

Pr Claude Lejeune*

* Chef du service de néonatalogie, Hôpital Louis Mourier (AP-HP et Université Paris 7), F-92701 Colombes, et Groupe d'études grossesse et addictions (GEGA)
Courriel : claude.lejeune@lmr.aphp.fr

Spécificités de prise en charge de certaines populations

Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité

Résumé

Les femmes enceintes abusant de substances psychoactives forment un groupe à haut risque de morbidité périnatale. Une prise en charge précoce et intensive, avec la mise en place d'un programme de substitution (méthadone ou buprénorphine haut dosage), par une équipe médico-psychosociale bien formée et motivée et travaillant en réseau ville-hôpital, peut prévenir les complications périnatales et la séparation de la mère et de son enfant. Le pronostic périnatal de ces femmes et de leurs enfants est nettement amélioré, en comparaison avec les données de la littérature.

Mots-clés

Toxicomanie – Périnatalogie – Méthadone – Buprénorphine.

La coexistence d'une grossesse et d'une dépendance aux substances psychoactives (SPA) est une situation fréquente. Les estimations sur le nombre de toxicomanes en France varient entre 150 000 et 300 000 personnes, dont 25 à 30 % de femmes, une large majorité étant en âge de procréer. Les femmes enceintes abusant de SPA sont actuellement, en France, le plus souvent des polyconsommatrices, surtout dépendantes des opiacés : héroïne et/ou méthadone (MTD) ou buprénorphine haut dosage (BHD) dans le cadre d'un programme de substitution ou issues d'un trafic illicite. À cette consommation d'opiacés s'associe presque toujours un tabagisme et des consommations plus ou moins importantes d'alcool et/ou de cannabis et/ou de cocaïne ou crack et/ou de médicaments détournés, benzodiazépines surtout.

Conséquences périnatales de la toxicomanie en l'absence de prise en charge adaptée

Des grossesses souvent mal suivies

La consommation de SPA et surtout d'héroïne entraîne souvent une baisse de la fertilité et une aménorrhée ; de ce fait, quand une

Summary

Specific management in special populations. Pregnant drug abusers and perinatal morbidity

Pregnant drug abusers are a group with a very high risk of perinatal morbidity. Intensive prenatal care, with substitution maintenance programs (methadone or high-dose buprenorphine), by a medico-psychosocial team working in concert with ambulatory health and social workers, may prevent perinatal complications and mother-infant separation. The perinatal medical and social prognosis of this pregnant abusers and their neonates look to be improved, comparatively with literature data.

Key words

Substance abuse – Perinatology – Methadone – Buprenorphine.

grossesse survient, elle est souvent diagnostiquée avec retard. D'autre part, le caractère non désiré de certaines de ces grossesses, le mode de vie chaotique de ces femmes, le sentiment de culpabilité de la prise de SPA en attendant un enfant et la crainte d'un signalement aux services judiciaires font que beaucoup de ces grossesses à risque étaient peu ou pas suivies. La corrélation entre une situation sociale précaire, un mauvais suivi de grossesse et une incidence accrue de complications périnatales (prématurité, petit poids de naissance, anoxie per-natale, infections) est bien démontrée dans la population générale (1) et chez les femmes enceintes toxicomanes (2, 3). Certains des autres produits consommés ont en outre un effet propre sur l'augmentation des complications périnatales, et en particulier le tabac, l'alcool et la cocaïne qui augmentent le risque d'avortements spontanés, de mort fœtale *in utero*, de placenta praevia, d'hématome rétro-placentaire, de prématurité (4-6).

L'incidence des MST est élevée dans cette population

L'incidence de l'infection à VIH a diminué grâce à la politique de réduction des risques, passant dans deux séries françaises de 27 % à la fin des années 1980 (7) à 6 % à la fin des années 1990 (3).

Par contre, l'incidence des infections à VHC (8) reste élevée, à 66 % dans une série française récente (3).

Principaux effets sur le fœtus et le nouveau-né de l'exposition in utero aux SPA

Malgré son statut de drogue licite et culturellement bien implantée, l'alcool est clairement le produit d'addiction le plus dangereux pour le fœtus. Une consommation modérée ou forte d'alcool pendant la grossesse peut être responsable d'un ensemble plus ou moins complet d'anomalies malformatives et dysmorphiques, d'un retard de croissance pré- et postnatal et de troubles graves du développement neurologique, cognitif et comportemental (6). Les principaux risques de l'exposition *in utero* aux opiacés sont la survenue d'une souffrance fœtale anoxique, voire d'une mort fœtale *in utero*, essentiellement dues aux épisodes de manque maternels (9), et la survenue d'un syndrome de sevrage néonatal (SSNN), imprévisible et de sévérité variable, pouvant être aggravé par l'exposition *in utero* à un mésusage de benzodiazépines (10).

Le tabac et le cannabis sont surtout responsables d'une hypotrophie fœtale. La cocaïne et le crack, par leur effet vasoconstricteur, peuvent être responsables de lésions ischémiques tissulaires fœtales, notion qui n'a pas été retrouvée dans une grande série récente prenant en compte les co-consommations, en particulier d'alcool (11). Des séquelles de pathologies périnatales, et en particulier d'une anoxie *per-partum* et de la prématurité (conséquences indirectes du mauvais suivi de la grossesse), peuvent être responsables de handicaps (7). En ce qui concerne le risque majoré de mort subite du nourrisson, des données récentes semblent bien montrer qu'il est essentiellement dû à l'exposition *in utero* au tabac et au tabagisme passif postnatal (12).

Troubles de l'attachement

Les troubles de l'attachement mère/enfant et les risques de séparation et de maltraitance étaient dus non seulement à des interactions négatives entre une mère perturbée et un nouveau-né en souffrance (13), mais aussi, et surtout, à des modalités inadéquates de prise en charge par les équipes obstétrico-pédiatriques (7). Une enquête rétrospective menée de 1988 à 1993 dans le nord des Hauts-de-Seine (7) avait montré, en l'absence d'une prise en charge structurée, des résultats catastrophiques sur le plan social avec seulement un tiers des enfants élevés par leur mère. L'analyse de cette série et de la littérature (2, 7) montre que le devenir de ces enfants dépend essentiellement de la qualité de leur environnement et de pathologies indirectement liées à la consommation d'héroïne (prématurité, infection par le VIH et conséquences fœtales de la prise d'alcool ou de cocaïne).

Prise en charge globale de ces grossesses

Le devenir de ces familles dépend beaucoup de la qualité de l'accueil et du soutien médico-psychosocial qui va leur être pro-

posé à l'occasion d'une grossesse. Cet accueil a été profondément humanisé ces dernières années dans de nombreuses équipes françaises (3, 14, 15). Les changements de pratiques portent sur plusieurs points.

1. Une prise en charge de ces grossesses en tant que grossesses à risque de complications périnatales, sans aucune référence au caractère illicite de l'usage de drogues. Une surveillance attentive et précoce de ces grossesses permet la prévention de la plupart des complications périnatales autrefois fréquentes (16) et tout particulièrement de la prématurité (3) et de faire bénéficier les femmes enceintes toxicomanes séropositives pour le VIH d'une prise en charge préventive qui a considérablement diminué le taux de transmission verticale.

2. La mise en place d'une équipe pluridisciplinaire en maternité, ayant pour objectif affiché l'établissement d'un lien parents/enfant solide et la prévention de la séparation et des conséquences sur le développement cognitif et affectif de l'enfant de situations familiales chaotiques. Il faut, lors des premières consultations, par un accueil privilégié, établir une relation de confiance pour permettre un suivi personnalisé, en fonction de l'analyse minutieuse des problèmes médicaux, sociaux et psychologiques de chaque femme. De nombreux intervenants doivent collaborer :

- obstétriciens et sages-femmes ;
- pédiatres néonatalogistes, avec un ou plusieurs contacts anténatals avec la femme enceinte ;
- anesthésistes ;
- équipe de liaison de type ECIMUD (Équipe de coordination et d'intervention mobile auprès des usagers de drogues) qui est une pièce maîtresse du dispositif, avec l'assistante sociale et la psychologue.

L'équipe obstétrico-pédiatrique qui prend en charge ces femmes doit prendre conscience que la grossesse n'est toujours qu'un bref moment dans l'histoire difficile et très longue d'une femme toxicomane. La prise en charge doit donc être prolongée sur des années, au mieux avant et toujours après la grossesse. Cette prise en charge longue n'est pas du ressort des équipes obstétrico-pédiatriques, mais d'un ensemble d'intervenants travaillant en "réseau ville-hôpital toxicomanie", tels que les CSST, les médecins libéraux, les pharmaciens, avec lesquels l'équipe obstétrico-pédiatrique doit temporairement collaborer pendant la grossesse, et, de façon plus durable, pour le suivi de l'enfant, en collaboration avec les structures extrahospitalières des "réseaux périnatales".

3. Une prise en compte réelle de la dépendance aux produits consommés et de la réalité du risque foetal majeur induit par des sevrages brutaux. La prescription d'un traitement de substitution et le soutien médico-psychosocial qui doit l'accompagner sont des outils qui se sont avérés très efficaces en cas de dépendance aux opiacés (17). Le sevrage est rarement possible et durable en cours de grossesse, mais pourra être réenvisagé ultérieurement, après l'établissement d'un lien mère-enfant solide. L'analyse d'une série rétrospective (7) avait montré la fréquence de rechutes

graves de la toxicomanie dans les premières semaines suivant l'accouchement, chez des femmes plus ou moins sevrées en cours de grossesse, avec plusieurs cas d'overdoses fatales. Ces rechutes étaient responsables de graves perturbations du lien mère-enfant et de séparations : un tiers des enfants sortis avec leur mère ont été placés pendant les premiers mois suivant l'accouchement dans cette cohorte. Dans la série de Dashe *et al.* (18) de 34 femmes enceintes, le sevrage a été possible sans complications sous MTD dans 59 % des cas ; par contre, une rechute de consommation d'opiacés est survenue dans dix cas et un maintien sous substitution par MTD dans quatre cas. Une offre de soins en tabacologie et en alcoologie doit aussi pouvoir être proposée.

4. Le fonctionnement en réseau ville-hôpital toxicomanie permet de tisser des liens de confiance avec les médecins généralistes et avec les CSST qui suivent ces femmes. Le réseau ville-hôpital périnatal, avec surtout la PMI, les intersecteurs de pédopsychiatrie et des associations, permet la mise en place d'un soutien à domicile, avant et après l'accouchement (14).

5. La prise en charge après l'accouchement en unité mère/enfant avec un objectif affiché de prévention du placement, en favorisant activement l'établissement d'un lien mère-enfant harmonieux (15).

Tous ces changements de pratiques, dont la substitution n'est qu'un élément, ont profondément modifié la prise en charge périnatale de ces femmes, dépendantes des opiacés ou pas, et de leurs enfants ; ils ont abouti à une participation beaucoup plus chaleureuse de ces mères aux soins de leur enfant en maternité ou en néonatalogie, y compris en cas de syndrome de sevrage néonatal, et ont beaucoup fait diminuer le taux de séparation mère-enfant (3, 14, 15). Ces mères, valorisées dans leurs compétences parentales, adhèrent ensuite encore mieux au programme thérapeutique qui leur est proposé pour elles-mêmes.

L'étude prospective multicentrique du Groupe d'études grossesse et addictions (GEGA), financée par l'OFDT, portant sur 260 nouveau-nés de 259 femmes substituées (3), a en outre montré une amélioration du pronostic périnatal, par comparaison à une cohorte rétrospective plus ancienne (7) :

- 66 % de grossesses bien suivies vs 45 % (79 % des femmes ont eu au moins trois échographies obstétricales et 62 % ont eu accès à une analgésie péridurale) ;
- diminution du taux de prématurité à 12,6 % vs 34 % ;
- diminution du taux de séparation à la sortie de maternité ou de néonatalogie : 4 % de placements du nouveau-né vs 37 % ; le lien mère-enfant a été jugé bon ou excellent dans 92 % des cas ; 59 % des pères étaient présents vs 23 % et participaient activement aux soins du bébé.

Traitements de substitution et grossesse

Les opiacés, dont la MTD et la BHD, sont des petites molécules lipophiles qui passent facilement la barrière placentaire, s'accu-

mulent chez le fœtus à cause de ses capacités limitées de métabolisation et d'excrétion rénale et passent facilement dans son cerveau (19). Le sevrage brutal à la naissance est responsable de symptômes de manque chez le nouveau-né, de gravité variable

Intérêt et posologie du traitement de substitution

De nombreuses publications, dont des articles américains datant des années 1960, font état d'une nette amélioration du suivi de la grossesse et des données périnatales (terme, mensurations néonatales...) chez des femmes enceintes dépendantes des opiacés entrant avant ou pendant la grossesse dans un programme de substitution par la MTD dans un cadre institutionnel (20-23). Un éditorial de Ward *et al.* paru en 1999 dans *Lancet* (17) reprend les effets bénéfiques d'un traitement de substitution par la MTD pendant la grossesse :

- protection du fœtus contre les effets délétères des épisodes successifs de pic et surtout de nadir des taux d'opiacés et de l'héroïne illicite de composition inconnue ;
- prévention des risques de transmissions virales ;
- amélioration du suivi médical de la grossesse, grâce à la délivrance journalière ;
- prévention de la prématurité, du retard de croissance intra-utérin et des autres complications périnatales ;
- prévention des rechutes de consommations d'héroïne et d'autres produits d'addiction si la posologie de MTD est suffisante.

En revanche, le SSNN après MTD est un peu plus sévère et prolongé qu'après héroïne. Enfin, le traitement de substitution par la MTD ne contre-indique pas l'allaitement maternel.

Plusieurs auteurs insistent sur la nécessité de maintenir des posologies élevées en cours de grossesse, voire d'augmenter la posologie en fin de grossesse (24). Pour une posologie de MTD identique, le taux plasmatique est plus bas chez les femmes enceintes que chez les adultes non gravides (22, 25). Sutton et Hinderlitter (26) insistent sur le risque, chez les femmes enceintes sous-dosées en MTD, de la prise de benzodiazépines, responsable d'une aggravation du SSNN. Drozdick *et al.* (24) ont montré, dans une étude prospective portant sur 58 femmes enceintes, que des symptômes de manque apparaissaient pour un taux sérique de MTD < 0,24 mg/l juste avant la prise journalière ; pour obtenir un taux efficace, une posologie de 50 à 150 mg/j est habituellement nécessaire, voire plus au troisième trimestre. Surtout, dans l'objectif prioritaire de la mise en place harmonieuse du lien mère-enfant, il apparaît primordial que ces femmes soient le mieux équilibrées possible pendant la période vulnérable des premières semaines du *post-partum* (3, 22, 27).

Les études concernant l'utilisation de la BHD pendant la grossesse sont beaucoup moins nombreuses que celles concernant la MTD, mais le pronostic périnatal semble aussi nettement amélioré (3, 28-30). L'étude multicentrique prospective du GEGA (3), portant sur 260 nouveau-nés (NN) de 259 mères substituées par la MTD (38 %) ou la BHD (62 %), n'a montré aucune différence signifi-

cative de fréquence des complications périnatales, en dehors d'un taux de prématurité un peu plus élevé dans le groupe MTD (17 %) que sous BHD (10 %) ($p = 0,001$) dont l'explication est plurifactorielle. Le SSNN était un peu plus tardif et prolongé sous MTD que sous BHD. Une revue générale de toutes les séries de femmes enceintes sous BHD a été publiée par Johnson *et al.* (31).

Posologie du traitement de substitution aux opiacés et intensité du SSNN

Des controverses se sont développées depuis longtemps sur les éventuelles corrélations entre la posologie du traitement de substitution aux opiacés et l'intensité du SSNN. Certaines études retrouvent une corrélation (32, 33). D'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre la posologie de la MTD et la gravité du SSNN. L'étude de Kaltenbach *et al.* (34), qui porte sur l'analyse de 147 femmes enceintes sous MTD, compare trois groupes à des posologies différentes (5-40 mg/j; 41-60 mg/j; > 60 mg/j) : aucune différence significative n'est retrouvée entre ces trois groupes en termes de sévérité du SSNN. Berghella *et al.* (35) n'ont pas mis en évidence non plus de différence significative de gravité du SSNN pour des posologies de MTD < 80 mg/j vs ≥ 80 mg/j chez 100 femmes dont le traitement de substitution avait été débuté en début de grossesse. Dans l'étude prospective du GEGA (3), aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre la posologie en fin de grossesse de la BHD (160 cas) ou de la MTD (100 cas) et l'intensité du SSNN, exprimé par la valeur maximum du score de Lipsitz.

La diminution des doses en fin de grossesse, souvent réclamée par les femmes elles-mêmes dans l'espoir de minimiser le SSNN, nous semble donc plus dangereuse qu'utile. Surtout, il convient d'essayer de prendre en compte l'influence des autres toxiques consommés, chez des femmes éventuellement sous-dosées en produit de substitution :

- aggravation globale du SSNN en cas de polyintoxication (33, 36) ;
- aggravation en cas de consommation simultanée de cocaïne (37) ;
- surtout, aggravation, prolongation et caractère retardé, voire en deux vagues, en cas de prise simultanée de benzodiazépines (10, 26) ;
- un SSNN a été décrit chez les NN de mères alcooliques, qu'il existe ou non un syndrome dysmorphique d'alcoolisation foetale (38).

Passage dans le lait maternel des produits de substitution

Une notion bien ancrée et souvent recopiée est que les opiacés passent abondamment dans le lait maternel (LM), ce qui aboutit, pour les uns à contre-indiquer l'allaitement maternel, et pour d'autres, au contraire, à recommander l'allaitement maternel dans l'espoir fallacieux de traiter ainsi le SSNN. De nombreux travaux ne confirment pas ces notions en montrant un passage faible dans le LM de la MTD (39, 40) et de la BHD (41, 42).

On dispose de très peu de données précises sur le passage dans le LM des autres SPA. Globalement, le *Committee on drugs* de l'Académie américaine de pédiatrie a pris position en 1994 sur une contre-indication à l'allaitement maternel en cas de consommation d'amphétamines, de cocaïne, d'héroïne, de marijuana, de tabac et de phencyclidine, du fait de cas cliniques publiés de symptômes néonataux attribuables (43). Les données les plus précises concernent l'alcool (44) : pic de concentration dans le LM 20 min après la prise d'alcool, plateau pendant 20 à 40 min ; le taux zéro est atteint avant trois heures ; on peut donc conseiller aux femmes qui ne peuvent pas être abstinentes une prise d'alcool juste après la tétée. Les données concernant la cocaïne sont très imprécises (45). En ce qui concerne le cannabis, une prise de position canadienne (46) déconseille l'allaitement ; cette opinion est basée sur des données anciennes (47) montrant une absorption par le bébé de 0,8 % de la dose maternelle par kg et sur la description par un auteur (48) d'un retard du développement moteur à un an chez des nouveau-nés allaités par une mère fumant du cannabis ; compte tenu de la grande liposolubilité et de la demi-vie longue, des études sont souhaitables. En ce qui concerne le tabac, la Conférence de consensus de l'ANAES de 2004, qui a clairement prôné l'utilisation des substituts nicotiques pendant la grossesse, recommande de ne pas fumer moins de deux heures avant la tétée ; l'utilisation d'un patch de 7 mg/jour permet de diminuer de 70 % l'apport de nicotine par le LM (50).

La plupart des équipes françaises regroupées au sein du GEGA concluent à l'absence de contre-indication à l'allaitement maternel, en dehors de la séropositivité VIH, compte tenu du rôle que peut jouer l'allaitement au sein pour favoriser le lien mère-enfant chez ces femmes vulnérables (51). Un consensus presque général s'est établi pour autoriser l'allaitement maternel chez les femmes séropositives pour le VHC, même si elles sont PCR positives : plus de 80 % des anciennes toxicomanes par voie intraveineuse sont VHC positives dont environ 60 % ont une PCR positive (8). Abdel-Latif *et al.* (52) ont, dans une étude rétrospective, comparé l'intensité du SSNN chez 85 nouveau-nés allaités par leurs mères polytoxicomanes et 105 nourris artificiellement : l'intensité du SSNN était significativement moindre dans le groupe allaité ; cet effet bénéfique de l'allaitement maternel est probablement plus dû à la qualité du nursing qu'au passage dans le lait maternel de SPA.

Devenir des enfants

Dans l'expérience des équipes de Montpellier (15), de Strasbourg (28), de Louis Mourier (14) et de l'étude multicentrique du GEGA (3), l'amélioration des modalités de prise en charge de ces femmes et de leurs enfants s'accompagne d'une augmentation très nette du pourcentage d'enfants pris en charge par leur mère à la sortie de maternité et/ou de néonatalogie.

Comme pour les femmes toxicomanes en général, le pronostic cognitif et social des enfants de mères sous substitution est essen-

tiellement corrélé à la qualité de leur environnement (2, 53, 54). La prise en charge médico-psychosociale qui accompagne le programme de substitution – et le biais introduit par le fait d'accepter d'entrer et de rester dans un tel programme – est corrélée à une diminution du taux de séparation mère-enfant (3, 14, 55). De Cubas *et al.* (56) ont comparé à l'âge scolaire 20 enfants ayant été exposés *in utero* à la MTD et 20 témoins appariés; ils n'ont constaté aucune différence significative aux tests cognitifs, mais une fréquence plus élevée de troubles comportementaux.

L'abondante littérature sur le devenir des nouveau-nés de mères abusant de SPA met bien en lumière les difficultés méthodologiques :

- modes d'inclusion très variables des cohortes ;
- pourcentages élevés de perdus de vue ;
- polyintoxications quasi constantes ;
- difficulté majeure de définir un groupe témoin apparié, en particulier sur le contexte socioculturel.

Par exemple, pour la cocaïne, les données initiales très alarmistes (57) ont été corrigées secondairement d'une façon très rassurante (58, 59) ; les études plus récentes montrent des anomalies, souvent transitoires, des interactions mère-enfant, du développement cognitif, du comportement et des apprentissages (60, 61). En revanche, des corrélations très significatives ont été mises en évidence entre le syndrome d'hyperkinésie-hyperactivité et l'exposition *in utero* au tabac (62), auparavant plutôt décrit pour l'alcool (6).

Conclusions

La grossesse est clairement un moment privilégié pour la mise en place ou le renforcement, dans le long et douloureux parcours d'une femme dépendante de SPA, d'un soutien pluridisciplinaire et en réseau ville-hôpital qui améliore le pronostic périnatal et qui peut améliorer la qualité de vie de l'enfant et de ses parents. Le traitement de substitution n'est qu'un élément de cette prise en charge ; le plus important est un changement de regard, plus humain qu'autrefois, envers ces familles. Des efforts restent à accomplir au moins dans trois domaines :

- renforcer la recherche épidémiologique, clinique et pharmacologique ;
- poursuivre un effort pédagogique pour améliorer les pratiques des professionnels de la périnatalité et favoriser l'abord multi-professionnel et en réseau de ces familles ; un diplôme d'université (Paris 7) "Périnatalité et addictions" est en cours de création ;
- augmenter la capacité des structures d'accueil mère/enfant en moyen séjour et des consultations de suivi des enfants exposés *in utero* aux SPA, et en particulier les CAMSP. ■

C. Lejeune

Spécificités de prise en charge de certaines populations. Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité

Alcoologie et Addictologie 2007 ; 29 (4) : 443-448

Références bibliographiques

- 1 - Blondel B, Marshal L. Les femmes peu ou pas suivies pendant la grossesse. Résultats d'une étude dans 20 départements. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996 ; 25 : 279-236.
- 2 - Robins LM, Mills JL. Effect of *in utero* exposure to street drugs. *Am J Public Health* 1993 ; 83 (Suppl.) : 1-32.
- 3 - Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S, the Groupe d'Études Grossesse et Addictions. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependant mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006 ; 82 : 250-257.
- 4 - Ferraro F, Ferraro R, Massard A. Conséquences de la toxicomanie à la cocaïne pendant la grossesse sur le développement de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 : 677-682.
- 5 - Burget A, Agnani G. Tabac, fertilité et grande prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 (1 Suppl.) : 159-1516.
- 6 - Lejeune C. Syndrome d'alcoolisation fœtale. *Devenir* 2001 ; 13 : 77-94.
- 7 - Lejeune C, Ropert JC, Montamat S *et al.* Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ; 26 : 395-404.
- 8 - Latt NC, Spencer JD, Beeby PJ *et al.* Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 15 : 175-181.
- 9 - Wong WM, Lao TT. Abnormal umbilical artery flow velocity waveform, a sign of fetal narcotic withdrawal? *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1997 ; 37 : 358-359.
- 10 - Wilbourne PL, Dorato V, Miller WR, Curet LB. Benzodiazepine and methadone use is associated with longer neonatal withdrawal in poly-substance exposed infants (Abstract 572). *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : S177.
- 11 - Bauer CR, Langer JC, Shankaran S *et al.* Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 ; 159 : 824-834.
- 12 - Wisborg K, Kesmodel U, Brink T *et al.* A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child* 2000 ; 83 : 203-206.
- 13 - Davis SK. Chemical dependency in women: a description of its effects and outcome on adequate parenting. *J Subst Abuse Treat* 1990 ; 7 : 225-232.
- 14 - Lejeune C, Floch C, Crenn-Hebert C, Simonpoli AM. Collaboration ville-hôpital en périnatalité. Réseaux ville-hôpital et projet social : l'expérience des réseaux périnatal et toxicomanie du nord des Hauts-de-Seine autour des femmes enceintes abusant de substances psychoactives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004 ; 33 (1 Suppl.) : 1567-1570.
- 15 - Mazurier E, Chanal C, Misraoui M *et al.* De la femme à l'enfant, les liens interprofessionnels autour de la femme enceinte toxicomane. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 (2 Suppl.) : 281-282.
- 16 - Randal T. Intensive prenatal care may deliver healthy babies to pregnant drug abusers. *JAMA* 1991 ; 265 : 2773-2774.
- 17 - Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 1999 ; 353 : 221-226.
- 18 - Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA *et al.* Opioid detoxification in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 ; 92 : 854-858.
- 19 - Marquet P. Pharmacology of opiates during pregnancy. In : Buprenorphin therapy of opiate addicts, 1 vol. Kintz P, Marquet P, eds. Totowa-New Jersey : Human Press, 2002 : 119-124.
- 20 - Hagopian GS, Wolfe HM, Sokol RJ *et al.* Neonatal outcome following methadone exposure in utero. *J Matern Fetal Med* 1996 ; 5 : 348-354.
- 21 - Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997 ; 92 : 1571-1579.

- 22 - Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol* 1999 ; 26 : 173-183.
- 23 - Mac Carthy JE, Siney C, Shaw NJ, Ruben SM. Outcome predictors in pregnant opiate and polydrug users. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 : 748-749.
- 24 - Drozdick J, Berghella V, Hill MK, Kaltenbach K. Methadone trough levels in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002 ; 187 : 1184-1188.
- 25 - Jarvis MA, Wu-Pong S, Kniseley JS, Schnoll SH. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. *J Addict Dis* 1999 ; 18 : 51-61.
- 26 - Sutton LR, Hinderliter SA. Diazepam abuse in pregnant women on methadone maintenance. Implications for the neonate. *Clin Pediatr* 1990 ; 29 : 108-111.
- 27 - Finnegan LP, Oehlberg SM, O'Malley-Regan D. Evaluation of parenting, depression and violence profiles in methadone maintained women. *Child Abuse Neglect* 1981 ; 5 : 267-273.
- 28 - Jernite M, Viville B, Escande B et al. Grossesse et buprénorphine. *Arch Pédiatr* 1999 ; 6 : 1179-1185.
- 29 - Fischer G, Johnson RE, Eder H et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000 ; 95 : 239-244.
- 30 - Johnson RE, HE J, Jasinski DR et al. Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001 ; 63 : 97-103.
- 31 - Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend* 2003 ; 70 (2 Suppl) : S87-S101.
- 32 - Doberczak TM, Kandall SR, Friedman P. Relationship between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 936-940.
- 33 - Dashe JS, Sheffield JS, Olscher DA et al. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 1244-1249.
- 34 - Kaltenbach KA. Effects of in-utero opiate exposure: new paradigms for old questions. *Drug Alcohol Depend* 1994 ; 36 : 83-88.
- 35 - Berghella V, Lim P, Hill MK et al. Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 312-317.
- 36 - Fundaro C, Solinas A, Martino AM et al. Neonatal abstinence syndrome and maternal toxicological profile. *Minerva Pediatr* 1994 ; 46 : 83-88.
- 37 - Mayes LC, Carroll KM. Neonatal withdrawal syndrome in infants exposed to cocaine and methadone. *Subst Use Misuse* 1996 ; 31 : 241-253.
- 38 - Coles CD, Smith IE, Fernhoff PM, Falek A. Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. *J Pediatr* 1984 ; 105 : 445-451.
- 39 - Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Yapp P et al. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol* 1997 ; 44 : 543-547.
- 40 - Mac Carthy JJ, Posey BL. Methadone levels in human milk. *J Hum Lact* 2000 ; 16 : 115-120.
- 41 - Marquet P, Merle G, Lavignasse P, Lejeune C, au nom du Groupe d'Études Grossesse et Addictions (GEGA). Traitement de substitution par Subutex® et allaitement maternel : étude des quantités ingérées par les nourrissons (abstract des Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie). *Arch Pédiatr* 2004 ; 11 : 1118S.
- 42 - Jernite M, Viville B, Diemunsch P et al. Allaitement maternel et traitement substitutif par la buprénorphine. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 : 1014-1015.
- 43 - Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994 ; 93 : 137-150.
- 44 - Chien YC, Liu JF, Huang YJ, Hsu CS, Chao JC. Alcohol levels in Chinese lactating mothers after consumption of alcoholic diet during postpartum "doing-the-month" ritual. *Alcohol* 2005 ; 37 : 143-150.
- 45 - Winecker RE, Goldberger BA, Tebbett IR et al. Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. *J Forensic Sc* 2001 ; 46 : 1221-1223.
- 46 - Djulus J, Moretti M, Koren G. Marijuana use and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2005 ; 51 : 349-350.
- 47 - Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 819-820.
- 48 - Astley S, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990 ; 12 : 161-168.
- 49 - ANAES. Conférence de Consensus : Grossesse et Tabac. Paris : ANAES, 2004.
- 50 - Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M et al. Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and conitine into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003 ; 74 : 516-524.
- 51 - Philipp BL, Merewood A, O'Brien S. Methadone and breastfeeding: new horizons. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 1429-1430.
- 52 - Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S et al. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 1163-1169.
- 53 - Van Baar AL, Soepatmi S, Gunning WB, Akkerhuis GW. Development after prenatal exposure to cocaine, heroin and methadone. *Acta Paediatr Suppl* 1994 ; 404 : 40-46.
- 54 - Lejeune C. Évolution des modalités de prise en charge des femmes enceintes toxicomanes et de leurs enfants. Groupe d'Études Grossesse et Addictions (GEGA). *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 (2 Suppl.) : 283-284.
- 55 - Zuckerman B, Bresnahan K. Developmental and behavioral consequences of prenatal drug and alcohol exposure. *Pediatr Clin North Am* 1991 ; 38 : 1387-1406.
- 56 - De Cubas MM, Field T. Children of methadone-dependent women: developmental outcomes. *Am J Orthopsychiatry* 1993 ; 63 : 266-276.
- 57 - Bandstra ES, Burkett G. Maternal-fetal and neonatal effects of in utero cocaine exposure. *Semin Perinatol* 1991 ; 15 : 228-301.
- 58 - Zuckerman B, Franck DA. "Crack Kids": not broken. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 337-339.
- 59 - Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998 ; 285 : 931-945.
- 60 - Franck DA, Augustyn M, Knight WG et al. Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure. *JAMA* 2001 ; 285 : 1613-1625.
- 61 - Singer LT, Hawkins S, Huang J et al. Developmental outcomes and environmental correlates of very low birthweight, cocaine-exposed infants. *Early Hum Dev* 2001 ; 64 : 91-103.
- 62 - Markussen K, Wisborg K, Obel C et al. Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 462-467.