

An abstract painting featuring a large, vibrant pink shape in the foreground, partially overlapping a white shape. The background is dark, with a bright yellow and orange area in the upper right corner. The overall style is expressive and modern.

ALLAITEMENT MATERNEL

addictions et traitements de substitution aux opiacés

DR Jean-louis VOYRON

Médecin addictologue /CSAPA LE PELICAN CHAMBERY

INTRODUCTION

- Pourquoi aborder le sujet ?
- Quelle problématique ?
- Dans quel contexte ?
 - Patientes vues au départ dans le cadre de l'activité de substitution de l'unité METHADONE essentiellement : gestion de mères polyconsommatrices avec de jeunes nourrissons et désirant les allaiter ?
 - Peu d'études dans les années 1995/2000 :seule référence GEGA groupe d'étude grossesses addiction du PR Claude LEJEUNE (service de néo-natologie Hop Louis Mourier /univ PARIS VII).

Addiction: définitions

- Étymologie: dans le vocabulaire juridique de Rome désignait un homme qui ne pouvait rembourser ses dettes, devenait esclave de ses créanciers
- au 20 ème siècle aux USA: terme utilisé pour désigner les phénomènes d'asservissement physiologique ou psychologique .
- En 1945, un psychanalyste O.Fenichel introduit la notion « d'addiction sans drogue »

Addictions: définitions

- En 1975 l'OMS définit la dépendance comme un « Un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non. »

Addiction: critères de Goodman 1990

4 critères principaux

- Impossibilité de résister à l'impulsion de passage à l'acte.
- Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- Soulagement ou plaisir durant la période.
- Perte de contrôle dès le début de la crise.

Critères secondaires

- Présence d'au moins trois des sept critères suivants qui définissent la dépendance:
 - Existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt (dépendance physique, non obligatoire)
 - Durée des épisodes plus importants que souhaités à l'origine.
 - Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
 - Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.
 - Diminution du temps passé avec les autres
 - Poursuite du comportement malgré l'existence de problèmes psychologiques ou de santé
 - Tolérance marquée, c'est-à-dire besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

Addiction: définitions

- De la notion de dépendance à un produit on peut ainsi élargir les addictions à d'autres conduites addictives « sans produit » incluant le rapport particulier, pathologique aux jeux, la nourriture, le travail, le sexe, le sport ...

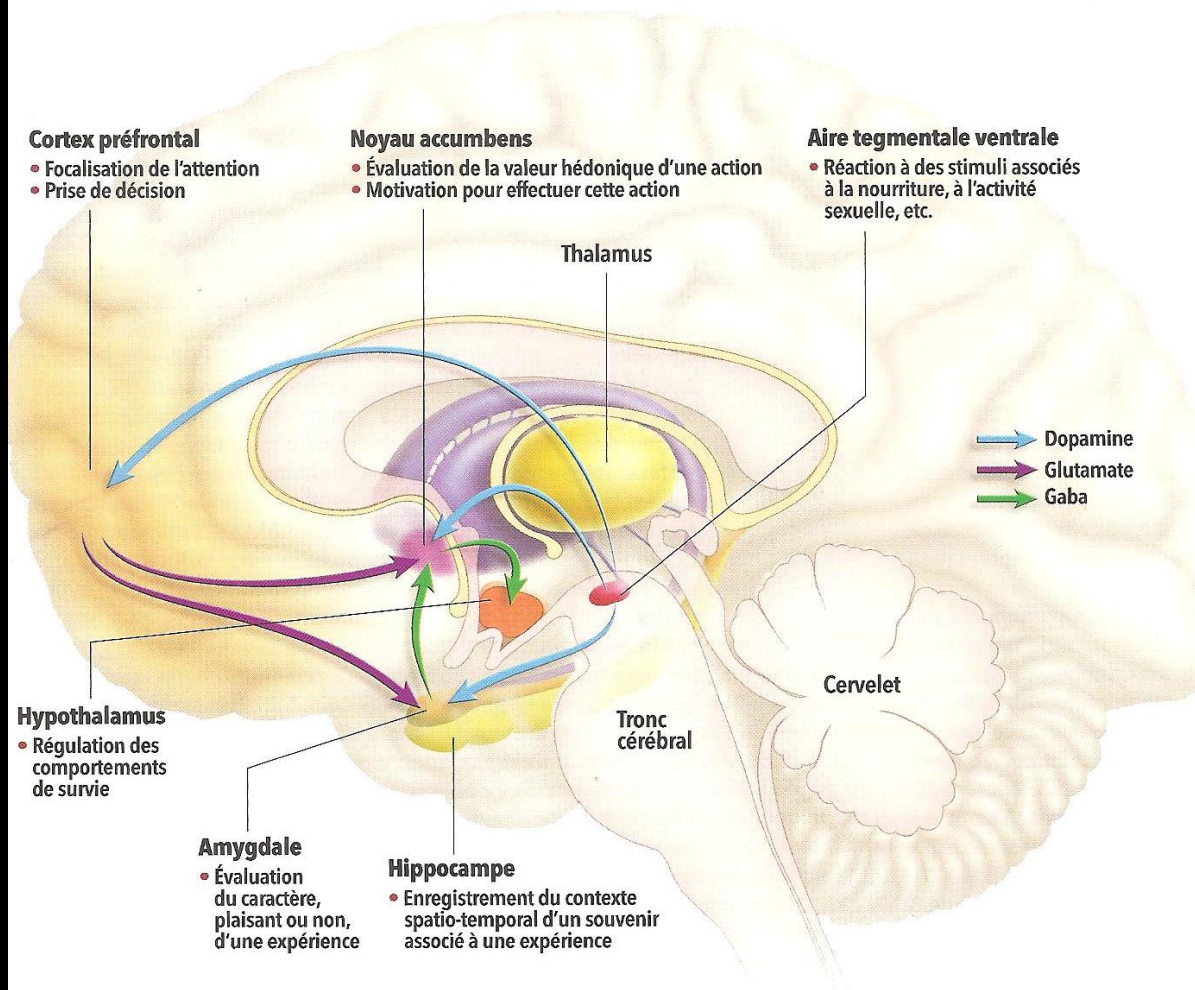
mécanismes neurobiologiques

- Toutes les addictions sont liées à un système commun cérébral de la récompense qui emprunte la voie méso-cortico-limbique .
- Elles ont un neuro-médiateur commun la DOPAMINE présent surtout dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens.
- Chez le patient dépendant apparaît une perte de la plasticité cérébrale, principalement au niveau du noyau accumbens, au centre des processus de mémorisation et d'adaptation à l'environnement : cette dernière compétence est la plus altérée.

mécanismes neurobiologiques

- Seule exception probable (JeanPol Tassin Inserm 2009) :
 - nicotine+IMAO dans la fumée de cigarette :
 - actifs par découplage entre le système noradrénergique (de contrôle) et le système sérotoninergique (désir, impulsion):
 - expliquerait en partie l'inefficacité des substituts nicotiques

1 Le circuit de la récompense



LE CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE (ici très simplifié) est au cœur de la réalisation des besoins vitaux pour l'individu et l'espèce, par exemple la prise de nourriture ou l'activité sexuelle. Il met en œuvre plusieurs régions cérébrales dont, en premier lieu, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens : la première est reliée au second par des neurones qui y libèrent de la dopamine (en bleu). Interviennent également le cortex préfrontal, l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus. Les neurones qui connectent ces différentes zones du cerveau libèrent de la dopamine, du glutamate (en violet), ou du gaba (en vert).

Cette infographie est la version mise à jour de celle parue dans le n° 417 de *La Recherche*.

modèle actuel : BIO-PSYCHO-SOCIAL

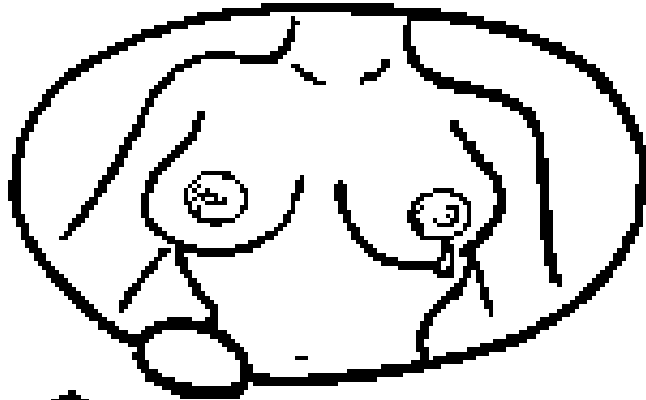
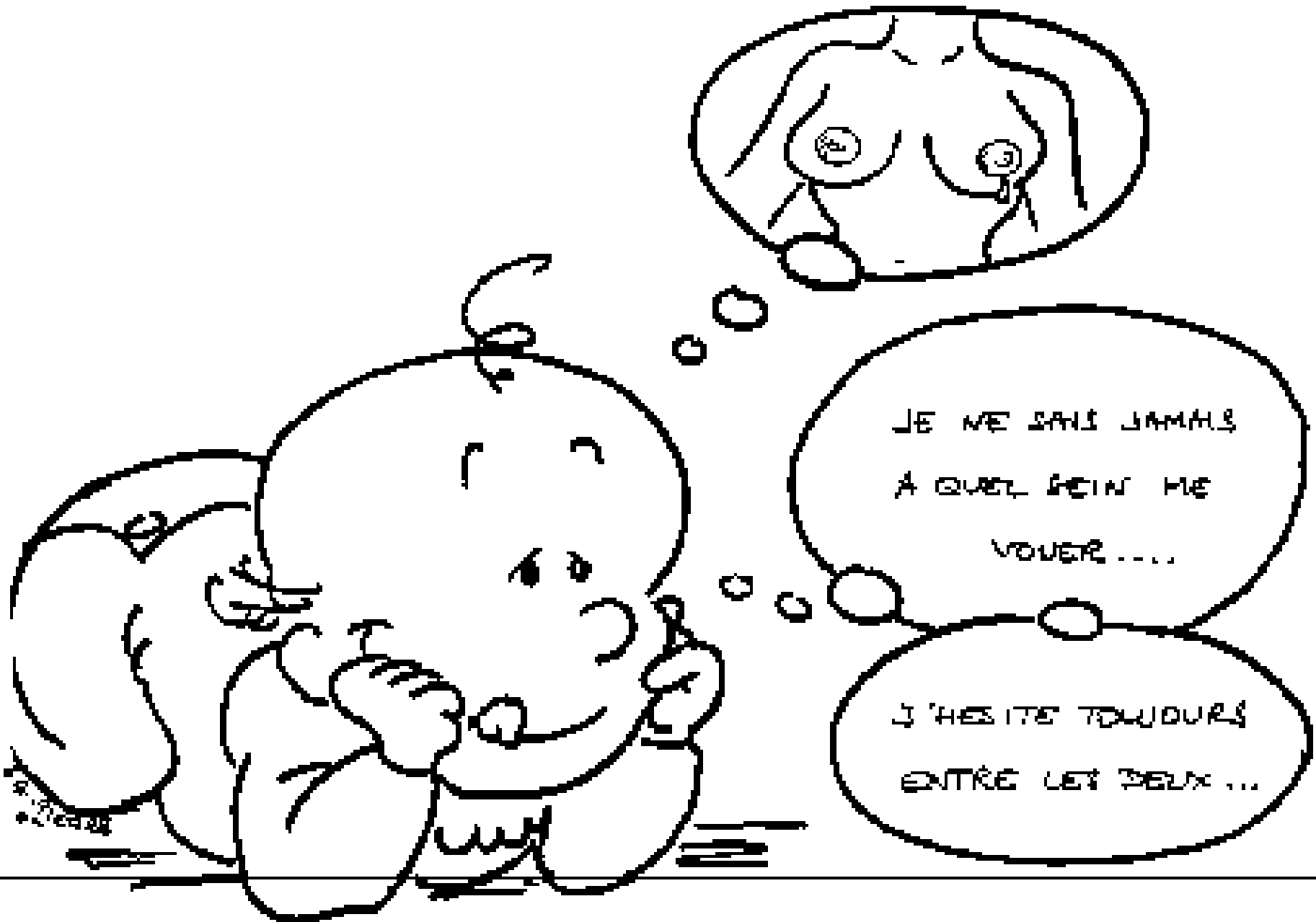
- BIO : prend en compte les facteurs génétiques, le potentiel plus ou moins addictogène de certains produits ...
- PSYCHO: personnalité du patient addictif .
- SOCIAL : son environnement familial, scolaire, professionnel etc...

Termes associés

- Le **CRAVING**: désir compulsif à reproduire un comportement après une période d'abstinence ; ce n'est pas exactement le MANQUE qui se rattache plutôt aux manifestations de sevrage d'un produit
- usages simples /nocifs/dépendance .
- La dépendance peut être un phénomène normal (par ex après un traitement anti-douleur par morphine) au contraire d'une addiction qui sera un effet indésirable à éviter et que l'on qualifiera de dépendance comportementale .

Notions de craving ou compulsion

- Trois types expliquent la rechute ou la difficulté de PEC
 - **Craving biologique** neuro-hormonal :cf alcool .
 - **Craving comportemental :**
 - conditionnement à certains stimuli
 - vue d'un fumeur, d'un buveur (lieux publics ,télé , cinéma ...)
 - Simple rencontre d'un collègue injecteur (pour héroïne),
 - provoque des « sursauts de manque » (≠ manque biologique)
 - **Craving cognitif :**
 - de simples signes (transpiration, la moindre anxiété) interprétés comme du manque : « erreurs d'attribution » ou « distorsion cognitive », avec anticipations anxieuses .



JE NE SAI JAMAIS
A QUEL DEIN ME
VOUER...

J'HESITE TOUJOURS
ENTRE LES DEUX...

© 2004

Plan de l'intervention

- I/les produits licites :tabac , alcool et médicaments BZD.
- II/les produits illicites:
 - Amphétamines et ecstasy
 - Cocaïne
 - Cannabis
 - Héroïne
- III/les TSO
 - Buprénorphine haut dosage BHD
 - Méthadone

AM et tabac

- **Épidémiologie:** 14 % femmes fument au 3ème trimestre de grossesse
 - 47% AM/76% non fumeuses
 - Arrêt AM à 1 mois :63%/32% non fumeuses
 - Mais période favorable pour sevrage tabac
 - Proposer test Fagerstrom , co-testeur (>5ppm chez fumeur) , soutien prolongé
 - Prévention de la reprise :gestion de fin AM+reprise du travail+gestion du poids .
- **Fumée du tabac: composition :** (4000 produits)dont :
 - 1/ CO hypoxie
 - 2/ carcinogènes :benzopyrènes
 - 3/irritants :acroléine
 - 4/nicotine : dépendance
- **Nicotine :Rapport lait /plasma :2.9**
 - Patchs 2.5 fois moins
- **demi-vie lactée:**60/90 mn id à plasma
- **lait:** moins de graisses, de calories, de vit C
- **Risques:** SSNN pour consommations massives, augmentation du risque de MSN .
- **RR d'infections respiratoires du NN** peu modifié si AM prolongé > 6 mois (RR de 1.1 sur une étude Norvégienne portant sur 3754 NR)

AM et tabac : en pratique

- Pas de CI à AM mais conseil AM long
- Fumer dehors et le moins possible
- Pas de couchage du NN dans lit de parents fumeurs
- Éviter tétée dans heure qui suit la cig.
- Favoriser sevrage tabac avec formes orales ou patchs sur 16 h
- Privilégier tétées nocturnes
- Quid de « e.cig » et « vapoteuse » ? Pas d'études
...



SEIN!



**PAS
SAIN!**

© ADP&R

Allergie France

AM et alcool

- **Épidémiologie :**
 - 5 % des femmes enceintes consomment >13 unités / semaine ;elles sont plus âgées que les autres femmes enceintes, grossesses plus nombreuses
- **Risque SAF :absence de seuil+++:**
 - Hypotrophie
 - Malformations
 - Dystrophie faciale
 - Retard mental
- **Taux lacté OH >10% taux sanguin**
- **Pic lacté**
 - 30 à 60 mn
 - Élimination de 0.15 g/l/h
 - si taux lacté faible, élimination rapide (1 verre 2.5 heures, 2 verres 5 h)
- **Composition LM**
 - peu modifiée
 - mais retard d'éjection et diminution volume

Le premier alcootest pour lait maternel sort en France



Un peu bouchonné...

DEMI

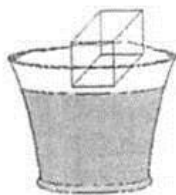
AM et alcool : en pratique

- Pour patientes dépendantes : évaluation par CDA + questionnaire FACE : inciter au sevrage , faire RPIB , adresser à structures spécialisées +++
- Pour consommations occasionnelles :
 - Attendre qqes heures pour allaiter après prise OH
 - Tirer le lait pour donner à la tétée suivante si consommation occasionnelle plus importante prévue .
 - Compatibilité avec AM pour Académie Américaine de Pédiatrie

les équivalences



Vin
10cl à 12°



Whisky
2,5cl à 45°



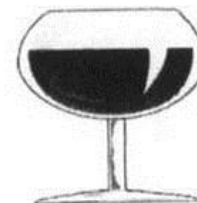
Champagne
10cl à 12°



Bière
25cl à 4,5°



Apéritif
7cl à 18°



Digestif
2,5cl à 45°

Au bar ou au restaurant,
toutes ces boissons contiennent
10g d'alcool pur



3 cannettes de 33cl de
bière ordinaire à 5°
= 4 verres standard

1 cannette de 50cl de bière forte (8°6)
= 4 verres standard



Au delà de cette limite: ▶ 3 verres par jour pour les hommes
 ▶ 2 verres par jour pour les femmes
vous prenez des risques pour votre santé (normes OMS)

AM et médicaments BZD

- BZD :floppy baby syndrome entre 1 et 3 semaines de vie + augmentation du risque de MSN
- Passage dans LM
- Éventuellement demi-vie moyenne (OXAZEPAM)
- Éviter utilisation répétée pendant AM
- Se référer au HALE ou au CRAT .

AM et amphétamines/cocaïne

- **Amphétamines** :sympathomimétiques augmentent: morbidité materno-foétale et risques dommages cérébraux NN
 - Co lactée 3 à 7 fois taux sérique
 - CI par AAP lors de AM
- **Cocaïne :idem :**
 - provoque lors AM hypertonie,
 - hyperexcitabilité ,
 - troubles mémoire/attention/langage à long terme .
 - CI par AAP lors de AM

AM et cannabis

- **Épidémiologie :**

Prévalence : 10 à 30% aux USA , la plus répandue des drogues illicites , souvent associée au tabac .

- **Principe actif THC :**

Le cannabis

« Pétard du soir, trou de mémoire
Pétard du matin, poil dans la main »

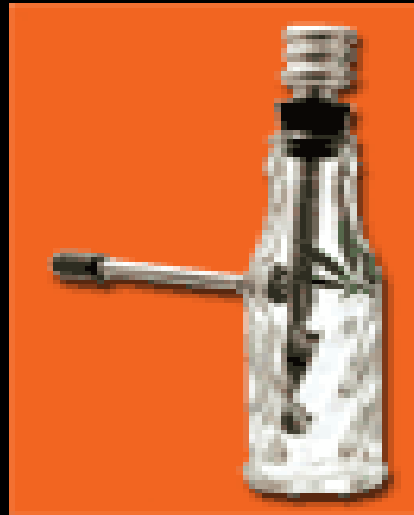


Menu

- Le cannabis est consommé sous 3 formes:
 - La plante brute
 - La résine
 - L'huile.



Les bongs ou pipes à eau



Ca marche comment?

- Tétrahydrocannabinol (THC) = substance psycho-active.
- taux variables de 1 à 50 pour les produits trouvés dans le « commerce », donc des effets difficiles à prévoir.
- Effet maximal en 7 à 10 mn après inhalation.
- Se fixe sur le cerveau+++ (jusqu'à 18 mois après le dernier joint pour un gros consommateur).
- Élimination urinaire jusqu'à 21 jours après la dernière prise.

Cannabis et AM

- Pas de SSNN mais RCIU et augmentation de MSN
 - Accumulation dans LM et excrétion dans urines NN 1 à 3 semaines.
 - Altérations des perceptions et comportement de la mère .
 - Effets à long terme mal connus : étude récente 2009 (Garry et Rigoud j de toxicologie) montrerait un risque d'atteinte du dév psycho-moteur du NR<1 an :DONC :
- **En pratique :**
 - Favoriser sevrage chez la mère dépendante ou en cas d'usage nocif régulier :questionnaire CAST .
 - Lors d'usage occasionnel, ne pas exposer NN à fumée et éviter AM dans les heures suivant utilisation
 - CI lors AM par AAP si usage nocif

AM et héroïne

- Passage placentaire et toxicité fœtale avec RCIU, prématurité et risque mort in-utéro.
 - Influence conditions de vie des mères consommatrices ?
 - Comorbidités ?
- Passage lacté faible mais expose à risques donc CI
- En pratique :
 - Éviter poursuite par PEC dès début de grossesse avec substitution systématique +suivi médico-psycho-social
 - Éviter tout sevrage intempestif/répété pendant grossesse

AM et substitution aux opiacés (1)

- **METHADONE :MTD**

- Demie-vie chez la mère 25 heures
- Rapport lait/plasma 0.83
- Concentrations lactées toujours inférieures à Co analgésiques .
- Classée L3 dans le HALE
- Consensus littérature pour autoriser même lors d'AM longs .

- **BHD :buprénorphine haut dosage :**

- Demie-vie chez la mère 1.2 à 7.2 heures
- idem L3
- Enfant allaité reçoit 1% de la posologie maternelle
- Autorisation lors de AM mais attention aux co-consommations .

AM et substitution aux opiacés (2)

- Intérêt dans le traitement du SSNN :
 - SSNN survient en moyenne à 43 heures avec MTD et 38 h avec BHD avec maxi intensité à 72 h.
 - 22 % mères suivies dans l'étude GEGA 2003-2005 ont allaité .
 - Pour les scores de sevrage de LIPSITZ faibles < 8/10 :
 - intérêt de AM associé à « peau à peau » « chambres kangourou » : réduction de durée de séjour en maternité .
 - Pour les scores > 8 ou troubles digestifs intenses : ttt (en général chlorhydrate de morphine per os 0.5 mg/kg/j en 4 à 6 fois)
- Influence des comorbidités :
 - VIH:CI à AM
 - VHB(séroprophylaxie+vaccin) + VHC : pas de CI

AM et substitution : en pratique

- Favoriser lien mère /enfant dès la maternité (disponibilité centres d'accueil, formation des équipes soignantes) .
- Intérêt AM pour la PEC du SSNN, soit seul si scores bas soit associé au traitement pharmacologique .
- Travail en réseau ville-hôpital à la sortie de la maternité .
- Valoriser nursing et AM même prolongé.

La classification du livre de T. Hale

- **L1 : sûr.**
 - Molécule utilisée largement chez les femmes allaitantes
 - sans avoir noté d'effets indésirables chez l'enfant.
- **L2 : rassurant.**
 - Données chez la femme allaitante limitées
 - une augmentation des effets indésirables chez l'enfant n'a pas été mise en évidence.
- **L3 : sécurité faible.**
 - Aucune donnée contrôlée n'est disponible chez la femme allaitante.
 - Effets indésirables chez l'enfant possible.
 - Risque faible chez l'animal.
 - Évaluer le rapport bénéfice/ risque
- **L4 : risqué.**
 - Données positives chez l'enfant ou dose significative dans le lait maternel.
 - La molécule ne doit être administrée à la femme allaitante que si le bénéfice justifie le risque potentiel chez l'enfant
- **L5 : contre indiqué.**
 - Risque significatif d'effets indésirables pouvant être graves chez l'enfant.
 - Le rapport bénéfice /risque n'est pas en faveur de l'allaitement

Score de LIPSITZ

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

Annexe 2 : Score de Lipsitz.

D'après Lipsitz P. J., Clin Pediatr. 1975, 14, 6, 592-594 (17).



QUESTIONNAIRE CANNABIS

AUTO-EVALUATION DE SA CONSOMMATION

Questionnaire CAST (Cannabis abuse screening test)

Mme, Mlle, M.

Prénom

Date :

(Une seule croix par ligne)

Oui Non

Au cours de votre vie :

Avez-vous déjà fumé du cannabis avant midi ?

Avez-vous déjà fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?

Avez-vous déjà eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?

Des amis ou des membres de votre famille vous ont-ils déjà dit que
vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?

Avez-vous déjà essayé de réduire ou d'arrêter votre
consommation de cannabis sans y parvenir ?

Avez-vous déjà eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis
(dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...)?

Source : Beck F., Legleye S., Reynaud M., Karila L.

INTERPRETATION

En principe

2 réponses positives :

Vous devez vous interroger sérieusement sur les conséquences de votre consommation.

3 réponses positives ou plus :

Vous devriez demander de l'aide.

Test de dépendance à la nicotine de Fagerström

Ce questionnaire en 8 rubriques permet d'évaluer l'importance de la dépendance à la nicotine et aide le praticien dans le choix de la méthode de sevrage.

Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?		A quel moment fumez-vous votre première cigarette ?	
Moins de 15	<input type="checkbox"/> 0	Immédiatement au lever	<input type="checkbox"/> 2
De 16 à 25	<input type="checkbox"/> 1	Après le petit déjeuner	<input type="checkbox"/> 1
Plus de 25	<input type="checkbox"/> 2	Plus tard	<input type="checkbox"/> 0
Quel taux de nicotine y a-t-il dans vos cigarettes ?		Quelle cigarette trouvez-vous la meilleure ? (la plus indispensable ?)	
Moins de 0,6 mg	<input type="checkbox"/> 0	La première	<input type="checkbox"/> 1
De 0,6 à 1 mg	<input type="checkbox"/> 1	Une autre	<input type="checkbox"/> 0
Plus de 1 mg	<input type="checkbox"/> 2		
Inhalez-vous la fumée ?		Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	
Jamais	<input type="checkbox"/> 0	Oui	<input type="checkbox"/> 1
Parfois	<input type="checkbox"/> 1	Non	<input type="checkbox"/> 0
Toujours	<input type="checkbox"/> 0		
Fumez-vous plus le matin que l'après-midi ?		Fumez-vous, même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	
Oui	<input type="checkbox"/> 1	Oui	<input type="checkbox"/> 1
Non	<input type="checkbox"/> 0	Non	<input type="checkbox"/> 0

TOTAL.....

RÉSULTATS

- de 0 à 3 points : vous êtes peu ou pas dépendant.
- de 4 à 6 points : vous êtes dépendant.
- de 7 à 9 points : vous êtes fortement dépendant.
- plus de 10 points : vous êtes très fortement dépendant.

An abstract painting featuring a large, vibrant pink shape in the center. To its left, a white, rounded figure is depicted, with a small yellow circle above it. The background is divided into dark black, bright yellow, and orange sections. The overall style is expressive and colorful.

Merci de votre attention

Questions?



- Conférence de consensus grossesse et tabac. 7 et 8 octobre 2004 à Lille
- Tabagisme et allaitement, propositions de techniques d'aide à l'arrêt du tabac Brigitte Fontaine, gynéco obstétricienne, tabacologue, consultante en lactation, CHU d'Angoulême.
- ANAES, site www.anaes.fr. Recommandations de bonnes pratiques, alcoologie, addictologie
- Afssaps, juin 2003 tome 25 Edition Princeps
- CR Howard and RA Laurence .obst and gynecology clinic of north Am 1998: breastfeeding and drug exposure.
- V. Godding. "Tabagisme maternel durant la grossesse : quel effets sur le fœtus ". La lettre du gynécologue n°295 - octobre 2004. p: 8-9.
- FLEMING P.J., BLAIR P.S., Environnement of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome : results of 1993 ;5 - case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy, BMJ, Vol. 313, 27 July 1996, pp 191-195.
- Nafstad P, Jaakola JJK Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M, Kristensen JH, Kohan R, Hackett. Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. Clin, Hagen JA, Botten G, Kongerud J.
- Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. Eur Respir J 1996;9:2623-9
- Inserm, " Alcool et effets sur la santé ", Paris, Inserm 2001, p. 149.
- KOREN G. « Drinking alcohol while breastfeeding. Motherisk Update », Le médecin de famille canadien, vol. 48, 2002, p. 39-41.
- ANAES 2002 recommandations pour la pratique clinique. allaitement maternel, mise en œuvre et poursuite dans les 6 premiers mois de l'enfant.
- COBO E. Effect of different doses of ethanol on the milk ejection reflex in lactating women. J Obstetric Gynaecology 1973; 115: 817
- Liston J Breastfeeding and the use of recreational drugs - alcohol, caffeine, nicotine and marijuana... B Rev 1998 ; 6(2) : 27-30
- LITTLE RE, ANDERSON KW, ERVIN CH, WORTHINGTON- ROBERTS B, CLARREN SK. Maternal alcohol use during breastfeeding and infant mental and motor development at one year.. N Engl J Med 1989; 321(7): 425-30
- MENNELLA JA. Regulation of milk intake after exposure to alcohol in mothers' milk. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25(4): 590-3
- MENNELLA JA, GERRISH CJ. Effects of exposure to alcohol in mothers' milk on infant sleep (abstract). Paediatrics 1998; 101(5): 915
- Hale T. medications and mothers' milk Ed Pharmasoft Medical Publishing 2008
- Pezzolo, Weil, Lang, Reichert, Danion, Zimmerman, Vecchionacci :bébés de mères toxicomanes : addictions et actualités. société de psychiatrie de l'est CHU STRASBOURG 17/11/2007
- Mc Elhatton P.R: The Effects of Benzodiazepine use during pregnancy and Lactation. The Teratology Information Service, the UDMS, St Thomas' Hospital, London. Reproductive Toxicology, 1994; Vol 8, No 6 pp. 461 - 475.
- Liv. Laegried, Gudrun Hagberg and Anita Lundberg. Neurodevelopment in Late Infancy after Prenatal Exposure to Benzodiazepines: A Prospective Study. Pediatrics. Neuropaediatrics 23 (1992) pp. 60 - 67.
- Childhood Medical and Behavioral Consequences of Maternal Cocaine Use Lynn Singer, Kathleen Farkas and Robert Kliegman. Journal of pediatric psychology 17 (4) p389-406, 1992.

L. Karila, O. Casas, T. Danel, M. Reynaud *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006; 35: 62-70.

C. Davitian, M. Uzan, A. Tigaizin, G. Ducarme, H. Dauphin and C. Poncelet *Consommation maternelle de cannabis et retard de croissance intra-utérin*
Gynécologie Obstétrique & Fertilité, Volume 34, Issues 7-8, July-August 2006, Pages 632-637.

Fried PA. Marijuana use by pregnant women: neurobehavioral effects in neonates. *Drug Alcohol Depend* 1980; 6: 415-24.

Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP, Thompson JM, Taylor BJ, Stewart AW. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 57-60.

HULSE G. K.; MILNE E. ; ENGLISH D. R. ; HOLMAN C. D. J.; The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction* 1997, vol. 92, n°11, pp. 1571-1579, pp. 1592-1593, [Note(s): 1601

Messinger, D.S.; Bauer, C.R.; Das, A.; Seifer, R.; Lester, B.M.; Lagasse, L.L.; Wright, L.L.; Shankaran, S.; Bada, H.S.; Smeriglio, V.L.; Langer, J.C.; Beeghly, M.; and Poole, W.K. The maternal lifestyle study: cognitive, motor, and behavioral outcomes of cocaine-exposed and opiate-exposed infants through three years of age. *Pediatrics* 113(6):1677-1685, 2004.

LEJEUNE C., SIMMAT-DURAND L.; GEGA ; grossesse et substitution ; OFDT juillet 2003.

CRAT - Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

EJ Begg EJ, TJ Malpas, LP Hackett, KF Ilett .Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 681-85.

JJ McCarthy, BL Posey. Methadone levels in Human Milk. *JHL* 2000;16(2):115-120

Jansson LM, Choo RE, Harrow C; concentrations of Methadone in breast milk in the immediate perinatal period. *JHL* 2004 feb;20(1):62-71

Malpas TJ, Darlow BA. Neonatal abstinence syndrome following abrupt cessation of breastfeeding. *N Z Med J.* 1999; 112:12–13.

Wojnar-Horton RE, Kristensen JH, Yapp P, Ilett KF, Dusci LJ, Hackett LP. Methadone distribution and excretion into breast milk of clients in a methadone maintenance programme. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44:543–547.

Barbara L. Philipp, Anne Merewood and Susan O'Brien: Methadone and Breastfeeding: New Horizons. *Pediatrics* 2003;111;1429-1430.

MARQUET P, Chevrel J, Lavignasse P: buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. *Clin pharmacol. Ther* 1997; 62:569-71.

Vincenzo Berghella, Pearl J Lim, Mary K Hill, Jennifer Cherpes, Jennifer Chennat, Karol Kaltenbach Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* .August 2003 .Vol. 189, Issue 2, Pages 312-317)