



# Corrélations entre les concentrations dans le méconium de la méthadone et de son métabolite principal (EDDP) et la sévérité du syndrome de sevrage des nouveau-nés aux opiacés

Guillois B, Loilier M, Cesbron A, Morello R, Fiant M, Coquerel A et les pédiatres du groupe SUBOPGEST

48èmes Journées Nationales de la Société Française de Médecine Périnatale  
14-16 novembre 2018, Marseille

# Introduction

- Le traitement de substitution aux opiacés repose sur la méthadone (MTD) et la buprénorphine
- Le syndrome de sevrage des nouveau-nés (SSNN) de mères sous MTD touche environ 50 % des enfants exposés  
nécessite un traitement dans 30-40 % des cas (chlorhydrate de morphine)

# Introduction

Méthadone :

médicament synthétique agoniste  $\mu$  entier

longue durée d'action (24 h environ)

son métabolite, le 2 éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP) est inactif mais sa concentration est prédominante dans les liquides biologiques

# But de l'étude

Evaluer les corrélations entre

- les concentrations dans le méconium de méthadone (MTD) et de (MTD + EDDP)
- et la sévérité du syndrome de sevrage du nouveau-né (SSNN)

Avis favorable du CPP le 20/09/2011

Avis favorable de la CNIL le 31/07/2012 (912191)

Déclaration au NCT (03334981)

# Méthode

- Méthode de dosage de MTD et EDDP dans le méconium : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
- Score clinique : score de Lipsitz
- Critères de sévérité du SSNN :
  - Posologie totale du chlorhydrate de morphine (CM) en mg/kg de PN
  - Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement par CM
  - Perte de poids maximale (différence entre le PN et le nadir du poids)
- Traitement par chlorhydrate de morphine si 2 scores de Lipsitz  $> 8$

# Patients

- Critères d'inclusion :
  - Mère âgée de > 18 ans
  - Consentement écrit de la mère
  - Enfants > 34 SA
  - Enfant sans syndrome malformatif ni anomalie chromosomique
- Recueil de méconium dans les 24 premières heures

# Résultats

- 44 couples mères-enfants
- Que des singletons
- Autres traitements maternels déclarés:
  - Cocaïne : 2 , Héroïne : 10 (qui est transformée dans l'organisme en morphine),  
Codéine : 1, Cannabis : 7, amphétamine 1, alcool : 2, benzodiazépine : 10,  
buprénorphine : 1
- Nés traités par chlorhydrate de morphine (CM) = 17 (38,6 %)

## Corrélations entre

- posologies maternelles de méthadone à l'accouchement et
- concentrations dans le méconium de MTD, et de (MTD + EDDP) sur l'ensemble de la population (n = 44)

	R	p
Concentration de méthadone dans le méco	0,672	< 0,001
Concentration de méthadone + EDDP dans le méco	0,698	< 0,001



## Corrélations entre

- les posologies maternelles de MTD à l'accouchement et
- la sévérité du SSNN (n=44)

	R	p
Posologie totale de chlorhydrate de morphine/kg de PN	0,463	<b>0,002</b>
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement	0,427	<b>0,004</b>
Perte de poids maximale	0,086	0,579

Résultats identiques si on ne prend en compte que les 17 nnés traités par chlorhydrate de morphine

## Corrélations entre

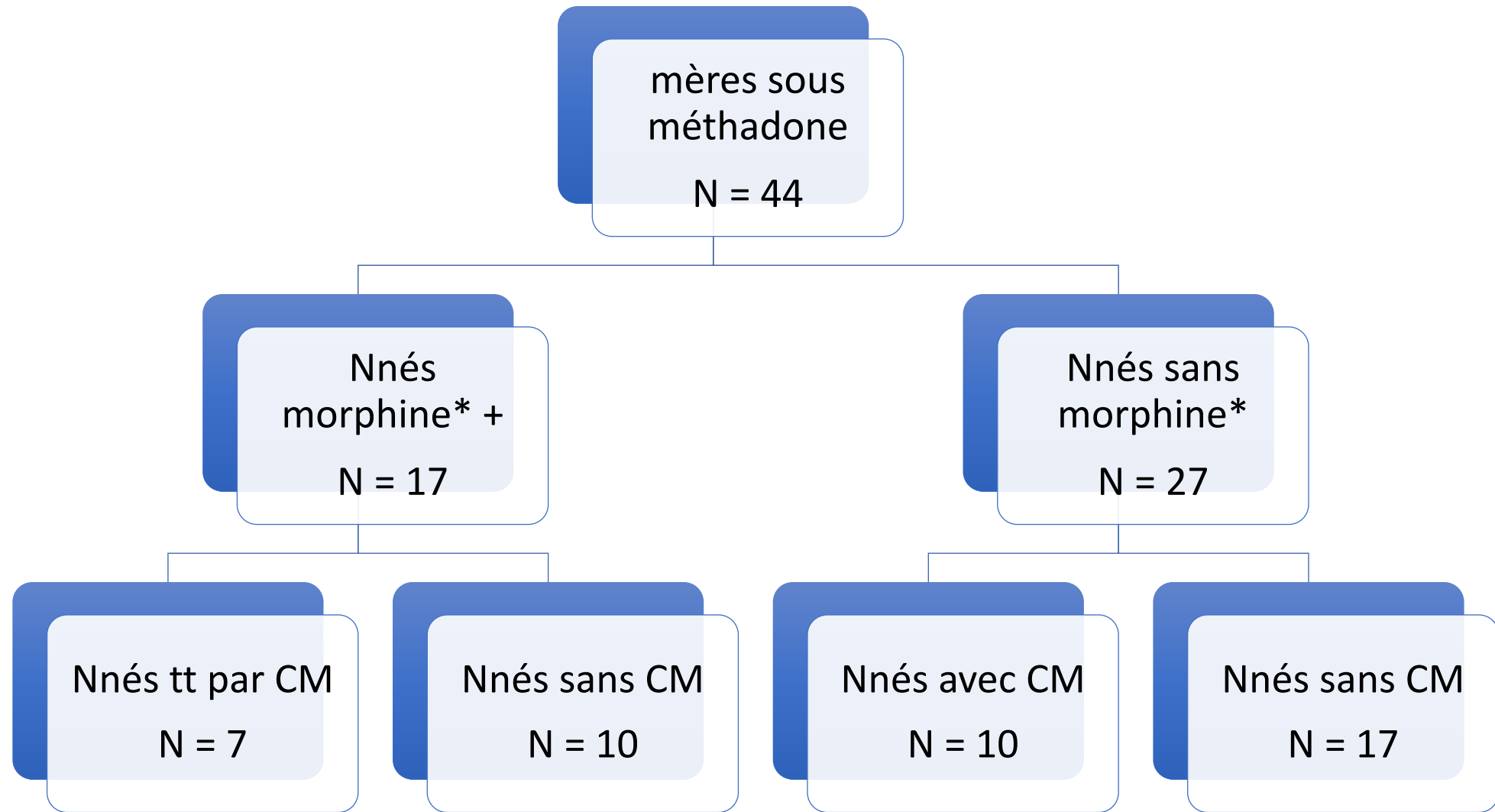
- les concentrations dans le méco de MTD et de (MTD + EDDP) et
- la sévérité du SSNN (n=44)

Corrélation entre les concentrations de méthadone

	R	p
Posologie totale du CM/kg de PN	0,117	0,451
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement	0,084	0,587
Perte de poids maximale	0,012	0,937

Absence également de corrélation entre les concentrations de (MTD + EDDP) et la sévérité du SSNN

Résultats identiques si on ne prend que les 17 nouveau-nés traités par chlorhydrate de morphine



\* Morphine retrouvée dans le méconium

## Corrélations entre

- posologies maternelles de MTD à l'accouchement et
- concentrations dans le méconium de MTD, et (MTD + EDDP) dans chaque sous-groupe de nnés

	nnés morphine + nnés CM* +		nnés morphine + nnés CM* -		nnés morphine - nnés CM* +		nnés morphine - nnés CM* -	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
méthadone	0,775	0,041	0,677	0,032	0,687	0,028	0,704	0,002
méthadone + EDDP	0,883	< 0,008	0,781	0,008	0,608	0,062	0,753	< 0,001

\*CM : Chlorhydrate de morphine

## Corrélations entre

- posologies maternelles de méthadone à l'accouchement et
- sévérité du SSNN dans chaque sous-groupe de nnés

	nnés morphine + nnés CM +		nnés morphine + nnés CM -		nnés morphine - nnés CM +		nnés morphine - nnés CM -	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Posologie totale du CM (mg/kg de PN)	0,487	<b>0,268</b>			0,517	<b>0,126</b>		
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (j)	0,613	<b>0,144</b>			0,198	<b>0,583</b>		
Perte de poids maximale (g)	0,209	0,613	0,159	0,661	0,043	0,907	0,019	0,943

# Conclusion

- Corrélations entre posologie maternelle de MTD et concentrations dans le méconium de MTD et (MTD + EDDP)
- La corrélation entre la posologie maternelle de MTD et la sévérité du SSNN est liée à la présence, ou non, de prise concomitante d'héroïne/morphine par la mère
- Pas de corrélation entre les concentrations dans le méconium de MTD ou de (MTD + EDDP) et la sévérité du SSNN

# Remerciements

## Liste des centres participants

- Amiens, Arras, Caen, Cherbourg, Laon, le Havre, Lille CHU, Lille Saint Vincent de Paul, Lisieux, Mont St Aignan, Rouen
- **Médecins coordinateurs locaux** : Dr Barre V (Clinique du Belvédère, Mont St Aignan), Bruel H (CH Le Havre), Dr Caseneuve (CH Laon), Dr Desnoulez-Osselin L (CH Arras), Dr Locquet A (CH St Vincent de Paul), Dr Pinquier D (Rouen), Dr Razka T (CHU Lille), Dr Roth FX (CH Lisieux), Dr Saumureau S (CH Cherbourg), Pr Tourneux P (CHU Amiens),

# Prenatal methadone exposure, meconium biomarker concentrations and neonatal abstinence syndrome

Gray TR et al. Addiction 2010;105:2151-9

- 49 couples mère-enfant ; MET donnée tous les jours sous contrôle ; Finnegan modifié ; Récupère toutes les couches et font un mélange des méconiums
- Tt médicamenteux : 34,7%
- Posologies de MET à l'accouchement, cumulative pendant toute la grossesse et cumulative pdt T3 non corrélées aux concentrations de MTD dans le méco
- Posologies de MET à l'accouchement, cumulative pendant toute la grossesse et cumulative pdt T3 non corrélées pic de SSNN, ni au % d'enfants traités par médicament
- Concentrations de MTD non corrélées au % d'enfants traités par médicament



# Prenatal methadone exposure, meconium biomarker concentrations and neonatal abstinence syndrome

Gray TR et al. Addiction 2010;105:2151-9

- MTD < conception : 8,3%, T1 : 25,0%, T2 : 54,2%, T3 : 12,5 %
- Prématurés : 18,4 % (10,2% < 35 SA)
- Cocaïne : 19/49 (notre étude 2/44)
- Mais la cocaïne ne modifie pas la sévérité de SSNN (durée d'H, pic de score, % d'enfants traités)
- Finnegan modifié
- Prennent en compte le % de nnés traités par médicament et nous la quantité de CM par kg de PN
- Corrélation négative entre doses cumulées et durée d'hospitalisation ? (effet de la prématurité qui ↓ la dose cumulée de MTD mais ↑ la durée d'hospitalisation)

# Comparaison des

- nouveau-nés traités par chlorhydrate de morphine (CM) avec
- les nouveau-nés non traités

	Nnés traités par CM n = 17	Nnés non traités par CM n = 27	P
Poids de naissance (g)	2824 ± 408	2999 ± 479	0,218
Perte de poids maximale (g)	243 ± 129	259 ± 80	0,619
Score de Lipsitz maximal	10,4 ± 1,2	6,2 ± 3	<b>&lt; 0,001</b>
Posologie maternelle de MTD à l'accouchement (mg/j)	72,6 ± 35,7	47,2 ± 30,5	<b>0,015</b>
Concentration de MTD dans le méco (ng/g)	4426 ± 4333	3130 ± 1966	0,183
Concentration de MTD + EDDP dans le méco	14 374 ± 13 615	11 157 ± 9346	0,357

# Corrélations entre

- les concentrations de MTD et de (MTD + EDDP)
- et
- les critères de sévérité du SSNN (n=44)

Corrélations entre les concentrations de méthadone

	$\rho$	p
Posologie totale du CM/kg de PN	0,117	0,451
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement	0,084	0,587
Perte de poids maximale	0,012	0,937

Corrélations entre les concentrations de méthadone + EDDP

	$\rho$	p
Posologie totale du CM/kg de PN	0,197	0,200
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement	0,183	0,236
Perte de poids maximale	0,080	0,606

## Corrélations entre

- les concentrations de MTD et de (MTD + EDDP)  
et
- les critères de sévérité du SSNN chez les 17 n-nés traités par CM

### Corrélations entre les concentrations de méthadone

	Rho	p
Posologie totale du CM/kg de PN (n=17)	0,414	0,098
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (n=17)	0,235	0,365

### Corrélations entre les concentrations de méthadone + EDDP

	Rho	p
Posologie totale du CM/kg de PN (n=17)	0,324	0,205
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (n=17)	0,184	0,479

## Corrélations entre Rapport MTD/EDDP et sévérité du SSNN

	<b>R</b>	<b>p</b>
<b>Posologie totale du CM/kg de PN (n=17)</b>	<b>0,032</b>	<b>0,836</b>
<b>Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (n=17)</b>	<b>-0,089</b>	<b>0,565</b>
<b>Différence entre le PN et le nadir du poids (g)</b>	<b>-0,132</b>	<b>0,393</b>
<b>Score maxi de Lipsitz</b>	<b>-0,167</b>	<b>0,279</b>

Comparaison des enfants CM+  
entre mères ayant pris en + de la morphine  
et de mères n'ayant pas pris de la morphine

	Enfants de mères avec M et enfants avec CM+	Enfants de mères sans M et enfants avec CM+	p
Posologie maternelle de méthadone à l'accouchement	46 ± 23	91 ± 31	<b>0,006</b>

Comparaison des enfants  
de mères ayant pris en + de la morphine  
et de mères n'ayant pas pris de la morphine

	Enfants de mères avec M	Enfants de mères sans M	p
Posologie maternelle de méthadone à l'accouchement	49 ± 30	62 ± 37	0,251

# Comparaison des concentrations moyennes de méthadone dans le méconium entre les 4 groupes d'enfants (mère morphine +/- et nouveau-nés CM +/-)

Mères morphine +, nnés CM + (n = 7)	2242 ± 725 ng/g	
Mères morphine +, nnés CM – (n = 10)	3486 ± 2399 ng/g	
Mères morphine -, nnés CM + (n = 10)	5956 ± 4962 ng/g	
Mères morphine -, nnés CM – (n = 17)	2921 ± 1707 ng/g	

Mais  $p^* = 0,330$  en test non paramétrique. Donc demande à être confirmé sur une population plus grande

Corrélations entre  
Rapport MTD/EDDP et sévérité du SSNN dans chacun des 4 sous-groupes du couple mère-enfant

	Mère morphine + Nné CM* +		Mère morphine + Nné CM* -		Mère morphine - Nné CM* +		Mère morphine - Nné CM* -	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Posologie totale du CM (mg/kg de PN)	0,071	<b>0,879</b>	-	-	0,358	<b>0,310</b>	-	-
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (j)	-0,071	<b>0,879</b>	-	-	0,109	<b>0,763</b>	-	-
Différence entre le PN et le nadir du poids (g)	<b>0,757</b>	<b>0,049</b>	-0,164	0,650	-0,273	0,446	-0,258	0,317
Score maxi de Lipsitz	0,000	1,000	-0,232	0,518	-0,341	0,335	-0,207	0,426



# Score de Lipsitz (Clin Pediatr 1975 ; 14 : 592-4)

Signes cliniques	0	1	2	3
Trémulations : activité musculaires des membres	Normale	Légèrement ↑ par stimulation ou jeûne	↑ modérée ou forte au repos calmée par l'alimentation ou berçage	↑ forte ou continue au repos ± mouvements convulsifs
Irritabilité, cris excessifs	0	↑ légère	↑ modérée ou forte par stimulation ou jeûne	↑ forte même au repos
Réflexes	Normaux	↑	très ↑	
Tonus musculaire	Normal	↑	Rigidité	
Selles	Normales	Liquides, en jet mais de fréquence normale	Liquides, en jet et > 8/j	
Lésions cutanées	0	Rougeurs genoux, coudes	Érosions	
FR/min	< 55	55 – 75	> 75	
Éternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
fièvre	Non	oui		

# Corrélations entre

- posologie maternelle de méthadone à l'accouchement et
- sévérité du SSNN dans chaque sous-groupe de nnés

	nnés morphine + nnés CM +		nnés morphine + nnés CM -		nnés morphine - nnés CM +		nnés morphine - nnés CM -	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p	Rho	p
Posologie totale du CM (mg/kg de PN)	0,487	<b>0,268</b>			0,517	<b>0,126</b>		
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (j)	0,613	<b>0,144</b>			0,198	<b>0,583</b>		
Perte de poids maximale (g)	0,209	0,613	0,159	0,661	0,043	0,907	0,019	0,943
Score maxi de Lipsitz	<b>0,798</b>	<b>0,032</b>	-0,049	0,893	0,199	0,582	-0,431	0,084

# Comparaison des enfants

- de mères ayant pris en + de la morphine et
- de mères n'ayant pas pris de morphine

	Enfants de mères avec M	Enfants de mères sans M	p
Posologie maternelle de méthadone à l'accouchement (mg/j)	49 ± 30	62 ± 37	0,251
Poids de naissance (g)	2783 ± 349	3025 ± 496	<b>0,087</b>
Perte poids (g)	217 ± 55	275 ± 116	<b>0,06</b>
Score du Lipsitz maximal	8,9 ± 2,7	7,1 ± 3,3	<b>0,058</b>
Enfants traités par CM (%)	41,2	37	1
Posologie totale de CM mg/kg de PN	1,38 ± 2,35	3,99 ± 6,75	0,133
Délai entre la date de naissance et le dernier jour de traitement (j)	8,8 ± 11,9	11,9 ± 17,4	0,520

Si on raisonne en variation relative (perte de poids divisée par le poids à la naissance) nous obtenons une perte de poids de 8% pour les enfants de mères avec M contre 9 % pour les enfants de mères sans M avec une différence non significative ( p = 0,188) <sup>27</sup>

# Statistiques

- Coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman
- Comparaison de moyennes :
  - Test t de Student ou test de Mann-Whitney
  - Analyse de variance et test post-hoc de Bonferroni ou test de Kruskal-Wallis et test post-hoc de Nemenyi

# Schéma de l'étude

