefamille.com/sante-a-z/addictions-addiction-definition-selon-dsm-iv-o56558.html>
- 5 <http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2014/02/Crite%CC%80res-addictionDSM5.pdf?fbclid=IwAR3uYc8kVw8KIXHZyr9m60sKrQUIh9TrkkgVyeEOFEWxfUWJX7tBUzlg1uw>
- 6 Toxicomanie et conduites addictives De Dan Véléa page 20 (HdF)
- 7 <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/psychiatrie/addiction/drogues/>
- 8 NOUVELLES FORMES DE L'ADDICTION Pascal Semaille, D.M.G.-ULB
D'après l'article publié dans Rev Med Brux 2009 ; 30 : 335-57
- 9 Usage nocif de substances psychoactives : Identification des usages à risque Outils de repérage Conduites à tenir p-26 sur
<https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/024000138.pdf>
- 10 Les addictions Pr Nadir Bourbon Chef de service psychiatrie-addictologie EHS
Frantz fanon Blida sur <http://www.univ-blida.dz/Les-addictions.pdf>
- 11 Usage nocif de substances psychoactives : Identification des usages à risque Outils de repérage Conduites à tenir p-26 sur
<https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapportspublics/024000138.pdf>
- 12 LE CRAVING : MARQUEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES
ADDICTIONS ? Marc AURIACOMBE, Fuschia SERRE et Méline FATSÉAS
225119YYP_ADDICT_fm12.book Page 78 Monday, March 7, 2016 10:09 AM sur
http://www.sanpsy.univbordeauxsegalen.fr/data/documents/addicto_doc/ADDICT_CO6.pdf
- 13 Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie De Mohamed Ben Amar, Louis Léonard page 114.
- 14 Laurent karina, Pr Michel REYAUD.facteurs de risque et vulnérabilité
Département de psychiatrie et d'addictologie Hopital Universitaire Paul Brousse.P1-5.
- 15 Dr Laure NACACHE (a) , Dr Béatrice CHERRIH (b), Dr Angelina DARREYE (c), Pr Claude LEJEUNE (d) MÉTHADONE ET GROSSESSE,REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DONNÉES RÉCENTES. LA GROSSESSE CHEZ LES FEMMES HÉROÏNOMANES.Le Flyer N°36, Mai 2009
- 16 Suzy Ollivier. Consommation de substances psychoactives et grossesse : Suivi de femmes enceintes prises en charge en consultation d'addictologie au CHU de Nantes

de 2008 à 2012. UNIVERSITE DE NANTES ; faculté pharmacie .2013.P69-72.

- 17 S. Lamy,a,b, F. Thibaut a,b .État des lieux de la consommation de substances psychoactives par les femmes enceintes. Psychoactive substance use during pregnancy: A review. L'Encéphale (2010) 36, 33—38.
- 18 Le Collège romand de médecine de l'addiction (COROMA).Neurosciences de l'addiction Suisse. Ecrit et réalisé par www.axess-lab.ch.septembre 2009.p-8.
- 19 (DEROLEZ Blandine: Tabac et grossesse , mémoire, diplôme d'État de sage femme,2014,université d'Auvergne-Clermont p 2)
- 20 Louis Leonard et Mohamed ben Amar Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, les presses de l'Université de Montréal, p536
- 21 Georges Picherot , Addictions chez l'enfant et l'adolescent , doin paris ,2014 p23
- 22 Louis Leonard et Mohamed ben Amar Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, les presses de l'Université de Montréal, p539.541.542.
- 23 <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=fumer-grossesse>
- 24 Louis Leonard et Mohamed ben Amar Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, les presses de l'Université de Montréal, p537
- 25 Michel Le joyeux, Addictologie .troisième édition, paris, Elsevier Masson 2017. p 33
- 26 Georges Picherot ,Addictions chez l'enfant et l'adolescent , doin paris ,2014 .p44
- 27 Michel Le joyeux, Addictologie .troisième édition, paris, Elsevier Masson 2017. p 33
- 28 <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=fumer-grossesse>
- 29 Jean C.Baudet les plus grandes inventions, éditions :la boîte a pandore, éditeur :primento,2015
- 30 Louis Léonard et Mohamed ben Amar.Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, les pressées de l'université de Montréal, p. 177
- 31 Louis Léonard et Mohamed ben Amar. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie, les pressées de l'université de Montréal, p167.177
- 32 (Pierre Beaulieu .Cours. Généralités sur les benzodiazépines département d'anesthésiologie et de pharmacologie, faculté de Médecine, Université de Montréal,2006,p :5,6,7,8.

- 33 Joseph Haddad, Bruno Langer, Médecine fœtale et néonatale. Deuxième édition revue et corrigée, sprinters Verlag France,2001,2004 p 359.
- 34 Dominique Bayot, Gilles Faron. pharmacologie pour les sages femmes ,deuxième édition. De Boech supérieur 2014 p77
- 35 La femme moderne et l'alcool chapitre 2 les effets physique et le métabolisme de l'alcool p48 par Hamid Ghodse (St George's Hospital, Tooting, Londres) et G.S. Tregenza assistant en Psychiatrie (St George's Hospital, Tooting, Londres)
- 36 La femme moderne et l'alcool chapitre 2 les effets physique et le métabolisme de l'alcool p48 par Hamid Ghodse (St George's Hospital, Tooting, Londres) et G.S. Tregenza assistant en Psychiatrie (St George's Hospital, Tooting, Londres)
- 37 L'ALCOOL ET LE CORPS HUMAIN page 8 sur http://educalcool.qc.ca/wpcontent/uploads/2011/12/EDUC_brochLeCorpsHumain.pdf
- 38 Alcool et santé sur https://www.suchtschweiz.ch/fileadmin/user_upload/DocUpload/Alcool_sante.pdf
- 39 (ÉTAT DE SITUATION SUR LE SYNDROME D'ALCOOLISATION FOETALE AU QUÉBEC)
- 40 État de situation sur le syndrome d'alcoolisation fœtale au Québec institut national de santé publique du Québec p-6
- 41 Alcool et drogue ce qu'il faut savoir p-5
- 42 <https://www.passeportsante.net/fr/grossesse/Fiche.aspx?doc=alcool-grossesse>
- 43 État de situation sur le syndrome d'alcoolisation fœtale au Québec Institut national de santé publique du Québec
- 44 GUIDE CONCERNANT L'USAGE DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES DURANT LA GROSSESSE p147
- 45 Coline Lacharme. Cannabis et grossesse . THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLÔME D'ETAT. FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE. 2011.p 14-16 .
- 46 Addiction Suisse. Le cannabis en question(s). ed addiction Suisse ,Lausanne 2013 P 3.
- 47 Coline Lacharme. Cannabis et grossesse . THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLÔME D'ETAT. FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE. 2011.p.19

- 48 Santé Canada . cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes.
Renseignements destinés aux professionnels de la santé.ed : février 2013 . p.17-22.
- 49 INSERM. Cannabinoïdes et système nerveux central. Inserm ed. 2001.Chapitre 15, p 299.
- 50 INSERM,ed. Mécanismes d'action des cannabinoïdes dans différents systèmes.
Inserm ed. 2001.Chapitre 16 p 314-318 .
- 51 Jean-Paul BOUNHOURE. L'ADDICTION AU CANNABIS – IMPACT ET CONSEQUENCES ed.p132
- 52 Santé Canada . cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes.
Renseignements destinés aux professionnels de la santé.ed : février 2013 .p96
- 53 Jean Clermont-Drolet, inf. IUSMQ. Marijuana. ENTRE CONSOMMATION ILLICITE ET ASPECTS THÉRAPEUTIQUES: Atelier A14, Congrès de l'OIIQ 4 Novembre 2014
- 54 INSERM,ed Tolérance et dépendance aux cannabinoïdes chez l'animal. Inserm ed. 2001.Chapitre 13, p 299.
- 55 Jean Clermont-Drolet, inf. IUSMQ. Marijuana. ENTRE CONSOMMATION ILLICITE ET ASPECTS THÉRAPEUTIQUES: Atelier A14, Congrès de l'OIIQ 4 Novembre 2014
- 56 INSERM,ed . Effets somatiques à court et à long terme de la consommation de cannabis Inserm ed. 2001.Chapitre 10 P 215-226. 52 INSERM,ed . Effets somatiques à court et à long terme de la consommation de cannabis Inserm ed. 2001.Chapitre 10 P 215-226.
- 57 Santé Canada . cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes.
Renseignements destinés aux professionnels de la santé.ed : février 2013.p89.
- 58 Dr Chauvin-Grelier . CANNABIS GROSSESSE ALLAITEMENT . RSN Journée allaitement- 2016.
- 59 Coline Lacharme. Cannabis et grossesse . THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLÔME D'ETAT. FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE. 2011.p.62
- 60 Stéphanie HEYDEL .grossesse et toxicomanie . THESE Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie .juin 2009 p23
- 61 Santé Canada . cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes.
Renseignements destinés aux professionnels de la santé.ed : février 2013.p95.

- 62 Coline Lacharme. Cannabis et grossesse . THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE DIPLOME D'ETAT. FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE. 2011.p66-67.
- 63 Est-il sécuritaire de consommer du cannabis pendant la période précédant la conception, la grossesse et l'allaitement? DOSSIER DE PREUVES SUR LE CANNABIS .août 2018.p 6
- 64 D. RICHARD, J. L. SENON, M. HAUTEFEUILLE, F. FACY*. L'HEROÏNE , Revue Toxibase (1er trimestre 1998)P 2,3.
- 65 *Nathalie Dubois . BIOMARQUEURS PERMETTANT D'ESTIMER LE DELAI ENTRE LA CONSOMMATION D'HEROÏNE ET LE PRELEVEMENT SANGUIN,. Année académique 2014-2015, . p73. *Agence nationale de santé publique France,. 16 réponses sur l'héroïne,. avril 2010, ed :Vincent Fournier ,.p14 *D. RICHARD, J. L. SENON, M. HAUTEFEUILLE, F. FACY*. L'HEROÏNE , Revue Toxibase (1er trimestre 1998).p 3,7.
- 66 *D. RICHARD, J. L. SENON, M. HAUTEFEUILLE, F. FACY*. L'HEROÏNE , Revue Toxibase (1er trimestre 1998).p 4-7
- 67 Agence nationale de santé publique France,. 16 réponses sur l'héroïne,. avril 2010, ed :Vincent Fournier ,.p10 14,15.
- 68 D. RICHARD, J. L. SENON, M. HAUTEFEUILLE, F. FACY*. L'HEROÏNE , Revue Toxibase (1er trimestre 1998),.p 9 .
- 69 L'usage de la cocaïne Recommandations en matière de traitement et de réadaptation par G. Ron Norton, Ph. D., Michael Weinrath, Ph. D., et Michel Bonin Université de Winnipeg page 1-2 <http://www.cds-sca.com>
- 70 GROSSESSE et TOXICOMANIE THESE Présentée et soutenue publiquement Le 16 juin 2009 Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Par Stéphanie HEYDEL
- 71 POUSSET M. (Dir), Cocaïne, données essentielles, Saint-Denis, OFDT, mars 2012, 232 p.page 15
- 72 COCA ET COCAINE : DE L'USAGE TRADITIONNEL A L'ADDICTION THESE
- 73 COCA ET COCAINE : DE L'USAGE TRADITIONNEL A L'ADDICTION THESE

- 74 POUSSET M. (Dir.), Cocaïne, données essentielles, Saint-Denis, OFDT, mars 2012, 232 p. page 110-111
- 75 L'usage de la cocaïne Recommandations en matière de traitement et de réadaptation par G. Ron Norton, Ph. D., Michael Weinrath, Ph. D., et Michel Bonin Université de Winnipeg page 14 <http://www.cds-sca.com>
- 76 COCAÏNE : DE L'USAGE TRADITIONNEL À L'ADDICTION THESE Présentée et soutenue publiquement Le 1er juin 2012 pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie par Bastien THOUVENIN
- 77 COCAÏNE : DE L'USAGE TRADITIONNEL À L'ADDICTION THESE Présentée et soutenue publiquement Le 1er juin 2012 pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie par Bastien THOUVENIN
- 78 POUSSET M. (Dir.), Cocaïne, données essentielles, Saint-Denis, OFDT, mars 2012, 232 p. page 111
- 79 GROSSESSE et TOXICOMANIE THESE Présentée et soutenue publiquement Le 16 juin 2009 Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Par Stéphanie HEYDEL¹
- 80 Toxicomanie, femmes enceintes et maternité: une nécessaire évolution de la prise en charge p7
- 81 Guide concernant l'usage des substances psychoactives durant la grossesse p154-155
- 82 Guide concernant l'usage des substances psychoactives durant la grossesse p155-156
- 83 Guide concernant l'usage des substances psychoactives durant la grossesse p159-160
- 84 Guide concernant l'usage des substances psychoactives durant la grossesse p172
- 85 GUIDE CONCERNANT L'USAGE DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES DURANT LA GROSSESSE p179-187
- 86 La Lettre du Psychiatre Vol. X - no1 - janvier-février 2014 (article) Grossesse et addictions: un modèle de réseau personnalisé de soins p23.
- 87 Stéphanie Heydel : grossesse et toxicomanie ,thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie , Université Henri POINCARÉ –NANCY 2009 p43.

- 88 Tabac et grossesse : effets materno-fœtaux, propositions de dépistage et de prise en charge des femmes enceintes D. Boussiron sur <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9117>
- 89 Claude Lejeune .GUIDE concernant L'USAGE de SUBSTANCES PSYCHOACTIVES durant la GROSSESSE Edition Respadd, (UK). 2013 p172.
- 90 Loretta Finnegan. Consommation de drogues licites et illicites pendant la grossesse : Répercussions sur la santé maternelle, néonatale et infantile. Centre canadien de lutte contre les toxicomanies .Ottawa (Ontario), 2013.P 44
- 91 Loretta Finnegan. Consommation de drogues licites et illicites pendant la grossesse : Répercussions sur la santé maternelle, néonatale et infantile. Centre canadien de lutte contre les toxicomanies .Ottawa (Ontario), 2013.P 47 -48
- 92Loretta Finnegan. Consommation de drogues licites et illicites pendant la grossesse : Répercussions sur la santé maternelle, néonatale et infantile. Centre canadien de lutte contre les toxicomanies .Ottawa (Ontario), 2013. P 52.
- 93Loretta Finnegan. Consommation de drogues licites et illicites pendant la grossesse : Répercussions sur la santé maternelle, néonatale et infantile. Centre canadien de lutte contre les toxicomanies .Ottawa (Ontario), 2013.P 35.
- 94Le flyer.Pharmacodépendances aux opiacés, Grossesse & Parentalité. Anne-Clotilde DEMAN Lille.Le syndrome de sevrage chez le nouveau-né de mère dépendante aux opiacés.JUIN/JUILLET 2003 Hors-série n°1.P30-47.

ANNEXES

INTENSITE

SYMPTOMES	Faible	Modérée	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 / minute	80 à 100 / minute	> 100 / minute et alcalose

Annexe 1: Score d'Ostrea : Evaluation de la sévérité du syndrome de sevrage néonatal

SIGNES	SCORES			
	0	1	2	3

Trémulations (activité musculaire des membres)	Normales	Faible augmentation quand le nourrisson a faim ou est dérangé	Augmentation modérée ou marquée quand il est au calme ; Diminution quand il est nourri ou bercé confortablement	Augmentation marquée ou continue même au calme, allant jusqu'à des mouvements de crise d'épilepsie
Irritabilité (cris excessifs)	Aucune	Augmente légèrement	Modérée à sévère quand il est dérangé ou a faim	Marquée même au repos
Réflexes	Normaux	Augmentés	Très augmentés	
Selles	Normales	Liquides, mais de fréquence normale	Liquides, supérieures à 8 / jour	
Tonus musculaire	Normal	Augmenté	Rigidité	
Lésions cutanées	Aucune	Rougeur des genoux et des coudes	Erosions	
Fréquence respiratoire par minute	< 55 / minute	55-75 / minute	76-95 / minute	
Eternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
Fièvre	Non	Oui		

Annexe2 : Score de Lipsitz : Evaluation du syndrome de sevrage néonatal.

FINNEGAN	Signes et Symptômes	Score
	Cri aigu-excessif	2
	Cri aigu-excessif-continu	3

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

Annexe 3 : Syndrome de sevrage néonatal : Score de Finnegan.