



**HAL**  
open science

# Étude de la relation entre toxicomanie maternelle et taux de 17-hydroxyprogestérone lors du dépistage néonatal

Sylvie Bic

► **To cite this version:**

Sylvie Bic. Étude de la relation entre toxicomanie maternelle et taux de 17-hydroxyprogestérone lors du dépistage néonatal. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298082

**HAL Id: hal-03298082**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298082>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Sylvie BIC**

Le 24 juillet 2020

# **Étude de la relation entre toxicomanie maternelle et taux de 17-hydroxyprogestérone lors du dépistage néonatal**

Examineurs de la thèse :

M. Bruno LEHEUP	Professeur	Président
M. François FEILLET	Professeur	Juge
Mme. Eva FEIGERLOVA	Docteur en médecine Maître des conférences universitaires	Juge
Mme. Emeline RENARD	Docteur en médecine	Directrice et Juge
Mme. Claire HUBERT	Docteur en médecine	Juge



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne  
Pr Laure JOLY**

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant* : Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

**• PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faïez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

**2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

**3<sup>e</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

**3<sup>e</sup> sous-section (Biologie cellulaire)**

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>e</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

**3<sup>e</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

### **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>e</sup> sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

#### **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>e</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>e</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Étienne SIMON

#### **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

#### **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

#### **53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

#### **54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**  
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

• **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>e</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>e</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

**54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5<sup>e</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

**69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

• **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE

=====

• **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

*À NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY,*

**Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Génétique

Officier des Palmes académiques

Vous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

L'étendue de vos connaissances est une source d'exemple pour nous.

Vous nous enseignez la rigueur dans l'exercice de la médecine,

Nous sommes fiers d'avoir pu apprendre à vos côtés.

*À NOTRE MAITRE ET JUGE,*

**Monsieur le Professeur François FEILLET**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger notre travail.

Nous avons eu la chance de travailler auprès de vous et de bénéficier de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

*À NOTRE MAITRE ET JUGE,*

**Madame le Docteur Eva FEIGERLOVA**

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier d'Endocrinologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Vous nous faites l'honneur d'apporter votre regard à ce sujet.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

*À NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE,*

**Madame le Docteur Emeline RENARD**

Docteur en Pédiatrie

Vous nous avez guidés et confié ce travail.

Vous nous avez accordé votre confiance et vous nous avez épaulés depuis le début de notre internat.

Nous vous en sommes très reconnaissants.

Vous nous avez transmis la rigueur et le goût de l'endocrinologie pédiatrique.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements pour votre bienveillance et votre disponibilité.

*À NOTRE MAITRE ET JUGE,*

**Madame le Docteur Claire HUBERT**

Praticien Hospitalier de Néonatalogie

Nous sommes très reconnaissants de votre soutien nous permettant de mener à bien nos projets.

Nous espérons que ce travail saura retenir votre intérêt.

Veillez recevoir l'assurance de notre profonde reconnaissance.

## *À ma famille*

### **A mes parents, Monique et Jean-Paul**

Pour votre soutien sans faille durant ces longues études,  
Pour votre temps, votre gentillesse, votre aide au quotidien  
Merci de m'avoir transmis de belles valeurs dans la vie  
Vous êtes un exemple pour moi, je vous aime.

### **A ma si belle et grande fratrie, Hélène, Marie, Charlotte, Lucile, Julie et Cécile, et tous mes beaux-frères,**

Merci d'avoir toujours été là pour moi,  
Grandir à vos côtés a été une véritable chance pour moi,  
J'ai appris et évolué grâce à chacune de vous, nos différences sont notre richesse.  
J'espère ne jamais vous décevoir et toujours vous rendre fières.

### **A mes neveux et nièces, Achille, Gaspard, Anna, Amélia, Ulysse et Pablo (et aux futurs !),**

Vous êtes mes rayons de soleil.

### **A ma belle-famille,**

Vous m'avez accueillie dans votre famille à bras ouverts et je vous en remercie  
Merci pour tous ces moments passés ensemble, et les futurs à venir.

### **A mes grands-parents,**

J'espère que vous êtes fiers de moi, merci de veiller sur moi.  
Vous me manquez.

**A Antoine,**

Mon mari... Comment trouver les mots justes ?

Pour ton soutien, ton amour, ton humour, ton sourire...

Parce que les difficultés sont plus faciles à surmonter à tes côtés,

Parce que nous formons une bonne équipe tous les deux,

Parce que ton pragmatisme s'allie à la perfection avec ma sensibilité,

Ton calme avec mon impatience,

Parce que le quotidien avec toi fait mon bonheur,

Je t'aime.

## *À mes amis*

**À mes amis rencontrés sur les bancs de la faculté : les 3 Anaïs, Anna, Pauline, Manon, Marie, Camille, Pierre-Alexandre, Matthieu, Pierre, Vincent, Jordan, et tous les « plus un »,**

Les rêveries de Camille, la douceur et la disponibilité d'Anaïs G., le rire communicatif de Manon, les fossettes d'Anaïs C., les séances fitness d'Anna, les bons conseils de Pauline, les recommandations touristiques d'Anaïs B., le calme de Marie, les surnoms de Vincent, la culture générale de Pierre-Alexandre, le sourire sans faille de Jordan, la ponctualité de Matthieu... Nous avons grandi et évolué tous ensemble. Pour tous ces bons moments à vos côtés, pour votre soutien, ces souvenirs partagés, pour les liens d'amitié qui nous lient à jamais... Vous serez vous, sans aucun doute, des médecins géniaux ! Merci pour tout !

**A Justine, Catherine et Cécile,**

Pour ces si chouettes et longs moments partagés ensemble durant notre adolescence. Pour avoir supporté ma distance liée aux études, pour nos retrouvailles.

**A Estelle, Julia, Kelly et Sarah,**

Mes amies initialement des quatre coins de la France, et désormais des quatre coins du Monde ! Notre amitié est si précieuse. Nous savons que nous sommes, et serons toujours là les unes pour les autres malgré la distance.

**A Alice et Maxime,**

Merci de répondre toujours présents, vous m'accompagnez à chaque grande étape de ma vie.

**A Pauline et Nicolas,**

Duo de choc à toute épreuve, et bel exemple de complémentarité, merci pour tous ces petits moments de vie, même insignifiants, qui représentent tellement pour moi.

**Au quadriumvirat, Clémence, Mathilde et Caroline,**

A nos fous rires ! Des co-internes devenues de véritables amies... Merci pour votre oreille attentive, le Bellerose a encore de belles années devant lui !

## *À mes collègues*

### **À Emeline, Julie, Stéphanie, Carole, Lorraine, Dr Lebon-Labich et Anne,**

Merci de m'avoir transmis la passion de l'endocrino-diabétologie pédiatrique. Merci pour votre confiance, vos bons conseils, votre écoute. Merci de m'avoir appris, tant la rigueur de l'endocrinologie, que l'empathie et l'écoute de la diabétologie.

### **À tous mes co-internes,**

**Justine**, notre histoire a commencé dès l'externat... qui aurait cru que nous allions tant partager, merci pour tous ces stages avec toi !

**Marie-Eve**, pour notre binôme équilibré et notre soutien mutuel lors des 6 mois difficiles au 3<sup>e</sup>.

**Mathilde et Clémence**. Au petit carnet, à la tristesse des poissons de l'accueil. Ce stage en consultation restera à jamais gravé en ma mémoire.

**A mes co-internes de néonatalogie, Laurélia, Claire, Marie E., Marie B., Marie-Cécile, Ghofrane.**

**A la Team Réa, Hélène, Caroline, Clémence et Marie**. A la liquette bleue, au téléphone de SMUR, aux idées repas.

### **A l'équipe de Réanimation Pédiatrique,**

Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour l'importance que vous accordez à la transmission du savoir et à l'autonomisation. Merci pour votre patience, vos explications physiopathologiques à 2h du matin, merci pour les déjeuners à 15h et les dîners à 3h du matin.

### **Au cabinet de pédiatrie de Vandoeuvre, Claire G., Claire W. et Lucie,**

Quel bonheur d'avoir appris l'exercice de la pédiatrie libérale à vos côtés. Merci pour votre gentillesse.

### **À l'équipe d'Endocrinologie et Diabétologie des Hospices Civils de Lyon,**

Merci d'accompagner ma formation pour ce dernier semestre, je suis honorée de suivre vos consultations, et d'apprendre de votre expertise. Merci à mes co-internes lyonnais Mathilde, Camille, Elise, Camélia, Tom et Carl pour leur accueil et leur bonne humeur !

### **Aux équipes médicales et paramédicales des services de Pédiatrie de Metz.**

Vous m'avez accompagnée au tout début de l'internat et je suis ravie de revenir pour la suite.

**À toute l'équipe de l'UMA, d'oncologie-pédiatrique, à l'équipe de la Maternité Régionale de Nancy.**

# Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, 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 les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».



# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	<b>22</b>
<b>2 Données de la Littérature</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1 Fonctionnement de la glande surrénale du nouveau-né</b> .....	<b>24</b>
2.1.1 Embryologie .....	24
2.1.2 Physiologie .....	24
2.1.3 Stéroïdogénèse surrénalienne.....	25
<b>2.2 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)</b> .....	<b>26</b>
2.2.1 Généralités et présentation clinique .....	26
2.2.2 Génétique.....	29
2.2.3 Prise en charge et traitement .....	30
<b>2.3 Dépistage néonatal dans l’HCS</b> .....	<b>31</b>
<b>2.4 Facteurs de variation de la 17 OH-P</b> .....	<b>35</b>
2.4.1 Variations physiologiques de la 17-OHP.....	35
2.4.2 Variations de la 17-OHP selon le terme de naissance.....	35
2.4.3 Impact d’une corticothérapie maternelle anténatale.....	36
2.4.4 Mesure du taux de 17-OHP.....	37
<b>2.5 Toxicomanie maternelle, syndrome de sevrage et impact sur l’axe surrénalien</b> .....	<b>37</b>
2.5.1 Toxicomanie et grossesse .....	37
2.5.2 Syndrome de sevrage néonatal.....	37
2.5.3 Toxicomanie et axe surrénalien .....	39
<b>4 Justification de l’étude</b> .....	<b>41</b>
<b>5 Article</b> .....	<b>43</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>47</b>
<b>Patients and methods</b> .....	<b>48</b>
<i>Population</i> .....	48
<i>Data collected</i> .....	49
<i>Neonatal screening</i> .....	49
<i>Statistical Analysis</i> .....	50
<b>Results</b> .....	<b>50</b>

	<i>Population description</i> .....	52
	<i>Variation of 17-OHP level</i> .....	53
	<b>Discussion</b> .....	<b>58</b>
<b>6</b>	<b><i>Conclusion</i></b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><i>Bibliographie</i></b> .....	<b>73</b>

## **Abréviations**

17-OHP : 17-hydroxyprogestérone

ACTH : Adrénocorticotrophine

A FDPHE : Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant

ARDPHE : Association régionale pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant

CNCDN : Centre national de coordination du dépistage néonatal

CNPDN : Comité national de pilotage du dépistage néonatal

CRDN : Centre régional de dépistage néonatal

CRH : Corticolibérine

CRF : *Corticotropin-Releasing Factor*

DELFLA : *Dissociated-Enhanced, Lanthanide Fluorescence Immunoassay*

DHEA : Déhydroépiandrostérone

HCS : Hyperplasie Congénitale des Surrénales

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

MCAD : déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne

MRUN : Maternité Régionale Universitaire de Nancy

PAI : Protocole d'Accueil Individualisé

PMI : Protection Maternelle et Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNDP : Protocole National de Diagnostic et de Soins

S-DHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SA : Semaines d'Aménorrhée

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

## Introduction

Le dépistage néonatal fait partie d'une action de santé publique ayant pour but de rechercher chez les nouveau-nés des maladies rares mais graves, qui sont à ce jour en France :

- L'hyperplasie congénitale des surrénales,
- L'hypothyroïdie périphérique,
- La mucoviscidose,
- La phénylcétonurie,
- Et la drépanocytose.

Une extension de ce dépistage, notamment au déficit en Acyl-Coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaînes moyennes (MCAD), est actuellement en discussion.

Ces pathologies, pour la plupart d'origine génétique, peuvent avoir des conséquences graves sur la santé des enfants, et ce dès les premiers jours de vie, voire parfois mettre en jeu leur pronostic vital.

Le dépistage néonatal permet, grâce à un diagnostic précoce (souvent avant l'apparition des signes de la maladie), la mise en route de thérapeutiques simples rapidement après la naissance, et permet ainsi d'améliorer le pronostic de ces enfants.

Ce dépistage est réalisé au plus tôt à 48h de vie, au mieux à 72h de vie, par une goutte de sang, le plus souvent prélevée au talon du nouveau-né, puis déposée sur un carton buvard.

Le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase dans la forme classique fait partie de ce programme de santé publique. Le taux de 17 hydroxyprogestérone (17-OHP) sanguin est ainsi dosé, à partir du carton buvard, par méthode radio-immunologique ou immunofluorimétrique. Si celui-ci est anormalement élevé, une alerte est générée dans le centre régional de dépistage dont dépend le nouveau-né, qui organise par la suite, la prise en charge de l'enfant.

De nombreux facteurs peuvent entraîner une hausse de la 17-OHP, sans lien avec un déficit en 21 hydroxylase, et certains d'entre eux ont été étudiés et décrits, notamment la prématurité, les petits poids pour l'âge gestationnel, ou encore des pathologies néonatales intercurrentes.

La toxicomanie maternelle (notamment aux opioïdes) semble être associée également à des taux élevés de 17OH-P, avec de nombreux faux positifs dépistés dans notre expérience nancéienne.

Cette supposition, non décrite dans la littérature à notre connaissance, nous incite à s'interroger sur la présence ou non, d'une relation entre ces deux variables.

## 2 Données de la Littérature

### 2.1 Fonctionnement de la glande surrénale du nouveau-né

#### 2.1.1 Embryologie

Le corps humain est constitué de deux glandes surrénales, situées au-dessus du pôle supérieur de chaque rein, dont les sécrétions hormonales sont indispensables à la maturation du fœtus et permettent un équilibre nécessaire à sa survie en période néonatale. Les glandes surrénales ont une origine embryonnaire double : le corticosurrénale (ou cortex surrénalien) a une origine mésoblastique, dont le développement est lié à celui des gonades.

La médullosurrénale quant à elle, est d'origine neuroectoblastique.

Durant le premier trimestre de la grossesse, les surrénales subissent une croissance considérable, non dépendante de l'Adrénocorticotrophine (ACTH). Par la suite, cette croissance est plus lente et régulière, sous dépendance de l'ACTH, nécessaire au développement fonctionnel et morphologique des glandes.(1)

Dès la huitième semaine de développement, la corticosurrénale se distingue majoritairement en cortex fœtal, responsable de la synthèse de Sulfate de Déhydroépiandrostérone (S-DHEA) et Déhydroépiandrostérone (DHEA), et en cortex permanent, responsable de la synthèse de minéralocorticoïdes.

A partir du deuxième trimestre de grossesse, on distingue une troisième zone, nommée zone de transition, lieu de la sécrétion de cortisol.

Dès le cinquième mois de développement, le cortex fœtal régresse, pour disparaître totalement aux environs des 12 mois de vie du nourrisson.(2-4)

#### 2.1.2 Physiologie

La glande surrénale est constituée de plusieurs zones distinctes : la corticosurrénale et la médullosurrénale.

La corticosurrénale est elle-même séparée en :

- Zone glomérulée, lieu de synthèse des minéralocorticoïdes, régulée par le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), participant à la régulation de la pression artérielle et de la kaliémie ;

- Zone fasciculée, lieu de synthèse des glucocorticoïdes, dont la sécrétion est sous contrôle hypothalamique par le biais de la Corticolibérine (CRH), stimulant la synthèse d'ACTH par l'hypophyse.

Les glucocorticoïdes participent au maintien de la pression artérielle, la glycémie, et stimulent la néoglucogenèse hépatique.

- Zone réticulée, lieu de synthèse des androgènes surrénaliens (SDHEA et DHEA), convertis en testostérone dans les tissus périphériques.

La médullosurrénale, quant à elle, sécrète des catécholamines, l'adrénaline et la noradrénaline.

### 2.1.3 Stéroïdogénèse surrénalienne

Glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes surrénaliens sont des stéroïdes surrénaliens. Ils sont synthétisés à partir du cholestérol provenant principalement des lipoprotéines circulantes.

Deux familles d'enzymes sont impliquées dans la stéroïdogénèse surrénalienne : les cytochromes P450 et les oxydoréductases.

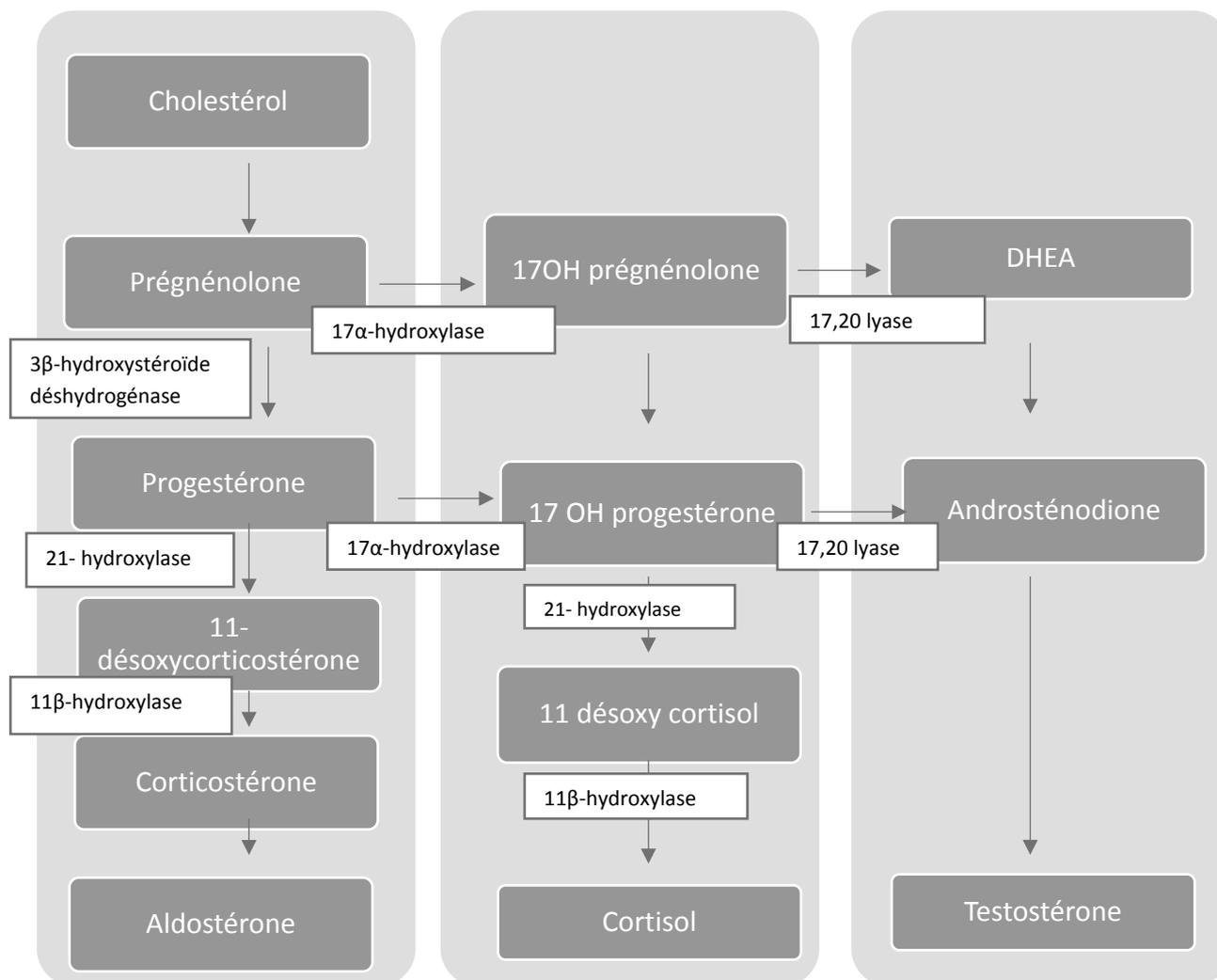
Ainsi, une cascade enzymatique, permet d'obtenir à partir du cholestérol : **(Figure 1)**

- les minéralocorticoïdes dans la zone glomérulée, sous l'action de la  $3\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase, de la 21-hydroxylase et de la  $11\beta$ -hydroxylase.

- les glucocorticoïdes dans la zone fasciculée, grâce aux cellules exprimant la  $17\alpha$ -hydroxylase, menant à la 17 hydroxy-prégnénone à partir de la prégnénone. La 17 hydroxy-prégnénone emprunte ensuite la voie de synthèse du cortisol sous l'action de la 21-hydroxylase puis de la  $11\beta$ -hydroxylase.

- les androgènes surrénaliens, sont synthétisés dans la zone réticulée, grâce à la  $17\alpha$ -hydroxylase et 17, 20-lyase, menant à la DHEA et delta 4-androstènedione.

**Figure 1.** Stéroïdogénèse surrénalienne



## 2.2 Hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)

### 2.2.1 Généralités et présentation clinique

L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est un groupe de maladies résultant d'un déficit d'une des enzymes de la biosynthèse de stéroïdes surrénaliens.

Ces anomalies enzymatiques sont congénitales, et essentiellement de transmission autosomique récessive.

Les signes cliniques et biologiques de l'hyperplasie congénitale des surrénales varient selon l'atteinte enzymatique. (5)

La forme la plus fréquente est le déficit en 21-hydroxylase, représentant plus de 90 % des HCS. Cette pathologie reste cependant rare: sur la période 1995-2014, l'incidence de la forme

classique a été de 1 pour 18 679 naissances vivantes pour l'ensemble de la France, soit un taux de 5,353 pour 100 000 naissances vivantes (*bilan d'activité annuel publié par l'AFDPHE*).

Le déficit en 21-hydroxylase entraîne un déficit en cortisol et aldostérone, et ainsi une accumulation des précurseurs en amont du bloc, et donc de la 17-OHP. Il en résulte une déviation de la stéroïdogenèse vers la voie de synthèse d'androgènes. **(Figure 2)**.

Une synthèse excessive de testostérone en découle, impliquant ainsi une apparition clinique de signes de virilisation chez les nouveaux nés de sexe féminin. La carence en cortisol induit une absence de rétrocontrôle négatif sur l'axe corticotrope, augmentant la sécrétion de CRH, stimulant elle-même l'ACTH, responsable de l'hyperplasie du cortex surrénalien.

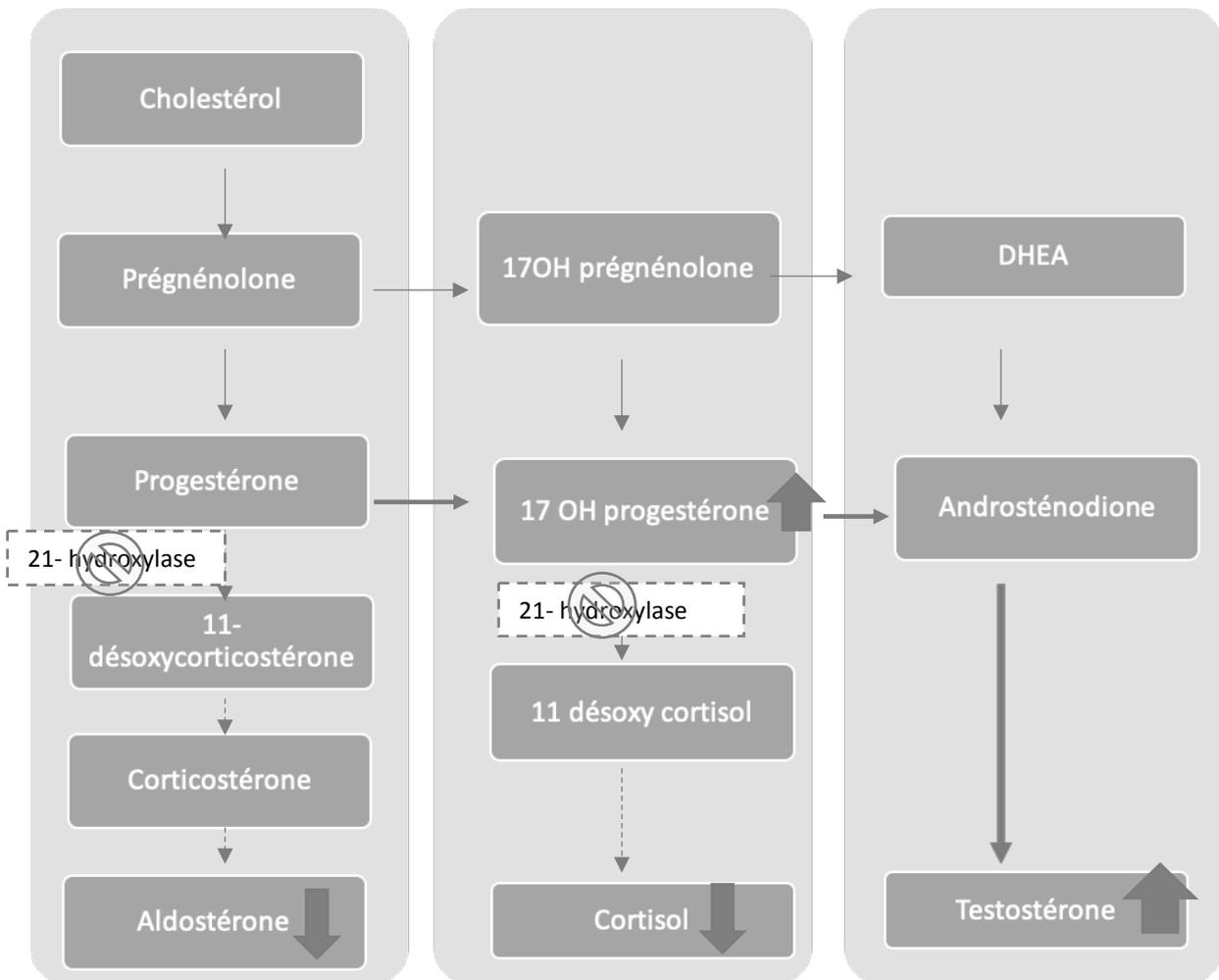
Les signes cliniques présentés par les patients dépendent de l'activité résiduelle ou non de l'enzyme mutée.

Dans la forme dite « classique » du déficit en 21-hydroxylase, le déficit enzymatique est complet et l'activité enzymatique est nulle. Ceci induit une symptomatologie importante dès les premiers jours de vie, avec syndrome de perte de sel et déshydratation par déficit en minéralocorticoïdes (hyponatrémie, hyperkaliémie, acidose), en glucocorticoïdes (hypoglycémies, collapsus cardiovasculaire) pouvant mettre en jeu le pronostic vital des nouveau-nés.

Par exposition aux androgènes surrénaliens durant la grossesse, une virilisation des nouveaux nés de sexe féminin se produit. Les organes génitaux externes des nouveaux nés de caryotype 46,XX se modifient par fusion des petites et grandes lèvres, puis une hypertrophie du clitoris.

La classification de Prader est utilisée pour décrire le phénotype génital en précisant le degré de virilisation, allant du stade I caractérisé par un phénotype féminin avec minime hypertrophie clitoridienne, au stade V : phénotype masculin avec hypospadias glandulaire et bourrelets génitaux vides. **(Figure 3)**

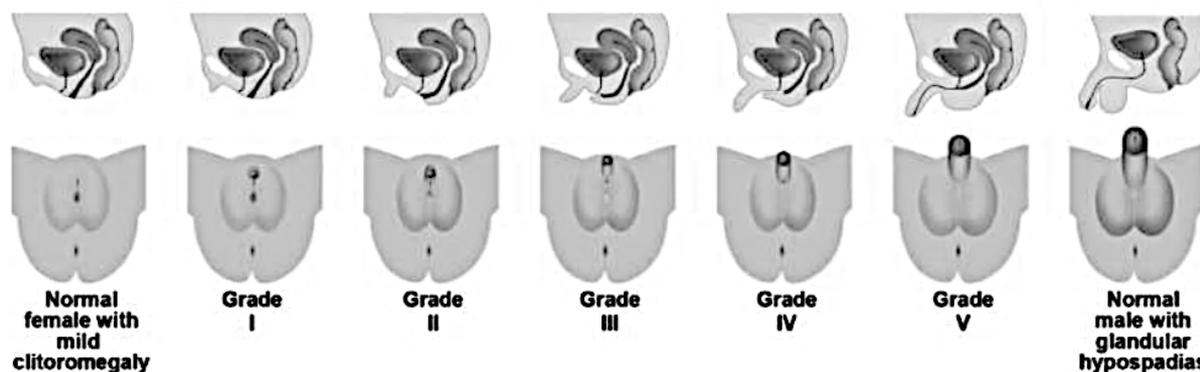
**Figure 2. Déficit en 21-Hydroxylase**



La forme virilisante pure se distingue par une activité enzymatique résiduelle d'environ 1 à 2 %, induisant une production minimale d'aldostérone, empêchant la symptomatologie de perte de sel.

Cette forme représente environ un quart des formes classiques.

**Figure 3. Classification de Prader (6)**



Les formes « non classiques », représentent un déficit enzymatique partiel, l'activité enzymatique de la 21-hydroxylase est d'environ 50 %. Ces formes sont plus fréquentes, l'incidence est estimée à 1/1000 dans la population générale, mais restent néanmoins sous-diagnostiquées. Les symptômes sont moins marqués, et le diagnostic est plus souvent porté dans l'enfance ou l'adolescence, devant des signes cliniques évoquant une puberté précoce, ou encore des troubles des cycles menstruels.

D'autres blocs enzymatiques, plus rares, existent en 3 bêta déshydrogénase, 17-hydroxylase, et 11-bétahydroxylase, et ont des présentations cliniques particulières.

### **2.2.2 Génétique**

Le déficit en 21-hydroxylase, est une pathologie génétique de transmission autosomique récessive. Le gène codant l'enzyme 21-hydroxylase est nommé *Cytochrome P450 family 21 subfamily A member 2 (CYP21A2)*, situé sur le bras court du chromosome 6, dans la région *Human Leukocyte Antigen (HLA)* de classe III.

Il existe un pseudogène, *Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 1, Pseudogene, CYP21A1P*, situé également sur le bras court du chromosome 6.

L'homologie entre le gène fonctionnel et le pseudogène facilite les réarrangements par recombinaison, qui sont dans plus de 90 % des cas les causes du déficit en 21-hydroxylase.

(7)

Le conseil génétique est important chez un couple connu comme porteur de mutation afin d'envisager un diagnostic prénatal.

Un enfant atteint d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive présente de deux allèles mutés du gène, l'un d'origine paternelle et l'autre d'origine maternelle. Ainsi, la probabilité pour le couple d'avoir un enfant atteint d'HCS est de 1 sur 4 à chaque nouvelle grossesse.

### **2.2.3 Prise en charge et traitement**

La prise en charge précoce de l'HCS dans sa forme classique, a pour objectif d'obtenir un équilibre hormonal satisfaisant en introduisant un traitement corrigeant le déficit en glucocorticoïdes, et en minéralocorticoïdes si besoin, et permettant de freiner la sécrétion des androgènes surrénaliens, afin de diminuer les conséquences néfastes de la pathologie.

Ce traitement est instauré le plus rapidement possible après la naissance, si la suspicion diagnostique est forte.

Il consiste en une administration d'Hydrocortisone (30 à 50 mg/m<sup>2</sup>/j initialement, puis décroissance), Fludrocortisone (40 à 100 µg/j), et de Chlorure de Sodium (500 mg 3 à 4 fois par jour jusqu'à l'âge de deux ans, voire plus).

Cette hormonothérapie substitutive doit se poursuivre tout au long de la vie, et nécessite une surveillance clinico-biologique régulière, qui permet d'améliorer le pronostic et d'éviter les complications liées à l'hyperandrogénie chronique (anomalies métaboliques, surcharge pondérale, déficit statural).

D'autre part, une prise en charge chirurgicale de la virilisation des filles par une équipe expérimentée peut être proposée. Il n'y a à ce jour pas de consensus concernant le délai de réalisation de cette chirurgie, ni sur les méthodes chirurgicales à employer. Une prise en charge chirurgicale pendant l'enfance permettrait aux patients de participer à la décision concernant l'intervention chirurgicale. À l'inverse, une chirurgie précoce permettrait de prévenir des conséquences psychosociales engendrées par une virilisation.

En cas de stress (infection, vomissements, intervention chirurgicale), la dose d'hydrocortisone doit être doublée, voire triplée selon les circonstances, afin de prévenir les décompensations à type d'insuffisance surrénalienne aiguë, en palliant l'absence de réponse adaptée.

Les parents doivent donc être avertis de la physiopathologie de la maladie, et du risque de décompensation, afin d'être éduqués à l'adaptation du traitement en cas de circonstances le requérant.

Un Protocole d'Accueil Individualisé (PAI) doit être rédigé, afin d'optimiser la prise en charge des enfants en collectivité (école ou crèches).

Une carte de soins et d'urgence est remise à la famille, afin d'alerter les professionnels de santé, et d'optimiser la prise en charge en urgence, quelques soient les circonstances. Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été établi par la Haute Autorité de Santé (HAS) en avril 2011, afin de guider les différents intervenants dans la prise en charge des nouveau-nés atteints.

Le suivi du nouveau-né se déroule dans un centre de référence ou de compétence en endocrinologie pédiatrique. (8)

### **2.3 Dépistage néonatal dans l'HCS**

Le dépistage de l'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase dans la forme classique est mis en place depuis l'année 1995 en France. Celui-ci s'effectue chez tous les nouveaux nés en France, le plus souvent lors du troisième jour de vie sur un papier buvard.

Le taux de 17-OHP est dosé par méthode radio-immunologique ou immunofluorométrique. Si ce taux est supérieur au seuil d'alerte (pour un nouveau-né à terme, méthode radio-immunologique : 40 nmol/L, dosage immunofluorométrique : 17 nmol/L), un contrôle est réalisé sur le même prélèvement.

Si la moyenne de ces deux tests est inférieure au seuil d'action, le prélèvement est considéré comme non pathologique.

Si cette moyenne est supérieure au seuil d'action, le centre régional de dépistage prend alors en charge les nouveaux nés, organise la confirmation diagnostique et le traitement des enfants atteints le cas échéant.

Pour la période 2012-2014, la sensibilité du test chez l'ensemble des nouveau-nés pour les formes classiques est estimée à 100%, et la spécificité est estimée supérieure à 99 %.

Cependant, nombreux sont les faux positifs lors de ce dépistage : en effet, en 2015, pour 809078 nouveaux nés testés, 1965 avaient un test positif, dont 47 d'entre eux étaient atteints.

*(Résultats du dépistage pour l'HCS de 2013 à 2015 (AFDPHE)).*

La valeur prédictive positive (VPP) de ce test est de 2,3 % donc très faible. (5,9)

La prématurité est l'une des principales causes de faux-positifs lors du dépistage de l'HCS. De ce fait, en mars 2014, une nouvelle adaptation des seuils d'alerte et des seuils d'action a été établie en fonction du terme, améliorant la valeur prédictive positive (VPP) du dépistage de 1,0 % en 2014, à 2.4 % en 2015). (**Tableau 1**)

Ce dépistage reste néanmoins crucial, et permet de prévenir le risque de décès chez les nouveaux nés, et particulièrement chez les garçons qui ne présenteront aucun signe clinique permettant d'alerter sur la maladie avant la sortie de maternité, à la différence des filles virilisées.

Le coût de ce dépistage est d'un euro et soixante centimes par nouveau-né en ce qui concerne l'HCS.

De 1972 à 2018, l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE) était en charge de la responsabilité de la coordination du dépistage néonatal. Cette association centralisait les données régionales, établissait une comptabilité financière nationale, participait à l'information des professionnels de santé et des parents. Les associations régionales (ARDPHE) coordonnaient la réalisation du dépistage au niveau régional.

Depuis le 1er mars 2018, le dépistage est assuré par des centres régionaux de dépistage néonatal (CRDN) rattachés à des hôpitaux. Au niveau national, l'AFDPHE a laissé place à un Centre national de coordination du dépistage néonatal (CNCDN), composé de 2 commissions (épidémiologie et biologie) et chapeauté par un comité national de pilotage (CNPDN).

## Tableau 1. Définition des seuils- AFDPE

Seuil 1 : Seuil d'alerte (interne au laboratoire) : déclenche l'action de retest en double

Seuil 2 : Seuil d'action (moyenne de 2 valeurs de retest) : déclenche le signalement

### Méthode CIS-BIO

Terme (SA+jours)	Seuil d'alerte	Seuil d'action
≥37 SA	40 nmol/l	60 nmol/l
De 36 SA A 36 SA+6 jours	40 nmol/l	60 nmol/l
De 34 SA A 35 SA+6 jours	85 nmol/l	120 nmol/l
De 32 SA A 33 SA+6 jours	125 nmol/l	180 nmol/l
<32 SA	125 nmol/l	180 nmol/l

### Méthode DELFIA

Terme (SA+jours)	Seuil d'alerte	Seuil d'action
≥37 SA	17 nmol/l	25 nmol/l
De 36 SA A 36 SA+6 jours	17 nmol/l	25 nmol/l
De 34 SA A 35 SA+6 jours	35 nmol/l	50 nmol/l
De 32 SA A 33 SA+6 jours	60 nmol/l	90 nmol/l
<32 SA	60 nmol/l	90 nmol/l

## **2.4 Facteurs de variation de la 17 OH-P**

Plusieurs facteurs de risque de faux positifs ont été décrits, tels que la prématurité, les petits poids pour l'âge gestationnel, ou encore les pathologies néonatales. (8–12)

### **2.4.1 Variations physiologiques de la 17-OHP**

Physiologiquement, on constate une augmentation de la 17-OHP durant les premiers jours de vie, qui tend par la suite à décroître en période post natale. (13)

Contrairement, chez les patients atteints d'HCS, la 17-OHP augmente au fil des jours en période post natale.

Ainsi, un dépistage néonatal réalisé trop précocement, notamment en cas de sortie précoce de maternité, peut présenter une valeur de 17-OHP faussement rassurante. (9)

La sensibilité du test est également plus faible chez les filles, qui ont des valeurs moyennes de 17-OHP plus basses physiologiquement que les garçons chez les nouveau-nés à terme. (14)

Le nombre de fœtus aurait également un impact sur le taux de 17-OHP, ainsi les concentrations de 17-OHP seraient plus élevées chez les jumeaux. (15)

### **2.4.2 Variations de la 17-OHP selon le terme de naissance**

La prématurité a été largement décrite comme facteur augmentant le taux de 17-OHP. Les valeurs de 17-OHP pour les enfants nés prématurés sont inversement corrélées avec l'âge gestationnel et le poids de naissance. Les taux de 17-OHP chez les nourrissons pesant moins de 2500 g à la naissance diminuent fortement au cours des deux premières semaines de vie et atteignent progressivement les mêmes valeurs que les nouveau-nés à terme au cours des trois premiers mois de vie.(13,15,16)

L'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien chez les nouveau-nés stressés (sepsis, anoxo-ischémie) (17) et l'immaturation de certaines enzymes de la stéroïdogénèse (le cycle de production du cortisol se mettant en place lors des dernières semaines de grossesse) font partie des mécanismes pouvant expliquer l'augmentation de la 17-OHP dans cette population. (17–22)

De plus, chez les nouveau-nés prématurés, les métabolites sulfatés et les glucuroconjugés peuvent circuler à des niveaux plus élevés que chez les enfants nés à terme. Ceux-ci peuvent induire des réactions croisées lors du dosage de la 17-OHP. (14)

La spécificité du test a donc pu être améliorée en stratifiant les patients par âge gestationnel. Plusieurs travaux ont étudié par le passé la stratification par poids de naissance, jugée comme de moins bonne qualité que la stratification par âge gestationnel. (21,23,24)

En 2017, la Haute Autorité de Santé a publié des recommandations limitant le dépistage de l'HCS aux nouveau-nés de plus de 32 SA. Les enfants prématurés nés avec un terme inférieur à 32 SA bénéficient d'une surveillance importante permettant de pouvoir être alerté sur des signes clinico-biologiques afin de diagnostiquer une HCS. Cette recommandation permettrait de limiter les faux-positifs liés à la prématurité.

### **2.4.3 Impact d'une corticothérapie maternelle anténatale**

L'administration d'une corticothérapie à la mère, est fréquemment utilisée comme traitement anténatal ayant pour but d'induire une maturation pulmonaire dans les grossesses ayant un risque d'accouchement prématuré. L'efficacité des corticostéroïdes a été démontrée dans plusieurs essais contrôlés randomisés, pour réduire le taux de syndrome de détresse respiratoire, d'hémorragie intraventriculaire et de mortalité néonatale chez les enfants nés prématurés. (25)

Les glucocorticoïdes constituent également un traitement anténatal de l'HCS chez le fœtus de sexe féminin au cours d'une grossesse à risque (couple porteur d'une mutation). La dexaméthasone permet une freination de l'axe corticotrope et réduit ainsi la virilisation par diminution de la sécrétion d'androgènes surrénaliens.(25–27)

Dexaméthasone et bétaméthasone passant la barrière hémato-placentaire, on constate une diminution de la sécrétion d'ACTH du nouveau-né et ainsi des valeurs basses de 17-OHP durant le premier mois de vie, entraînant des résultats faussement négatifs. Ce phénomène est d'autant plus important en cas de cures de corticothérapie répétées. (28–31)

Si cet élément est important à prendre en compte en cas de nouveau-né ayant reçu une cure de maturation foétale en cas de menace d'accouchement prématuré, elle n'a en revanche pas d'impact présence de faux positifs au dépistage de l'HCS chez les enfants nés de grossesse à risque d'HCS (parents porteurs de mutation), compte tenu de la connaissance anténatale de la

grossesse à risque. L'étude génétique en biologie moléculaire sera quant à elle déterminante pour le diagnostic et la prise en charge de l'enfant à la naissance.

#### **2.4.4 Mesure du taux de 17-OHP**

Les changements de saison affecteraient les valeurs de 17-OHP : les valeurs moyennes quotidiennes de la 17-OHP seraient plus élevées pendant les mois froids de l'année, et pendant les mois plus chauds, plus faibles. De ce fait, le nombre de faux positifs serait plus élevé pendant la saison hivernale. (32)

### **2.5 Toxicomanie maternelle, syndrome de sevrage et impact sur l'axe surrénalien**

#### **2.5.1 Toxicomanie et grossesse**

En France, l'estimation du nombre de toxicomanes en âge de procréer varie entre 37 000 et 90 000. Le plus souvent, une poly-toxicomanie est notée, associant opiacés et autres substances. La vulnérabilité socio-économique de la population toxicomane induit un suivi maternel souvent compliqué, et de ce fait, ces grossesses sont considérées comme à risque. (33) L'irrégularité de prise des contraceptifs oraux et la consommation de toxiques entraînent une dysrégulation des cycles menstruels, conduisant à de fréquentes grossesses non désirées.

La toxicomanie maternelle entraîne des complications maternelles (cardiovasculaires, infectieuses, neurologiques et respiratoires), obstétricales (accouchement prématuré, décollement placentaire, rupture utérine), et néonatales (retard de croissance fœtale, prématurité, syndrome de sevrage néonatal, syndrome de mort inattendue du nourrisson). (34)

La prise en charge pluridisciplinaire de ces grossesses est donc essentielle, associant obstétriciens, pédiatres, anesthésistes, équipe d'addictologie, psychiatres et pédopsychiatres, équipe de PMI, et sages-femmes libérales.

#### **2.5.2 Syndrome de sevrage néonatal**

Lors d'une consommation maternelle d'opiacés (héroïne, morphine, méthadone...) au long de la grossesse, le fœtus est imprégné passivement par les substances consommées par la mère. Celles-ci peuvent induire un syndrome de sevrage chez le nouveau-né, défini par l'ensemble

des manifestations cliniques que risque de présenter le nouveau-né à la naissance du fait de l'arrêt brutal des opiacés.

Le syndrome de sevrage néonatal apparaît dans un délai variable selon les enfants, et à des degrés variables. Il peut associer des signes neurologiques (troubles du sommeil, trémulations, convulsions), des signes digestifs (troubles alimentaires et un réflexe de succion anormal hyper-péristaltisme intestinal), des signes respiratoires (tachypnée ou polypnée, une hyperpnée), des perturbations du système nerveux autonome (bâillements, étouffements). (34–38)

Le diagnostic est posé au moyen d'échelles d'évaluation clinique. Les plus utilisées sont celles d'Ostrea, Lipsitz et Finnegan.

Le score de Lipsitz, utilisé notamment à la Maternité Régionale de Nancy mesure onze symptômes, notés selon leur intensité. (**Annexe 2**) Le score total varie de 0 à 20 et peut être utilisé 2 fois par jour, une heure après un repas. Un score supérieur à 4 définit des symptômes significatifs. L'usage d'un score permet de guider l'action thérapeutique.

La prise en charge de ces enfants comporte plusieurs champs d'action. En maternité, des structures type « unité Kangourou » doivent être privilégiées afin de maintenir un lien mère enfant. Le nursing du nouveau-né est essentiel, et ainsi les bercements, la diminution des stimuli sonores et lumineux, l'emballage, le respect du rythme de l'enfant et des périodes veille-sommeil, peuvent améliorer l'état clinique de celui-ci.

Le traitement médicamenteux du syndrome de sevrage néonatal ne fait pas l'objet d'un consensus en France.(40) On estime que 50 à 70 % des nouveau nés exposés aux opiacés en ont besoin pour contrôler les symptômes. (41) En France, la morphine est le traitement du syndrome de sevrage le plus utilisé.

Une bonne prise alimentaire, une qualité du sommeil, et une courbe pondérale ascendante pendant plusieurs jours sont des critères d'efficacité thérapeutique et permettent la réduction progressive des doses par paliers successifs.

Le délai d'apparition du syndrome de sevrage néonatal est variable, allant de quelques jours à plusieurs semaines, selon la nature du toxique, l'ancienneté de la toxicomanie, la durée d'exposition et les doses de toxiques utilisées, et les associations de toxiques. (28,39)

### 2.5.3 Toxicomanie et axe surrénalien

Le stress physique ou psychologique enclenche une série d'événements, dont la libération d'un neuropeptide appelé corticolibérine (ou CRF) par les neurones neuroendocriniens parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, transportant par la suite le CRF vers les cellules corticotropes sécrétoires de l'hypophyse antérieure. La fixation à son récepteur CRF stimule la libération d'ACTH dans la circulation générale, qui à son tour, déclenche la synthèse et la libération de glucocorticoïdes par la glande surrénale. (29)

Les glucocorticoïdes, et notamment le cortisol, sont les médiateurs de réactions physiologiques en réponse au stress, dont l'activation du système cardio-vasculaire.

L'axe hypothalamo-hypophysaire et notamment la production de CRH sont activés lors de la consommation de multiples drogues associées à une addiction et à un mésusage (opiacés, cocaïne, amphétamines, nicotine, marijuana), ainsi que pendant leur sevrage. L'addiction engendre des cycles de prise compulsive de substance et des périodes d'abstinence, pouvant entraîner une anxiété majeure, jouant un rôle dans la réponse physiologique au stress du corps humain mettant en œuvre la synthèse de CRH, induisant la synthèse d'ACTH et de cortisol.

Le caractère récurrent de la prise de substances illicites peut entraîner une dysrégulation du système de réponse au stress. Des molécules antagonistes des récepteurs du CRH sont à l'étude comme thérapeutiques de sevrage de toxicomanie. (30,42,43)

Ces molécules pourraient également atténuer voire inhiber les comportements de recherches de substances addictives induites par le stress (héroïne, cocaïne, nicotine, alcool, aliments appétissants). (44)

Des études ont exploré un modèle de dysfonctionnement du CRH dans la dépression et, une contribution potentielle à des troubles anxieux spécifiques. (45,46)

Des études utilisant des modèles de rats exposés à la morphine ont montré des changements dans le comportement de leur progéniture ainsi que des dysfonctions dans leur système de réponse au stress par la CRH.

En phase de dépendance et d'abstinence, les taux de CRH mesurés chez les rats sont élevés. La consommation maternelle de morphinique induit un comportement anxieux de la progéniture, qui est corrélé avec le taux de CRH dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien.

Cependant, le rôle du comportement maternel toxicomane, notamment les soins prodigués à la progéniture ne doit pas être négligé. (47)

## 4 Justification de l'étude

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2018, nous avons enregistré un total de 45 448 dépistages d'enfants nés avec un terme supérieur ou égal à 37 SA à la Maternité Régionale de Nancy, dont 10 enfants avec une valeur de 17-OHP supérieure à la valeur seuil fixée, ayant déclenché une alerte au centre de dépistage.

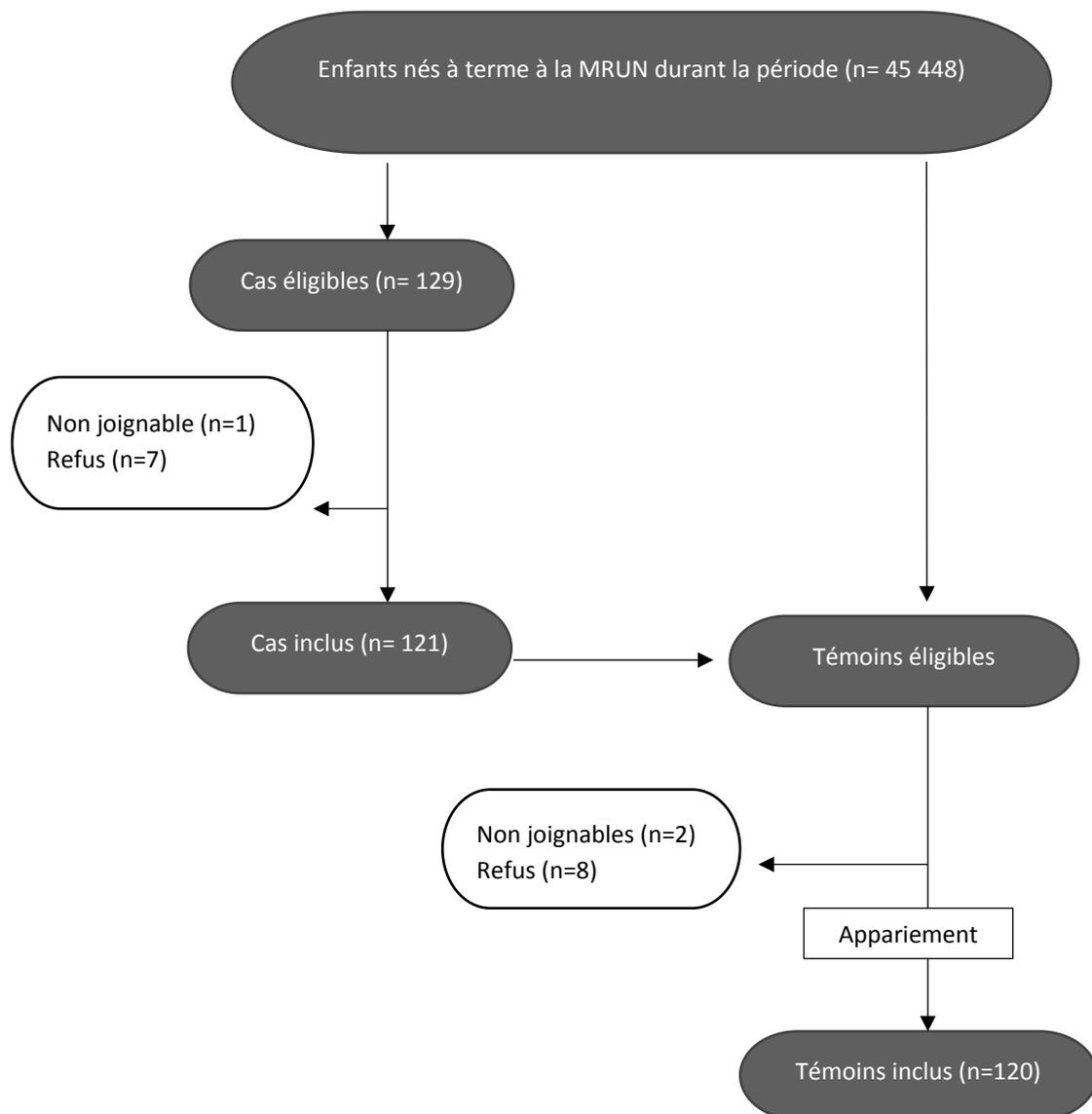
Un seul de ces nouveau-nés présentait une Hyperplasie Congénitale des Surrénales. Parmi les 9 enfants faux-positifs, on dénombrait dans notre registre 3 enfants chez qui la toxicomanie maternelle était relevée.

Sur cette même période, 33 nouveau-nés ayant un terme inférieur à 37 SA avaient un taux de 17-OHP supérieur au seuil fixé. On comptait 32 faux positifs, dont 2 chez qui la toxicomanie maternelle était notifiée.

Suite à ces constatations, nous avons décidé d'évaluer le lien entre la présence d'une toxicomanie maternelle et le taux de 17-OHP chez l'enfant.

Nous avons donc mené une étude rétrospective visant à comparer le taux de 17-OHP des enfants nés de mères toxicomanes à celui des enfants témoins non exposés.

**Figure 4. Diagramme de Flux**



## 5 Article

### **Maternal substance addiction : a cause of elevated 17OH progesterone in neonatal screening**

Sylvie Francois-Bic MS<sup>1</sup>, Carole Legagneur MD<sup>1</sup>, Claire Hubert MD<sup>2</sup>, Rosa Maria Guéant MD PhD<sup>3</sup>, Bruno Leheup MD PhD<sup>1</sup>, Eliane Albuissou MD PhD<sup>4</sup>, Emeline Renard MD PhD<sup>1</sup>

From

<sup>1</sup> CHRU- Nancy, departement of pediatrics -54500 Vandoeuvre Les Nancy-France

<sup>2</sup> CHRU Nancy, neonatology departement -54000 Nancy-France

<sup>3</sup> CHRU Nancy, departement of biochemistry -54500 Vandoeuvre Les Nancy-France

<sup>4</sup> CHRU-Nancy, DRCI, Département MPI, Unité de Méthodologie, Data management et Statistique UMDS, F-54000 Nancy, France

#### **Corresponding author :**

Emeline RENARD

**Regional University Hospital of Nancy – Department of Pediatric**

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre Les Nancy, France

Telephone number :03 83 15 53 11

Mail : [E.RENARD@chru-nancy.fr](mailto:E.RENARD@chru-nancy.fr)

**Short title :** Maternal drug addiction and newborn 17OH Progesterone

**Financial Disclosure:** The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Conflict of Interest:** The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

Abbreviations:

17-OHP : 17 hydroxy progesterone

CAH : Congenital Adrenal Hyperplasia

CRF : corticotropin-releasing hormone

**Table of Contents Summary :** Maternal substance addiction during pregnancy is associated with higher level of 17 OHP on neonatal screening for CAH.

**What's Known on This Subject :** Substance addiction leads to increased secretion of CRF (corticotropin-releasing hormone), which induced stimulation of adrenal axis. Consequence of maternal substance addiction on newborn adrenal axis is few studied.

**What This Study Adds :** This study highlights a new cause of false positive for CAH in neonatal screening, maternal substance addiction. Impact of this addiction on fetus adrenal axis needs more explorations to understand neonatal consequence of drug consumption during pregnancy.

***Contributors' statement page:***

*Sylvie François-Bic, Dr Renard, conceptualized and designed the study, drafted the initial manuscript, and reviewed and revised the manuscript.*

*Prof Leheup, Dr Hubert, Dr Legagneur, conceptualized the study, reviewed and revised the manuscript.*

*Prof Albuisson designed the data collection instruments, carried out the initial analyses, and reviewed and revised the manuscript.*

*Prof Guéant Rodriguez performed biochemical analysis, reviewed and revised the manuscript.*

*All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.*

## ABSTRACT :

**Backgrounds:** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a disease that is part of neonatal screening. There are many causes of false positives on neonatal screening, and maternal drugs consumption during pregnancy is suspected to increase 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) level at birth. The aim of this study was to determine the effect of maternal drug consumption on 17-OHP values on neonatal screening.

**Methods:** We studied 17-OHP levels of term newborn with maternal drug consumption reported born at the Maternity Hospital of Nancy between 2002 to 2018. These infants were matched with newborn without maternal drug addiction. 17-OHP level, withdrawal syndrome, birth parameters and maternal characteristics were compared between the two groups.

**Results:** 241 patients have included (121 in drug exposed group, 120 in control group). Mean 17-OHP levels of newborns of mothers with substance addiction were 9,83 nmol/L compared to 4,90 nmol/L ( $p=0,0001$ ) in the control group. Newborns exposed to drugs were smaller ( $p=0,0001$ ), lighter ( $p=0,0001$ ) had smaller head circumference ( $p=0,0001$ ), and had lower Apgar scores ( $p=0,004$  at 1 minute and  $p=0,0001$  at 5 minutes). 17-OHP level didn't differ in case of withdrawal syndrome in drug-exposed children ( $p=0,911$ ).

**Conclusion:** A significant increase of 17-OHP is observed in newborn exposed to drugs, with no influence of withdrawal syndrome on 17-OHP level. Maternal substance addiction may be considered as a risk factor for false positive neonatal CAH screening.

## Introduction

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a group of autosomal recessive disorders which impairs steroidogenesis. The most common form is 21-hydroxylase deficiency due to mutation in the *CYP21A2* gene, which induce lack of cortisol and aldosterone, and accumulation of the precursors, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and adrenal androgens(9). Prevalence is estimated about 1 for 15 700 newborns in France.

Newborns may present in the early infancy the symptoms of this deficiency in various degrees. The classic form includes salt wasting syndrome and simple virilising form. In girls, diagnosis is usually made shortly after birth due to ambiguous genitalia and treatment is quickly initiated. In boys, due to the normal appearance of the genitals, the diagnosis is not evoked in the first days of life. Thus, due to the delay of initiation of treatment, male newborns may present adrenal insufficiency with hyponatremia, hyperkalemia, dehydration and severe mortality few days after birth.

Newborn-screening programs have been developed in several countries, in order to prevent life threatening.

The screening test consists of measuring 17-hydroxy-progesterone (17-OHP) levels in dried blood spots on filter paper, during the third day of life. The objective is to prevent adrenal failure after birth, particularly in boys.

The positive predictive value has been evaluated about 2,4 %, with a sensitivity of 93,5 % and a specificity of 99,7 % in France.(5)

Levels of 17-OHP can be influenced by several factors, such as gestational age, illness, neonatal sepsis, stress, prenatal use of corticosteroids. (9,12,18–20,23)

In the regional center of Nancy (France), some false positive children were identified with maternal substance abuse. Studies have shown the role of the role of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) in drug addiction as the central activator of the stress response. This activation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis may increase cortisol blood levels and induce a dysregulation of the CRF system during withdrawal(30,42,43). To our knowledge, no studies have been performed to identified drug addiction as a factor of elevated 17-OHP.

The aim of this study was to determine the effect of maternal drug addiction on 17-OHP values at neonatal screening.

## **Patients and methods**

### *Population*

We included newborn with birth term greater than or equal to 37 weeks of amenorrhea with maternal drug addiction reported born at the Regional Maternity Hospital of Nancy between January 1<sup>st</sup>, 2002 to December 31<sup>st</sup>, 2018. Maternal drug addiction was defined as mothers who had taken heroin during pregnancy, or who had been treated with substitution therapy.

All full-term newborn exposed to maternal drugs was matched with a non-drug-exposed newborn. Matching was done by gestational age at birth, sex, month and year of birth.

Exclusion criteria for the control group were congenital disorders, anoxia-ischemia, infection, Apgar score less than 6 to 1 or to 5 minutes lifetime, surgery within the first three days of life, oxygen dependency.

Parents of all participating newborns receiving an information letter concerning this non-interventional retrospective study. Absence of opposition one month later was considered as a consent.

This retrospective work was submitted to the ethics committee of Nancy University Hospital.

### ***Data collected***

Retrospective data related to 17-OHP values and clinical characteristics were collected from January 1<sup>st</sup>, 2002 to December 31<sup>st</sup>, 2018 in the Regional Maternity Hospital of Nancy (MRUN), France.

Collected data were : gender, gestational age, Apgar Score at 1 and 5 minutes, birth parameters (weight, length and head circumference and their standard deviations), feeding (breastmilk, formula, or both), mode of delivery (vaginal delivery, assisted vaginal delivery, caesarian section, emergency caesarian section) and 17-OHP levels.

Respiratory distress syndrome, early onset sepsis, birth asphyxia, surgery during the 72 first hours of life, neonatal drug withdrawal syndrome (defined as a Lipsitz Score >4,(38)) , type of maternal drug use, mother's and newborn's urine drug screening were also reported.

### ***Neonatal screening***

All newborns underwent testing with heel prick test between 48 and 72h of age for 17-OHP levels as a part of neonatal screening, on a filter paper.

The 17-OHP concentration was measured using Dissociated-Enhanced, Lanthanide Fluorescence Immunoassay (DELFI), centralized in a single regional laboratory in Nancy, France.

### *Statistical Analysis*

Kolmogorov-Smirnov test and the Shapiro-Wilk test were used to assess whether the distribution of quantitative variables was normal. As the distribution was not normal, Mann-Whitney U Test was used for comparisons between the two independent groups.

Chi-squared test was used to determine whether there is a statistically significant difference between the two groups in the feeding and delivery modes. Spearman's rho test was used to correlate maternal age with 17-OHP.

3 groups were set up to compare 17-OHP levels: children in the case group without neonatal withdrawal syndrome; neonates in the case group with neonatal withdrawal syndrome and newborn in the control group. The Kruskal-Wallis test was used to compare these three groups and a post-hoc test was used if the result was significant.

The risk  $\alpha$  was taken as 0.05. IBM™ SPSS Statistics v23 was the software used for the data analysis.

### **Results**

During the 17-years study period 45.448 in term newborns were born in the Regional Maternity of Nancy, France. Of these 45.448, 129 newborns (0.28 %) had a drug misusing mother reported. Of these children, three were positive on neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia, and all were false positive.

Of the 129 in term newborns with drug-addicted mothers born in the Regional Maternity of Nancy during the period, 8 have been excluded (one family was unreachable, and 7 families refused to participate to the study). On the other hand, the control group was made up of

children with no medical history. 2 families were unreachable, and 8 families refused to be included. Matching was done in order to have 120 control newborns included. (Figure 1)

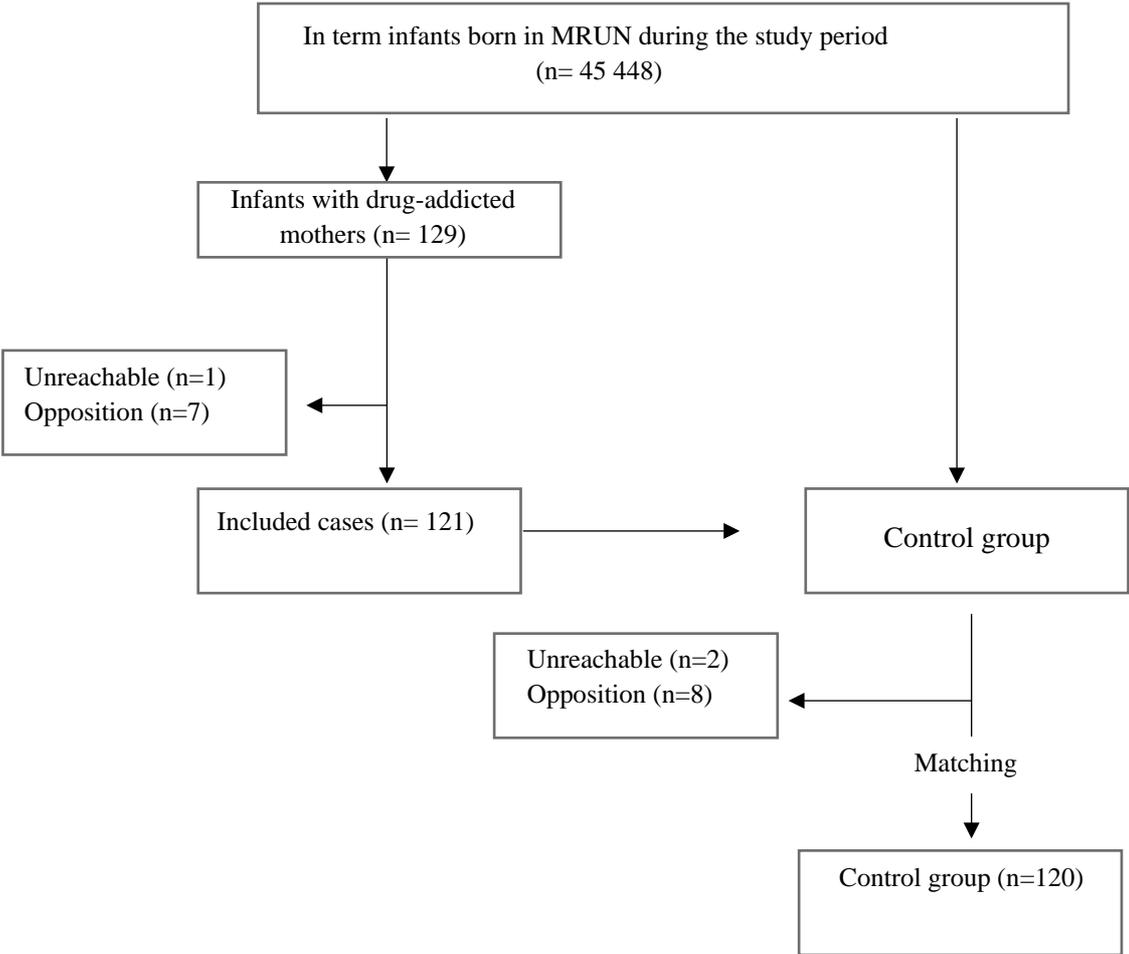


Figure 1 : Flowchart of the study

### *Population description*

Clinical characteristics at birth of the study's newborns according to the maternal drug issue are detailed in table 1.

Birth weight, length and head circumference, and Apgar scores at 1 et 5 minutes significantly differ in the two groups (**Table 1**).

There was no early onset sepsis, birth asphyxia, surgery during the 72 first hours of life in the study population.

**Table 1. Principal characteristics of neonates with maternal drug addiction and without**

Characteristics (Mean. IQR)	Maternal addiction group (n=121)	Control group (n=120)	
<b>Gender:</b>			
Female, N, (%)	55 (45,45)	55 (45,83)	
Male, N, (%)	66 (54,55)	65 (54,17)	
Gestational Age, WA	38,81 [38,0; 40,0]	38,86 [38,0; 40,0]	p=0,794
Apgar Score 1 minute	7,98 [8;9]	8,71[9;9]	p=0,004
Apgar Score at 5 minutes	9,10 [9;10]	9,69 [10;10]	p=0,0001
Birth weight, g	2860 [2525;3170]	3291 [3000;3567]	p=0,0001
Birth weight, SD	-0,96 [-1,6;-0,4]	0,03 [-0,6;0,6]	p=0,0001
Length, cm	47,05 [46,0;48,0]	48,97 [48,0;50,0]	p=0,0001
Length, SD	-1,7 [-2,5;-1,0]	-0,7 [-1,2;0,1]	p=0,0001
Head circumference, cm	33,01 [32,0;34,0]	34,48 [33,5;35,5]	p=0,0001
Head circumference, SD	-1,38 [-2,10;-0,70]	-0,05 [-0,70;0,60]	p=0,0001

### ***17-OH Progesterone levels***

Mean 17-OHP levels of newborns of mothers with substance abuse (with and without withdrawal syndrome) were 9,83 nmol/L (IQR [4,7;11,9]) compared to 4,90 nmol/L (IQR [2,3;5,9]) (p=0,0001) in the control group (**Table 3**). In the case-group, three newborns were positive on neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia with a mean 17-OHP levels of 30,2 nmol/L.

### ***Variation of 17-OHP level***

No significant relationship between maternal age and blood levels of 17-OHP is observed (p=0,412).

Feeding mode (p=0,966), and delivery mode (p=0,863) did not significantly affect 17-OHP levels in this case-group. (**Table 2**)

**Table 2. Principal characteristics of mothers with maternal drug addiction and without**

Characteristics	Maternal addiction group (n=121)	Control group (n=120)	
Maternal Age at birth, Mean [IQR], years	28,62 [25;32,5]	30,03 [26;34]	p=0,070
<b>Feeding:</b>			
Breastmilk, N, (%)	30 (24,8)	71 (59,2)	
Formula, N, (%)	71 (58,7)	25 (20,8)	
Both, N, (%)	14 (11,6)	5 (4,2)	
<b>Delivery Mode:</b>			
Vaginal delivery, N, (%)	84 (69,4)	90 (75,0)	
Assisted vaginal delivery, N, (%)	11 (9,1)	9 (7,5)	
Caesarian birth, N, (%)	6 (4,9)	3 (2,5)	
Emergency caesarian birth, N, (%)	16 (13,2)	8 (6,7)	

Of the 121 children born to drug-dependent mothers, 39 (33 %) had a neonatal withdrawal syndrome.

There was a significant difference in the distribution of 17-OHP ( $p=0,0001$ ) between newborns with a withdrawal syndrome and control children, and between children in the case group without a withdrawal syndrome and those in the control group ( $p=0,0001$ ). (**Table 3**)

**Table 3 : 17-OHP level in function of presence or absence of withdrawal syndrome and control group**

	N (%)	17-OHP in Maternal addiction group (mean. [IQR]) nmol/L	17-OHP in control group (mean. [IQR]) nmol/L	
<b>Maternal substance addiction (all)</b>	121 (100 %)	9,83 [4,7;11,9]	4,90 [2,3;5,9]	p=0,0001
<b>Withdrawal syndrome</b>	39 (33,2 %)	8,6 [4,7;11,6]	4,9;3,5[2,3;5,9]	p=0,0001
<b>Absence of withdrawal syndrome</b>	78 (64,4 %)	9,9 [4,7;11,8]	4,9;3,5[2,3;5,9]	p=0,0001

There was no significant difference of 17-OHP level between children in the maternal substance addiction group without withdrawal syndrome (mean 8,6 nmol/L [4,7;11,6] and those without withdrawal syndrome (9,9 nmol/L [4,7;11,8]) (p=0,911).

Analysis of the distribution of 17-OHP in neonatal screening did not show a significant difference regardless of the type of drug consumed. (**Table 4**)

A significant difference was found in the urinary benzodiazepine dosage in children (p=0,047), however, the numbers were too small.

10 newborns (8 %) of drug-addicted mothers needed oxygen during the first days of life, with a mean 17-OHP 8,8 nmol/L.

13 newborns (11 %) in the case-group had an Apgar Score <6 at 1 or 5 minutes of life, with a mean 17-OHP 7,2 nmol/L. An Apgar Score <6 did not affect the 17-OHP level (p=0,561).

**Table 4: 17-OH level, reported drug use and drugs screenings .**  
**17-OHP levels by drug type versus case group**

Characteristics	Maternal addiction group (n=121)	17-OHP level	
N, (%)		Mean [IQR]	
<b>Maternal reported drug use:</b>			
<i>No test performed n=11 (9,09 %)</i>			
<b>Methadone</b>	54 (45)	9,8 [5,2;11,5]	(p=0,985)
<b>Buprenorphine</b>	64 (53)	10,2 [4,6;12,5]	(p=0,467)
<b>Cannabis</b>	15 (12)	8,5 [5,9;9,6]	(p=0,683)
<b>Cocaine</b>	17 (14)	9,0 [4,9;9,6]	(p=0,977)
<b>Opioids</b>	36 (30)	9,7 [5,4;13,3]	(p=0,141)
<b>Benzodiazepine</b>	2 (2)	4,0 [3,3;4,8]	(p=0,155)
<b>Amphetamine</b>	7 (6)	9,4 [5,3;13,1]	(p=0,463)
<b>Antidepressants</b>	7 (6)	10,3 [4,4;15,5]	(p=0,874)
<b>Maternal urine drug screening:</b>			
<i>No test performed n=34 (28,1 %)</i>			
<b>Methadone</b>	33 (27)	8,6 [4,9;9,6]	(p=0,805)
<b>Buprenorphine</b>	25 (21)	9,7 [5,1;11,5]	(p=0,203)
<b>Cannabis</b>	13 (11)	8,1 [5,1;9,6]	(p=0,913)
<b>Cocaine</b>	7 (6)	12,2 [8,3;11,7]	(p=0,087)
<b>Opioids</b>	31 (26)	10,1 [4,9;13,6]	(p=0,056)
<b>Benzodiazepine</b>	8 (7)	5,8 [3,8;6,5]	(p=0,184)
<b>Amphetamine</b>	7 (6)	7,3 [5;9,05]	(p=0,730)
<b>Newborn urine drug screening:</b>			
<i>No test performed n=43 (35 %)</i>			
<b>Methadone</b>	36 (30)	7,8 [4,9;9,7]	(p=0,928)
<b>Buprenorphine</b>	17 (14)	9,5 [4,7;8,9]	(p=0,866)
<b>Cannabis</b>	11 (9)	9,6 [4,4;9,6]	(p=0,697)

---

<b>Cocaine</b>	9 (7)	10,7 [5,1;11,9]	(p=0,334)
<b>Opioids</b>	28 (23)	9,5 [4,7;13,8]	(p=0,629)
<b>Benzodiazepine</b>	3 (2)	3,6 [2,6;4,1]	(p=0,047)
<b>Amphetamine</b>	1 (1)	4,0 [4,0;4,0]	(p=0,388)

---

## Discussion

In this study, we found a significant increase in 17-OHP levels in neonatal screening for CAH in newborn exposed to maternal substance addiction. So maternal substance addiction could be another cause of false positive for CAH neonatal screening. In newborn of mothers consuming drugs, 17-OHP did not significantly differ in case of neonatal drug withdrawal syndrome.

The relationship between type of drug and effect on 17-OHP values was difficult to establish, given the number of missing data, and the polydrug addiction present in most of the mothers in our cohort, leading to confusion and difficulty in assessing their involvement independently. It is important to keep in mind that children of drug-dependent mothers are rarely exposed to a single substance and generally suffer the effects of poly-consumption. Pregnancies among drug-addicted mothers are difficult to follow up medically, due to the insecurity of this population and the lack of regular medical care as often as possible.

Given the large amount of missing data on the type of drug used, a retrospective study on a larger number of subjects, or a prospective study would be useful.

Neonatal withdrawal syndrome includes physiologic and neurobehavioral signs such as irritability, diarrhea, increased muscle tone and activity, feeding problems, and seizures. (28,35,36)

Higher levels of 17-OHP in children identified as having neonatal withdrawal syndrome were expected, supposing that these children were both more stressed and more impregnated by maternal toxicants. However, the impact of withdrawal syndrome on 17-OHP was not demonstrated.

This may be explained by the small number of subjects observed, by the number of missing data, and by a withdrawal syndrome which may appear later than the neonatal screening, ranging from a few days to several weeks, depending on the nature of the substance, the frequency of drug abuse, the duration of exposure and the doses of toxic substances used, and the associations of toxic substances (28,39).

Furthermore, the diagnosis of neonatal withdrawal syndrome is sometimes also uneasy for medical and paramedical teams, so the number of children with withdrawal syndrome is likely to be underestimated (38).

It is important to highlight that when matching the control group, we excluded newborns who may present neonatal stressors, such as respiratory distress, anoxo-ischemia, or infections, in order not to induce a bias between the two populations.

However, some children in the case group may have had these stressors themselves. For example, 10 children exposed to toxics were oxygen-dependent (mean 17-OHP 8,8 nmol/L) and 13 babies had an Apgar score at 1 or 5 minutes of life of less than 6 (mean 17-OHP 7,2 nmol/L). Nevertheless, low Apgar score is not correlated with 17-OHP level.

It is therefore likely that we have induced a bias by neglecting these stressors in the case population. The child with the poorest neonatal adaptation in the study (Apgar score at 1 minute at 1 and at 5 minutes at 6) had a 17-OHP level of 5,3 mmol/L, born of a mother using buprenorphine, and did not have neonatal withdrawal syndrome.

Data in the literature show a significant increase in the rate of 17-OHP in children born prematurely or under stress. This may be due to the immaturity of enzymes in the glucocorticoid pathway and cross-reactions with steroids in the serum of premature newborns. In addition, the physiological response to intrauterine stress stimulates steroid synthesis in the fetus by activating the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. (16,18,20,23,48)

On the other hand, studies have studied the impact of drug addiction on the corticotropic axis. The development of disorders related to stress involves regulatory mechanisms of CRF. (45) When people use drugs (opiates, cocaine, amphetamines, nicotine, marijuana), there is an increase in the secretion of CRH, inducing the synthesis of ACTH and cortisol. The same observations were made during drug withdrawal. (30,42,43,47)

The results raise questions about the possibility of antenatal hyperstimulation of adrenal axis and its neurological impact.

CRF is the primary regulator of the response to endocrine stress, and hypersecretion of CRF has been associated with several neuropsychiatric diseases, such as anxiety or depression. (49–52)

Studies have investigated CRF hypersecretion and alterations in the hypothalamic-pituitary axis in maltreated children. Consequences of this hyper-secretion in this context are as yet unknown.(53)

Other studies have explored the possible effects of androgens on the brain in patients with CAH; girls with CAH have more typical male play, are more likely to report the use of physical aggression and have better spatial abilities. These findings may be due to an early excess of androgenic effects on the developing brain. (54–57)

It would be interesting, in the future, to study the cortisol levels in newborns exposed to maternal drugs, as well as their decline, and to explore all the adrenal steroids in these children by mass spectrometry.(58–60)

However, a study found that newborns with transitory elevations of 17-OHP had normal biochemistry (acid-base, blood glucose and electrolyte balance), normal physical examination and higher perinatal stressors, as opposed to CAH. (61)

This study also showed a significant difference in birth parameters (Apgar score, height, weight, head circumference) between the population of newborns exposed to maternal substance addiction and the unexposed population. Among newborns exposed to the drug, there were 24 babies with intrauterine growth retardation, compared to 5 babies in the unexposed newborn population.

This growth restriction could be explain by many variables, such as multiple drug use and low socioeconomic status (62–68) and 17-OHP increase in blood is probably not related.

Fetal growth effects are reported in studies of prenatal drugs exposure; however, it's important to remember that these newborns suffer as well as the unfavorable socio-economic conditions leading to confounding variables known to be associated with growth restriction (69,70).

## **Conclusion**

While screening for CAH has greatly improved the diagnosis and neonatal management of children with the classic form of the disease, there are many false positives, making rapid interpretation of the results complex. A seasoned knowledge of the factors influencing the 17-OHP rate is therefore necessary to enable the best interpretation of neonatal screening results.

Multi-centric, larger population studies could explore the link between maternal substance abuse and high rates of 17-OHP in neonatal screening. Exploration of the adrenal steroids of these children by mass spectrometry could provide more information about drug impact on adrenal function. (58,71)

Precise questioning of medical teams in maternity can help to guide the interpretation of the results, particularly on the presence of drug addiction in the mothers.

While this information allows the pediatrician endocrinologist to be guided, the urgent nature of the treatment and diagnostic confirmation should not be overlooked, even in the context of maternal drug use, given the severity of the pathology in the first days of life.

## References

1. Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. /data/revues/00034266/00660004/325/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 22 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/76429#bib46>
2. Seron-Ferre M, Jaffe RB. The Fetal Adrenal Gland. *Annual Review of Physiology*. 1981;43(1):141-62.
3. Langlois D, Li JY, Saez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. *J Pediatr Endocrinol Metab*. déc 2002;15 Suppl 5:1311-22.
4. Watterberg KL, Muglia LJ. 147 - Fetal and Neonatal Adrenocortical Physiology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, éditeurs. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 23 avr 2020]. p. 1494-1502.e2. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323352147001475>
5. Coulm B, Tardy, Coste. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 19... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312171>
6. Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis | RadioGraphics [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.326125507>
7. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 11 nov 2017;390(10108):2194-210.
8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2010;95(9):4133-60.
9. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. sept 2009;5(9):490-8.
10. Ballerini MG, Chiesa A, Scaglia P, Gruñeiro-Papendieck L, Heinrich JJ, Ropelato MG. 17alpha-hydroxyprogesterone and cortisol serum levels in neonates and young children: influence of age, gestational age, gender and methodological procedures. *J Pediatr Endocrinol Metab*. févr 2010;23(1-2):121- 32.
11. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. nov 2011;55(8):632- 7.
12. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, Döbeln U von, Nordenström A. Nationwide Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden: A 26-Year Longitudinal Prospective Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 1 juin 2014;168(6):567-74.
13. Gruñeiro de Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergadá C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 alpha-hydroxyprogesterone (17 alpha-

OHP) during the first days of life. *J Med Screen*. 1998;5(1):24-6.

14. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield D-M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. juin 2016;7:1-7.
15. González EC, Carvajal F, Frómata A, Arteaga AL, Castells EM, Espinosa T, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience. *Clin Chim Acta*. 5 juin 2013;421:73-8.
16. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 1999;81(3):F175-8.
17. Murphy JF, Joyce BG, Dyas J, Hughes IA. Plasma 17-hydroxyprogesterone concentrations in ill newborn infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1 juill 1983;58(7):532-4.
18. Ersch J, Beinder E, Stallmach T, Bucher HU, Torresani T. 17-Hydroxyprogesterone in premature infants as a marker of intrauterine stress. *Journal of Perinatal Medicine [Internet]*. 1 janv 2008 [cité 5 avr 2020];36(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2008.36.issue-2/jpm.2008.013/jpm.2008.013.xml>
19. [Do we need congenital adrenal hyperplasia screening for premature infants?]. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361036>
20. Anandi VS, Shaila B. Evaluation of factors associated with elevated newborn 17-hydroxyprogesterone levels. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 24 janv 2017 [cité 30 mars 2020];30(6). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2017.30.issue-6/jpem-2016-0459/jpem-2016-0459.xml>
21. Ohkubo S, Shimosawa K, Matsumoto M, Kitagawa T. Analysis of blood spot 17 alpha-hydroxyprogesterone concentration in premature infants--proposal for cut-off limits in screening for congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn*. avr 1992;34(2):126-33.
22. Je L, Y M, Mh L, Yh J, Ki O, Jw C. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone Values Adjusted by a Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants [Internet]. Vol. 38, *Annals of clinical and laboratory science*. *Ann Clin Lab Sci*; 2008 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715851/>
23. van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff Levels of 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2005;90(7):3904-7.
24. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2003;88(12):5790-4.

25. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, D'Alton ME, Davidson EC, Escobedo MB, et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1995;173(1):246-52.
26. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 avr 1993;45(1):75-82.
27. New M, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An Update on Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Seminars in reproductive medicine*. 1 oct 2012;30:396-9.
28. K K, V B, L F. Opioid Dependence During Pregnancy. Effects and Management [Internet]. Vol. 25, *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 1998 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547764/>
29. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors - Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(1):4-31.
30. Logrip ML, Koob GF, Zorrilla EP. Role of Corticotropin-Releasing Factor in Drug Addiction: Potential for Pharmacological Intervention. *CNS Drugs*. avr 2011;25(4):271-87.
31. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal J-M, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res*. nov 2004;56(5):701-5.
32. The Influence of Seasonality and Manufacturer Kit Lot Changes on 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone Measurements and Referral Rates of Congenital Adrenal Hyperplasia in Newborns - PubMed [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900477/>
33. L S-D, E M, S T, N V, C L. [Pregnancy and Poly-Drug Use: Changes in Patient Population and Care, 1999-2008] [Internet]. Vol. 23, *Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France)*. *Sante Publique*; 2011 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896217/>
34. Courty P, Nacache L. Périnatalité en cas d'addictions. </data/revues/07554982/v41i12sP1/S0755498212005179/> [Internet]. 14 déc 2012 [cité 21 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/774288>
35. Finnegan L. Women, Pregnancy and Methadone. 1 janv 1999;2.
36. G F, Re J, H E, R J, A P, M W, et al. Treatment of Opioid-Dependent Pregnant Women With Buprenorphine [Internet]. Vol. 95, *Addiction (Abingdon, England)*. *Addiction*; 2000 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10723852/>
37. A B, LEJEUNE C, OLIVIER C, BOURRILLON A. Les nouveaux-nés de mères héroïnomanes. 1987. 251-259 p.

38. Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr (Phila)*. juin 1975;14(6):592-4.
39. Neonatal Drug Withdrawal | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/e540.short>
40. Jernite M, Viville B, Escande B, Brettes JP, Messer J. Grossesse et buprénorphine. À propos de 24 cas. *Archives de Pédiatrie*. 1 nov 1999;6(11):1179-85.
41. L F, J V. Assessment and Management of Opioid Withdrawal in Ill Neonates [Internet]. Vol. 14, Neonatal network : NN. *Neonatal Netw*; 1995 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7746239/>
42. Sarnyai Z, Bíró E, Penke B, Telegdy G. The cocaine-induced elevation of plasma corticosterone is mediated by endogenous corticotropin-releasing factor (CRF) in rats. *Brain Res*. 28 août 1992;589(1):154-6.
43. Koob GF. The Role of CRF and CRF-related Peptides in the Dark Side of Addiction. *Brain Res*. 16 févr 2010;1314C:3.
44. Koob GF, Zorrilla EP. Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor. *Curr Opin Investig Drugs*. janv 2010;11(1):63.
45. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF Receptors: Role in Stress Responsivity and Other Behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;44(1):525-57.
46. Risbrough VB, Stein MB. Role of Corticotropin Releasing Factor in Anxiety Disorders: A Translational Research Perspective. *Horm Behav*. nov 2006;50(4):550-61.
47. Sabzevari S, Rohbani K, Sadat-Shirazi M-S, Babhadi-Ashar N, Shakeri A, Ashabi G, et al. Morphine exposure before conception affects anxiety-like behavior and CRF level (in the CSF and plasma) in the adult male offspring. *Brain Res Bull*. 2019;144:122-31.
48. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*. oct 2001;108(4):E68.
49. Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2000;85(2):727-33.
50. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med*. 18 août 1988;319(7):413-20.
51. Psychoneuroendocrinology of Depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis - PubMed [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670227/>
52. Takahashi LK. Role of CRF(1) and CRF(2) receptors in fear and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2001;25(7-8):627- 36.
53. Pituitary-adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and

Physical Abuse in Childhood - PubMed [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10918705/>

54. Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN. Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Amygdala Volume: Potential Prenatal and Postnatal Hormonal Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2003;88(4):1760-5.
55. Cognitive Function in Congenital Adrenal Hyperplasia - PubMed [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11344935/>
56. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, Börger D, Stegner H, Willig RH, et al. Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology.* 1990;15(5-6):401- 20.
57. Hampson E, Rovet JF, Altmann D. Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology.* 1 janv 1998;14(2-3):299- 320.
58. Noppe G, de Rijke YB, Dorst K, van den Akker ELT, van Rossum EFC. LC-MS/MS-based method for long-term steroid profiling in human scalp hair. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2015;83(2):162-6.
59. Handelsman DJ, Wartofsky L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2013;98(10):3971-3.
60. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* août 2010;121(3-5):481- 90.
61. Fernández BH, Fernández ME, Íñiguez ED, Zubicaray BE, Martín MBR, Arnao MDR, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1 avr 2011;24(3-4):155-62.
62. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction.* nov 1997;92(11):1571-9.
63. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics.* févr 1998;101(2):237-41.
64. Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstet Gynecol.* sept 1988;72(3 Pt 1):351-4.
65. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 23 mars 1989;320(12):762-8.
66. Richardson GA. Prenatal cocaine exposure. A longitudinal study of development. *Ann N Y Acad Sci.* 21 juin 1998;846:144-52.

67. Zuckerman B, Frank DA. Prenatal cocaine exposure: nine years later. *J Pediatr.* mai 1994;124(5 Pt 1):731-3.
68. Nguyen D, Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, et al. Intrauterine growth of infants exposed to prenatal methamphetamine: results from the infant development, environment, and lifestyle study. *J Pediatr.* août 2010;157(2):337-9.
69. ROY (J.), ROY (J.), TOUBIN (R.M.), MAZURIER (E.), CHANAL (C.), MISRAOUI (M.), et al. Devenir à 5 ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés : effets d'un suivi multidisciplinaire pendant la grossesse. Devenir à 5 ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés : effets d'un suivi multidisciplinaire pendant la grossesse. 2011;
70. Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics.* mars 2013;131(3):e1009-1024.
71. Lamazière A, Guéchet J, Helin N, Le Bouc Y, Fiet J. Apports de la LC-MS/MS pour le diagnostic et le suivi des hyperplasies congénitales des surrénales. *Annales d'Endocrinologie.* 1 sept 2016;77(4):266.
72. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 1999;81(3):F175-8.

## 6 Conclusion

Dans cette étude, nous avons mis en évidence une augmentation significative du taux de 17-OHP lors du dépistage néonatal de l'HCS chez les enfants nés en contexte de toxicomanie maternelle. Cette augmentation pourrait être liée à l'activation du système hypothalamo-hypophysaire en réponse au stress généré par l'arrêt brutal du passage hémato-placentaire des drogues maternelles, dont les opiacés.

Aucune étude à notre connaissance étudiait le lien entre taux de 17-OHP et toxicomanie maternelle.

Les grossesses chez les mères toxicomanes, sont de suivi médical difficile, du fait de la précarité de cette population, et l'absence de recours médical aussi souvent que nécessaire possible. La difficulté du suivi médical de cette population maternelle rend complexe le recueil de données exhaustif.

La relation entre type de drogue et son effet sur les valeurs de 17-OHP était difficile à mettre en évidence, compte tenu du nombre de données manquantes, et de la polytoxicomanie présente chez la plupart des mères dans notre cohorte, induisant des éléments confondants et une difficulté d'apprécier leur implication de façon indépendante.

Un taux de 17-OHP plus élevé pouvait être attendu chez les enfants identifiés comme ayant un syndrome de sevrage néonatal, en supposant que ceux-ci présentaient d'une part une irritabilité du système nerveux central avec agitation intense, et d'autre part, plus imprégnés par les toxiques maternels.

Les données de la littérature montrent une augmentation significative du taux de 17-OHP chez les enfants nés prématurément ou stressés. (13,17)  
De plus, l'impact d'une toxicomanie sur l'axe corticotrope a été exploré, et ainsi, durant la consommation de drogues (opiacés, cocaïne, amphétamines, nicotine, marijuana) et son sevrage, on constate une mise en œuvre de la synthèse de CRH, induisant la synthèse d'ACTH et de cortisol. (29,44)

L'impact du sevrage chez le nouveau-né ne fut cependant pas mis en évidence statistiquement.

Ceci pourrait s'expliquer par le petit nombre de sujets étudiés dans notre étude, et le nombre de données manquantes. L'apparition d'un syndrome de sevrage peut également être ultérieure à la réalisation du dépistage néonatal. En effet, ce syndrome peut survenir de

quelques jours à plusieurs semaines de vie selon la nature du toxique, l'ancienneté de la toxicomanie, la durée d'exposition et les doses de toxiques utilisées, et les associations de toxiques. (28,39)

De plus, le diagnostic d'un syndrome de sevrage néonatal est parfois également complexe pour les équipes médicales et paramédicales, une sous-estimation du nombre d'enfants présentant un syndrome de sevrage est donc probable.

Concernant cette cohorte, il est important de souligner que la prise en charge des enfants nés en contexte de toxicomanie maternelle à la Maternité Universitaire de Nancy a évolué lors de la période étudiée. En 2010, une Unité Kangourou a été ouverte au sein de la maternité, service intermédiaire entre la néonatalogie et les suites de couches, permettant au nouveau-né de rester au plus près de sa mère, et ainsi d'éviter les séparations. La présence d'une dépendance aux opiacés chez la maman figurait dès 2010 parmi les indications d'hospitalisation en Unité Kangourou.

Cette prise en charge non protocolisée en Unité Kangourou avant 2010 pourrait faire partie des raisons expliquant le nombre important de données manquantes concernant les recueils de toxiques urinaires avant 2010.

Les paramètres de naissance (taille, périmètre crânien, poids) ainsi que l'adaptation néonatale de notre population née en contexte de toxicomanie maternelle étaient significativement différents de ceux de notre population témoin. En effet, les nouveaux nés du groupe exposés à une toxicomanie maternelle présentaient une taille, un poids et un périmètre crânien à la naissance plus faible que les nouveaux nés du groupe contrôle. Le Score d'Apgar mesuré à 1 et à 5 minutes de vie, étaient également inférieur chez la population née de mères toxicomanes.

Ces données sont largement retrouvées dans les études concernant les enfants exposés aux toxiques durant la grossesse, et sont probablement plurifactorielles. Si la consommation de drogues est un élément important, la précarité de cette population maternelle, et les conditions socio-économiques défavorables ne sont pas à négliger dans ces résultats.

Parmi les nouveau-nés du groupe cas, on comptait 24 bébés présentant un retard de croissance intra-utérin, contre 5 dans la population des nouveau-nés non exposés, confirmant les données de la littérature. (62–68,72)

Par ailleurs, les résultats mis en évidence ici nous questionnent sur la possibilité d'un hypercorticisme anténatal, et il serait intéressant, à l'avenir, d'étudier les taux de cortisol chez ces enfants, ainsi que la décroissance de ceux-ci, et d'explorer l'ensemble des stéroïdes surrénaliens de ces enfants. La spectrométrie de masse serait éventuellement une approche judicieuse, permettant un dosage simultané dans un petit volume d'échantillon.

L'impact de cette élévation transitoire pourrait être intéressant à étudier. Les effets de l'excès d'androgènes lors du développement cérébral ont été étudiés chez les populations de patients atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales dans la forme classique. En effet, par rapport à leurs sœurs non affectées, les filles atteintes d'HCS auraient des scores concernant l'empathie plus faibles, utiliseraient plus de jeux d'enfance caractérisé comme « masculins », seraient plus susceptibles d'utiliser l'agressivité physique comme moyen de communication, et auraient de meilleures capacités spatiales. (55–57)

L'amygdale est une zone du cerveau qui présente un dimorphisme sexuel : cette zone est plus grande chez les hommes adultes que chez les femmes. La croissance et le développement de l'amygdale chez les enfants atteints d'HCS seraient différents de ceux chez les enfants en bonne santé de même âge et même sexe. Ces résultats pourraient être dus à un excès précoce d'effets androgènes sur le cerveau en développement. (54)

D'autre part, les adultes ayant subis des maltraitances durant l'enfance présenterait une activation excessive de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien en réponse au stress, probablement due à l'hypersécrétion de CRF. Ainsi, les conditions psychopathologiques de l'enfance joueraient un rôle prépondérant dans les mécanismes physiopathologiques à l'âge adulte. (53)

Ainsi, l'augmentation transitoire du taux de 17-OHP chez les nouveau-nés exposés aux toxiques durant la grossesse est à explorer dans son ensemble, afin de ne pas méconnaître les implications en résultant.

L'objectif principal du dépistage de l'HCS dans sans forme classique, est le diagnostic précoce permettant l'initiation rapide d'un traitement, afin de prévenir les conséquences graves de cette pathologie dès les premiers jours de vie. Nombreux sont les faux positifs lors de ce dépistage, pouvant être liés à des facteurs maternels comme néonataux. L'étude menée nous permet de nous questionner sur le lien entre toxicomanie maternelle et élévation de la 17-OHP au dépistage néonatal. L'impact du stress et de la consommation de toxiques, notamment d'opiacés sur l'axe corticotrope pourrait être un mécanisme physiopathologique expliquant cette hausse transitoire.

Si le dépistage de l'HCS a permis une amélioration du diagnostic et de la prise en charge néonatale des enfants atteints de la forme classique de cette pathologie, nombreux sont les faux positifs, rendant complexe l'interprétation rapide des résultats, et générant une anxiété parentale, ainsi qu'un coût pour le système de santé.

Une connaissance aguerrie des facteurs influençant le taux de 17-OHP est donc nécessaire pour permettre la meilleure interprétation possible des résultats du dépistage néonatal pour l'HCS. Un interrogatoire précis auprès des équipes médicales des maternités peut permettre d'orienter l'interprétation des résultats, notamment sur la présence d'une consommation de toxiques chez les mères.

Si cet interrogatoire permet d'orienter le pédiatre endocrinologue, le caractère d'urgence de la prise en charge et de la confirmation diagnostique ne doit cependant pas être négligé, et ce, même en contexte de toxicomanie maternelle, compte tenu de la sévérité de la pathologie dans les premiers jours de vie, notamment chez le nouveau-né de sexe masculin en l'absence de signe clinique.

## 7 Bibliographie

1. Folligan K, Bouvier R, Targe F, Morel Y, Trouillas J. Le développement de la surrénale humaine. /data/revues/00034266/00660004/325/ [Internet]. 16 févr 2008; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/76429#bib46>
2. Seron-Ferre M, Jaffe RB. The Fetal Adrenal Gland. *Annual Review of Physiology*. 1981;43(1):141-62.
3. Langlois D, Li JY, Saez JM. Development and function of the human fetal adrenal cortex. *J Pediatr Endocrinol Metab*. déc 2002;15 Suppl 5:1311-22.
4. Watterberg KL, Muglia LJ. 147 - Fetal and Neonatal Adrenocortical Physiology. In: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, éditeurs. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2017 . p. 1494-1502.e2. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323352147001475>
5. Coulm B, Tardy, Coste. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 19... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22312171>
6. Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis | RadioGraphics]. Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.326125507>
7. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *The Lancet*. 11 nov 2017;390(10108):2194-210.
8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2010;95(9):4133-60.
9. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. sept 2009;5(9):490-8.
10. Ballerini MG, Chiesa A, Scaglia P, Gruñeiro-Papendieck L, Heinrich JJ, Ropelato MG. 17alpha-hydroxyprogesterone and cortisol serum levels in neonates and young children: influence of age, gestational age, gender and methodological procedures. *J Pediatr Endocrinol Metab*. févr 2010;23(1-2):121-32.
11. Hayashi G, Faure C, Brondi MF, Vallejos C, Soares D, Oliveira E, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. nov 2011;55(8):632-7.
12. Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, Döbeln U von, Nordenström A. Nationwide Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden: A 26-Year Longitudinal Prospective Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 1 juin 2014;168(6):567-74.
13. Gruñeiro de Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea S, Bergadá C. Congenital adrenal hyperplasia and early newborn screening: 17 alpha-hydroxyprogesterone (17 alpha-OHP) during the first days of life. *J Med Screen*. 1998;5(1):24-6.
14. Pearce M, DeMartino L, McMahan R, Hamel R, Maloney B, Stansfield D-M, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep*. juin

2016;7:1-7.

15. González EC, Carvajal F, Frómeta A, Arteaga AL, Castells EM, Espinosa T, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Cuba: six years of experience. *Clin Chim Acta*. 5 juin 2013;421:73-8.
16. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 1999;81(3):F175-8.
17. Murphy JF, Joyce BG, Dyas J, Hughes IA. Plasma 17-hydroxyprogesterone concentrations in ill newborn infants. *Archives of Disease in Childhood*. 1 juill 1983;58(7):532-4.
18. Ersch J, Beinder E, Stallmach T, Bucher HU, Torresani T. 17-Hydroxyprogesterone in premature infants as a marker of intrauterine stress. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. 1 janv 2008;36(2). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2008.36.issue-2/jpm.2008.013/jpm.2008.013.xml>
19. [Do we need congenital adrenal hyperplasia screening for premature infants?]. - PubMed - NCBI [Internet].. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24361036>
20. Anandi VS, Shaila B. Evaluation of factors associated with elevated newborn 17-hydroxyprogesterone levels. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 24 janv 2017;30(6). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/jpem.2017.30.issue-6/jpem-2016-0459/jpem-2016-0459.xml>
21. Ohkubo S, Shimozawa K, Matsumoto M, Kitagawa T. Analysis of blood spot 17 alpha-hydroxyprogesterone concentration in premature infants--proposal for cut-off limits in screening for congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Jpn*. avr 1992;34(2):126-33.
22. Je L, Y M, Mh L, Yh J, Ki O, Jw C. Corrected 17-alpha-hydroxyprogesterone Values Adjusted by a Scoring System for Screening Congenital Adrenal Hyperplasia in Premature Infants [Internet]. Vol. 38, *Annals of clinical and laboratory science*. *Ann Clin Lab Sci*; 2008 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715851/>
23. van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff Levels of 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesterone in Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Should Be Based on Gestational Age Rather Than on Birth Weight. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juill 2005;90(7):3904-7.
24. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2003;88(12):5790-4.
25. Gilstrap LC, Christensen R, Clewell WH, D'Alton ME, Davidson EC, Escobedo MB, et al. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1995;173(1):246-52.
26. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1 avr 1993;45(1):75-82.
27. New M, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An Update on Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Seminars in reproductive medicine*. 1 oct 2012;30:396-9.
28. K K, V B, L F. Opioid Dependence During Pregnancy. Effects and Management [Internet]. Vol. 25, *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 1998

[cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547764/>

29. Dedic N, Chen A, Deussing JM. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors - Mediators of the Central Stress Response. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(1):4-31.
30. Logrip ML, Koob GF, Zorrilla EP. Role of Corticotropin-Releasing Factor in Drug Addiction: Potential for Pharmacological Intervention. *CNS Drugs*. avr 2011;25(4):271-87.
31. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal J-M, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res*. nov 2004;56(5):701-5.
32. The Influence of Seasonality and Manufacturer Kit Lot Changes on 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone Measurements and Referral Rates of Congenital Adrenal Hyperplasia in Newborns - PubMed [Internet]. [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900477/>
33. L S-D, E M, S T, N V, C L. [Pregnancy and Poly-Drug Use: Changes in Patient Population and Care, 1999-2008] [Internet]. Vol. 23, Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France). *Sante Publique*; 2011]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896217/>
34. Courty P, Nacache L. Périnatalité en cas d'addictions. </data/revues/07554982/v41i12sP1/S0755498212005179/> [Internet]. 14 déc 201; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/774288>
35. Finnegan L. Women, Pregnancy and Methadone. 1 janv 1999;2.
36. G F, Re J, H E, R J, A P, M W, et al. Treatment of Opioid-Dependent Pregnant Women With Buprenorphine [Internet]. Vol. 95, *Addiction* (Abingdon, England). *Addiction*; 2000 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10723852/>
37. A B, LEJEUNE C, OLIVIER C, BOURRILLON A. Les nouveaux-nés de mères héroïnomanes. 1987. 251-259 p.
38. Lipsitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr (Phila)*. juin 1975;14(6):592-4.
39. Neonatal Drug Withdrawal | American Academy of Pediatrics [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/e540.short>
40. Jernite M, Viville B, Escande B, Brettes JP, Messer J. Grossesse et buprénorphine. À propos de 24 cas. *Archives de Pédiatrie*. 1 nov 1999;6(11):1179-85.
41. L F, J V. Assessment and Management of Opioid Withdrawal in Ill Neonates [Internet]. Vol. 14, *Neonatal network : NN. Neonatal Netw*; 1995 [cité 21 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7746239/>
42. Sarnyai Z, Bíró E, Penke B, Telegdy G. The cocaine-induced elevation of plasma corticosterone is mediated by endogenous corticotropin-releasing factor (CRF) in rats. *Brain Res*. 28 août 1992;589(1):154-6.
43. Koob GF. The Role of CRF and CRF-related Peptides in the Dark Side of Addiction. *Brain Res*. 16 févr 2010;1314C:3.
44. Koob GF, Zorrilla EP. Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor. *Curr Opin Investig Drugs*. janv 2010;11(1):63.
45. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF Receptors: Role in Stress Responsivity and Other

Behaviors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2004;44(1):525-57.

46. Risbrough VB, Stein MB. Role of Corticotropin Releasing Factor in Anxiety Disorders: A Translational Research Perspective. *Horm Behav*. nov 2006;50(4):550-61.
47. Sabzevari S, Rohbani K, Sadat-Shirazi M-S, Babhadi-Ashar N, Shakeri A, Ashabi G, et al. Morphine exposure before conception affects anxiety-like behavior and CRF level (in the CSF and plasma) in the adult male offspring. *Brain Res Bull*. 2019;144:122-31.
48. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*. oct 2001;108(4):E68.
49. Berenbaum SA, Duck SC, Bryk K. Behavioral effects of prenatal versus postnatal androgen excess in children with 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2000;85(2):727-33.
50. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med*. 18 août 1988;319(7):413-20.
51. Psychoneuroendocrinology of Depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis - PubMed [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670227/>
52. Takahashi LK. Role of CRF(1) and CRF(2) receptors in fear and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. déc 2001;25(7-8):627-36.
53. Pituitary-adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10918705/>
54. Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN. Children with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Have Decreased Amygdala Volume: Potential Prenatal and Postnatal Hormonal Effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 avr 2003;88(4):1760-5.
55. Cognitive Function in Congenital Adrenal Hyperplasia - PubMed [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11344935/>
56. Dittmann RW, Kappes MH, Kappes ME, Börger D, Stegner H, Willig RH, et al. Congenital adrenal hyperplasia. I: Gender-related behavior and attitudes in female patients and sisters. *Psychoneuroendocrinology*. 1990;15(5-6):401-20.
57. Hampson E, Rovet JF, Altmann D. Spatial reasoning in children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Developmental Neuropsychology*. 1 janv 1998;14(2-3):299-320.
58. Noppe G, de Rijke YB, Dorst K, van den Akker ELT, van Rossum EFC. LC-MS/MS-based method for long-term steroid profiling in human scalp hair. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2015;83(2):162-6.
59. Handelsman DJ, Wartofsky L. Requirement for mass spectrometry sex steroid assays in the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2013;98(10):3971-3.
60. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: a 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. août 2010;121(3-5):481-90.
61. Fernández BH, Fernández ME, Íñiguez ED, Zubicaray BE, Martín MBR, Arnao MDR, et al.

Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: transitory elevation of 17-hydroxyprogesterone. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1 avr 2011;24(3-4):155- 62.

62. Hulse GK, Milne E, English DR, Holman CD. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction*. nov 1997;92(11):1571-9.

63. Eyler FD, Behnke M, Conlon M, Woods NS, Wobie K. Birth outcome from a prospective, matched study of prenatal crack/cocaine use: II. Interactive and dose effects on neurobehavioral assessment. *Pediatrics*. févr 1998;101(2):237-41.

64. Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstet Gynecol*. sept 1988;72(3 Pt 1):351-4.

65. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med*. 23 mars 1989;320(12):762-8.

66. Richardson GA. Prenatal cocaine exposure. A longitudinal study of development. *Ann N Y Acad Sci*. 21 juin 1998;846:144-52.

67. Zuckerman B, Frank DA. Prenatal cocaine exposure: nine years later. *J Pediatr*. mai 1994;124(5 Pt 1):731-3.

68. Nguyen D, Smith LM, Lagasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, et al. Intrauterine growth of infants exposed to prenatal methamphetamine: results from the infant development, environment, and lifestyle study. *J Pediatr*. août 2010;157(2):337- 9.

69. ROY (J.), ROY (J.), TOUBIN (R.M.), MAZURIER (E.), CHANAL (C.), MISRAOUI (M.), et al. Devenir à 5 ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés : effets d'un suivi multidisciplinaire pendant la grossesse. Devenir à 5 ans des enfants de mères dépendantes aux opiacés : effets d'un suivi multidisciplinaire pendant la grossesse. 2011;

70. Behnke M, Smith VC, Committee on Substance Abuse, Committee on Fetus and Newborn. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics*. mars 2013;131(3):e1009-1024.

71. Lamazière A, Guéchet J, Helin N, Le Bouc Y, Fiet J. Apports de la LC-MS/MS pour le diagnostic et le suivi des hyperplasies congénitales des surrénales. *Annales d'Endocrinologie*. 1 sept 2016;77(4):266.

72. Linder N, Davidovitch N, Kogan A, Barzilai A, Kuint J, Mazkeret R, et al. Longitudinal measurements of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in premature infants during the first three months of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 1999;81(3):F175-8.



**DOCUMENT D'INFORMATION  
DESTINE AU(X) TITULAIRE(S) DE L'AUTORITE PARENTALE**

Un médecin investigateur vous propose de faire participer votre enfant à une Recherche Non Interventionnelle.

Lisez attentivement ce document et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles.

Après un délai de réflexion, vous pourrez alors décider si vous souhaitez faire participer votre enfant à cette recherche ou non.

**Titre de la Recherche Non Interventionnelle** : Evaluation du lien entre la toxicomanie maternelle, le syndrome de sevrage et le taux de 17OHP chez le nouveau-né lors du dépistage néonatal

**Responsable scientifique** : Docteur Emeline RENARD, CHRU BRABOIS

**Nom et adresse de l'Organisme responsable** :

CHRU de Nancy - 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

Madame, Monsieur,

Votre enfant est né à la Maternité du CHRU de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2018.

Le Docteur Emeline RENARD

Téléphone : 03.83.15.45.00

Service d'endocrinologie pédiatrique,

CHRU de Nancy Hôpital d'Enfants

1 rue de Morvan

54 500 VANDOEUVRE LES NANCY

Responsable scientifique, organise un recueil de données dans le cadre d'une Recherche Non Interventionnelle dont vous trouverez les détails ci-dessous.

**CONTEXTE DE LA RECHERCHE**

Nous partons de l'hypothèse que l'exposition à des toxiques durant la grossesse pourrait induire des résultats faussement positifs dans le dépistage réalisé au 3<sup>e</sup> jour de vie chez les nouveaux nés en France concernant une pathologie nommée « hyperplasie congénitale des surrénales ».

**OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

Le recueil de données médical que nous réalisons a pour but de guider l'interprétation des résultats du dépistage néonatal.

**METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE**

Cette recherche se déroulera au sein du CHRU de Nancy, dans le Service de Néonatalogie Elle inclura environ 260 enfants qui sont nés à la Maternité régionale de Nancy entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2018.

Les données de nouveau-nés exposés à des toxiques seront comparées aux données de nouveau-nés, nés hors contexte de toxicomanie maternelle. Il s'agit uniquement de recueillir

les données médicales présentes dans le dossier médical de votre enfant. Il n'y a ni contact téléphonique, ni visite supplémentaire, ni questionnaire à remplir.

#### **NATURE DES DONNEES RECUEILLIES**

Les données suivantes seront recueillies dans le dossier médical de votre enfant :

- les circonstances de l'accouchement et des 1ers jours de vie
- l'âge maternel à la naissance, le sexe de l'enfant, ses paramètres de naissance (taille, poids, périmètre crânien et score d'Appgar), le type d'allaitement,
- les valeurs du dosage de la 17 OH-progesterone effectué systématiquement lors du dépistage néonatal chez tous les nouveaux nés en France lors du 3ème jour de vie,
- le rang dans la fratrie.

Toutes ces données seront conservées au sein du CHRU de Nancy pendant une durée maximale de 2 ans après la publication des résultats.

Mme. Sylvie FRANÇOIS (interne des Hôpitaux du CHRU de Nancy) sera chargée de la collecte des données, sous le contrôle du Docteur Emeline RENARD.

#### **BENEFICES LIES A LA RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE**

Il n'y aura pas de bénéfice immédiat pour votre enfant, mais des bénéfices pour l'interprétation des résultats des futures naissances en France.

#### **CONTRAINTES ET RISQUES LIES A LA REALISATION DE CETTE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE**

La participation de votre enfant à cette recherche n'implique ni risque ni contrainte.

#### **VOS DROITS**

La participation de votre enfant à cette recherche est entièrement libre.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez au responsable scientifique vous proposant de le faire participer à cette recherche. Vous êtes invité(e) à prendre le temps de réflexion nécessaire pour prendre votre décision.

Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur les relations avec le responsable scientifique.

De la même manière, si vous acceptez de faire participer votre enfant, vous pouvez décider de lui faire quitter cette recherche à tout moment sans justification et sans conséquences.

Dans ce cas, et conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la Santé de Publique, les données déjà collectées seront utilisées, sauf opposition de votre part qui devra être exprimée par écrit.

Cependant les données susceptibles de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs et le suivi de la vigilance de la recherche ne seront pas effacées et continueront à être traitées dans les conditions prévues par la recherche (article 17 du Règlement Général sur la Protection des Données, RGPD, relatif au droit à l'effacement).

Conformément à l'article L 1122-1 du Code de la Santé Publique les résultats globaux de cette recherche pourront vous être communiqués si vous le souhaitez dès que ceux-ci seront disponibles lors d'une consultation de contrôle, le cas échéant ou par voie postale si vous en faites la demande par courrier auprès du Dr. Emeline RENARD, responsable scientifique de cette recherche.

## **PROTECTION DE VOS DONNEES**

### Nature des données recueillies et codage

Pour les besoins de la recherche, les données personnelles de votre enfant seront recueillies. Afin de préserver l'identité de votre enfant, ces données seront codées (dé-identifiées) uniquement par un numéro.

### Contrôle qualité des données

Afin de s'assurer de leur qualité, les données recueillies pour la recherche pourront être comparées à celles présentes dans le dossier médical de votre enfant. Ce contrôle de la qualité pourra être réalisé par le responsable scientifique et son équipe, des personnes mandatées par l'Organisme Responsable et soumises au secret professionnel, des personnes mandatées par les autorités sanitaires, des autorités publiques de contrôle légalement habilitées, et par le personnel habilité agissant sous la responsabilité de l'organisme d'assurance garantissant la responsabilité civile de l'Organisme Responsable. Ces personnes sont tenues au secret professionnel.

### Traitement des données

Dans le cadre de cette recherche, les données personnelles de votre enfant dé-identifiées seront transmises à l'Organisme Responsable (le responsable de traitement) et réunies sur un fichier informatique pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de son objectif, dans les conditions garantissant leur confidentialité. Elles pourront également être traitées par du personnel habilité de l'Organisme Responsable, par des prestataires et partenaires, si nécessaire à l'exécution de la recherche.

Les données personnelles dé-identifiées seront conservées au minimum 5 ans et au maximum le temps nécessaire à la réalisation de la recherche et à sa valorisation ou pour permettre de répondre à nos obligations légales.

Les données personnelles dé-identifiées pourront être réutilisées par l'Organisme Responsable pour des recherches ultérieures.

Ces mêmes données dé-identifiées pourront également être transmises, pour le besoin de la présente recherche et/ou dans le cadre de recherches ultérieures, à des équipes de recherche françaises, européennes ou internationales (hors union européenne), dans le respect de la réglementation applicable, sous une forme qui ne permettra pas l'identification directe ou indirecte de votre enfant. Si ces pays ne disposent pas du même niveau de protection des données personnelles que la France et l'Union européenne, l'Organisme Responsable prendra toutes les mesures nécessaires pour protéger les données recueillies et s'engagera à assurer un niveau de sécurité équivalent à celui couvert par les lois françaises et européennes pour les données envoyées à l'étranger.

### Réglementation et droits

Les données personnelles de votre enfant sont collectées et traitées uniquement sur la base des fondements juridiques prévus par la réglementation dans le cadre de l'exécution des missions d'intérêt public du CHRU de Nancy, notamment celles relatives à assurer et concourir à la recherche et à l'innovation (Article 6.1.e du RGPD). Le traitement de ces données personnelles est permis par l'exception prévue à l'article 9.2 alinéas i et j.

Ce traitement des données entre dans le cadre de la méthodologie de référence MR004 que le CHRU de Nancy s'est engagé à respecter.

Conformément au RGPD, vous disposez d'un droit d'accès aux données de votre enfant (article 15), d'un droit de rectification (article 16), d'un droit à l'effacement de ses données (« droit à l'oubli ») dans les conditions prévues à l'article 17, d'un droit à la limitation du traitement prévu à l'article 18 ainsi que d'un droit d'opposition au traitement des données personnelles de votre enfant (article 21). Ces droits s'exercent auprès du Responsable Scientifique.

Vous disposez également d'un droit de réclamation auprès de l'autorité de contrôle en France à savoir la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Si vous souhaitez des informations sur le traitement des données personnelles de votre enfant, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données (DPO) par courrier à l'adresse suivante :

CHRU de Nancy  
Délégué à la Protection des Données (DPO)  
Avenue de Lattre de Tassigny  
54000 NANCY

ou par mail à l'adresse électronique suivante : [dporecherche@chru-nancy.fr](mailto:dporecherche@chru-nancy.fr)

#### **DROIT D'ACCES AUX DONNEES DE VOTRE ENFANT**

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

**Sans réponse de votre part dans un délai d'un mois suivant l'envoi du document d'information, les données de votre enfant seront utilisées dans le cadre de la présente recherche.**

**SI VOUS SOUHAITEZ VOUS OPPOSER à l'utilisation des données de votre enfant dans le cadre de cette recherche, il vous suffit de remplir le document d'opposition ci-joint et de l'adresser à l'adresse suivante afin d'en informer le Responsable Scientifique de cette recherche.**

**Dr. RENARD Emeline**  
Service d'endocrinologie pédiatrique  
CHRU de Nancy - Hôpital d'Enfants  
1 rue de Morvan  
54 500 VANDOEUVRE LES NANCY

**FORMULAIRE D'OPPOSITION**

**Titre de la Recherche Non Interventionnelle :** Evaluation du lien entre la toxicomanie maternelle, le syndrome de sevrage et le taux de 17OHP chez le nouveau-né lors du dépistage néonatal

**Responsable scientifique :** Docteur Emeline RENARD, CHRU BRABOIS  
Téléphone : 03.83.15.45.00

Service d'endocrinologie pédiatrique,  
CHRU de Nancy Hôpital d'Enfants  
1 rue de Morvan  
54 500 VANDOEUVRE LES NANCY

**Nom et adresse de l'Organisme responsable :** CHRU de Nancy - 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

**A REMPLIR PAR LE(S) TITULAIRE(S) DE L'AUTORITE PARENTALE**

Je soussigné(e) Madame/Monsieur

➤..... (NOM)

➤..... (Prénom)

parent de l'enfant

➤..... (NOM)

➤..... (Prénom)

➤..... (date de naissance)

demande à faire valoir mon droit d'opposition à l'utilisation des données à caractère personnel de mon enfant dans le cadre de cette recherche.

De de fait, je refuse que des données de son dossier médical soient recueillies dans le cadre de cette recherche.

Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Signature :

**Courrier à adresser :**  
Docteur Emeline RENARD,  
Hôpital d'Enfants - CHRU BRABOIS  
Secrétariat d'Endocrinologie pédiatrique  
Rue du Morvan  
54500 VANDOEUVRE LES NANCY

## Annexe 2. Score de Lipsitz

Signes	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
<b>Trémulations</b>	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
<b>Irritabilité (Cris excessifs)</b>	Aucune	Augmente faiblement	Modérée à sévère quand est dérangé ou a faim	Marquée  Même si au calme
<b>Réflexes</b>	Normaux	Augmentés	Augmentés considérablement	
<b>Selles</b>	Normales	Diarrhée, mais fréquence normale	Diarrhée, plus de 8/jour	
<b>Tonus musculaire</b>	Normal	Augmenté	Rigidité	
<b>Lésions cutanées</b>	Aucune	Rougeur des genoux et coudes	Érosions	
<b>Fréquence respiratoire/minute</b>	< 55	55-75	76-95	
<b>Éternuements répétés</b>	Aucun	Oui		
<b>Bâillements répétés</b>	Aucun	Oui		
<b>Vomissements</b>	Aucun	Oui		
<b>Fièvre</b>	Aucune	Oui		

D'après Lipsitz P. J., *Clin Pediatr.* 1975, 14, 6, 592-594 (38)



VU

NANCY, le **18 juin 2020**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **22 juin 2020**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Bruno LEHEUP**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **11196**

NANCY, le **30 juin 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

**Introduction :** L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) est une maladie faisant partie du dépistage néonatal. Les causes de faux positifs lors du dépistage néonatal sont nombreuses, et la consommation de drogues par la mère pourrait faire partie des causes augmentant le taux de 17-hydroxyprogestérone (17-OHP) à la naissance. L'objectif de cette étude était de déterminer l'effet de la consommation maternelle de drogues sur les valeurs de 17-OHP lors du dépistage néonatal.

**Méthodes :** Nous avons étudié les taux de 17-OHP des nouveau-nés à terme dont la consommation maternelle de drogues a été signalée à la Maternité de Nancy entre 2002 et 2019. Ces nourrissons ont été appariés avec des nouveau-nés de mère non toxicomanes. Le niveau de 17-OHP, le syndrome de sevrage, les paramètres de naissance et les caractéristiques maternelles ont été comparés entre les deux groupes.

**Résultats :** 241 patients ont été inclus (121 dans le groupe exposé à la drogue, 120 dans le groupe témoin). Le niveau moyen de 17-OHP des nouveau-nés de mères toxicomanes était de 9,83 nmol/L contre 4,90 nmol/L ( $p=0,0001$ ) dans le groupe de contrôle. Les nouveau-nés exposés aux drogues étaient plus petits, plus légers, avaient un périmètre crânien plus petit et présentaient des scores d'Apgar plus faibles. Le taux de 17-OHP n'était pas différent en cas de syndrome de sevrage chez les enfants exposés aux drogues ( $p=0,911$ ).

**Conclusion :** Une augmentation significative de 17-OHP est observée chez les nouveau-nés exposés aux drogues, sans influence du syndrome de sevrage sur le niveau de 17-OHP. La toxicomanie maternelle peut être considérée comme un facteur de risque pour le dépistage néonatal des HCS faussement positifs.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Maternal substance addiction : a cause of elevated 17OH progesterone in neonatal screening

---

**THÈSE:** MÉDECINE SPÉCIALISÉE - PÉDIATRIE - ANNÉE 2020

---

**MOTS CLEFS :** Dépistage néonatal, Hyperplasie congénitale des surrénales, 17-hydroxyprogestérone, toxicomanie, syndrome de sevrage néonatal

---

**INTITULÉ ET ADRESSE:**

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---