



HAL
open science

Le syndrome de sevrage du nouveau-né: étude de la symptomatologie et de la pertinence des tests diagnostiques

Marc Besnier

► **To cite this version:**

Marc Besnier. Le syndrome de sevrage du nouveau-né: étude de la symptomatologie et de la pertinence des tests diagnostiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02506304

HAL Id: dumas-02506304

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02506304>

Submitted on 12 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

20UNIVERSITE de Bordeaux

UFR de Médecine

THESE

ANNEE 2019

Soutenance n°121

Présentée par

Mr BESNIER Marc

Né le 12/02/1988

Et soutenue publiquement : le 02/09/2019

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR en médecine

De l'UNIVERSITE de Bordeaux

*Le syndrome de sevrage du nouveau-né :
Etude de la symptomatologie et de la
pertinence des tests diagnostiques*

Directeur de thèse : M le Docteur TANDONNET Olivier

MEMBRES du JURY

Mme le Professeur FATSEAS Mélina (CHU Bordeaux), présidente du jury

M Le Professeur AURIACOMBE Marc (CHU Bordeaux), assesseur

M le Professeur GUILLOIS Bernard (CHU Caen), assesseur

M le Docteur ELLEAU Christophe (CHU Bordeaux), assesseur

Mme le Docteur SAUMUREAU Simone (CHU Caen), assesseur

M le Docteur CASTERA Philippe (CHU Bordeaux), rapporteur

Table des matières

Résumé	7
Abstract	8
Iconographies	9
Liste des tableaux	9
Liste des figures	9
Introduction	10
1) Généralités	10
a. Historique	10
b. Majoration de la consommation récente	11
2) Principe du scoring et état des lieux	12
a. Règles de scoring	12
b. Quelle attitude diagnostique adopter ?	16
c. Au-delà de l'hôpital	18
3) Problématiques actuelles et objectifs de l'étude	18
Matériels et méthodes	19
1) Schéma de l'étude	19
2) Ethique	19
3) Critères d'inclusion et d'exclusion	19
4) Paramètres étudiés	19
5) Recueil des données et méthodes statistiques	20
6) Méthode de la recherche bibliographique	20
Résultats	21
1) Objectif principal	22
a. Fréquence des cotations	22
b. Relevés des symptômes	22
c. Caractéristiques des syndromes et traitements	23
d. Répartition des scores	23
e. Commentaires des dossiers	23
2) Objectifs secondaires	24

Discussion	25
1) Critère principal : Pratique actuelle des scores cliniques : quels biais ?	25
a. Défaut de cohérence dans le nombre des relevés	25
b. Divergence sur les définitions	25
c. Défaut de relevés	26
d. Evolution des pratiques	28
e. Perspective diagnostique	30
2) Critère secondaire : Méthadone ou Buprénorphine : Deux scores pour deux molécules ? 31	
a. Une symptomatologie spécifique	31
b. Une incidence thérapeutique	31
c. Quelle molécule choisir ?	32
3) Perspective : Mieux vaut prévenir que guérir	32
a. Les traitements en question	32
b. Des adultes en devenir	33
4) Perspective : Prévention plutôt que préoccupation	34
a. De la ville à l'hôpital, une transition en confiance	34
b. La cellule familiale, premier recours	36
c. Education maternelle, bénéfice infantile.	37
5) Limite de l'étude	39
a. Un regard vers l'avenir	39
b. Données manquantes	39
c. Faiblesse des effectifs	39
d. Biais de sélection	39
e. Biais d'analyse	39
Conclusion	40
Bibliographie	41

Remerciements

Au Professeur Fatseas, merci d'avoir accepté de présider ce jury et de m'honorer de sa présence.

Au Professeur Auriacombe, merci de vos bons conseils et de votre sollicitude.

Au Professeur Guillois, instigateur de ce travail. Merci de m'avoir attribué ce sujet, d'avoir permis ce travail de longue haleine. Je vous serais éternellement reconnaissant de votre bienveillance, de votre patience et de tout ce que vous avez su m'apporter, y compris ma passion pour la pédiatrie.

Au Dr Elleau, pour sa présence dans ce jury de thèse et sa réactivité.

Au Dr Saumureau, merci de m'avoir permis d'aller au bout de cette étude et de votre soutien indéfectible.

Au Dr Castera, merci de votre réactivité, de votre patience et de votre aide pour ce travail.

A mon Père, éternel inquiet du bien être de ses enfants. Je ne te remercierais jamais assez de tout ce que tu m'as apporté. J'espère m'épanouir autant dans ma vie de médecin que tu ne le fus lors de ton exercice.

A ma Mère, inlassable confidente et stimulation du quotidien. Merci de ton soutien éternel, de ton écoute, de toute l'émulation et des encouragements que tu m'apportes. Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toi.

A ma grand-mère, d'où elle est, je sais qu'elle me regarde et qu'elle est fière. Merci pour toute l'attention que tu m'as portée, de toutes les crêpes, de tous ces souvenirs impérissables.

A mon grand-père, homme de culture et de lettre. J'espère rester aussi drôle et cultivé que lui. Merci pour les clémentines épluchées, pour les petits déjeuners au lit, une enfance égayée.

A mon grand frère. Même si tu ne gardes pas les légo, tu auras toujours mon admiration. Merci d'avoir toujours été là et des moments que l'on partage.

A Stéphanie, plus que de la famille, tu es d'une importance capitale pour moi. Merci d'avoir toujours été là pour relire mes plus belles bourdes.

A Martine, ma maman d'adoption. Merci d'avoir pris soin de moi pendant toute mon enfance.

A Lysiane, ma maman spirituelle. Bière et natation n'ont jamais fait autant bon ménage qu'à tes côtés. Pour tous tes apprentissages et ta franchise, je te remercie.

A Karine et Philippe, plus que des maîtres de stage, mes parents de la médecine, pour m'avoir accueilli à leur table, m'avoir tout donné et surtout le plus important, l'amour que je porte aujourd'hui à mon métier. Je n'aurais jamais les mots pour vous exprimer ma reconnaissance.

Aux internes. Tous ces longs mois n'auraient pas été les mêmes sans vous, les Périgourdins, les Villeneuvois, les Ruchards et les Bayonnais. Je vous aime tous.

A ma Poupette, coup de cœur d'un internat qui nous aura tiré des larmes et des sourires. Pour tous les hauts, pour tous les bas, pour les McDo, pour toutes nos joies. Car sans elle, je ne serais sûrement pas allé au bout ou tout du moins pas avec le même plaisir. Je ne saurais être plus fier que d'être à tes côtés pour ton grand jour.

A mes amis d'enfance, pour le foot, les souvenirs, tout ce qui m'a fait tel que je suis.

A tout le BCV, que vaut une vie si elle n'est faite pour vivre avec des amis ?

A mon petit Blond, inarrêtable débiteur de sujet de société, de faux problèmes et de longues discussions. Je te remercie pour avoir été là tout le long de la route, d'avoir persisté à me supporter encore et toujours. Je ne te le dis jamais assez, tu comptes beaucoup pour moi.

A ma croquette. Il n'y a pas de mots pour exprimer tout ce que j'aurais à te dire. Tu as été là pour essuyer mes larmes, pour écouter mes blagues et plus encore. Alors pour tous les muffins, pour chaque instant passé à tes côtés, je te remercie. Tu as été l'essentielle de mes études.

A ma grosse Dondon, mon bébé chien, mon antidépresseur. Car rien n'aura jamais plus égayé un repos de garde que l'amour inconditionnel de 30kg de câlin.

A ma femme, bretonne de mon cœur. Si le courage et l'abnégation devait être personnalisée, tu en serais la figure. Je te remercie pour ton amour permanent, ton support quotidien et tout ce que tu représentes pour moi. Merci de m'offrir une famille, merci de m'avoir simplement offert l'opportunité d'être heureux.

Serments D'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des Maîtres de cette école,

De mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

INTRODUCTION : Les tests diagnostiques du syndrome de sevrage du nouveau-né furent établis il y a 45 ans sans réévaluation alors que la prévalence du syndrome ne cesse d'augmenter.

MATERIEL ET METHODES : Dans une étude rétrospective menée de 2010 à 2014, nous avons inclus 81 dossiers d'enfants nés de mères toxicomanes dans deux hôpitaux de Normandie. Les scores effectués, les paramètres physiologiques des enfants et des mères furent analysés. Nous avons comparé les enfants nés de mères substituées à la Méthadone ou à la Buprénorphine. Une étude des pratiques thérapeutiques est proposée pour remettre en question la pertinence des scores diagnostique du syndrome de sevrage.

RESULTATS : Les trémulations (Khi 2 = 4.12), l'hyper-réflexivité (Khi 2 = 3,86) et le tonus (Khi 2 = 3,6) sont plus fréquents chez les nouveau-nés de mères substituées à la Méthadone. Ils bénéficient d'un traitement par chlorhydrate de morphine initial de 0.36 mg/kg/J allant jusqu'à un maximum de 0.4 mg/kg/J contre 0.18 mg/kg/J initialement et jusqu'à 0.3 mg/kg/J pour les substitutions maternelles sous Buprénorphine. Le nombre moyen de scores pratiqués est de 3,1 +/- 0,4 tests par jour avec un maximum de 8 +/- 1,1 tests par jour.

DISCUSSION : Nous observons plusieurs biais de réalisation des tests diagnostiques. Ils sont inadaptés, trop imprécis et subjectifs. Les équipes médicales ne sont pas suffisamment formées. Les différences cliniques entre le sevrage sous Méthadone ou sous Buprénorphine doivent être intégrées. Les protocoles doivent s'actualiser et inclure d'autres critères diagnostiques comme les prélèvements. La prévention et le suivi des femmes en amont mais aussi des enfants en aval doivent être optimisés. Il faut mieux définir les répercussions du syndrome mais aussi des thérapeutiques proposées.

Mots clefs : *syndrome de sevrage du nouveau-né, Buprénorphine, Méthadone, toxicomanie*

Abstract

INTRODUCTION: Assessment tools of the Neonatal Abstinence Syndrome are 45 years old without any reassessment whereas there is a growing prevalence of the syndrome.

METHODS: The 2010–2014 data of two Hospitals in Normandy were analysed for 81 newborns from drug addict mothers. Scoring, physiological parameters of new-borns and mothers were screened. New-born from Methadone substituted mothers and Buprenorphine ones were compared. Treatment protocols were analysed. The diagnosis score was to be questioned.

RESULTS: Tremor (Khi 2 = 4.12), Reflex (Khi 2 = 3.86) and tone (Khi 2 = 3.6) were found more frequent in New-born from Methadone substituted mothers. In this group, Morphine Chlorhydrate is initiated at 0.36 mg/kg/J to 0.4 mg/kg/J while we found a 0.18 mg/kg/J to 0.3 mg/kg/J doses in the Buprenorphine group. There were a 3.1 +/- 0.4 scoring rate per day with a maximum of 8 +/- 1.1 scores a day.

CONCLUSION: Neonatal Abstinence Syndrome's assessment tools are no longer relevant. They are no longer linked to nowadays priorities and hospital teams are not trained enough. Clinical differences between Methadone and Buprenorphine groups should be considered. Protocol should no longer be only clinical and may include biological screening. Preventive care and support may be the priorities. Without any feedback on long term treatments consequences, prospective studies have to be done.

Key words: *Neonatal Abstinence Syndrome, Methadone, Buprenorphine, drug addiction*

Iconographies

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartitions des dossiers selon la substitution maternelle en opiacé et le mode consommation

Tableau 2 : répartition des fréquences d'apparition des symptômes par consommation maternelle (%)

Tableau 3 : résultats comparatifs par catégorie de consommation concernant les caractéristiques du syndrome et les traitements

Tableau 4 : Répartition de tous les scores cumulés durant les suivis hospitaliers de l'ensemble des 81 patients

Tableau 5 : Résumé des annotations dans les dossiers de soins au moment de la réalisation des scores

Tableau 6 : résultats par catégorie de consommation concernant le poids, les caractéristiques des enfants, les critères du syndrome de sevrage, les traitements et les données maternelles

Tableau 7 : comparatif des symptômes retrouvés dans notre étude en comparaisons des études de Volpe et de Lewis

Tableau 8 : présentation des problématiques soulevées par notre étude et les solutions proposées par le WAT1

Liste des figures

Figure 1 : score de Finnegan

Figure 2 : score de Lipsitz

Figure 3 : score WAT-1

Figure 4 : Diagramme de répartition des enfants selon la consommation maternelle en Buprénorphine ou en Méthadone puis selon le mode de consommation

Figure 5 : Fréquence relative des signes du sevrage à l'héroïne et la Méthadone en 1987

Figure 6 : Présentation de la répartition des scores selon Lipsitz en 1975

Figure 7 : Répartition des scores en courbe gaussienne selon études (Lipsitz vs aujourd'hui)

Introduction

1) Généralités

a. Historique

Les premières traces de consommation de drogues remontent à la nuit des temps avec des premiers récits datant de l'ancienne Mésopotamie, soit environ 3400 ans avant la naissance du Christ. Cependant, il faut attendre le 18^e siècle pour retrouver les premières traces écrites de la consommation d'opium. Par la suite, s'ensuivit un véritable essor de l'usage de ces drogues, tout particulièrement dans les domaines médicaux. En 1804, la morphine fut isolée pour la première fois, puis l'héroïne fut synthétisée en 1874. Cette dernière était initialement reconnue comme un remplaçant sûr et non addictif de la morphine. Ce produit sera même approuvé par l'association américaine du médicament qui recommandera de l'utiliser en lieu et place de la morphine (1). Il faudra encore attendre jusqu'au XX^e siècle pour que les effets toxiques de ces deux molécules soient bien établis. Cette reconnaissance fut liée au décuplement de la consommation suite au début de leur commercialisation. C'est lors de la deuxième moitié du XX^e siècle que l'usage des drogues s'intensifient. Les dérivés de l'opium ainsi que de nouveaux produits, tel le LSD, se démocratisent et se répandent partout dans le monde avec de nouveaux modes de consommation (2).

Les premières traces des addictions à la morphine chez les femmes datent du début du XIX^e siècle, elle était alors consommée dans différents contextes, dans des élixirs contre les troubles nerveux, les menstruations douloureuses ou encore pour aider les femmes à accoucher (3). Pour autant, les conséquences néonatales ne furent pas à l'ordre du jour à cette époque. La consommation de morphine était alors associée avec l'idée qu'elle provoquait une stérilité et des troubles du désir sexuel chez ces femmes. Cette croyance a été mise à terre par une étude de 1875 décrivant le premier cas de sevrage néonatal en Allemagne (4), après une consommation maternelle de morphiniques. Par la suite, d'autres cas furent rapportés aux Etats Unis (5) avec des descriptions de lien probable avec les consommations maternelles (6). Jusqu'alors il est décrit un très fort taux de mortalité et une certaine incompréhension dans la survenue de ce syndrome. Il nous faut faire un bon dans le temps jusqu'en 1903 pour retrouver l'énoncé des premières thérapeutiques avec la survie d'un enfant ayant présenté une symptomatologie équivoque et traitée par morphine (7). Cette pathologie est restée un mystère aux yeux de la science jusqu'à la période d'après seconde guerre mondiale où les pédiatres et les obstétriciens ont commencé à sérieusement prendre en considération les traitements maternels pour expliquer la symptomatologie des enfants (8). Dès lors, une recrudescence des cas fut notée et la symptomatologie décrite fut regroupée sous le nom de syndrome de sevrage du nouveau-né ou Neonatal Abstinence Syndrom en anglais (9). Les mêmes auteurs persistèrent dans leur description clinique et constatèrent une mortalité élevée chez les enfants regroupant les symptômes perçus.

A l'orée des années 1970, plusieurs spécialistes américains ont pris à cœur de regrouper les symptômes selon un schéma précis pour tenter d'établir des scores diagnostics (10 : 11 : 12). Ces scores avaient pour but de classer les syndromes par gravité et de tenter de fonder les bases d'un critère pour enclencher les thérapeutiques.

b. Majoration de la consommation récente

L'apparition de la méthadone comme traitement de substitution de la morphine dans le cadre des addictions a explosé au début des mêmes années 1970 (13 ; 14). Même si initialement, l'hypothèse avait été émise qu'il n'y aurait pas de symptomatologie identique avec ces traitements de substitution, rapidement des études ont démontré le contraire (10 ; 13). Plus tard, l'introduction de la Buprénorphine a produit les mêmes effets (15). Dernièrement, le syndrome de sevrage a été observé avec d'autres molécules antalgiques mais aussi neuroleptiques (16).

De nos jours, on observe en France métropolitaine, une tendance à l'augmentation de la consommation de substances psychoactives. En effet, environ 30% des adolescents et des adultes auraient un usage quotidien de tabac, principalement sous forme de cigarettes et 20% des adultes auraient une consommation quotidienne d'alcool avec des tendance aux ivresses répétées dans 8% des cas alors que chez les adolescents, ce sont 10% de consommateurs quotidiens et plus de 25% d'ivresses répétées (17). De plus, entre 1 à 5% des français auraient déjà consommé des dérivés de l'opium ou des nouvelles drogues de synthèse. La consommation de ces substances psychoactives, que ce soit le tabac, l'alcool ou d'autres produits illicites, constitue un problème majeur de santé publique (18). Il est décrit qu'aux Etats unis, la consommation d'opioïdes aurait quadruplé sur la dernière dizaine d'années avec le même constat d'urgence de santé publique et de souffrance sociale (19). Dans la même tendance, on observe une majoration de la prévalence des syndromes de sevrage aux Etats Unis de 383% entre 2000 et 2012 (20). Toujours aux Etats Unis, environ un tiers des femmes en âge de procréer dispose d'une ordonnance pour un traitement opioïde chaque année (21). Des chiffres rapportent qu'environ 1,4% des grossesses seraient menées avec une consommation d'un produit susceptible de mettre en danger la grossesse (22).

Ainsi toute femme enceinte recevant des antalgiques opioïdes, dépendante à une drogue ou encore substituée avec la Méthadone ou la Buprénorphine, présente un risque que son fœtus développe des complications de cette consommation. Les grossesses de ces femmes enceintes sont à haut risque et leur suivi, ainsi que celui de l'enfant à la naissance, nécessitent une prise en charge médicale par des équipes spécialisées. Il est à préciser, que contrairement à ce que l'on pourrait penser, à l'heure actuelle, deux tiers de ces grossesses à risque sembleraient liées à une consommation légale de produits prescrits dans le cadre d'un traitement (23). Ce taux s'est majoré avec l'essor de l'utilisation des opioïdes de longue durée d'action (24) ou d'autres substances à risque de créer un syndrome de sevrage (25) tel que les benzodiazépines (26 ; 27). Il y a eu de fortes suspicions pour d'autres molécules telles que l'alcool (28) et la cocaïne (29), mais les symptomatologies furent analysées plus précisément et ces idées furent finalement réfutées (30 ; 31).

La prise en charge précoce des grossesses et l'instauration de traitements de substitution ont permis une diminution des complications liées à la gestation et une amélioration de la santé des enfants, en particulier en ce qui concerne les syndromes malformatifs et la prématurité (32). L'un des revers étant que les femmes qui sont préalablement bien substituées sont parfois plus difficiles à suivre car moins dans la nécessité d'un suivi rapproché (33). Malgré tout, ces traitements ne résolvent pas toutes les complications et, bien souvent, le nouveau-né est la principale victime de cette consommation par le biais d'apparition d'un grand nombre de pathologies néonatales.

En effet, chez le fœtus, la barrière hématoencéphalique est immature et le métabolisme de la morphine est vraisemblablement différent de chez l'adulte, l'enfant sera donc passivement imprégné par les opiacés consommés par la mère tout au long de la grossesse. Il a donc été démontré que cette consommation représente un facteur de morbidité et de mortalité périnatale supérieure à la population générale par ses risques de tératogénicité mais aussi de prématurité et de retard de croissance intra-utérin (34). Une autre complication décrite suite à ces consommations est le syndrome de sevrage néonatal (3).

Bien que les drogues utilisées et les retentissements cliniques de la toxicomanie chez l'adulte soient bien connus, on sait peu de choses sur les processus biochimiques et physiologiques gouvernant le syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né. Les mécanismes en jeu font donc l'objet d'hypothèses discutées et restent, aujourd'hui encore, indéterminés. Ces hypothèses sont d'autant plus difficilement vérifiables que les effets des différentes drogues utilisées ne sont pas aisément isolables. De plus, la polytoxicomanie est le phénomène qui caractérise la tendance actuelle décuplant les difficultés à mieux comprendre l'impact de chaque molécule (35 ; 36). Cela a un véritable impact sur les thérapeutiques du fait de la difficulté à isoler les effets des différentes substances (37).

Dans son étude en 2012, Abdel Latif nous indique que son équipe a retrouvé un taux d'environ 1,4% de femmes enceintes concernées par la consommation de substances diverses mais plus spécifiquement les opiacés. 5.8 pour 1000 hospitalisations post natales seraient liées à un syndrome de sevrage du nouveau-né dû à la consommation maternelle d'opioïdes (38 ; 39). Dans cette étude, le suivi en post hospitalisation des femmes dont l'enfant a présenté un syndrome de sevrage à la naissance représente une très faible proportion de l'ordre de 0% (22).

2) Principe du scoring et état des lieux

a. Règles de scoring

Il est important de protocoliser la prise en charge du syndrome de sevrage du nouveau-né (40). Des études (41) ont montré que de nombreux centres sont encore à la peine de ce point de vue. L'absence de consensus dans la stratégie diagnostique ainsi que dans la prise en charge thérapeutique amène un flou qui ne permet pas l'optimisation du soin chez ces jeunes patients (42).

En 1975, Loretta Finnegan et ses collègues (11) posèrent les bases du système le plus en vogue aux Etats Unis actuellement. Ils partirent du constat qu'il n'y avait pas de modèle franchement établi pour arriver à un diagnostic médical concret. Ils identifièrent 20 des symptômes les plus communs qu'ils répartirent en 3 grandes catégories (troubles du système nerveux central, troubles métaboliques et respiratoires, troubles gastro-intestinaux) et les cotèrent sur une échelle de 0 à 5 selon leur présence et leur intensité. Chaque symptôme est coté selon un mode qui lui est propre (fréquence d'apparition, gravité clinique, durée) et par la suite, les scores sont additionnés.

FINNEGAN	Signes et symptômes	Score
Troubles du SNC	Cri aigu-excessif	2
	Cri aigu-excessif-continu	3
	Sommeil entre repas < 1 h	3
	Sommeil entre repas < 2 h	2
	Sommeil entre repas < 3 h	1
	Réflexe de Moro hyperactif	2
	Réflexe de Moro <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	1
	37°2 C < Température < 38°2 C	1
	Température > 38°3 C	2
	Bâillement fréquent	1
	Marbrures	1
	Encombrement nasal (renflements)	1
	Eternuements (> 3 – 4 / intervalle)	1
	Battement des ailes du nez	2
	Rythme respiratoire > 60/min	1
Rythme respiratoire > 60/min + tirage	2	
Troubles gastro-intestinaux	Succion excessive	1
	Difficultés d'alimentation	2
	Régurgitations	2
	Vomissements en jet	3
	Diarrhée + (selles molles)	2
	Diarrhée ++ (selles liquides)	3

Figure 1 : score de Finnegan

Ce score peut être utilisé dès 2 heures après la naissance, puis toutes les 4 à 6 heures afin d'avoir un suivi évolutif du syndrome de sevrage du nouveau-né (43 ; 44). Il permet l'adaptation des traitements en fonction de la symptomatologie observée. Il sera poursuivi les 5 premiers jours de vie et au moins 48h après la fin de la symptomatologie. Si un score de 8 est atteint durant cette période, la fréquence de réalisation du test pourra être augmentée à toutes les 2 heures. Au contraire, lorsque la symptomatologie est bien contrôlée, le score est établi toutes les 8 heures. Le syndrome de sevrage est dit minime ou moyen tant que le score de Finnegan reste strictement inférieur à 8 sur 3 scores consécutifs ou la moyenne de ces trois scores. La même limite est applicable sur 2 scores consécutifs ou leur moyenne si le score reste strictement inférieur à 12 (45). Au-delà de ces scores, le syndrome de sevrage du nouveau-né est considéré comme sévère et un traitement substitutif médicamenteux sera alors proposé (18).

Le score de Finnegan permet donc l'évaluation de la gravité du syndrome de sevrage ainsi que l'adaptation du traitement. Ce score, assez exhaustif avec 20 items évalués, est considéré comme un standard dans l'évaluation du syndrome de sevrage. Il est majoritairement utilisé dans les pays Anglo-Saxons (41 : 46). Cependant, sa complexité fait qu'il n'est que peu utilisé au quotidien dans des services hospitaliers où l'activité ne permet pas de le réaliser de manière optimale. En effet, même pour un examinateur entraîné, la nuance qu'apportent certains critères est parfois ténue. Il ne permet pas toujours d'être optimal dans l'objectivation du syndrome. De plus, aucune étude ne s'est jamais intéressée à la sensibilité ou la spécificité de ce score et encore moins à démontrer sa validité depuis les années 1970 (47). Finalement, quelques items ont évolué depuis le score original remettant en doute sa validité intrinsèque puisque celui-ci se voit altéré. (16).

En 1975, Lipsitz et son équipe (12) proposent eux aussi un score. Celui-ci, plus simple, se base sur 11 symptômes cliniques avec une cotation selon l'importance de ces signes dans la gravité du syndrome. On retrouve parmi les signes les plus importants : l'irritabilité et les trémulations qui sont notées jusqu'à 3, alors que l'hyper-réflexie, l'hypertonie, la tachypnée, les excoriations cutanées et le nombre de selles ne sont notés que de 0 à 2. Les derniers signes que sont les éternuements, les bâillements répétitifs, les vomissements et la fièvre ne marqueront qu'un point. Le score total va donc de 0 à 20 et un score supérieur à 4 sera montré d'une symptomatologie jugée significative. Tout comme le score de Finnegan, une limite de score à 8 a été définie dans la littérature pour l'introduction d'un traitement médicamenteux.

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	
éternuements répétés	Aucun	Oui		
Bâillements répétés	Aucun	Oui		
Vomissements	Aucun	Oui		
Fièvre	Aucune	Oui		

Figure 2 : Score de Lipsitz

Le score de Lipsitz peut être utilisé 2 fois par jour, une heure après un repas et a l'avantage d'être relativement simple à mettre en place, ce qui le rend compatible avec la vie des services hospitaliers français qui l'adoptent plus volontiers que le score de Finnegan. Cependant, il est souvent décrit comme plus subjectif (12 ; 48).

D'autres échelles furent proposées par plusieurs équipes comme L'échelle de Moro ou le **NNWI** (Neonatal Narcotic Withdrawal Index) se basant sur 7 indicateurs notés de 0 à 2 proposés par Green et Suffet en 1981 (49). L'échelle WAT-1 a été jusqu'alors la plus prompte à donner une alternative cohérente. Publiée en 2008, elle propose un nouvel outil testant 11 symptômes pouvant donner une note allant de 0 (pas de syndrome de sevrage) à 12 (pire symptomatologie possible). Les 11 symptômes furent choisis après l'analyse de la littérature et avis d'experts pour ne sélectionner que le tableau suivant :

Informations provenant de la surveillance du patient sur les 12 dernières heures	
Selles molles ou diarrhétiques	Non = 0 Oui = 1
Vomissements ou reflux	Non = 0 Oui = 1
Température > 37.8°C	Non = 0 Oui = 1
Observations durant 2 minutes avant stimulation	
Etat	SBS < 0 ou endormi / calme = 0 SBS > +1 ou éveillé/en détresse
Trémulations	Aucune/faible = 0 Modérée ou sévère = 1
Sudation	Non = 0 Oui = 1
Mouvements non coordonnés et répétitifs	Aucun/faible = 0 Modéré ou sévère = 1
Bâillements ou éternuements	Aucun ou 1 = 0 >2 = 1
Première minute de stimulation	
Sursaut au contact	Aucun/faible = 0 Modéré ou sévère = 1
Tonus musculaire	Normal = 0 Élevé = 1
Récupération post-stimulus	
Temps pour retrouver un état calme (SBS=0)	<2min = 0 2-5min = 1 >5min = 2
Score total (0-12)	

Figure 3 : score WAT-1

Le test a été mis à l'épreuve sur deux services intensifs dans deux hôpitaux différents pour un total de 83 patients montrant au final une sensibilité de 0.872 et une spécificité de 0.880. Malheureusement pour l'instant, nous n'avons pas encore assez de recul sur ce score pour savoir s'il peut apporter un réel atout dans la prise en charge du syndrome de sevrage. Nous notons cependant, qu'à contrario des scores de Lipsitz et Finnegan, le WAT-1 est très descriptif dans ces items et ne laisse pas de place à l'interprétation des signes comme le furent les deux premiers. De plus, avec ces 11 propositions, il est plus aisé à remplir, d'autant plus que l'équipe de Franck suggère de ne le réaliser que 2 fois maximum par jour, comme Lipsitz, comparé à un Finnegan qui pouvait être répété jusqu'à 12 fois la même journée. Les auteurs notent cependant, qu'il est nécessaire de poursuivre les études afin de réajuster la limite critique nécessaire pour l'instauration d'un traitement. Ce manque pratique reste le point noir de ce score encore inabouti (50).

Plusieurs études se sont attelées à démontrer l'importance d'un score clinique fiable (51) et le peu de sécurité que nous avons encore à l'heure actuelle (52). Beaucoup d'études continuent à prendre le NASS de Finnegan comme référence en discutant les différentes avancées réalisées et en prônant l'intérêt d'un nouveau score plus adapté (53). L'idée ressortant des entretiens avec les équipes est que ces scores vieux de presque 50 ans ne sont plus applicables de nos jours et que, par conséquent, il existe des biais à leur utilisation (17 ; 54).

b. Quelle attitude diagnostique adopter ?

Nous venons de le voir, il existe une multitude de scores permettant d'établir cliniquement la probabilité d'un syndrome de sevrage mais aussi de définir la nécessité d'un traitement médicamenteux. Connaître la toxicomanie de la mère est primordial dans la prise en charge du syndrome de sevrage. Il faudra savoir se baser sur les signes cliniques mais ils ne sont pas toujours évidents, comme nous l'avons démontré. Ainsi certains signes maternels ou néonataux, tels que l'absence de soins prénatals, un travail précipité, des changements rapides d'humeur chez la mère, et une prématurité ou un retard de croissance intra utérin chez l'enfant, peuvent indiquer des examens complémentaires pour vérifier l'exposition in utero aux opiacés (55).

Depuis longtemps, les professionnels ont extrapolé l'efficacité des examens sanguins ou urinaires proposés aux mères pour les introduire auprès des nouveau-nés à visée diagnostique. Avant de parler des différentes techniques d'analyses biologiques, il est important de rappeler qu'elles devraient toujours être associées à un interrogatoire minutieux des pratiques maternelles dans le but de cibler au mieux les consommations initiales, de rechercher les bonnes molécules et de pouvoir analyser les résultats de manière raisonnée (56). Il a été noté lors d'entretiens dirigés menés par des professionnels formés, l'obtention de nombreuses informations utiles sur les pratiques des mères et sur les options thérapeutiques qui pouvaient être mis en place (47). Dans son article décrivant sa proposition de score, Lipsitz lui-même propose l'intégration d'autres méthodes diagnostiques tel que l'interrogatoire maternel mais aussi le test urinaire et sanguin chez l'enfant à la recherche des substances incriminées (12). Il est donc primordial de se donner des arguments cliniques identifiables rapidement pour proposer au plus tôt d'autres explorations et entamer précocement la prise en charge de ces enfants (57).

Des études ont essayé d'établir l'intérêt du dosage de la Buprénorphine dans le sang lors du prélèvement au cordon ombilical. Ils ont dégagé des résultats montrant que ces dosages pourraient être prédictifs de la nécessité d'un traitement à court terme (58). Ces résultats restent à confirmer par des études prospectives plus poussées.

Le recueil des urines du bébé au cours des premiers jours est la méthode plus utilisée actuellement. Cette méthode qualitative facile à mettre en place retrouve les toxiques dans des concentrations supérieures à celle du plasma. L'avantage de cette technique est qu'elle est assez peu onéreuse ; elle présente une grande spécificité et une bonne valeur prédictive positive (59). Mais cette technique reste peu fiable car si la consommation maternelle a été interrompue quelques jours avant l'accouchement ou si les urines sont prélevées trop tard, les résultats seront faussement négatifs du fait de la faible demi-vie de la plupart des produits consommés par les mères. De plus, sa sensibilité reste limitée. Plusieurs analyses complémentaires, telle que la chromatographie ou le dépistage immunologique peuvent venir compléter le diagnostic avec suffisamment de précision pour déterminer le produit consommé avec exactitude (55).

L'analyse du méconium permet de déceler une toxicomanie du dernier trimestre voire même ayant débuté jusqu'à la 20 SA (54). Elle est basée sur le fait que les drogues sont métabolisées par le foie du fœtus et éliminées par voie biliaire. Cette analyse est intéressante si on suspecte dans les trois premiers jours de vie une éventuelle toxicomanie maternelle. Cette technique biologique reste assez complexe par rapport à l'analyse urinaire, mais est beaucoup plus fiable. Cette méthode ne se fait que dans certains laboratoires limitant aussi son utilisation (55)

L'étude des cheveux est le dernier recours, même après plusieurs semaines de vie. En effet les toxiques et leurs métabolites présents dans le secteur plasmatique sont incorporés à la matrice du cheveu au cours de sa croissance et y demeurent jusqu'à sa chute (55). Cette technique peut poser problème quant à la quantité prélevable, souvent trop faible par rapport à la sensibilité de la méthode de dosage (60). En effet, si le cheveu est abîmé, l'analyse risque d'être peu contributive menant à des faux négatifs. Le coût de la technique devient trop élevé s'il faut prélever plus de matériel avec comme objectif la certitude d'une analyse réussie. Cette méthode reste exceptionnelle (56).

Jusqu'à aujourd'hui, l'approche diagnostique du syndrome de sevrage est purement clinique et observationnelle (61). En effet, les scores, que ce soit celui de Finnegan ou de Lipsitz, se basent uniquement sur l'examen clinique du praticien et son jugement éclairé à un instant précis pour une conséquence immédiate (62). Plusieurs pistes ont d'ores et déjà été proposées pour pallier à ce côté opérateur dépendant et au manque potentiel d'objectivité de ses observations (32). Il nous paraît donc important de souligner à nouveau ce manquement et de continuer à proposer l'intégration d'éléments nouveaux pour compléter ces prises en charges diagnostiques comme déjà discuté dans l'introduction. L'analyse toxicologique complète et l'analyse sémiologique sont primordiales afin de poser le diagnostic d'un syndrome de sevrage aux opiacés (32 ; 61 ; 62). Aujourd'hui, en fonction des pays, entre 52% et 65% des équipes utiliseraient le score de Finnegan, moins encore le score de Lipsitz, ne faisant d'aucun d'eux un consensus absolu (46). Malgré tout, ils restent les références actuelles.

c. Au-delà de l'hôpital

Des rapports annoncent un coût annuel du syndrome de sevrage à 1,5 milliards pour la seule année 2012 au Canada. La tendance serait perpétuellement à la hausse due à la majoration du nombre de cas (63). Toutes les 25 minutes aux Etats Unis, un enfant né avec des signes de sevrage aux opiacés (64). La prise en charge de ces enfants est centrée sur le passage hospitalier et leur prise en charge initiale. Il faudrait se poser la question de la prévention de ces situations et plus particulièrement de la préparation de ces grossesses et du sevrage de ces mères. Une meilleure prévention diminuerait les coûts de ces suivis (32). Il est à noter que les poly-consommations entraînent une amplification des dommages par cumul des effets, d'où la difficulté de décrire les risques spécifiques de chaque substance. Cela nous incite à être d'autant plus attentif aux consommations des futures mères (65).

On peut s'interroger sur le devenir de ces enfants. Nous n'avons que peu de connaissance sur les effets des traitements sur les enfants et encore moins sur leurs effets au long cours comme dit précédemment. En effet, peu d'études nous parlent du devenir de ces enfants. Il faudrait faire la part des choses entre l'impact du syndrome de sevrage et celui de l'environnement dans lequel grandissent ces enfants. Un effort national est nécessaire afin de regrouper les différentes instances pour mieux prévenir, observer et suivre ces femmes et ces enfants dans la perspective de leur offrir une qualité de vie optimale (66). Quelles possibilités leur donnons-nous pour avoir un suivi concret jusqu'à l'âge des apprentissages (67) ? Beaucoup d'études font part de la peur maternelle du jugement et du nomadisme médical lié à la peur de l'hôpital, ceci étant un critère limitant de ce suivi (68 : 69).

3) Problématiques actuelles et objectifs de l'étude

Actuellement, plusieurs problèmes se posent aux équipes qui se retrouvent confrontées à des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né. Dans un premier temps, avant même d'accueillir ces enfants, le choix des protocoles à mettre en place est décisif (41). Le nombre de scores cliniques disponibles continue d'augmenter mais les scores validés sont toujours peu nombreux et auront bientôt cinquante ans sans avoir été réévalués (42). Une fois ce protocole choisi pour les équipes, il faut se poser la question de la formation des équipes et de l'optimisation de la prise en charge de ces enfants. En effet, entre les changements d'intervenants, les changements de service (sortie de réanimation), il faut assurer la performance de tous les acteurs en permettant que ces scores soient recueillis toujours dans les conditions optimales ou à défaut dans des conditions qui permettent leur bonne interprétation (70). L'intérêt de cette thèse sera d'observer les pratiques professionnelles concernant l'utilisation des tests cliniques, leur pertinence au regard des consommations actuelles et les conséquences sur la population étudiée.

Notre étude aura pour objectif principal d'étudier la réalisation des scores de nos jours. Nous nous focaliserons sur le score de Lipsitz, majoritairement utilisé en France actuellement. Nous nous sommes fixés pour objectif secondaire d'observer les divergences entre les scores concernant les enfants nés de mères substituées à la Méthadone et ceux nés de mères substituées à la Buprénorphine.

Matériels et méthodes

1) Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective multicentrique sur 2 maternités de type 3 de Basse-Normandie et les services de néonatalogie adossés sur la période de janvier 2010 à décembre 2014.

2) Ethique

Le fichier de recueil de données a été anonymisé et déclaré à la CNIL.

Le projet de l'étude ne rentrant pas dans le cadre de la recherche biomédicale, de par son caractère observationnel, son examen par le comité de protection des personnes (CPP) n'a pas été nécessaire.

3) Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les dossiers de nouveau-nés de mères toxicomanes du CHU de Caen et du CH de Cherbourg entre 2010 et 2014 ayant été codé comme syndrome de sevrage dans la base de données et ayant eu au moins un score clinique de sevrage ont été inclus dans notre étude.

Nous avons décidé d'exclure les enfants nés prématurés, du fait des biais décrits sur la symptomatologie et la difficulté de faire la différence entre la part du syndrome de sevrage et celle de la prématurité dans leur symptomatologie (71). Les dossiers de patientes n'ayant pas déclaré de consommation à la Buprénorphine ou à la Méthadone ont été exclus.

4) Paramètres étudiés

Notre objectif principal était d'étudier les scores cotés par les équipes soignantes sur l'intégralité des patients remplissant les critères d'inclusion. Nous avons de plus relevé la fréquence d'apparition des symptômes. D'autres critères tels que la durée d'hospitalisation, la durée des syndromes, la durée des traitements, la posologie maximale des traitements furent notés. Le nombre de scores cotés par jour et la fréquence de réalisation furent relevés.

Notre objectif secondaire était de comparer les symptomatologies selon les molécules déclarées utilisées par les mères. Les caractéristiques néonatales des enfants ont été relevées : le poids de naissance, les deltas de perte de poids, la taille, le périmètre crânien et le score d'APGAR mais aussi les caractéristiques maternelles et les doses thérapeutiques substitutives utilisées.

5) Recueil des données et méthodes statistiques

Les données ont été recueillies au sein des services d'archives des hôpitaux de Cherbourg et de Caen de manière rétrospective par nos soins.

Les informations relatives à ces dossiers ont ensuite été intégrées dans un fichier Excel et anonymisées.

Les statistiques ont été réalisées sous le logiciel SIGMASTAT. Toutes les statistiques furent réalisées en comparant les moyennes des différentes données pour chaque groupe par une analyse de variance simple.

Les variables qualitatives ont été comparées par un test de χ^2 avec correction de Yates lorsque les conditions le permettaient. Sinon, un test exact de Fisher a été réalisé.

Nous avons fait la somme des différentes cotations proposées pour chaque patient durant l'intégralité des hospitalisations afin de comparer la répartition gaussienne de ces scores avec celle proposée par Lipsitz lors de la création de son score.

6) Méthode de la recherche bibliographique

Les recherches de références ont été conduites dans la base de données MEDLINE via le moteur de recherche PUBMED à l'aide des mots clefs *Neonatal Abstinence Syndrom*, *Methadone*, *Buprenorphine*.

Les publications les plus récents puis les plus pertinentes furent privilégiées.

La bibliographie a été ordonnée grâce au logiciel ZOTERO.

Résultats

Sur la période d'étude, nous avons retrouvé 81 enfants nés de mère toxicomane. 29 nouveau-nés présentaient une mère déclarant une consommation maternelle exclusive à la Buprénorphine, 24 nouveau-nés avec une consommation maternelle exclusive à la Méthadone, 11 nouveaux nés dont la consommation maternelle était plutôt accès sur la Buprénorphine mais avec une utilisation d'autres substances et 11 nouveau-nés avec une consommation maternelle plutôt centrée sur la Méthadone mais avec une utilisation d'autres substances. Les 6 derniers dossiers concernaient des mères qui avaient consommées d'autres substances ou n'avaient pas déclarés de consommation fixe et ont donc été exclus de notre étude.

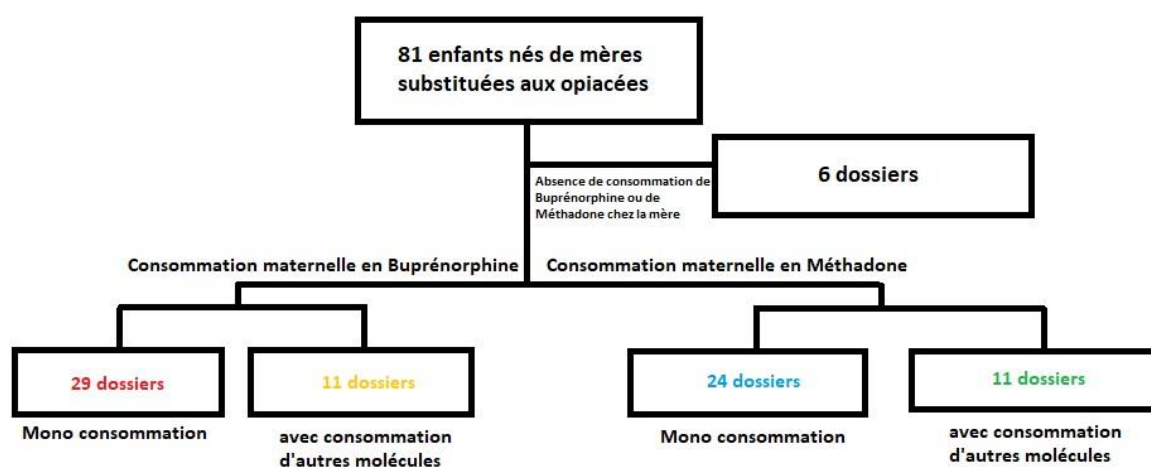


Figure 4 : Diagramme de répartition des enfants selon la consommation maternelle en Buprénorphine ou en Méthadone puis selon le mode de consommation

	Buprénorphine	Méthadone	Total
Mono-consommation	29	24	53
Poly-consommation	11	11	22
Total	40	35	75

Tableau 1 : Répartitions des dossiers selon la substitution maternelle en opiacé et le mode consommation

1) Objectif principal

a. Fréquence des cotations

Dans notre groupe, on retrouve une fréquence d'apparition du syndrome de sevrage des nouveaux nés comprises entre 86 et 92% selon la consommation maternelle avec un score maximal pour les enfants sous Méthadone.

Nous observons que chez les enfants étudiés, il existe une moyenne de 3,1 +/- 0,4 scores par jour et par enfant avec une tendance à avoir une majoration en début de prise en charge. Nous retrouvons une moyenne de 3.7 +/- 0,5 sur les 5 premiers jours contre 1.8 +/- 0,2 passé le dixième jour de prise en charge. Le nombre maximal de score relevé sur une journée était de 8 +/- 1,1 pour un même enfant. Il n'y avait pas de différences significatives entre les différents groupes.

b. Relevés des symptômes

Dans notre étude, nous observons une fréquence d'apparition des symptômes répartie comme suit :

fréquence d'apparition		total (%)	Buprénorphine (%)	Méthadone (%)	différence significative
trémulations	1	84	85	83	Khi2 = 4,12
	2	58	50	66	
	3	26	13	34	
irritabilité	1	91	93	89	/
	2	74	70	74	
	3	37	25	40	
réflexes	1	84	85	83	Khi2 = 3,86
	2	40	25	46	
tonus	1	80	75	83	Khi2 = 3,6
	2	54	45	57	
selles	1	75	78	69	/
	2	23	18	23	
lésions cutanées	1	53	48	57	/
	2	14	15	11	
Frequence respiratoire	1	68	60	69	/
	2	10	2,5	11	
éternuement		95	93	97	/
baillement		49	43	51	/
vomissement		42	30	46	/
fièvre		27	28	26	/

Tableau 2 : répartition des fréquences d'apparition des symptômes par consommation maternelle (%)

c. Caractéristiques des syndromes et traitements

catégorie	critères	Buprénorphine mono consommation	Méthadone mono consommation	Buprénorphine poly consommation	Méthadone poly consommation	significativité sur l'ensemble des effectifs
critère du syndrome (nb de jours)	délai apparition (j)	1,44	1,25	1,8	1,5	p = 0,417
	durée du syndrome (j)	10,2	14,7	6	17	p = 0,640
	durée d'hospitalisation	15	16,8	12	19	p = 0,538
traitements	% d'enfants traités	41%	63%	63%	81%	<u>p < 0,05</u>
	dose d'attaque (mg/kg/j)	0,18	0,36	0,27	0,4	<u>p < 0,05</u>
	dose maximale	0,3	0,4	0,4	0,6	<u>p < 0,05</u>

Tableau 3 : résultats comparatifs par catégorie de consommation concernant les caractéristiques du syndrome et les traitements

d. Répartition des scores

Le résumé de l'ensemble des scores relevés lors de la prise en charge des patients, tout au long de leur hospitalisation, se trouve dans le tableau suivant :

score	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
nb total sur 860 scores	55	85	106	121	101	101	69	70	58	41	28	10	9	5	1	
% score	6	10	12	14	12	12	8	8	7	5	3,3	1,1	1	0,5	0,1	
% score par tranche	55							45								

Tableau 4 : Répartition de tous les scores cumulés durant les suivis hospitaliers de l'ensemble des 81 patients

e. Commentaires des dossiers

Certains dossiers comportaient des annotations au moment de leur réalisation. Elles sont résumées dans le tableau suivant, les thèmes ont été regroupés selon des intitulés généraux :

Motif	Nombre de dossiers	% sur 81 dossiers
Après la tétée / pendant le repas	6	7%
Appel des parents	7	9%
Régurgitations	3	4%
Pleurs incessants	4	5%

Tableau 5 : Résumé des annotations dans les dossiers de soins au moment de la réalisation des scores

2) Objectifs secondaires

catégorie	critères	Buprénorphine mono consommation	Méthadone mono consommation	Buprénorphine poly consommation	Méthadone poly consommation	significativité Méthadone vs Buprénorphine
poids	poids de naissance (g)	2924	2988	2959	2814	p = 0,790
	poids minimal (g)	2701	2762	2773	2589	p = 0,809
	delta poids (g)	201	221	186	230	p = 0,689
	jour poids minimal (jours)	3,3	3,75	2,8	3,8	p = 0,3
	jour reprise poids (jours)	10,7	11,5	9,2	11	p = 0,587
caractéristique des enfants	ratio sexe H/F (%)	33 / 66 %	66 / 33 %	55 / 45 %	20 / 80 %	p = 0,407
	terme (SA)	39,2	39,7	40,3	39	p = 0,759
	taille (cm)	47,7	46,8	47,7	47,3	p = 0,576
	pc (cm)	33,5	33,4	33,4	32,7	p = 0,158
	APGAR	9,9	9,7	9	8,9	p = 0,375
	RCIU (%)	24%	25%	36%	27%	p = 0,348
critère du syndrome (nb de jours)	délai apparition (j)	1,44	1,25	1,8	1,5	p = 0,049
	durée du syndrome (j)	10,2	14,7	6	17	p = 0,025
	durée d'hospitalisation	15	16,8	12	19	p = 0,538
traitements	% d'enfants traités	41%	63%	63%	81%	p < 0,05
	dose d'attaque (mg/kg/j)	0,18	0,36	0,27	0,4	p < 0,05
	dose maximale	0,3	0,4	0,4	0,6	p < 0,05
critères maternels	age mère (ans)	27,7	28,3	28	28,4	p > 0,05
	poids (kg)	55,8	63	56,2	56,6	p > 0,05
	taille (cm)	166	167	163	167	p > 0,05
	imc (kg/cm ²)	20,1	22,4	21,1	20,3	p > 0,05
	dénutrition (%)	48%	25%	36%	36%	p > 0,05
	gestité	1,5	1,5	2,1	1,2	p > 0,05
	parité	0,67	0,83	0,7	0,45	p > 0,05

Tableau 6 : résultats par catégorie de consommation concernant le poids, les caractéristiques des enfants, les critères du syndrome de sevrage, les traitements et les données maternelles

Discussion

1) Critère principal : Pratique actuelle des scores cliniques : quels biais ?

a. Défaut de cohérence dans le nombre des relevés

Lorsque nous observons les différents recueils de données, nous observons un premier biais. En effet, Lipsitz a décrit son score comme étant réalisable deux fois par jour, à distance des repas et au calme (12). Or, dans les dossiers nous retrouvons des relevés qui peuvent aller jusqu'à huit fois par jour avec des annotations comme « pendant le repas », « appel de la mère pour pleurs incessants ». Les scores proposés dans ces moments étaient souvent élevés entraînant des décisions thérapeutiques qui étaient alors faussées par un jugement clinique inapproprié. Nous observons que la moyenne du nombre de scores relevés par patient par jour est supérieure aux recommandations d'utilisation du score proposés par Lipsitz (3,1 scores par patient et par jour vs 2). Ce chiffre est plus élevé en début de prise en charge (3,7 scores par jour), là où le plus souvent les thérapeutiques sont initiées.

Plusieurs soignants nous ont décrit la difficulté pour réaliser ces scores dans les services de réanimation avec souvent des parents affolés autour d'eux, un contexte d'urgence ou un environnement bruyant (17). Finnegan décrit un cadre spécifique pour évaluer les enfants avec la nécessité d'un environnement « calme et apaisant » (11). Que ce soit les évaluations ou les traitements, tous les soins aux nouveau-nés doivent être faits par des soignants entraînés à diminuer le volume sonore de leurs actions, limiter leurs mouvements inutiles ou encore gérer l'irritabilité de l'enfant afin de coller aux recommandations initiales (72).

b. Divergence sur les définitions

Si nous reprenons les définitions initiales des auteurs, il existe un cadre précis pour chaque symptôme. Par exemple, concernant l'hypertonie, Loretta Finnegan et Lipsitz apportent des nuances avec un impact concret sur le score. 84% des enfants ont présenté une hypertonie mais seulement 54% furent décrit avec un Tonus 2. Selon les équipes, les méthodes d'évaluation n'étaient pas les mêmes et la comparaison impossible. Les critères présentaient des divergences entre les soignants avec une interprétation des intitulés. Lorsqu'ils étaient interrogés, les soignants mettaient en avant le ressenti clinique et l'expérience. Nous pouvons en déduire qu'il existe un premier flou dans les descriptions de la littérature avec une différenciation faible de certains symptômes comme l'hypertonie.

Ce flou dans les définitions se retrouvent souvent dans les protocoles avec des personnels qui manquent d'argumentaire pour bien établir les limites entre un critère ou un autre (54). Cela s'observe avec d'autres critères pour lesquels le score est parfois maximisé pour correspondre à un ressenti clinique. La question de la subjectivité de ces symptômes est complexe car la susceptibilité interne de chaque examinateur à observer un symptôme ou un autre selon son expérience personnelle ne sera pas la même. Il peut se rajouter à cet argumentaire qu'il est défini un temps spécifique d'examen clinique pour ces scores avec des délais d'observations, pour les éternuements par exemple. Le non-respect de ce temps clinique devient un biais de cotation. Ce dernier argument est remis en valeur dans le score WAT-1 qui permet de palier à ce manquement en cadrant l'examen (50).

c. Défaut de relevés

Il est important de s'attarder sur les pourcentages déclarés de fréquence d'apparition des symptômes. En effet, dans notre étude, certains symptômes sont particulièrement présents alors qu'ils sont proposés comme anecdotiques dans les premières publications datant des années 70. Volpe en 1987 (73) et Levy en 1993 (74) font le point sur les différentes déclarations de des symptomatologies et propose une revue de littérature selon les critères diagnostiques :

Fréquence relative (%) des signes du sevrage à l'héroïne			
75-100 %	25-75 %	< 25 %	rare
Tremblements	Alimentation difficile	Fièvre	Convulsion
Irritabilité	Vomissements		
Hyperactivité	Diarrhée		
Hypertonie	Eternuements		
Sommeil perturbé	Tachypnée		
Cris aigus	Transpiration		
Succion excessive			

D'après Volpe JJ. 1987, Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In Neurology of the Newborn, Volpe JJ, ed. Philadelphia : WB Saunders, 680.

Figure 5 : Fréquence relative des signes du sevrage à l'héroïne et la Méthadone en 1987

Il existe une cohérence globale entre ce qui est rapporté par ces auteurs et la fréquence observée dans notre étude (tremblements, irritabilité, convulsion par exemple). Nous pouvons établir qu'il existe cependant quelques discordances. La plus flagrante concerne les éternuements. Ce critère semble le plus surestimé et ce pour plusieurs raisons. Selon les observations que nous avons pu mener, il existe 95% de déclaration dans nos relevés contre environ 25% dans les autres études. Premièrement, comme dit précédemment, le critère de jugement n'est pas respecté et ces éternuements sont souvent rapportés par les parents ou proches et cotés comme tel par les équipes (annotations fréquentes sur les dossiers).

Ce critère clinique reste très flou sur le tableau proposé au soignant pour le relevé du score. Si l'on relit les publications de Lipsitz et Finnegan, il est pourtant complexe et relève d'une définition précise. Il se doit d'être correctement observé et ce, à un moment précis de l'examen. On notera particulièrement que c'est la répétition des éternuements durant un examen clinique limité dans le temps qui doit permettre d'établir ce critère. Cette notion a été souvent interprétée et même certaines équipes proposent des protocoles avec une définition divergente de l'initiale (75).

Nous observons donc une discordance entre les scores initiaux et leurs applications actuelles. Ceci est un biais pour le soin de ces enfants avec pour conséquence une surestimation fréquente des syndromes et par conséquent une tendance à vouloir traiter plus fréquemment, trop précocement des syndromes qui étaient peut-être plus modérés si observés dans les conditions optimales de réalisation des tests diagnostiques (76).

fréquence d'apparition		total (%)	Buprénorphine (%)	Méthadone (%)	différence significative	Estimation par Volpe en 1987	Levy 1993
trémulations	1	84	85	83	Khi2 = 4,12	75 - 100%	très fréquent
	2	58	50	66			
	3	26	13	34			
irritabilité	1	91	93	89	/	75 - 100%	très fréquent
	2	74	70	74			
	3	37	25	40			
réflexes	1	84	85	83	Khi2 = 3,86	75 - 100%	possible
	2	40	25	46			
tonus	1	80	75	83	Khi2 = 3,6	75 - 100%	possible
	2	54	45	57			
selles	1	75	78	69	/	25 - 75%	possible
	2	23	18	23			
lésions cutanées	1	53	48	57	/	50%	rare
	2	14	15	11			
Fréquence respiratoire	1	68	60	69	/	25 - 75%	peu fréquent
	2	10	2,5	11			
éternuement		95	93	97	/	25 - 75%	rare
baillement		49	43	51	/	< 25%	rare
vomissement		42	30	46	/	25 - 75%	possible
fièvre		27	28	26	/	< 25%	inexistant

Tableau 7 : comparatif des symptômes retrouvés dans notre étude en comparaisons des études de Volpe et de Lewis

Nous remarquons qu'un autre critère qui a évolué est la fièvre. Dans la plupart des publications, elle est décrite comme assez rare (< 10%). Dans nos dossiers nous la retrouvons dans 27% des cas. Il faut évoquer les méthodes de surveillance que nous avons aujourd'hui et qui ont changé la donne (22). Lipsitz et Finnegan ont proposés des scores descriptifs qui incluaient des données relevées sur l'instant, lors de l'examen clinique (53). Or, la majorité des équipes intègre dans les scores des données notées sur l'ensemble de la surveillance, grâce aux scopes par exemple. Cette technique paraît cohérente aux vues du suivi accru de ces enfants les premiers jours (76). Cependant, de cette manière, nous intégrons un biais de surveillance dans l'utilisation de ces scores. On peut légitimement se poser la question de ce biais pour d'autres critères tel que la fréquence respiratoire (18).

Il nous est difficile d'établir l'impact de ces techniques nouvelles sur l'utilisation des scores. Cependant, le matériel incite les personnels hospitaliers à se rendre auprès des enfants à chaque anomalie par le biais des alarmes (18). Les interventions des soignants en dehors du contexte initial fixé par les premiers examinateurs changent l'interprétation de ces scores et ont tendance à faire monter le résultat des scores. Comme nous l'avons montré, le risque de répéter les tests est présent. Il existe une plus forte probabilité d'instaurer un traitement en ayant un score concluant. Ainsi la probabilité de mettre en place un traitement médicamenteux s'en trouve majorée (34). Ces données nous montrent qu'il serait important de proposer un protocole standardisé et approprié afin de simplifier les prises en charge et même de favoriser la communication entre les équipes (40). Cette démarche permettrait d'améliorer la qualité des soins mais aussi de faire des économies sur les soins engagés (78).

d. Evolution des pratiques

L'un des postulats de notre étude était que dans la prise en charge de ces enfants, les scores qui étaient proposés il y a 45 ans ne peuvent plus être d'actualité de nos jours. Un exemple concret en est certains symptômes proposés dans les deux scores de Lipsitz et de Finnegan telles que les excoriations cutanées. Dans ces études, elles étaient observées au niveau des genoux et des coudes. En effet, à cette époque, la norme était de faire dormir les enfants sur le ventre ce qui n'est plus le cas. Ce symptôme n'a donc plus lieu d'exister comme tel (47). L'évolution des pratiques ne permet plus une évaluation similaire à celle des premiers cliniciens ayant formalisé leurs observations pour créer leurs scores (11 ; 12).

Nous pouvons rajouter à ces observations que dans sa publication initiale, Lipsitz répartit les patients en 5 groupes. Quatre de ces groupes concernent les enfants nés de mère non toxicomanes alors que seul le cinquième s'intéresse à notre population d'enfants nés de mères substituées aux opiacés. Dans ce groupe, il décrit donc 8 patients pour lesquels il a fait la somme des différents scores établissant ainsi une répartition quasi gaussienne de ces scores.

LIPSITZ . *Distribution of the Withdrawal Scores for All Evaluations of the Eight Newborns of Drug-Addicted Mothers*

Group	Individual Scores										Total Evaluations
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
E	11	7	17	15	17	6	8	3	3	2	89
Per cent incidence	12.3	8.4	19.0	16.8	19.0	6.7	9.0	3.3	3.3	2.2	100

Figure 6 : Présentation de la répartition des scores selon Lipsitz en 1975

Lorsque l'on compare cette courbe de répartition de ces scores avec la nôtre, nous observons qu'il existe une différence significative. En s'attardant sur la médiane, on observe un décalage de la courbe vers la droite entre l'étude de Lipsitz et les données présentes dans notre relevé. En effet, la médiane de l'étude initiale était de 3.3 alors que nous la notons à 4.5 dans les études récentes ($p < 0.05$). Nous pouvons de même proposer une comparaison des pourcentages totaux des scores déclarés. Lipsitz nous propose une répartition de 75% de score ≤ 4 contre 25% de score ≥ 5 . Dans nos relevés, nous avons a contrario une répartition de 55% de score ≤ 4 pour 45% de score ≥ 5 . Il existe une différence significative pour ces données ($p < 0.05$).

Ces chiffres laissent à penser que nous avons de nos jours une tendance à maximiser les scores en comparaison de Lipsitz. L'explication peut se retrouver dans les biais de cotation que nous avons relevé. Il a déjà été démontré la nécessité de reprendre à la base les tests cliniques (79). Comme dit précédemment, les symptômes sont critiqués pour être difficilement accessibles au personnel non formé et orientant vers de faux diagnostics. Le diagnostic du syndrome de sevrage devrait rester basé sur des symptômes clefs et un scoring bien mené, plus que par la nécessité d'introduction d'un traitement médicamenteux (80).

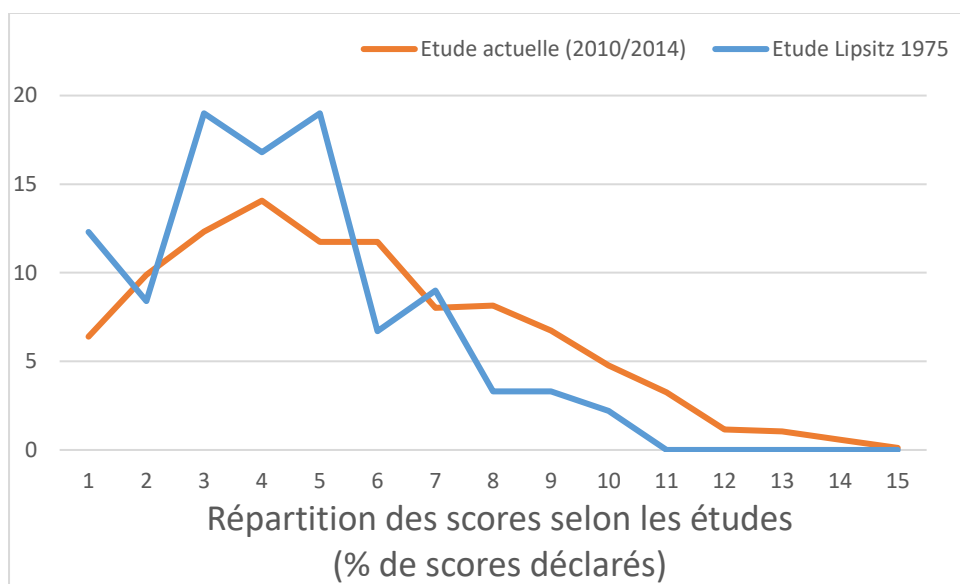


Figure 7 : Répartition des scores en courbe gaussienne selon études (Lipsitz vs aujourd'hui)

Déjà à l'époque de sortie de ces deux scores, plusieurs études ont mis en évidence qu'ils n'avaient pas montré une sensibilité et une spécificité aussi performante que décrit par les auteurs. Cela nous amène à être d'autant plus critique sur ces premières observations qui remontent désormais à près de 45 ans (81). Plusieurs équipes ont déjà soulevé d'autres anomalies en précisant que ces scores étaient obsolètes (62).

e. Perspective diagnostique

Notre étude nous montre que les scores couramment utilisés ne sont plus adaptés à l'exercice d'aujourd'hui. Des alternatives récentes ont été proposées. Tout particulièrement des revisites du score de Finnegan, raccourci, modernisé. La variante la plus commune actuellement reste le Mother NAS score (82) qui est étudiée dans un grand protocole sans preuves probantes pour l'instant (83). Des équipes ont tenté de proposer des tests précoces avec seulement 3 signes pour agir plus rapidement. Ces tests, moins complets devaient être mis en avant pour un dépistage précoce (84). Certaines équipes se sont penchées non pas sur la réadaptation des anciens scores mais sur la création d'un nouveau, plus adapté aux nouvelles contraintes. Nous noterons qu'il est difficile de faire une sélection de symptômes. Cette difficulté fut déjà notée par les équipes de Lipsitz (12) et Finnegan (11) initialement. Ce fut aussi le cas pour l'équipe de Linda Franck en 2008 (50) qui proposa pour son WAT-1 une combinaison initiale de 19 signes que l'équipe réduisit par la suite à 11.

Dans l'étude de Amigoni en 2018, on retrouve ce même aspect de modernisation et de prévention. En effet, cette équipe faisait suite aux travaux de 2008 du Dr Franck sur le WAT-1. L'objectif était de le confirmer comme une alternative concrète (52). Ce score récent répond à plusieurs critiques que nous avons formulées :

Critères problématiques	Signes concernés	Réponse du WAT1
Critères anciens non adaptés aux pathologies actuelles	Excoriations cutanées	Réadaptation des symptômes
Définitions subjectives des symptômes	Irritabilité, trémulations, tonus	Définitions concrètes et concises
Répétitions des examens	Fréquence d'examen	Nombre de scores imposé par jour
Signes surdiagnostiqués	Eternuement	Règles de scoring avec délais d'examens à respecter
Signes diagnostiqués hors de l'examen	Hyperthermie, fréquence respiratoire	3 périodes de cotation définies

Tableau 8 : présentation des problématiques soulevées par notre étude et les solutions proposées par le WAT1

Le score de Lipsitz donne des consignes souvent mal maîtrisées par les équipes. Le score WAT-1 impose des règles aux soignants avec des consignes précises ne laissant pas de place à l'interprétation. Ce nouveau score conserve un avantage majeur du Lipsitz en restant concis et utilisable dans un délai assez court. Il apparait donc comme une alternative à confirmer ou à améliorer selon les avis des équipes.

2) Critère secondaire : Méthadone ou Buprénorphine : Deux scores pour deux molécules ?

a. Une symptomatologie spécifique

En se penchant sur les données de notre étude, nous avons relevé la fréquence d'apparition des symptômes chez les différents groupes d'enfants. L'objectif était de déterminer si le type de molécule impliqué dans la substitution des mères influence la symptomatologie de l'enfant. En reprenant les 4 groupes préalablement définis (Buprénorphine/Méthadone et mono-consommation/polytoxicomanie), nous avons observé plusieurs différences significatives. La symptomatologie neurologique est plus fréquente dans le syndrome de sevrage lié à la Méthadone. Ces résultats sont communément cités dans la littérature (72). Il existe en particulier une prédominance des hypertonies et des hyper réflexivités chez ces enfants dont les mères ont consommé de la Méthadone. En comparaison, les syndromes de sevrages liés à la Buprénorphine ne retrouvent pas cette prédominance neurologique avec une symptomatologie autre (85). Même si ces données sont connues de la littérature, elles n'ont jamais eu d'impact sur l'approche clinique des syndromes (85). Jones définit de plus qu'il serait utile de varier ces protocoles diagnostiques en critiquant leur manque d'intérêt. Il propose des approches diagnostiques neurologiques plus techniques avec des tests cliniques plus approfondis dans les atteintes neurologiques (83).

Nous soulignons donc l'intérêt de se pencher sur la possibilité de la création de scores différents selon la molécule impliquée. Cela permettrait de limiter le nombre de critères pour chaque prise de molécule. L'objectif serait d'optimiser les scores en ciblant mieux les symptomatologies de chaque enfant. La divergence clinique des molécules doit nous faire évoquer cette possibilité de scores différenciés pour mieux comprendre et appréhender la plainte de ces enfants.

b. Une incidence thérapeutique

La conséquence de cette différenciation de la symptomatologie des deux molécules se retrouve dans les scores. En effet, dans notre étude, nous mettons en avant qu'il existe une plus grande proportion d'enfants traités dans la population ayant une mère substituée à la Méthadone (63%) que dans celles substituées à la Buprénorphine (41%). De plus, il existe une dose initiale de chlorhydrate de morphine plus élevée chez les enfants dont la mère fut substituée à la Méthadone (0.36 mg/kg/j contre 0.18 mg/kg/j) mais aussi que les doses maximales sont majorées comparées au groupe Buprénorphine (0.4 mg/kg/j contre 0.3 mg/kg/j).

On peut penser que les scores ne sont pas appropriés à ces deux symptomatologies et que le résultat peut être influencé par cette inadaptation. Il serait plus intéressant d'avoir un score s'intéressant à chaque molécule afin dans explorer les spécificités et se rapprocher au plus près de la plainte de l'enfant. Ces chiffres nous démontrent de plus qu'il existe une tendance à la majoration de la substitution par chlorhydrate de morphine dans la population Méthadone. Ces enfants bénéficient d'un traitement plus fréquent mais aussi plus lourd et en particulier, sur les doses d'attaque alors que nous ne connaissons pas la conséquence de ces traitements sur le long terme. Cette influence reste à prouver.

c. Quelle molécule choisir ?

En 2002, Lacroix et son équipe se sont penchés sur la nouveauté qu'était la buprénorphine dans le cadre de la substitution des mères enceintes. Ils ne démontrèrent pas de complications supplémentaires à utiliser ce dernier produit plutôt que la méthadone qui était alors le gold standard de la substitution (61). Ils ne trouvèrent significativement pas plus de malformations ni de syndromes de sevrage. Cependant, ils restèrent très prudents quant à l'utilisation de ces deux produits durant la grossesse, rappelant les conséquences que nous avons déjà citées.

Il était acquis qu'une substitution par la méthadone avait pour effet de retarder l'arrivée du syndrome comparé à des mères consommant de l'héroïne (14). L'équipe de Gaalema en 2012 proposa l'idée que les syndromes arrivaient de manière plus précoce avec une substitution par la Buprénorphine. En contrepartie, les traitements étaient conservés sur de plus longues périodes (86). Nous avons pu montrer de nouveau ces résultats dans notre étude. Par ailleurs, avec la buprénorphine, le sevrage serait moins brutal et il y aurait moins d'interaction avec d'autres produits lors de poly consommation (81). Il fut noté une diminution de l'incidence du syndrome de sevrage chez les nouveau-nés (84) ainsi que de la sévérité des syndromes comparés à une substitution avec la méthadone (16). D'autres études rapportent des durées d'hospitalisation plus courtes sous Buprénorphine (87). Ces derniers chiffres n'apparaissent pas spécifiquement dans notre étude.

Une revue récente du Cochrane ne montre pas de données suffisantes pour montrer la supériorité d'une molécule vis-à-vis de l'autre ou comparé à un autre produit pour le moment, que ce soit pour les mères ou les enfants (88). Finalement, l'utilisation de ces deux molécules diminuent le risque d'overdose maternelle et de complication liée au mésusage voire la poly consommation. Le suivi de ces mères permet d'avoir des grossesses qui arrivent plus souvent à terme avec des poids de naissance plus élevés (54). L'apport de nouvelles connaissances pharmacologiques sur les dérivés opiacés à amener de nouvelles réflexions sur les effets de ces produits sur les nouveaux nés.

De récentes études ont tendance à dire, à la lumière des dernières observations, que la Buprénorphine aurait tout de même un intérêt comparé à la Méthadone avec de moindre comorbidités (85) et des hospitalisations mieux vécues (89) mais qu'il faudrait continuer à proposer des protocoles pour affirmer la supériorité de l'une ou l'autre de ces molécules (90).

3) Perspective : Mieux vaut prévenir que guérir

a. Les traitements en question

Les conclusions restent mitigées en ce qui concerne l'application pratique des nouveaux tests comme le WAT-1. Ce test ne dégage pas de rapport entre les tests cliniques et les doses thérapeutiques. Il en reste, néanmoins, qu'aucun protocole diagnostique ne permet de dégager une mise en place fiable et mesurée des thérapeutiques médicamenteuses (91). En effet, les auteurs continuent de prôner la dose thérapeutique minimale requise sans liens avec le score relevé. Ils proposent de se pencher de nouveau sur la prévention pour mieux traiter ces enfants (52). Il plane donc un doute sur la prise en charge diagnostique. L'optimisation des tests et la connaissance des équipes sont des points clef.

Même si elle fait aujourd'hui consensus, la thérapeutique médicamenteuse proposée à ces enfants doit elle aussi être remise en question (80). Lorsque le nursing n'a pas suffi à calmer le patient et que les scores restent élevés, les protocoles nous proposent de passer à une thérapeutique médicamenteuse (12). Actuellement, la plus grande tendance de traitement reste la thérapie de substitution par les opioïdes. Le chlorhydrate de morphine est le plus utilisé, surtout depuis la disparition de l'élixir parégorique. Cependant, actuellement, il n'existe encore aucun protocole international type ou de tentative d'uniformisation des pratiques en ce qui concerne l'utilisation de thérapeutiques (39). Certaines équipes ont tenté de regrouper les différents avis d'experts sans dégager de consensus. Malgré plusieurs propositions, les seules données qui ressortent des études sont que l'adhésion maternelle au traitement et qu'une escalade rapide basée sur les symptômes, en sus du poids, suffisent empiriquement à améliorer les enfants (95).

Dans notre étude, nous avons remarqué qu'il n'y a pas de consensus thérapeutique. Les doses initiales de traitement peuvent aller du simple au double. Le poids n'est jamais un critère énoncé comme vecteur de choix de la dose. Nous avons observé que rares sont les décroissances thérapeutiques tant que les scores restent supérieurs au seuil de traitement. Il est rarement fait mention du rôle de la mère dans les dossiers. Aucune éducation thérapeutique parentale n'est évoquée.

Beaucoup d'équipes rappellent par ailleurs qu'il faudrait justement remettre le poids des enfants au cœur des prises en charges thérapeutiques (93). Jones prône que les traitements devraient plus être basés sur le poids que sur l'âge ou l'intensité même du syndrome (53). Il ajoute qu'il serait pertinent de s'intéresser à d'autres lignes thérapeutiques. Il existe donc un doute sur les protocoles diagnostiques mais aussi thérapeutiques. Cette conclusion nous fait nous poser la question des conséquences de la prise en charge de ces enfants. A cet âge, est-ce que l'utilisation de ces traitements aura un impact sur la croissance ? Est-ce que le flou des tests actuels et la tendance à maximiser les scores ont un impact sur le devenir des enfants ?

b. Des adultes en devenir

En 2002, Bittigau et son équipe ont démontré sur de petits mammifères l'impact d'une thérapeutique tel que le phénobarbital qui a longtemps été proposé comme thérapeutique pour le syndrome de sevrage et qui est aujourd'hui remis au goût du jour comme énoncé plus haut. En 2012, l'équipe d'Abdel Latif a trouvé une application concrète à ses travaux en démontrant qu'on observait un plus fréquent retard mental à 2 ans ainsi que des troubles cognitifs plus courants chez les enfants ayant été traités par le phénobarbital (22). La HAS en 2007 nous a rappelé qu'il n'y avait pas de consensus sur les doses de traitement mais aussi que l'on observait déjà des conséquences pour l'avenir de ces enfants (94). Dans notre étude, nous observons que selon les populations, les doses de chlorhydrate de morphine peuvent aller du simple au double. Nous observons même des dosages bien plus élevés dans le cadre des poly consommations.

Nous n'évoquerons pas de nouveau les traitements non médicamenteux mais de plus en plus d'études ont tendance à s'élever contre les molécules de substitution Ils critiquent leurs instauration trop rapides, à de trop fortes doses, pendant trop longtemps (91). Aujourd'hui, nous n'avons aucun recul franc sur l'impact de ce traitement médicamenteux sur les patients et leur développement à venir (95). Plusieurs études ont proposé différentes molécules pour observer leur impact sur la pathologie sous surveillance hospitalière.

Ces résultats ne sont pas concluants. Certains auteurs avancent qu'un traitement par phénobarbital serait plus profitable aux enfants (96). Il faut continuer à proposer des protocoles de recherche et particulièrement prospectif pour faire la lumière sur ces zones d'ombre (62). La question du traitement de substitution est primordiale dans notre étude puisque c'est tout l'enjeu final de la remise en question du scoring tel qu'il est fait de nos jours.

Nous avons démontré qu'il y avait des biais de réalisation des scores avec une tendance à maximiser les scores. Le risque de mettre en place un traitement substitutif est donc plus grand dans notre population. Nous l'avons évoqué, il faut des protocoles prospectifs pour mieux former les équipes ainsi que pour optimiser les tests cliniques. Nous rajoutons qu'il faudrait proposer des protocoles visant à déterminer les conséquences des traitements et l'impact qu'ils ont sur la croissance de ces enfants.

4) Perspective : Prévention plutôt que préoccupation

Nous venons de remettre en question la prise en charge diagnostique et thérapeutique du syndrome de sevrage du nouveau-né. Il nous faut donc nous interroger sur les conséquences extra hospitalières. Plusieurs études se sont attelées à démontrer l'intérêt d'une prise en charge multimodale. Marcellus en 2018 incite à prendre en considération plusieurs critères (97). Il intègre la consommation maternelle, le scoring, les performances des équipes mais aussi le suivi et l'environnement des enfants dans un organigramme complet. Cette observation nous montre que l'on peut prendre en considération bien des aspects. La seule observation hospitalière ou le scoring isolé ne suffisent plus. Nous pouvons nous rendre compte qu'aucun des aspects de la prise en charge diagnostique, une fois isolé, n'a de sens indiscutable (40).

a. De la ville à l'hôpital, une transition en confiance

Des études montrent que les enfants initialement surveillés à l'hôpital sont difficiles à suivre et décrivent une tendance forte au nomadisme médical (98). Peu d'études font l'état des lieux après plusieurs années. Nous l'avons évoqué, les effets sur le long court des thérapeutiques sont de même peu connus (99). La plupart des études répertoriées sont effectivement mal suivies, avec de trop petits ensembles de patients (77). Ces études n'arrivent souvent pas à faire la part belle entre les conséquences du syndrome de sevrage et l'environnement de l'enfant lors de sa croissance. Il est souvent mis en cause les conditions d'éducation, la pauvreté, le manque de stabilité géographique et parfois même la persistance d'une consommation familiale de drogues diverses (88). Cependant, quelques études ont démontré des taux plus élevés de retard de l'apprentissage avant l'admission à l'école (100), de déficit attentionnel et de comportement agressif. Les enfants avec une exposition à de multiples drogues auraient de plus petits cerveaux, de plus fins cortex, de plus faibles capacités cognitives et plus de soucis de comportement (101). La HAS en 2007 fait le point sur les troubles de l'attachement et nous montre que beaucoup de ces enfants sont sortis de leur milieu familial, rendant le suivi d'autant plus complexe (94).

Le retour à domicile est un élément clef pour toute grossesse. Ces enfants naissant dans ce contexte de suspicion de sevrage devraient tous être surveillés au minimum 5 jours. Lors de sorties trop précoces, il fut noté des complications du syndrome de sevrage (31). Nous observons dans nos données que les enfants sortent après environ 15 jours d'hospitalisation. Plusieurs études se sont attelées à faire du suivi précoce de ces enfants. Cependant, il n'existe que trop peu d'études pour définir le devenir de ces enfants à leur retour à domicile.

Plusieurs tentatives furent pratiquées pour essayer de faire rentrer précocement ces enfants à la maison avec un suivi et des scores cliniques menés par les parents mais ces essais se soldèrent par des échecs dus à des effets de sur-cotation et d'entretien au long cours des traitements en contexte de simili hospitalisation à domicile. Les observations faites sur les sorties précoces montrent un plus fort taux de nouvelle hospitalisation et une tendance à la surestimation des traitements sur ces seconds séjours (102). Cette solution était pourtant une bonne idée mais ils manquent sûrement des acteurs libéraux pour mieux l'appliquer et proposer ce suivi de manière concrète. Des études montrent que même si la majorité des syndromes se déclarent dans les 5 premiers jours, il reste une proportion infime qui apparaîtront passé ce délai ce que nous retrouvons dans notre étude. Ces cas sont par ailleurs plus fréquents sous Buprénorphine (86). Ceci est d'autant plus complexe qu'il est décrit un très fort taux de rechute de la consommation maternelle dans les semaines suivant l'accouchement, complexifiant ces retours à domicile (48).

Quelques études proposent donc de mettre en avant la prévention de manière majoritaire pour créer un climat de confiance chez des mères souvent méfiantes du milieu hospitalier et qui se sentent jugées par différents acteurs de leur prise en charge (103). Par ailleurs, si nous regardons l'addictologie dans un embrassement plus large de la pratique, nous observons qu'il existe une tendance grandissante au suivi des patients en ville par des acteurs stables pour établir ce lien de confiance réclamé par les patients (94). Il nous paraît cohérent de profiter de ces réseaux qui se sont montés pour proposer un suivi de ces enfants comme l'a déjà proposé Lejeune (104). Nous apercevons l'intérêt d'un protocole prospectif incluant des médecins traitants libéraux pouvant rapporter leur suivi de ces jeunes patients et de leurs mères sur plusieurs années avec la possibilité de les adresser ponctuellement aux hospitaliers (105). Nous entrapercevons la nécessité de créer non seulement une transmission de ces dossiers de l'hôpital vers la ville mais aussi de créer un transfert de compétence vers les praticiens de ville pour les aider à accompagner ces familles dans les épreuves que peuvent être l'apprentissage pour ces enfants dont il est décrit des difficultés à différents âges (105). Ce suivi aurait la possibilité d'observer toutes les conséquences comme l'évolution des RCIU plus présents dans cette population comme nous l'avons retrouvé dans nos chiffres.

Il est possible ici de s'inspirer de réseaux pré existants comme le RéPPoP d'Aquitaine pour recruter des praticiens généralistes libéraux volontaires et motivés afin de les former sur ces sujets. Ainsi nous aurions une plateforme de suivi dans les villes avec un lien direct vers les spécialistes. Par ailleurs, Jones en 2015 écrit qu'il serait intéressant d'optimiser le suivi à domicile pour mettre en évidence les affections tardives (53). En effet, comme l'avait décrit Lipsitz (12), les syndromes peuvent survenir jusqu'à 2 à 4 semaines après la naissance et il serait donc intéressant de se pencher sur le suivi après le retour à domicile des enfants ayant fait un syndrome mais aussi de ceux qui n'ont pas initialement déclaré de symptomatologie malgré une consommation maternelle déclarée. Il faudrait se baser sur les propositions faites par Lejeune pour optimiser ce suivi et le généraliser (18). Le deuxième avantage de ces réseaux serait d'optimiser la formation des soignants en systématisant l'approche de ces familles.

b. La cellule familiale, premier recours

Nous avons évoqué plus haut la nécessité du suivi des enfants, il nous semble important d'évoquer de la même manière le suivi préventif des mères. En 2000, Loretta Finnegan a proposé une étude épidémiologique de la population américaine pour montrer qu'environ 2,9% des femmes consommeraient de la Marijuana et 1,1% de la cocaïne et environ 1% pour les autres drogues (106). Nous rappelons que dans son étude de 2012, Abdel Latif nous indique que son équipe a retrouvé un taux d'environ 1,4% de femmes enceintes concernées par la consommation de substances diverses mais plus spécifiquement les opiacés (22). On pourra de plus évoquer l'étude épidémiologique menée en France qui montre que 25% des femmes suivies en centre spécialisé de soins aux toxicomanes le sont pour une vraie toxicomanie avec pour la grande majorité un âge compatible avec une grossesse. Cela représenterait 40000 à 60000 femmes avec un référencement entre 500 et 2500 grossesses annuelles menées à terme par des femmes toxicomanes (107).

En 2003, Armstrong et El-Mohandes ont publié pour la première fois des études montrant l'impact de la prévention avec l'intérêt de la diminution de la consommation maternelle et la préparation de la future naissance (68). Beaucoup de femmes luttant avec un mésusage des opioïdes ne bénéficient pas d'un soutien médical lors de leur grossesse (108). Ces notions sont à mettre en perspective d'une croissance continue du nombre de syndrome de sevrage déclarés, avec une majoration de cet accroissement depuis le début des années 2000 (109).

Comme nous le voyons dans notre étude, ces mères ont un terrain de vulnérabilité avec souvent une dénutrition associée. Le suivi de ces enfants devrait être basé aussi bien sur les soins et l'attention portés à l'enfant que sur la santé mentale et physique de la mère. Les chiffres nous montrent que ces mères sont multipares et auront souvent plusieurs enfants. Nous percevons l'intérêt d'un suivi précoce pour optimiser les grossesses suivantes ou améliorer la qualité de vie des aînés (55). Il est vivement conseillé d'adresser ces familles à des organismes comme les PMI mais aussi l'assistance sociale pour s'assurer des moyens et de la bonne entente au sein du foyer (110). En effet, des études ont révélé des taux critiques de séparation allant jusqu'à deux tiers des enfants séparés de leur mère (110). Il devra être rechercher toute trace de mauvais traitement (111) mais aussi de carence qu'elle soit affective ou matérielle. Il faudra encourager ce lien à tout prix (112). Nous l'avons préalablement établi, anticiper ces moments est une absolue nécessité et là encore, l'intérêt de l'intervention d'une équipe spécialisée en amont est majeur (69).

Nous pouvons noter que la grossesse peut être l'un des rares moments où une femme peut bénéficier d'un suivi médical régulier car il reste le spectre de la crainte d'un regard négatif de la part des soignants (113) ainsi que le risque de conséquences négatives telles que le placement des enfants après la naissance (68). Marcellus en 2016 rappelle l'urgence de créer ce climat de confiance et demande qu'on arrête de considérer ces femmes comme des criminelles (114). Des études ont même compilé les témoignages de ces femmes qui décrivent qu'au moment de la déclaration de leur grossesse, les praticiens les recevant étaient souvent perdus et ne leur proposaient pas de prise en charge spécifique avec, au contraire, un a priori négatif sur leur traitement de substitution qui « créait le syndrome de sevrage » (115). Heureusement, des études montrent qu'il y a une amélioration dans ce sens depuis quelques années (116).

En 2017, Davis propose de travailler sur les conditions de vie des femmes qui se présentent dans son service. Il part du constat qu'en améliorant leur qualité de vie, on diminuera le nomadisme médical, on préparera au mieux le retour à domicile. Cette technique visait à diminuer les temps d'hospitalisations mais aussi à optimiser le retour à la maison avec une baisse des risques de complications et ainsi de retour en hospitalisation. Ainsi, il est proposé d'accompagner très tôt les mères pour scruter leurs faiblesses éventuelles et à l'aide d'une équipe pluridisciplinaire de leur permettre de se préparer à cette épreuve du post natal. D'autres équipes avaient déjà préparé ce terrain en disant qu'il fallait absolument préserver ce duo mère/enfant en optimisant les conditions de vie des femmes (117). D'autres équipes avaient déjà suggéré cette hypothèse préalablement (18).

c. Education maternelle, bénéfique infantile.

Tout comme nous envisageons la formation pré maternelle aujourd'hui avec des entraînements à l'accouchement, des ateliers Nesting (comme au CH Bayonne), nous pourrions prévoir l'arrivée de ces enfants dans un contexte plus particulier. Une étude a démontré l'importance de cette prévention en nous rappelant que les mères qui avaient été prises en charge en amont de leur grossesse présentait une plus faible consommation d'opiacés mais surtout qu'on limitait les poly consommations (22). Maalouf en 2018 a repris cette étude en insistant sur l'intérêt de préparer les mamans au retour à domicile, ce qui permet par la suite un suivi bien plus aisé des enfants. Nous pouvons noter que de plus, il n'est pas rare que ces femmes soient multipares (deux cas dans notre étude) avec donc un intérêt majeur à la prévention des futures grossesses. Cette prévention par atelier pourrait aussi promouvoir l'allaitement qui reste un facteur majeur dans la prise en charge de ces enfants avec une proportion pourtant plus faible dans cette population comme signalé dans nos relevés (118).

En reprenant l'étude de Rust (2016), on aperçoit l'intérêt de l'éducation nursing et de la création préalable d'un lien maternel fort en rassurant ces mères sur les capacités maternelles et en les déculpabilisant. En ce qui concerne la prise en charge non pharmacologique, l'entourage maternel (75) et l'attention portée à l'enfant sont primordiaux (78). De nombreuses études encouragent désormais l'allaitement pour améliorer le lien entre mère et enfant (31) et, de plus, il fut démontré que cela aurait tendance à diminuer l'incidence et la sévérité du syndrome de sevrage. La première équipe à référencer des traitements non pharmacologiques fut celle de Velez (72) qui fut confrontée à des mères jeunes qui se retrouvaient désemparées devant les réactions de leurs enfants en pleine crise. Ils mirent en avant l'intérêt de renforcer le lien mère enfant en n'excluant ni le traitement de l'un, ni de l'autre. D'autres études renforcèrent cette idée en reprenant rétrospectivement les idées qui avaient déjà été avancées dans ce sens (78). L'équipe de Rust a aussi refait le point sur les techniques actuelles et propose d'arrêter dans la mesure du possible tout traitement médicamenteux pour ne proposer que des soins de nursing. Pour eux, la clef est dans la substitution préalable. L'équipe avance que les femmes qui sont suivies très précocement présenteraient moins de risque d'avoir un enfant développant le syndrome de sevrage. De plus, ils avancent que des mères bien préparées sont partie prenante de la prise en charge et du scoring ce qui permettrait de détecter plus tôt et de mieux traiter les cas précoces. Sutter en 2014 avait posé les bases de ces observations (89).

De plus, on observe des changements dans la pharmacocinétique d'élimination de la méthadone lors de son utilisation durant la grossesse (56). Au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse, on note un plus grand volume de distribution et une diminution des demi-vies du produit. Il y a donc une nécessité d'augmenter les doses ainsi que la fréquence d'administration lors de la grossesse initialement, d'où l'intérêt d'anticiper ces sevrages dans la mesure du possible (75). De plus, il est régulièrement décrit l'intérêt majeur d'optimiser ces sevrages en particulier en limitant la consommation d'autres substances telles que les benzodiazépines dans la mesure du possible (119).

Ces différents points nous montrent l'intérêt global de mettre en place un suivi précoce de ces femmes, en amont de la grossesse mais aussi en aval. Dans l'intérêt de l'enfant, de sa mère mais aussi du lien entre les deux. Il paraît intéressant de créer des structures intermédiaires mais aussi, et surtout, du lien entre les intervenants pour optimiser les prises en charge, qu'elles soient médicales mais aussi sociales.

5) Limite de l'étude

a. Un regard vers l'avenir

Une des limites majeures de notre étude est son aspect rétrospectif. Nous l'avons prôné tout le long de la discussion, ce travail se doit d'être un préambule pour un travail prospectif permettant de concrétiser certaines idées.

La mise en place d'une étude des pratiques professionnelles ou une observation prospective des thérapeutiques semblent découler de notre étude.

b. Données manquantes

Nous avons évoqué beaucoup de résultats différents dans notre étude. Malheureusement, il n'est pas rare que les feuilles de tests soient incomplètes. Parfois les données maternelles n'étaient pas évoquées. Ces données manquantes sont un frein à l'analyse statistique proposée.

c. Faiblesse des effectifs

Nous avons un effectif de 81 dossiers sur notre étude dont 75 retenus. Une solution pour augmenter ce nombre aurait été d'étendre le recrutement à d'autres structures hospitalières.

Ce manque pourrait se coupler avec le premier point relevé. Nous avons permis ici d'avoir des tendances et proposons une étude prospective de grande envergure.

d. Biais de sélection

Les dossiers que nous avons sélectionné pour notre étude étaient assurément des dossiers d'enfants ayant un score de Lipsitz positif. Il existe donc un biais de recrutement. Ce biais était malheureusement inévitable dans notre étude.

e. Biais d'analyse

Nous avons évoqué à plusieurs reprises l'intérêt de l'étude des conséquences des traitements. Notre critique initiale portait sur la réalisation des tests. Il est évident qu'il serait primordial de refaire une analyse avec des tests bien conduits et optimisés.

En l'absence du biais diagnostique, peut-être aurions-nous une approche thérapeutique différente. Nous sommes conscients de la critique qui peut être faite à nos résultats en ce sens. Cependant, il reste néanmoins un doute sur ces thérapeutiques, peu importe les doses proposées. Il nous paraît pertinent dans ce contexte de défendre notre position et de proposer une étude prospective des thérapeutiques.

Conclusion

Notre étude montre que la surveillance du syndrome de sevrage par l'application des scores n'est pas pertinente et que nos prises en charge ne sont pas adéquates. Les équipes médicales sont mal formées et l'application des gold standard définis il y a 45 ans n'a plus de cohérence avec la pathologie observée de nos jours. En conséquence, on observe un surtraitement médicamenteux des enfants dont les conséquences restent inconnues. Nous montrons également une différence entre les syndromes de sevrage selon la molécule de substitution maternelle. Nous soumettons que les scores utilisés ne sont pas adaptés à ces différences et pourraient influencer l'indication au traitement de substitution de l'enfant. Une refonte des scores alliés à d'autres techniques diagnostiques semble devenir une priorité.

La préservation du lien parental est un facteur essentiel pour permettre d'observer le développement de ces enfants sur le long terme. Il nous faut mettre l'accent sur la prévention en optimisant le suivi avant et durant la grossesse afin de recentrer la prise en charge en dehors du circuit hospitalier. La valorisation des femmes permettrait de les remettre au cœur de la prise en charge de leurs enfants en amont mais aussi au-delà de la grossesse. Nous pourrions en tirer les conséquences de nos pratiques actuelles et proposer une prévention pour les futures grossesses.

Il nous paraît donc intéressant de proposer une étude prospective comme nous l'avons cité à plusieurs reprises. Cette étude aurait pour but d'affiner notre analyse sur la prise en charge diagnostique hospitalière. Nous pourrions proposer des améliorations tant sur le plan de la formation que de la recherche dans la perspective d'optimiser les outils amenant aux décisions thérapeutiques. Il faut rediscuter la pertinence des tests, tout particulièrement vis-à-vis des consommations maternelles mais aussi du poids des enfants. Une étude des pratiques professionnelles semble à l'ordre du jour. Le second objectif que nous visons serait de proposer un modèle de réseau ville hôpital permettant de créer le suivi complet de ces familles.

Nous proposons de mettre en avant les généralistes de ville pour accompagner ces femmes bien avant la grossesse jusqu'aux âges les plus avancés possibles de leurs enfants pour lesquels les conséquences de nos prises en charge demeurent toujours un mystère.

Bibliographie

- 1) United Nations Office on Drugs and Crime. Heroin. Bull. Narc. 1953. 5, 62–73
- 2) Hughes PH, Rieche O. Heroin epidemics revisited. Epidemiol. 1995. Rev. 17, 66–73.
- 3) Boyd SC. From witches to crack moms : Women, drug law, and policy. Durham, NC : Carolina Academic Press. 2004
- 4) Menninger-Lerchenthal E. The morphine disease of the newborn in morphine-using mothers. Monatschr f Kinderh. 1934. 60, 182–193
- 5) Happel JJ. Morphinism in its relation to the sexual functions and appetite and its effect on the off-spring of the users of the drug. Med. Surg. Rep. 1892. 68, 403–407.
- 6) Petty GE. Congenital morphinism, with report of cases: general treatment of morphinism. South. Med. J. 1912. 65, 95–98 (32:37-63)
- 7) Goodfriend MJ, Shey IA, Klein MD. The effects of maternal narcotic addiction on the newborn. Am. J. Obstet. Gynecol. 1956. 71, 29–36
- 8) Rosenthal T, Patrick SW, Krug DC. Congenital neonatal narcotics addiction : a natural history. Am. J. Public Health Nations Health. 1964. 54, 1252–1262
- 9) Perlstein MA. Congenital morphinism; a rare cause of convulsions in the newborn. J. Am. Med. Assoc. 1947 ; 135, 633
- 10) Desmond MM, Wilson GS. Neonatal abstinence syndrome: recognition and diagnosis. Addict. Dis. 1975. 2, 113–121
- 11) Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. Addict. Dis. 1975. 2, 141–158
- 12) Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. Clin. Pediatr. (Phila) 1975. 14, 592–594
- 13) Blinick D, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. Am. J. Obstet. Gynecol. 1976. 125, 135–142
- 14) Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. Mt Sinai J. Med. 2000. 67, 347–364
- 15) Auriacombe M, Afflelou S, Lavignasse P, Lafitte C., Roux D, Daulouéde JP, Tignol J. Pregnancy, abortion, and delivery in a cohort of heroin-dependent patients treated with drug substitution (methadone and buprenorphine) in aquitaine. Presse Méd. 1999. 28, 177.
- 16) Jones HE, Heil SH, Baewert A, Arria AM, Kaltenbach K, Martin PR, Coyle MG, Selby P, Stine SM, et al. Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review. Addiction 2012. 107 (Suppl. 1), 5–27.
- 17) Mücke. S, M. Nagel, J. P. Siedentopf, C. Böhre, D. Hüseman 2016. Neonatal Abstinence Syndrome: Twelve Years of Experience at a Regional Referral Center. Klin Padiatr 2016; 228: 1–7
- 18) Lejeune C, Simmat-Durand L. Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés. 2003.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: prescription painkiller overdoses: a growing epidemic, especially among women. 2016 Oct
- 20) Ko JY, Patrick SW, Tong VT, Patel R, Lind JN, Barfield WD. Incidence of Neonatal Abstinence Syndrome — 28 States, 1999–2013. Weekly 2016 Aug. 65(31);799–802

- 21) Ailes EC, Dawson AL, Lind JN, Gilboa SM, Frey MT, Broussard CS, et al. Opioid prescription claims among women of reproductive age, United States, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:37–41
- 22) Abdel-Latif ME, Oei J, Craig F, Lui K. Profile of infants born to drug-using mothers: A state-wide audit. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49. 2013 E80–E86.
- 23) Patrick SW, Dudley J, Martin PR, Harrell FE, Warren MD, Hartmann KE. Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics* 2015b ;135:842–50
- 24) Martin CE, Longinaker N, Terplan M. Recent trends in treatment admissions for prescription opioid abuse during pregnancy. *J. Subst. Abuse Treat.* 2015. 48, 37–42.
- 25) Convertino I, Capogrosso A, Sansone A, Marino A, Galiulo MT, Mantarro S, Antonioli L, Fornai M, Blandizzi C, Tuccori M. *Neonatal Adaptation Issues After Maternal Exposure to Prescription Drugs: Withdrawal Syndromes and Residual Pharmacological Effects.* Springer International Publishing Switzerland 2016
- 26) McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod. Toxicol.* 1994. 8, 461–475.
- 27) Rementeria JL, Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J. Pediatr.* 1977. 90, 123–126
- 28) Pierog S, Chandavasu O, Wexler I. Withdrawal symptoms in infants with the fetal alcohol syndrome. *J. Pediatr.* 1977. 90, 630–633
- 29) Ogunyemi D, Hernandez-Loera GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2004. 15, 253–259
- 30) Eyler FD, Behnke M, Garvan CW, Woods NS, Wobie K, Conlon M. Newborn evaluations of toxicity and withdrawal related to prenatal cocaine exposure. *Neurotoxicol. Teratol.* 2001. 23, 399–411.
- 31) Hudak ML, Tan RC. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics.* 2012. 129, e540–e560
- 32) Kaltenbach K, Jones HE. *Neonatal Abstinence Syndrome : Presentation and Treatment Considerations.* American Society of addiction Medicine 2016
- 33) Thaithumyanon P, Limpongsanurak S, Praisuwanna P, Punnahitanon S. Perinatal effects of amphetamine and heroin use during pregnancy on the mother and infant. *J. Med. Assoc. Thai.* 2005. 88, 1506–1513.
- 34) Maguire DJ, Taylor S, Armstrong K, Shaffer-Hudkins E, Germain AM, Brooks SS, Cline GJ, Clark L. Long-Term Outcomes of Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *Neonatal Network* 2016 Sep 35 ; (5)
- 35) Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmidl-Mohl K, Schatten C, Weninger M, Aschauer HN. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction.* 1999. 94, 231–239
- 36) Lee, TS. Slow-release morphine was not more effective than methadone in reducing neonatal abstinence syndrome. *West. J. Med.* 2000. 172, 26.
- 37) Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008. 29, 80–86
- 38) Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000–2009. *JAMA* 2012;307:1934–40

- 39) Patrick SW, Davis MM, Lehman CU, Cooper WO. Increasing incidence and geographic distribution of neonatal abstinence syndrome: United States 2009 to 2012. *J Perinatol* 2015;35:667
- 40) Wachman EM, Schiff DM. Bringing attention to a need for a standardized treatment and weaning protocol for neonatal abstinence syndrome. *Transl Pediatr* 2016;5(1):12-15
- 41) Sarkar S, Donn SM. Management of neonatal abstinence syndrome in neonatal intensive care units: a national survey. *Journal of Perinatology*. 2006. 26, 15–17
- 42) Cho HH, O’Connell JP, Cooney MF, Inchiosa MA Jr. Minimizing tolerance and withdrawal to prolonged pediatric sedation: case report and review of the literature. *J.Intensive Care Med* 2007;22:173–179
- 43) Micard S, Brion F. Management of the opioid withdrawal in the neonates: French and European survey. *Arch Pediatr*. 2003 Mar;10(3):199-203
- 44) Franck LS, Vilardi J. Assessment and management of opioid withdrawal in ill neonates. *Neonatal Netw*. 1995 Mar;14(2):39-48. Erratum in: *Neonatal Netw* 1995 Jun;14(4):83.
- 45) Kaltenbach KA, Finnegan LP. Studies of prenatal drug exposure and environmental research issues: the benefits of integrating research within a treatment program. *NIDA Res Monogr*. 1992;117:259-70. Review.
- 46) O’Grady MJ, Hopewell J, White MJ. Management of neonatal abstinence syndrome: a national survey and review of practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2009. 94:F249–F252
- 47) Wolff K, Farrell M, Marsden J, et al. A review of biological indicators of illicit drug use, practical considerations and clinical usefulness. *Addiction* 1999;94(09):1279–1298
- 48) Lejeune C, Ropert JC, Montamat S, Floch-Tudal C, Mazy F, Wijkhuisen Net al. Devenir médico-social de 59 nouveau-nés de mère toxicomane. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997b ; 26 : 395-404
- 49) Green M, Suffet F. The neonatal narcotic withdrawal index: a device for the improvement of care in the abstinence syndrome. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 1981. 8, 203–213
- 50) Franck LS, Harris SK, Soetenga DJ, Amling JK, Curley MAQ. The Withdrawal Assessment Tool–1 (WAT–1): An Assessment Instrument for Monitoring Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Symptoms in Pediatric Patients. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2008 ; 9(6), 573-580
- 51) De Jonghe B, Cook D, Appere-De-Vecchi C, Guyatt G, Meade M, Outin H. Using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med* 2000;26:275–285
- 52) Amigoni A, Mondardini MC, Vittadello I, Zaglia F, Rossetti E, Vitale F, Ferrario S, Savron F, Coffaro G, Brugnaro L, Amato R, Wolfler A, Franck LS. Withdrawal Assessment Tool-1 Monitoring in PICU: A Multicenter Study on Iatrogenic Withdrawal Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Feb;18
- 53) Jones HE, Fielder A. Neonatal abstinence syndrome: Historical perspective, current focus, future directions. *Prev Med*. 2015 Nov;80:12-7
- 54) Committe on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 1998;101;107
- 55) Lejeune C, Floch-Tudal C, Montamat S, Crenn-Hebert C, Simonpoli AM. Management of drug addict pregnant women and their children. *Arch Pediatr*. 1997 Mar;4(3):263-70. Review. French

- 56) Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2017. 130(1), 10–28.
- 57) Mitrović LT, Miković Ž, Mandić V, Avramović LH, Čeček D, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome - Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Sep-Oct;143(9-10):573-7.
- 58) Shah D, Brown S, Hagemeyer N, Zheng S, Kyle A, Pryor J, Dankhara N, Singh P. Predictors of neonatal abstinence syndrome in buprenorphine exposed newborn: can cord blood buprenorphine metabolite levels help? *SpringerPlus*. 2016. 5:854
- 59) Yonkers KA, Howell HB, Gotman N, Rounsaville BJ. Self-report of illicit substance use versus urine toxicology results from at-risk pregnant women. *J Subst Use* 2011;16(05):372–389
- 60) Strano-Rossi S. Methods used to detect drug abuse in pregnancy : a brief review. *Drug Alcohol Depend*. 1999; 53(03):257–271
- 61) Lacroix I, Berrebi A, Chaumerliac C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Buprenorphine in pregnant opioid-dependent women: first results of a prospective study. *Society for the Study of Addiction. Addiction*, 2004. 99, 209–214
- 62) Kaltenbach K, Jones HE, Fischer G, Selby P. New Approaches in the Treatment of Opioid Dependency During Pregnancy. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2007; 9(3): 9-20
- 63) Stabler ME, Long L, Chertok IRA, Giacobbi PR Jr., Pilkerton, C, Lander LR. Neonatal Abstinence Syndrome in West Virginia Substate Regions, 2007-2013. *The Journal of Rural Health*. 2016 ;1–10
- 64) Devlin LA, Davis JM. A Practical Approach to Neonatal Opiate Withdrawal Syndrome. *Am J Perinatol*. 2017. ISSN 0735-1631.
- 65) Burgos AE, Bryan L, Burke, Jr. Neonatal Abstinence Syndrome. *NeoReviews* 2009;10;e222-e229
- 66) Gomez Pomar E, Finnegan LP. The epidemic of neonatal abstinence syndrome, historical references of its origins, assessment and management. *Front. Pediatr*. 2018 feb. 6:33
- 67) Hurault-Delarue C, Damase-Michel C, Finotto L, Guitard C, Vayssière C, Montastruc JL, Montastruca F, Lacroix I. Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 30 (2016) 476–482
- 68) El-Mohandes A, Herman A, El-Khorazaty MN, Katta PS, White D, Grylack L. Prenatal care reduces the impact of illicit drug use on perinatal outcomes. *J. Perinatol*. 2003; 23: 354–60
- 69) Marcellus L. Care of substance-exposed infants: the current state of practice in Canadian hospitals. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002;16 (03):51–68
- 70) Cicco R, Stoehr N. Neonatal abstinence syndrome clinical management document ; consensus panel. *Gateway Health Plan*. 2010
- 71) Allocco, E, Melker M, Rojas-Miguez F, Caitlin MS, Hahn KA, Wachman EM. Comparison of neonatal abstinence syndrome manifestations in preterm versus term opioid exposed infants. *Advances in neonatal care*. 2016 Oct. 16 ; 5 :329-336
- 72) Velez ML, Jansson LM, Schroeder J, Williams E. Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning. *Pediatr Res*. 2009 Dec ; 66(6): 704–709
- 73) Volpe JJ. 1987, Teratogenic effects of drugs and passive addiction. In *Neurology of the Newborn*, Volpe JJ, ed. Philadelphia : WB Saunders, 680.
- 74) Levy M, Spino M. Neonatal Withdrawal Syndrome: Associated Drugs and Pharmacologic Management. *Pharmacotherapy* 1993;13 (3) : 202-211

- 75) Jansson LM, Velez M, Harrow C. The Opioid Exposed Newborn: Assessment and Pharmacologic Management. *J Opioid Manag.* 2009 ; 5(1): 47–55.
- 76) Teague AH, Jnah AJ, Newberry D. Intraprofessional Excellence in Nursing: Collaborative Strategies for Neonatal Abstinence Syndrome. *Neonatal network.* 2015 nov. 34 : (6)
- 77) Davis J, Devlin L. A Practical Approach to Neonatal Opiate Withdrawal Syndrome. *American Journal of Perinatology.* 2017. 35(04), 324–330
- 78) Patrick SW, Schumacher RE, Horbar JD, Buus-Frank ME, Edwards EM, Morrow KA, Ferrelli K, Picarillo AP, Gupta M, Soll RF. Improving Care for Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 2016 may. 137(5) :20153835
- 79) Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. “Assessment remains troublesome”. *Intensive Care Med* (2007) 33:1396–1406
- 80) Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrom : pharmacologic strategies for the mother and infant. *Seminars in perinatology.* Elsevier 2015
- 81) Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994 May;55(5):569-80.
- 82) Gomez Pomar E, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT, Westgate PM. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open* 2017
- 83) Jones HE, Seashore C, Johnson E, Horton E, O’Grady KE, Andringa K, Grossman MR, Whalen B, Volpe AH. Brief Report: Psychometric Assessment of the Neonatal Abstinence Scoring System and the MOTHER NAS Scale. *The American Journal on Addictions,* 2016: 1–4.
- 84) Jones HE, Harrow C, O’Grady KE, Crocetti M, Jansson LM, Kaltenbach K. Neonatal abstinence scores in opioid-exposed and nonexposed neonates: a blinded comparison. *J Opioid Manag.* 2010 Nov-Dec;6(6):409-13.
- 85) Jansson LM, Di Pietro JA, Velez M, Elko A, Williams E, Milio L, O’Grady K, Jones HE. Fetal Neurobehavioral Effects of Exposure to Methadone or Buprenorphine. *Neurotoxicol Teratol .* 2011 ; 33(2): 240–243
- 86) Gaalema DE, Scott TL, Heil SH, Coyle MG, Kaltenbach K, Badger GJ, Arria A, Stine SM, Martin PR, Jones HE. Differences in the profile of neonatal abstinence syndrome signs in methadone- vs. buprenorphine-exposed infants. *Addiction.* 2012; 107:S53–62
- 87) Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM, Jones HE, Seashore C, Thorp J. Buprenorphine and Naloxone Compared With Methadone Treatment in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2015 feb. 125 ; 2
- 88) Johnson K, Gerada C, Greenough A. Substance misuse during pregnancy *The British journal of psychiatry.* 2003, 183:187-189
- 89) Sutter MB, Leeman L, Hsi A. Neonatal opioid withdrawal syndrom. *Obstet Gynecol Clin N Am* 41. 2014. 317–33
- 90) Noormohammadi A, Forinash A, Yancey A, Crannage E, Campbell K, Shyken J. Buprenorphine Versus Methadone for Opioid Dependence in Pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy* 2016 : 1 –7
- 91) Kurath-Koller S, Pansy J, Mileder LP, Schmolzer GM, Urlesberger B, Raith W. Active Somatic and Psychic Ear Acupuncture Points in Newborn Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. *The journal of alternative and complementary medicine.* 2016 00 :(0);1–6

- 92) Playfor S, Jenkins I, Boyles C, Choonara I, Davies G, Haywood T, Hinson G, Mayer A, Morton N, Ralph T, Wolf A. Consensus guidelines on sedation and analgesia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2006. 32:1125–1136
- 93) Chisamore B, Labana S, Blitz S, Ordean A. A Comparison of Morphine Delivery in Neonatal Opioid Withdrawal. *Substance abuse: Research and treatment* 2016;10(S1)
- 94) HAS. Femmes enceintes toxicomanes et périnatalité. HAS. 2007 feb
- 95) Grossman MR, Berkwitt AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, Bizzarro MJ. An Initiative to Improve the Quality of Care of Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics.* 2017 jun. 139 :6
- 96) McPherson C. Pharmacotherapy for Neonatal Abstinence Syndrome: Choosing the Right Opioid or No Opioid at All. *Neonatal network.* 2016 sep. 35 ; (5)
- 97) Marcellus L. Social ecological examination of factors that influence the treatment of newborns with neonatal abstinence syndrome. *the Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses.* 2018.
- 98) Robins LM, Mills JL. Effect of in utero exposure to street drugs. *Am J Public Health.* 1993; 83 (suppl): 1-32
- 99) Vance JC, Chant DC, Tudehope DI. Infants born to narcotic dependent mothers : physical growth patterns in the first 12 months of life. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 1997. 33 ;504-508
- 100) Gauthier SM, Bauer CR, Masinger DS. The Bayley scales of infant development.II: The Bayleyscales of infant development.II: Whereto start. Whereto start.*Journalof Behavioural Pediatrics Journal of Behavioural Pediatrics.* 1999 :20 ;20/75
- 101) Wainer H. Estimating coefficients in linear models : it don't make no nevermind. *Psychol. Bull.* 1976. 83, 2213-2217
- 102) Murphy-Oikonen J, McQueen K. Outpatient pharmacologic weaning for neonatal abstinence syndrome: a systematic review. *Primary Health Care Research & Development* 2018 : 1-9
- 103) Mehta A, Forbes KD, Kuppala VS. Neonatal Abstinence Syndrome Management From Prenatal Counseling to Postdischarge Follow-up Care: Results of a National Survey. *Hospital Pediatrics.* 2013. 3; (4): 2154-1671
- 104) Lejeune C, Floch-Tudal C, Crenn-Hebert A. Simonpol M. Réseaux ville-hôpital et projet social : l'expérience des réseaux périnatal et toxicomanie du nord des Hauts-de-Seine autour des femmes enceintes abusant de substances psycho-actives. Masson, Paris, 2004
- 105) Randal T. Intensive prenatal care may deliver healthy babies to pregnant drug abusers. *JAMA* 1991; 265: 2773-4
- 106) Finnegan LP. Women, Pregnancy and Methadone. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 2000; 2(1): 1-8
- 107) Cassen M, Delile JM, Pohier E, Françoise Facy F, Villez M, Gachie JP. Maternité et toxicomanies. *Alcoologie et Addictologie* 2004; 26 (2) : 87-97
- 108) Terplan M, McNamara EJ, Chisolm MS. Pregnant and non-pregnant women with substance use disorders: the gap between treatment need and receipt. *J Addict Dis.* 2012;31(4):342-9
- 109) Dow K, Ordean A, Murphy-Oikonen J, Pereira J, Koren G, Roukema H, Selby P, Turner R. Neonatal abstinence syndrome clinical practice guidelines for Ontario. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012 Nov. 19(3):e488-e506
- 110) Lejeune C, Montamat S, Guiton C. Etablissement d'un réseau médico-social, ville hôpital, périnatal. *Gyn Intern* 1997c ; 6 : 97-8

- 111)** Regan DO, Ehrlich SM, Finnegan LP. Infant of drug addicts : at risk for child abuse, neglect, and placement in foster care. *Neurotoxicol Teratol* 1987; 9: 315-9
- 112)** Davis SK. Chemical dependency in women: a description of its effects and outcome on adequate parenting. *J Subst Abuse Treat* 1990; 7: 225-32
- 113)** D'Apolito K. Neonatal Abstinence Syndrome: A Growing Problem. *Neonatal Network*. 2016 : sep 35:5
- 114)** Marcellus L. Special Issue on Neonatal Abstinence Syndrome. *Neonatal Network* 2016 sep 35 ; (5)
- 115)** McCarthy JJ, Leamon MH, Finnegan LP, Fassbender C, Opioid Dependence and Pregnancy: Minimizing Stress on the Fetal Brain, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016
- 116)** Mazurier E, Chanal C, Misraoui M, Toubin RM. De la femme à l'enfant, les liens interprofessionnels autour de la femme enceinte toxicomane. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 (suppl 2) : 281-2
- 117)** Bagley SM, Wachman EM, Holland E, Brogly SB. Review of the assessment and management of neonatal abstinence syndrome. *Addiction science and clinical practice* 2014 9 :19
- 118)** Anderson PO. Effect of breastfeeding on neonatal abstinence syndrome. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016 jun. 73 :12
- 119)** Welle-Strand G, Skurtveit S, Jones H, Wall H, Bakstad B, Bjarko L, Ravndal E. Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine : A national cohort study of opioid-agonist treatment of pregnant women in Norway from 1996 to 2009. *Drug and Alcohol dependence*. 2012