



HAL
open science

Hypoglycémies néonatales au CHU de Grenoble : une étude épidémiologique, aspects diagnostiques et thérapeutiques

Justine Descamps Suler

► **To cite this version:**

Justine Descamps Suler. Hypoglycémies néonatales au CHU de Grenoble : une étude épidémiologique, aspects diagnostiques et thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02975260

HAL Id: dumas-02975260

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02975260>

Submitted on 23 Oct 2020

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

HYPOGLYCEMIES NEONATALES AU CHU DE GRENOBLE : UNE ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE, ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Justine DESCAMPS épouse SULER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 19/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pr. Dominique PLANTAZ

Membres :

Pr. Thierry DEBILLON, directeur de thèse

Dr. Guillaume MORTAMET

Dr. Clémentine DUPUIS

Dr. Cyril RUELLO

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH | APTEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| MCF Ass.MG | BENDAMENE Farouk | Médecine Générale |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BLAISE Sophie | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | BOLLA Michel | Cancérologie-Radiothérapie |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastroentérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Nutrition |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PR Ass.MG | BOUCHAUD Jacques | Médecine Générale |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| MCU-PH | BOUSSAT Bastien | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique-médecine de la douleur |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PR Ass.MG | CARRILLO Yannick | Médecine Générale |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | CHAUVET Marion | Médecine Générale |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTTON Charles | Génétique |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Cancérologie |
| PU-PH | DEBATY Guillaume | Médecine d'Urgence |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| PU-PH | DEMONGEOT Jacques | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| PU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie viscérale et digestive |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaëtan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | GIOT Jean-Philippe | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Nutrition |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | HALIMI Serge | Nutrition |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie-obstétrique |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière |
| PU-PH | LANTUEJOU Sylvie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU - PH | LE GOUELLEC Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| MCF Ass.MG | LEDOUX Jean-Nicolas | Médecine Générale |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| PU-PH | LETOUBLON Christian | Chirurgie viscérale et digestive |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| MCU-PH | LUPO Julien | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Hygiène hospitalière |
| PU-PH | MALLION Jean-Michel | Cardiologie |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie ; Transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie-virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| MCU-PH | MONDET Julie | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| MCU-PH | MORTAMET Guillaume | Pédiatrie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCF Ass.MG | ODDOU Christel | Médecine Générale |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PAILHE Régis | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hématologie ; Transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PR Ass.MG | PAUMIER-DESBRIERES Françoise | Médecine Générale |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|------------|------------------------------|---|
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Bactériologie-virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | RAMBEAUD Jean-Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| MCU-PH | RENDU John | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU-PH | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIETHMULLER Didier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCF Ass.MG | ROYER DE VERICOURT Guillaume | Médecine Générale |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCHWEBEL Carole | Médecine intensive-réanimation |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses ; Maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Médecine intensive-réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

Monsieur le Professeur Dominique Plantaz, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, pour votre relecture et bienveillance lors de mes six mois passés dans votre service.

Monsieur le Professeur Thierry Debillon, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail.

Monsieur le Docteur Guillaume Mortamet, merci pour la qualité de tes enseignements, j'ai pris plaisir à travailler à tes côtés.

Madame le Docteur Clémentine Dupuis, merci pour ton soutien, ton attention, mon intégration dans l'équipe d'endocrinologie pédiatrique.

Monsieur le Docteur Cyril Ruello, merci de ton écoute, ta gentillesse, ta générosité.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse

A Andrej, pour ton aide dès le début de cette aventure. Je n'aurai jamais réussi tout ce chemin sans toi, sans ta patience, ton amour. Désormais place à la liberté, avec encore de beaux projets à réaliser ensemble près des montagnes !

A mes parents, pour votre soutien pendant toutes ces longues années. Ça n'a pas toujours été facile : du grand débarquement à porte des postes, la faculté de Lille, à mon arrivée sur Grenoble pour mon internat. Je pense qu'on saura trouver le temps de profiter ensemble !

A mes tantes, oncles, Parrain, Marraine, merci pour les réunions de famille, votre gentillesse, votre présence.

A mémé, j'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui (ton petit cœur)

A ma belle-famille, Irena, Jennifer et Mario, merci pour vos encouragements, votre soutien pendant toutes ces années et en particulier aujourd'hui. Ne changez pas vous êtes géniaux ! (hâte d'être la tata référente de la petite Robaëlle !)

A Catherine et Maxime, les circonstances ont fait que nous ne nous sommes jamais vraiment quittés. Merci pour ces jolis moments passés avec vous, pour les jeux, les pâtisseries, les randos, les vacances, le ski de fond (why not ?), encore bien d'autres nous attendent !

A mes amis que j'ai eu la chance de rencontrer en arrivant sur Grenoble : Giulio, Svetlana, Bastien, Justine, Lucie, Niels, Fanny, Camille. Merci pour les blanc-manger-coco, les concerts privés de musique, tous les moments partagés avec vous !

A Laure et Quentin, à mes co-internes de promo, co-internes de PP durant le semestre d'hiver à toutes les personnes que j'ai aussi eu l'occasion de rencontrer tout au long de mon internat sur Chambéry, Annecy !

A l'équipe de PP (pédiatrie Pérou), médecins, infirmières, aux apéros, je suis heureuse de vous retrouver en novembre !

A l'équipe grain de sucre, merci de cette fin de semestre génialissime, hâte de travailler avec vous pour ces 2 prochaines années :)

Justine

Table des matières

| | |
|--|----|
| Liste des tableaux et figures | 11 |
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Résumé..... | 13 |
| Abstract..... | 13 |
| Introduction | 15 |
| Matériels et méthodes | 15 |
| 1. Type d'étude | 19 |
| 2. Population étudiée..... | 19 |
| 3. Objectifs de l'étude | 19 |
| 4. Recueil des données et type de données collectées | 20 |
| 5. Protocole de prise en charge des hypoglycémies (Annexe 2) | 22 |
| 6. Analyse statistique | 23 |
| Résultats..... | 25 |
| 1. Flow Chart..... | 25 |
| 2. Répartition et description des patients inclus | 26 |
| 3. Comparaison des deux groupes, HA et HP..... | 28 |
| a. Concernant les données anténatales et périnatales | 28 |
| b. Concernant l'analyse des valeurs glycémiques | 29 |
| c. Concernant la prise en charge thérapeutique des hypoglycémies (Tableau 4) | 30 |
| a. Etiologies des hypoglycémies persistantes | 31 |
| 5. Réalisation du bilan biologique (Figure 4)..... | 32 |
| Discussion | 35 |
| 1. Discussion sur la méthode | 35 |
| a. Méthodologie d'inclusion et d'exclusion..... | 35 |
| b. Méthodologie du recueil de données | 35 |
| c. L'analyse statistique..... | 36 |
| 2. Discussion sur les résultats | 36 |
| a. Caractéristiques des patients | 36 |
| b. Facteurs de risque d'hypoglycémie persistante | 37 |
| c. Circonstances néonatales associées à l'hypoglycémie..... | 38 |
| d. La réalisation du bilan biologique | 40 |
| e. Fréquence d'hypoglycémie persistante et transitoire..... | 41 |
| 3. Apports et perspectives de notre étude | 42 |
| Bibliographie..... | 44 |
| Annexe 1..... | 46 |
| Annexe 2..... | 47 |
| Annexe 3..... | 52 |
| Annexe 4..... | 53 |
| Annexe 5..... | 55 |

Liste des tableaux et figures

Tableau I : Description de la population totale

Tableau II : Comparaison selon les données anténatales et périnatales de nos deux groupes

Tableau III : Analyse des valeurs glycémiques selon nos deux groupes

Tableau IV : Comparaison des modalités de prise en charge selon nos deux populations

Figure 1 : Flow Chart

Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge gestationnel

Figure 3 : Etiologies identifiées au sein des hypoglycémies persistantes

Figure 4 : Analyse du bilan biologique prélevé lors d'une hypoglycémie

Figure 5 : Organigramme facilitant le repérage des hypoglycémies persistantes

Annexe 1 : Etiologie des hypoglycémies néonatales

Annexe 2 : Protocole de prise en charge des hypoglycémies au sein du service de réanimation néonatale du CHU de Grenoble

Annexe 3 : Comparaison de nos deux sous-groupes en fonction des caractéristiques périnatales

Annexe 4 : Critères donnés à titre indicatif facilitant le repérage des hypoglycémies persistantes

Annexe 5 : Bilan complémentaire proposé à visée étiologique dans les hypoglycémies néonatales

Liste des abréviations

SA : Semaine d'Aménorrhée

AG : Age Gestationnel

AE : Alimentation Entérale

PAG : Petit pour l'Age Gestationnel

HA : Hypoglycémie Adaptative

HP : Hypoglycémie Persistante

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

CRH : Compte-Rendu d'Hospitalisation

VNI : Ventilation Non Invasive

CHUGA : Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble Alpes

AAP: American Academy of Pediatrics

Résumé

HYPOGLYCEMIES NEONATALES AU CHU DE GRENOBLE : UNE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Objectif : Caractériser les enfants présentant une hypoglycémie adaptative (HA) de ceux présentant une hypoglycémie persistante (HP) afin d'identifier les éventuels facteurs de risque.

Type d'étude : Etude cas-témoin monocentrique

Lieu : Service de soins intensifs de néonatalogie du CHU Grenoble Alpes

Patients : Tous les nouveau-nés hospitalisés dans le service avec diagnostic d'hypoglycémie entre Janvier 2016 et Décembre 2018 ont été inclus. Les enfants dont le diagnostic n'a pas été confirmé par l'analyse du dossier et ceux décédés avant la réalisation du bilan ont été exclus.

Résultats : 141 nouveau-nés ont été inclus (âge post-natal médian 259 jours [247-272] et 62% de garçons). Les causes endocriniennes représentaient 74% des hypoglycémies persistantes (HP). La présence d'un diabète gestationnel est retrouvé plus fréquemment dans les hypoglycémies adaptatives (HA) ($p=0.04$). Les facteurs de risque tels qu'une prématurité ($p = 0.005$), une macrosomie ou un PAG ($p=0.05$) sont plus présents de façon significative dans le groupe HA. Dans le groupe d'HP, les hypoglycémies étaient plus sévères, répétées et prolongées d'une durée médiane de journées avec hypoglycémies de 7 jours ($p<0.001$). Le recours à une nutrition parentérale est employé plus fréquemment dans l'HP avec des apports glucidiques médians de 18.0 g/kg/j [16.2-20] ($p<0.001$).

Conclusion : Cette étude montre que le profil des patients présentant une HP est différent des nouveau-nés avec HA autant sur le plan des caractéristiques anténatales, néonatales, glycémiques que sur la prise en charge. L'utilisation de critères simples pourrait avoir un intérêt pratique dans l'identification de ces malades avant la réalisation du bilan.

Abstract

NEONATAL HYPOGLYCEMIA IN INTENSIVE CARE UNIT : AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

Objective: Differentiate the characteristics of children with transient hypoglycemia from those with persistent hypoglycemia and to identify possible risk factors.

Design: Single-center case-control study

Location: Neonatal intensive care unit of Grenoble Alpes university-hospital

Patients: All newborns hospitalized in the department with a diagnosis of hypoglycemia between January 2016 and December 2018 were included. Children with unconfirmed diagnosis by the analysis of the record and those who died before the assessment were excluded.

Results: 141 newborns were included (median postnatal age 259 days and 62% boys). Endocrine causes accounted for 74% of persistent hypoglycemia (PH). The presence of gestational diabetes in the mother is more frequently found in transient hypoglycemia (TH) ($p = 0.04$). Risk factors such as prematurity ($p = 0.005$), macrosomia or SGA ($p = 0.05$) are more significantly present in the TH group. In the PH group, hypoglycemia was more severe, repeated and prolonged with a median duration of daily hypoglycemia of 7 days ($p < 0.001$). Parenteral nutrition is also used more frequently in PH with median carbohydrate intakes of 18.0 g / kg / d [16.2-20] ($p < 0.001$).

Conclusion: This study shows that the profile of patients with HP is different from newborns with HT in terms of antenatal, neonatal, glycemic and medical care. Multiple simple criteria that may have a practical interest in identifying these patients before carrying out the medical check-up have been identified.

Introduction

L'hypoglycémie est fréquente chez le nouveau-né à la naissance. L'incidence globale est estimée entre 5 et 10% des naissances mais elle est plus importante dans les populations à risque [1-2].

Durant la grossesse, la glycémie du fœtus est en équilibre avec celle de la mère via la production endogène d'insuline. Après la naissance, la glycémie chute rapidement pour atteindre un nadir à H1, puis se stabilise à H3 spontanément ou après la prise alimentaire [3]. Cette chute de glycémie est le plus souvent asymptomatique et apparait essentielle à la transition physiologique dans le processus de régulation glycémique. La présence d'un état nutritionnel satisfaisant, des systèmes de régulation hormonale adaptés, l'efficacité des voies métaboliques semblent être les 3 conditions nécessaires au maintien de cet équilibre [4].

Dans un premier temps, le nouveau-né va mobiliser ses réserves via la glycogénolyse qui va permettre la production endogène de glucose et maintenir la glycémie les premières heures. Puis, intervient un second mécanisme, la néoglucogénèse dépendante de l'activité enzymatique de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) [5]. Ce processus est favorisé par l'élévation des hormones « de stress » (glucagon, catécholamines, cortisol) de l'hormone de croissance, et de la baisse de la sécrétion d'insuline. Les principaux substrats néoglucogéniques sont l'alanine, le pyruvate, le lactate, le glycérol, les acides gras catabolisés en corps cétoniques (acétoacétate et β -hydroxybutyrate) [6].

Cette adaptation sera plus compliquée si la balance entre les réserves énergétiques et les besoins de l'organisme est déséquilibrée. Ainsi, les prématurés, petit pour l'âge gestationnel, retard de croissance intra-utérin sont à risque de présenter une hypoglycémie à la naissance. Leur réserve énergétique en glycogène est d'une part limitée, les voies métaboliques sont immatures conduisant à des glycémies sanguines plus basses au cours des premières heures de vie après la naissance [7]. Le processus de lipolyse est également réduit puisque la masse grasse représente

2% du poids total chez un nouveau-né prématuré soit 7 fois moins qu'un nouveau-né à terme [8].

La néoglucogenèse sera donc la principale voie de production du glucose.

D'autre part, les conditions de naissance associées à l'hypoglycémie sont fréquentes dans cette population comme l'asphyxie périnatale, l'hypoxie, le sepsis et l'hypothermie favorisant l'augmentation de la consommation en glucose et dysfonctionnement de la néoglucogenèse. La plupart des nouveau-nés présentant une hypoglycémie adaptative (HA) récupèrent au bout de 48-72h et sont capables de maintenir dans les suites un état normoglycémique [9-10].

Les hypoglycémies néonatales sévères ou prolongées peuvent conduire à des séquelles neurologiques sachant que les mécanismes de neuroprotection ont une durée d'action limitée.

Les facteurs contribuant aux risques de séquelles neurologiques sévères de l'hypoglycémie sont le mode de présentation de l'hypoglycémie (convulsions, état de mal), certaines étiologies, la présence de comorbidités associées ou encore la valeur de l'hypoglycémie [11].

De nombreuses études se sont intéressées à la corrélation entre les hypoglycémies et le devenir de ces enfants [12-15]. La plupart des recommandations visent à prévenir et traiter l'hypoglycémie chez les nouveau-nés à risque en stabilisant la glycémie au-dessus de 2.5 mmol/L (> 45mg/dl) [9].

Les cliniciens sont souvent confrontés aux nouveau-nés présentant une hypoglycémie. Il est admis dans la pratique courante qu'une hypoglycémie persistant au-delà de 72 heures de vie, chez un enfant sans facteur de risque ou quand les apports glucidiques nécessaires pour maintenir une normoglycémie sont élevés, convient de rechercher une cause endocrinienne ou métabolique [4].

La problématique, outre la prise en charge est de distinguer la population des hypoglycémies adaptatives (HA) de ceux présentant une pathologie congénitale (endocrinienne ou métabolique) appelée hypoglycémies persistantes (HP), de les repérer et proposer une prise en charge adaptée.

Il y a à ce jour peu d'études permettant de distinguer précocement ces deux populations. Nous avons donc réalisé une étude rétrospective des nouveau-nés atteints d'hypoglycémie en analysant

les circonstances de survenue, le diagnostic étiologique, les bilans biologiques réalisés ainsi que la prise en charge proposée.

Matériels et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans le service de soins intensifs de néonatalogie à l'Hôpital Couple Enfant du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes durant la période du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2018.

2. Population étudiée

Tous les nouveau-nés hospitalisés durant la période de 2016 à 2018 dans le service de soins intensifs et ayant été codés à la sortie du service « hypoglycémie » ont été éligibles à l'inclusion. La confirmation des hypoglycémies est réalisée via la lecture des dossiers médicaux avec recueil des glycémies durant le séjour. L'hypoglycémie est définie par la confirmation de la glycémie capillaire et/ou de la glycémie veineuse $< 2.2 \text{ mmol/L}$ ($< 40 \text{ mg/dl}$) à au moins un temps de l'hospitalisation selon le protocole de prise en charge au CHU de Grenoble.

Ont été exclus, les nouveau-nés codés « hypoglycémie » mais pour lesquels l'analyse du dossier n'a pas confirmé l'hypoglycémie, ainsi que ceux décédés précocement, avant la réalisation du bilan étiologique.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de caractériser les enfants présentant une hypoglycémie transitoire et adaptative (HA), de ceux présentant une hypoglycémie révélatrice d'une maladie générale (endocrinienne ou métabolique) appelée hypoglycémie persistante (HP) afin d'identifier les facteurs de risque d'HP.

Les objectifs associés étaient de détailler les étiologies des HP, étudier les circonstances associées aux hypoglycémies et analyser nos pratiques concernant la prise en charge des hypoglycémies et leur exploration.

Les nouveau-nés étaient classés dans le groupe HA, si l'hypoglycémie n'était pas liée à une maladie métabolique ou endocrinienne.

On définit les nouveau-nés dans le groupe HP comme présentant une anomalie hormonale ou une anomalie du métabolisme énergétique des glucides, nécessitant ultérieurement un suivi spécialisé. Les étiologies des hypoglycémies néonatales sont résumées en Annexe 1.

4. Recueil des données et type de données collectées

Les enfants présentant les critères d'inclusion ont été répertoriés à partir de la base de données du service de néonatalogie établie à partir des codes diagnostics. Ces données ont été croisées avec la liste des enfants du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) avec les codes MET036, DH004, DP005/9-12, DS010/11/13, DT002-4/11-14.

Les données ont été collectées à partir des dossiers informatisés issus du logiciel Centricity Critical Care (Clinisoft) et des dossiers papiers pour les plus anciens. L'identité des patients a été pseudonymisée par un codage. Les données ont été enregistrées sur un fichier Excel avec une protection de données par un mot de passe.

Les facteurs prénataux et périnataux relevés sont : l'âge maternel, les antécédents de fausse couche, l'âge gestationnel, la prise de toxiques, l'existence d'un diabète (diabète gestationnel, type 1 et type 2), l'hypertension (hypertension artérielle connue, pré éclampsie, hypertension gravidique), les dyslipidémies, le type de grossesse (monochoriale, gémellaire), le résultat de l'échographie du troisième trimestre (présence d'une RCIU, macrosomie ou des anomalies au doppler utérin), le mode d'accouchement (césarienne programmée, césarienne per partum, voie basse spontanée).

Les données néonatales relevées sont le poids de naissance, le périmètre crânien, la taille, le score d'Apgar, la ventilation en salle de naissance, les situations cliniques favorisant l'hypoglycémie :

- l'hypothermie ($<36.5^{\circ}\text{C}$), l'infection néonatale bactérienne précoce, la détresse respiratoire, l'asphyxie périnatale et ses conséquences neurologiques ou la polyglobulie.

Les diagnostics tels que la présence d'une détresse respiratoire néonatale, d'asphyxie périnatale ou d'infection néonatale précoce ont été retenus si ceux-ci étaient mentionnés en toutes lettres dans le compte-rendu d'hospitalisation, par le clinicien ayant pris en charge l'enfant.

Nous avons recueilli pendant toute la durée d'hospitalisation les valeurs des glycémies journalières. Un jour « d'hypoglycémie » est défini par au moins une glycémie capillaire et/ou une glycémie veineuse durant les 24 heures mesurée $< 2.2 \text{ mmol/L}$ ($< 40\text{mg/dl}$).

Une hypoglycémie symptomatique est définie comme la présence de signes modérés (tremulations, irritabilité, difficultés lors des tétées) ou des signes plus graves (apnées, bradycardies, convulsions).

Nous avons analysé le bilan biologique réalisé au moment de l'hypoglycémie. D'après les données de la littérature, les explorations biologiques recommandées avant resucrage sont : la glycémie, l'insulinémie, dosage du peptide C, β -hydroxybutyrate, acides gras libres, cortisolémie, dosage de l'hormone de croissance [16].

La prise en charge de ces hypoglycémies a été analysée et les nouveau-nés ont été répartis selon une approche graduelle de l'alimentation : alimentation fractionnée ou enrichie, mise en place d'une alimentation entérale (continue ou discontinue), nécessité de mise en place d'une alimentation parentérale.

5. Protocole de prise en charge des hypoglycémies (Annexe 2)

Chez les nouveau-nés à risque décrits précédemment, des mesures préventives doivent être mises en place dès la salle de naissance : séchage, réchauffement, peau à peau. L'alimentation doit être débutée dès que possible, généralement dans la 1^{ère} heure.

Pour les nouveau-nés asymptomatiques, la surveillance de la glycémie capillaire va débiter à H1 puis avant la 2^{ème} tétée.

La prise en charge thérapeutique pour les nouveau-nés asymptomatiques se résume ainsi :

- En cas de glycémie > 2 mmol/L (36 mg/dl) une alimentation régulière sera assurée avec surveillance de la qualité des prises alimentaires sans modification du régime
- En cas de glycémie comprise entre 1 et 2 mmol/L (18-36 mg/dl) l'alimentation sera enrichie soit par un complément de lait artificiel en cas d'allaitement maternel ou avec nutriments riche en TCM.
- En cas de glycémie ≤ 1 mmol/L (18 mg/dl), un bolus de glucosé à 10 % de 3 mL/kg en intraveineuse lente (IVL) sur 5 minutes relayé par une perfusion de soluté glucosé à 10 % sera mise en place avec modulation en fonction de l'alimentation entérale.

Pour les nouveau-nés symptomatiques, la valeur seuil d'intervention thérapeutique est fixée à 2.5 mmol/L (45 mg/dl).

6. Analyse statistique

a. Expression des variables

Les variables quantitatives avec une distribution gaussienne ont été exprimées par la moyenne \pm l'écart-type. Les distributions non-gaussiennes ont été exprimées par la médiane \pm l'écart interquartile. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre (n) et pourcentage (%). Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi 2 ou un test de Fisher si les conditions d'application du test du Chi 2 n'étaient pas respectées. Le seuil de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel Epi info 7.

b. Ajout de 18 patients

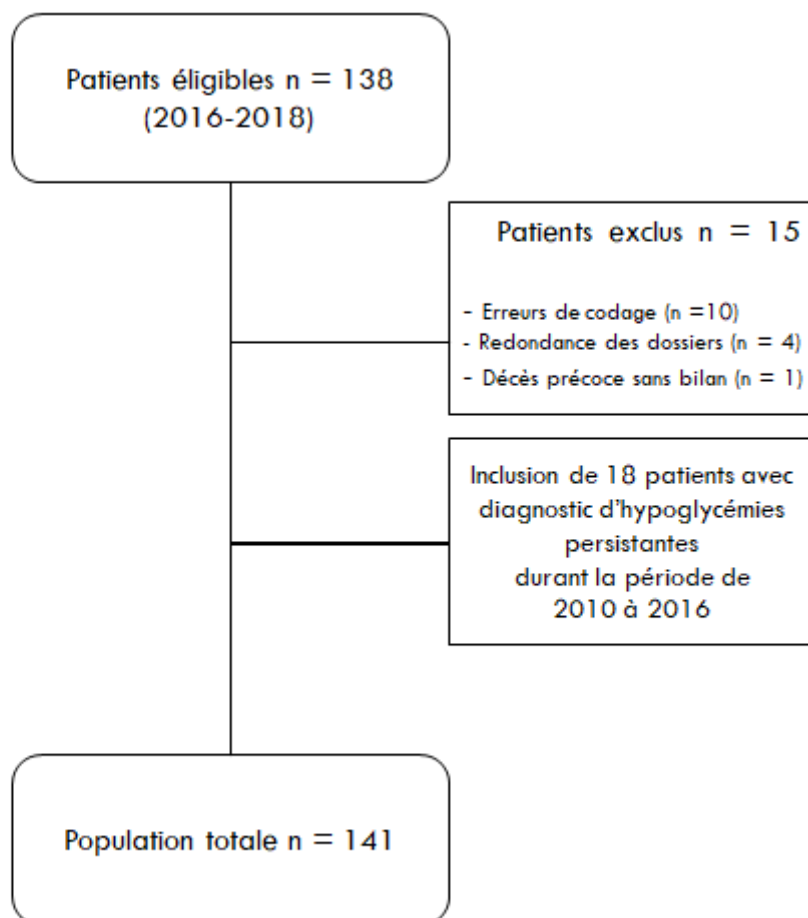
Afin d'améliorer la puissance de l'étude, nous avons ajouté et recueilli de manière exhaustive en vue de l'analyse statistique de l'objectif principal, 18 patients diagnostiqués « HP » observés durant la période antérieure à notre étude de Janvier 2010 à Décembre 2015. Afin de vérifier l'absence de biais lors de l'inclusion de ces 18 patients, nous avons réalisé une comparaison concernant les variables décrites précédemment entre ces patients et ceux inclus durant la période d'étude. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous-groupes (Annexe 2).

Résultats

1. Flow Chart

Le flow chart de l'étude est représenté sur la figure 1.

Figure 1 : Flow Chart de l'étude



2. Répartition et description des patients inclus

Parmi les 141 enfants inclus, 114 d'entre eux présentaient une HA et 27 une HP. La population était constituée de 53 filles (37%) et de 88 garçons (63%) avec un sex ratio de 1.54. L'âge médian des mères étaient de 32 ans [27-36 ans]. Un antécédent de fausse-couche était retrouvé dans 27% des cas. Un support ventilatoire en salle a été indiqué dans 45% des cas malgré une bonne adaptation à la vie extra-utérine. L'ensemble des caractéristiques de la population sont présentées sur le tableau 1.

Tableau 1 : Description de la population totale

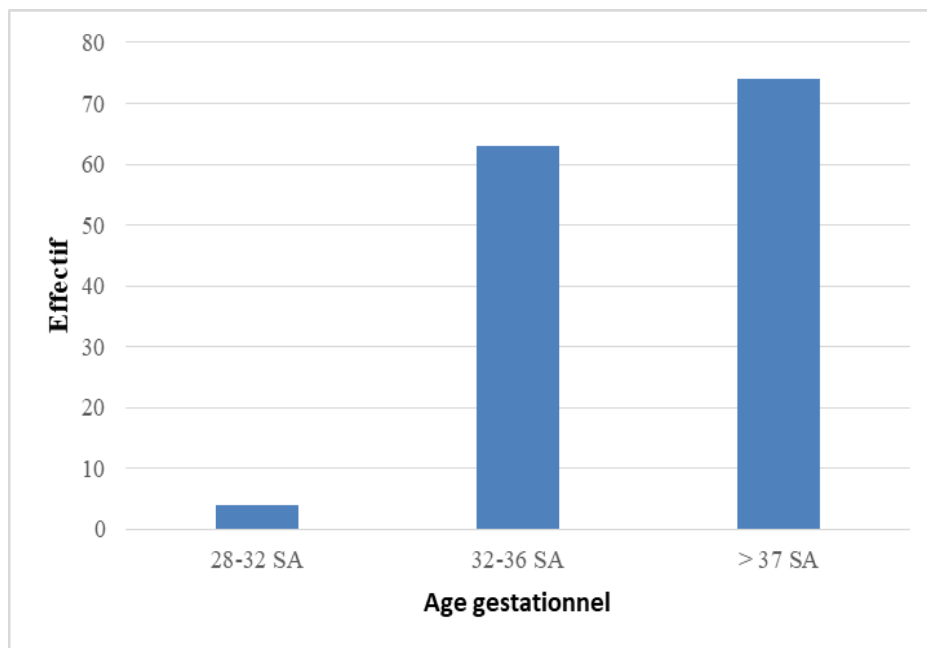
| | Population totale (n=141) |
|---|--------------------------------------|
| Age maternel médian en années, médiane [Q1-Q3] | 32 [27-36] |
| Antécédents fausse-couche n (%) | 38 (27) |
| Gestité, médiane [Q1-Q3] | 2 [1-3] |
| Parité, médiane [Q1-Q3] | 2 [1-2] |
| Grossesses multiples n (%) | 21 (15) |
| Sexe | |
| Féminin n (%) | 53 (37.6) |
| Masculin n (%) | 88 (62.4) |
| Age gestationnel (SA), moyenne (ET) | 37.5 ± 2.3 |
| Mode d'accouchement | |
| Césarienne programmée n (%) | 42 (29.7) |
| Césarienne per partum n (%) | 30 (21.3) |
| Voie basse spontanée n (%) | 69 (49) |
| Poids (g), moyenne (ET) | 2598 ± 769.2 |
| Taille (cm), moyenne (ET) | 47.2 ± 4.1 |
| Périmètre crânien (cm), moyenne (ET) | 33 ± 2.1 |
| Ventilation en salle de naissance (invasive ou non invasive) n (%) | 63 (44.7) |
| Apgar médiane, [Q1-Q3] | |
| M1 | 8 [6-10] |
| M5 | 10 [9-10] |
| M10 | 10 [10-10] |

Q1-Q3 : Ecart inter-quartile ; SA : Semaine d'Aménorrhée ; ET : Ecart-type

La répartition des patients en fonction de l'âge gestationnel est représentée sur la Figure 2.

Aucun nouveau-né avec grande prématurité (<28 SA) n'était inclus durant cette période et 52% des patients étaient nés à terme. 50% de ces enfants étaient nés > 37 SA [35 SA+2 – 38 SA+6].

Figure 2 : Répartition des patients en fonction de l'âge gestationnel



3. Comparaison des deux groupes, HA et HP

a. Concernant les données anténatales et périnatales

Le tableau 2 récapitule les caractéristiques globales des 2 groupes.

Tableau 2 : Comparaison selon les données anténatales et périnatales de nos deux groupes

| | Hypoglycémies adaptatives n = 114 | Hypoglycémies persistantes n = 27 | p |
|---|---|---|---------|
| ATCD familiaux FDRCV n (%) | 23 (20) | 1 (4) | 0.05 |
| Diabète | 14 (12) | 0 | 0.07 |
| Tabagisme | 12 (11) | 0 | 0.12 |
| Surpoids/obésité | - | - | |
| HTA | 6 (5) | 0 | 0.60 |
| Dyslipidémie | - | - | |
| Complications maternelles pendant la grossesse (au moins 1) n(%) | 65 (58) | 4 (14) | <0.001 |
| Diabète gestationnel | 17 (15) | 0 | 0.04 |
| Pré-éclampsie | 22 (20) | 3 (10) | 0.41 |
| Prise de bêtabloquants | 6 (5) | 0 | 0.60 |
| Toxiques | 12 (11) | 0 | 0.12 |
| Médicaments hypoglycémisants | 16 (14) | 0 | 0.04 |
| Tocolyse | 7 (6) | 0 | 0.35 |
| Causes fœtales | | | |
| Echographie T3 à risque d'hypoglycémie (au moins 1) | | | |
| RCIU | 40/113 (35) | 3/26 (11) | 0.02 |
| Macrosomie | | | |
| Anomalies doppler | | | |
| Age gestationnel (SA) | 36.7 ± 2.2 | 38.3 ± 2.4 | <0.001 |
| Poids (g) | 2525 ± 759.4 | 2902 ± 748.6 | 0.009 |
| Taille (cm) | 46.8 ± 4.0 | 48.7 ± 4.0 | 0.03 |
| Périmètre crânien (cm) | 32.6 ± 2.1 | 33.9 ± 2.2 | 0.004 |
| PAG ou macrosomie néonatale n (%) | 63 (56) | 10 (34) | 0.05 |
| Diagnostiques associés à l'hypoglycémie (au moins 1) n (%) | 112 (98) | 14 (52) | < 0.001 |
| Hypothermie | 21 (18) | 4 (15) | 0.78 |
| Polyglobulie | 3 (3) | 3 (11) | 0.08 |
| Détresse respiratoire néonatale | 41 (36) | 5 (19) | 0.11 |
| Infection néonatale précoce | 9 (8) | 2 (7) | 0.70 |
| Asphyxie périnatale | 5 (4) | 0 | 0.58 |

FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire ; HTA : Hypertension artérielle ; RCIU : Retard de croissance intra-utérin ; SA : Semaine d'Aménorrhée ; PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

La comparaison de nos 2 populations (HA et HP) selon une analyse univariée, retrouve la présence de facteurs prénataux significativement associés au groupe HA, incluant la présence de facteurs de risque cardiovasculaire chez la mère, la présence d'un diabète gestationnel dans 15% des cas dans les HA ($p = 0.04$).

La présence d'anomalies à l'échographie de croissance du 3^{ème} trimestre : RCIU, une macrosomie ou la présence d'anomalies doppler a été retrouvée dans 11% des cas dans le groupe HP et 35 % des cas dans le groupe HA ($p = 0.02$).

Les circonstances associées à l'hypoglycémie ont été identifiées dans 52% des cas dans le groupe HP versus 98% des cas dans le groupe HA ($p < 0.001$).

Les patients dans le groupe HP sont nés en moyenne à 266 jours (± 24 jours) ($p < 0.001$). Les données auxologiques sont également différentes de manière significative dans nos 2 groupes concernant le poids ($p = 0.009$), la taille ($p = 0.03$) ainsi que le périmètre crânien ($p = 0.004$).

b. Concernant l'analyse des valeurs glycémiques

Les enfants ayant été documentés HP ont présenté un nombre d'hypoglycémie durant les 48 premières heures significativement plus élevé : 4 [3-5] versus 2 [1-2] ($p < 0.001$) (Tableau 3). Parmi celles-ci, les hypoglycémies ont été également plus sévères et symptomatiques (41%) dans le groupe HP ($p < 0.001$).

Ces mêmes enfants avaient par ailleurs une durée médiane de journées avec hypoglycémies de 7 jours [1-15] ($p < 0.001$). En revanche, dans les 24 heures suivant la naissance, 73% des cas HA ne présentait plus d'hypoglycémie, 96% à H48 ($p < 0.001$).

Tableau 3 : Analyse des valeurs glycémiques selon nos deux groupes

| | Hypoglycémies adaptatives (n= 114) | Hypoglycémies persistantes (n = 27) | p |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------|
| Valeur de la 1 ^{ère} hypoglycémie (mmol/L), moyenne ± ET | 1.6 ± 0.5 | 1.1 ± 0.5 | < 0.001 |
| Heure du 1 ^{er} épisode d'hypoglycémie, médiane [Q1-Q3] | 1 [1-2] | 4 [1-29] | <0.001 |
| Nombre d'hypoglycémies répétées ≤ 2 mmol/L, médiane [Q1-Q3] | 2 [1-2] | 4 [3-5] | < 0.001 |
| Nombre d'hypoglycémie sévère < 1.5 mmol/L, médiane [Q1-Q3] | 1 [0-1] | 2 [1-3] | < 0.001 |
| Hypoglycémie symptomatique n (%) | 7 (6) | 11 (41) | < 0.001 |
| Hypoglycémie non retrouvée au-delà H24 n (%) | 83 (73) | 7 (26) | < 0.001 |
| Hypoglycémie non retrouvée au-delà H48 n (%) | 109 (96) | 12 (44) | < 0.001 |
| Durée médiane de jours d'hypoglycémie [Q1-Q3] | 1 [1-1] | 7 [1-15] | < 0.001 |

ET : Ecart-type ; Q1-Q3 : Ecart inter-quartile

c. Concernant la prise en charge thérapeutique des hypoglycémies (Tableau 4)

La mise en place d'une alimentation entérale exclusive (continue ou discontinuée) est utilisée plus fréquemment dans le groupe transitoire de façon significative (42%) versus (4%) (p<0.001).

La nécessité de la mise en place d'une nutrition parentérale a concerné plus fréquemment le groupe d'HP (93%) versus (46%) (p<0.001). Les apports glucidiques journaliers médians étaient de 9.2 g/kg/j [6.6-11.7] dans le groupe HA et 18.0 g/kg/j [16.2-20] dans le groupe HP (p<0.001).

Les durées d'hospitalisation étaient plus longues de 24 jours [15-38] dans le groupe HP versus 6.0 jours [4-15] dans le groupe HA (p<0.001).

Un calcul de sensibilité et spécificité pour certains critères significatifs a été réalisé à titre indicatif présenté en Annexe 4.

Tableau 4 : Comparaison des modalités de prise en charge selon nos deux populations

| | Hypoglycémies adaptatives (n= 114) | Hypoglycémies persistantes (n = 27) | p |
|--|--|---|---------|
| Apports oraux : | | | |
| - Alimentation enrichie/ fractionnée n (%) | 14 (12) | 1 (4) | 0.30 |
| - AE (continue/discontinue) n (%) | 48 (42) | 1 (4) | < 0.001 |
| Apports IV n (%) | 52 (46) | 25 (93) | < 0.001 |
| - En complément d'une AE | 42 (37) | 21 (78) | < 0.001 |
| - Alimentation parentérale exclusive | 10 (9) | 4 (15) | 0.47 |
| - Apports glucidiques quotidiens nécessaires (g/kg/j) [Q1-Q3] | 9.2 [6.6-11.7] | 18.0 [16.2-20] | <0.001 |
| - Durée médiane de jours d'apports IV [Q1-Q3] | 0 [0-2] | 12 [6-15] | < 0.001 |
| Durée médiane de jours d'hospitalisation [Q1-Q3] | 6.0 [4-15] | 24 [15-38] | < 0.001 |

AE : Alimentation entérale ; Q1-Q3 : Ecart interquartile

4. Objectifs secondaires

a. Etiologies des hypoglycémies persistantes

Durant la période de 2016 à 2018, la proportion des nouveau-nés diagnostiqués HP a représenté 9% des nouveau-nés hospitalisés au motif d'hypoglycémie.

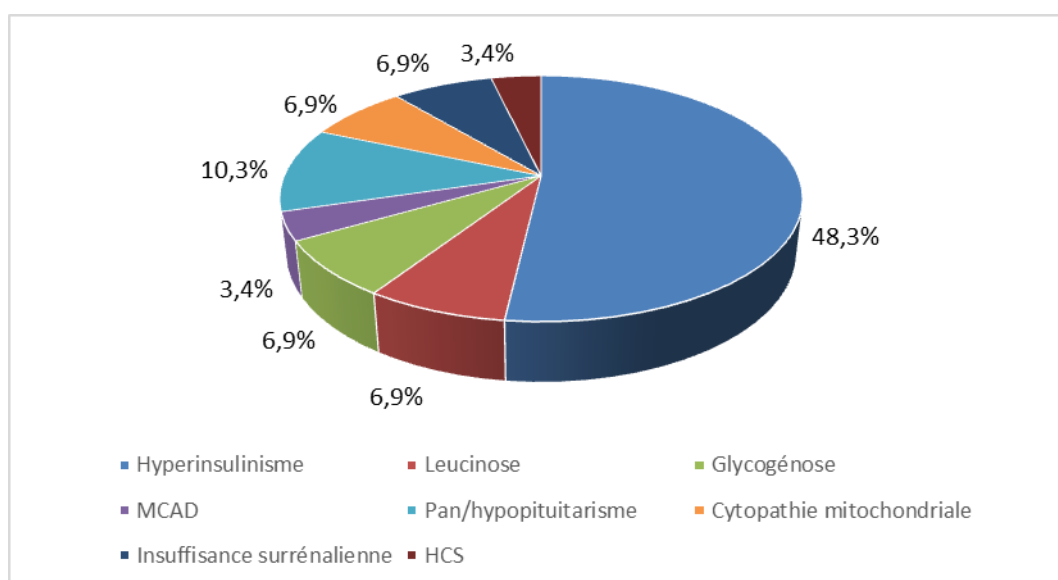
Les différentes étiologies d'HP étaient (Figure 3) :

- Causes endocriniennes 74% (20 enfants) : hyperinsulinisme congénital (48.3%), les déficits hypophysaires multiples (10.3%), insuffisance surrénalienne (6.9%) et hyperplasie congénitale des surrénales (3.4%).

Causes métaboliques retrouvées dans 25% des cas (7 enfants) : glycogénoses (6.9%), cytopathies mitochondriales (6.9%), leucinose (6.9%), déficit en MCAD (3.4%) (nouveau-né décédé durant son séjour d'une mutation homozygote conduisant à un déficit en pyruvate carboxylase).

La notion de consanguinité était notifiée dans le dossier médical chez 3 de ces 7 patients.

Figure 3 : Etiologies identifiées au sein des hypoglycémies persistantes (n=27)



5. Réalisation du bilan biologique (Figure 4)

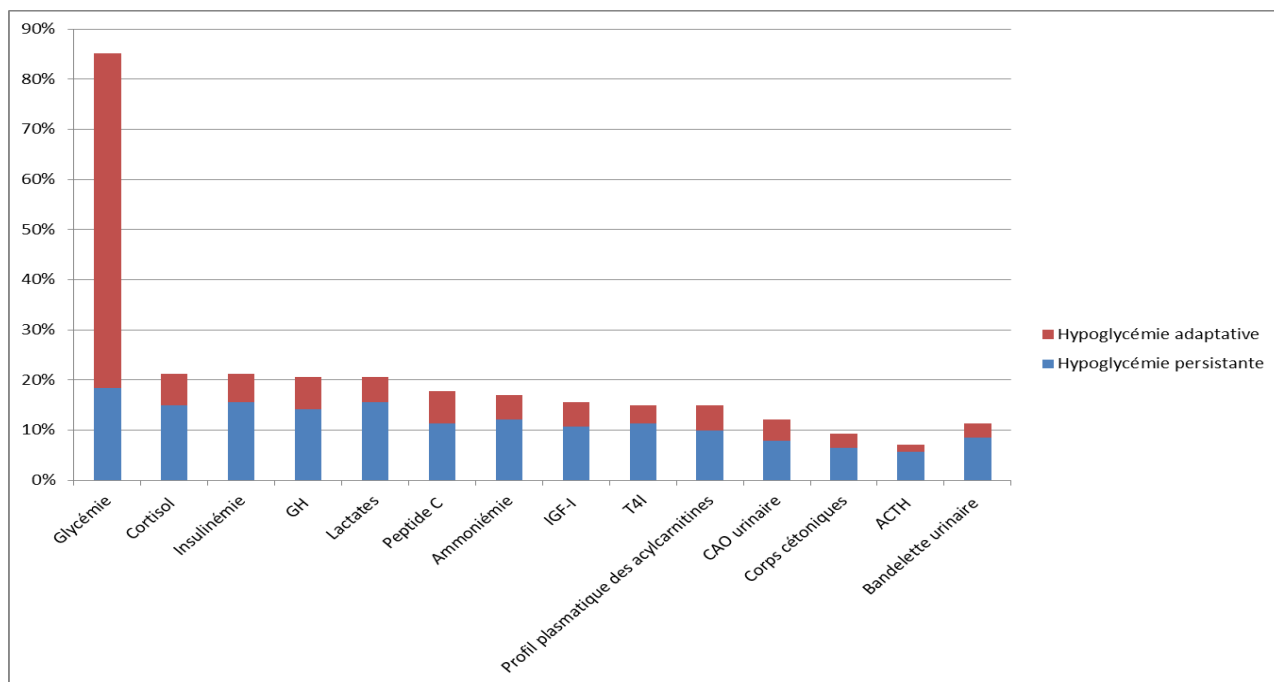
Les explorations biologiques étaient réalisées en moyenne à 6.9 jours de vie \pm 5 dans le groupe HA et 6.1 \pm 5.8 dans le groupe HP.

9 enfants (8%) présentant une HA ont été investigués (9/114), contre 27 avec HP (100%).

120 enfants (85%) ont eu au moins une glycémie veineuse durant leur séjour.

Parmi ceux qui avaient bénéficié d'examens complémentaires, on retrouvait principalement : le dosage du cortisol (89%) l'insulinémie (83%), le dosage de l'hormone de croissance (81%), peptide C (69%), IGF-I (61%), T4l (58%), ACTH (28%), les lactates (81%), l'ammoniémie (67%), le profil plasmatique des acylcarnitines (58%), le CAO urinaire (47%), la recherche de corps cétoniques (36%), la bandelette urinaire (8%). Les analyses recommandées au moment de l'hypoglycémie n'étaient réalisées que dans la moitié des cas.

Figure 4 : Analyse du bilan biologique prélevé lors d'une hypoglycémie



Discussion

1. Discussion sur la méthode

a. Méthodologie d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles à l'inclusion concernaient les nouveau-nés hospitalisés durant la période de 2016 à 2018 dans le service de soins intensifs et codés à la sortie du service, avec diagnostic « hypoglycémie ».

L'inclusion des patients étant rétrospective, un biais de mémorisation est possible. En effet, le codage des patients est limité à 10 diagnostics, il est possible que pour certains enfants, le codage « hypoglycémie » n'ait pas été retenu. Cela aurait pu sous-estimer la proportion d'HA à l'inverse des HP constituant le principal motif d'hospitalisation.

Dans les cas des HP justifiant un traitement soumis à une demande d'ATU comme l'hyperinsulinisme, le recensement des enfants durant la période définie a permis une double vérification du nombre d'HP.

La définition de l'hypoglycémie n'est pas consensuelle et soumise à débat. Nous avons défini le seuil d'hypoglycémie néonatale $< 2.2 \text{ mmol/L}$ ($< 40 \text{ mg/dl}$) car celui-ci était le plus souvent retrouvé dans la littérature [9].

b. Méthodologie du recueil de données

Le recueil de données concernant la population étudiée a été réalisé par l'étude du dossier médical de chaque patient, en version informatisée et en version papier. L'inclusion des patients étant rétrospective, certaines données étaient manquantes. En effet, l'analyse des dossiers des hypoglycémies persistantes couvrait la période de 2010 à 2018, certaines informations étaient de ce fait non informatisées.

L'origine ethnique, la présence d'une consanguinité, les caractéristiques concernant les parents étaient rarement décrites et n'ont pas pu être intégrées dans l'analyse des facteurs de risque d'HP.

c. L'analyse statistique

L'inclusion dans l'analyse statistique des 18 patients diagnostiqués « hypoglycémie persistante » observés durant la période antérieure à notre étude de Janvier 2010 à Décembre 2015 a pu partiellement biaiser notre analyse même si la prise en charge thérapeutique de l'hypoglycémie semble avoir peu évolué depuis les années 2000 [17].

Nous avons réalisé un test en sous-groupe de notre population d'HP en fonction de la période de recueil (2010 - 2016/ 2016 - 2018). Il n'y avait pas de différence significative dans les variables décrites entre nos 2 sous-groupes ce qui que notre population d'HP est homogène.

Le caractère monocentrique de l'étude peut limiter la généralisation des résultats.

2. Discussion sur les résultats

a. Caractéristiques des patients et modalité d'accouchement

Dans cette étude, le sexe masculin est majoritairement représenté (62%). Dans la littérature, des résultats discordants ont été décrits concernant la prédominance du sexe [18-19]. En effet, la cohorte danoise [18] comprenant 22.725 nouveau-nés identifiés « à risque d'hypoglycémie » retrouvait une proportion de garçons plus importante (51.8%), le sexe masculin étant décrit comme un facteur prédisposant à l'hypoglycémie en analyse multivariée. A l'inverse, dans l'étude de Bromiker & al [19], le sexe féminin était associé de manière significative au risque d'hypoglycémie.

Notre cohorte comprend 48 % de prématurés, cependant la grande prématurité n'est pas représentée dans cette étude. L'incidence de la grande prématurité est estimée à 5% de

l'ensemble des prématurés ce qui peut expliquer leur absence dans cette étude. De plus, le diagnostic d'hypoglycémie chez les prématurés, a pu être sous-déclaré dans les codages, ces enfants ayant d'autres complications plus graves associées [20-21].

Dans notre étude, l'accouchement par césarienne représentait 51% des naissances ce qui est nettement plus important que les données françaises où ce taux est évalué 20.8 % des naissances. Dans une étude publiée en 2017, la proportion de césarienne variait selon les caractéristiques des nouveau-nés de 48.5% (pour les PAG) à 76% (pour les macrosomes) [22]. Le mode d'accouchement par césarienne est associé de manière indépendante au risque d'hypoglycémie [23].

b. Facteurs de risque d'hypoglycémie persistante

Nos résultats mettent en évidence que le profil des patients présentant une HP est différent.

La présence de facteurs de risque cardiovasculaire chez la mère (diabète type 1 ou 2), de complications pendant la grossesse sont plus souvent associée à une HA qu'à une HP.

Dans le groupe d'HP, les hypoglycémies sont plus sévères, répétées et plus prolongées ce qui semble s'expliquer par un défaut de mise en place des mécanismes adaptatifs chez ces enfants.

Pour ces enfants, cette durée médiane d'hypoglycémie quotidienne de 7 jours, pourrait être réduite, si le diagnostic étiologique était réalisé plus précocement.

Une revue établissant le profil clinique des nouveau-nés présentant un hyperinsulinisme publiée en 2011 retrouvait des caractéristiques similaires à celles de notre étude. Les apports glucidiques journaliers nécessaires à maintenir une glycémie > 3 mmol/L (54 mg/dl) pouvait atteindre jusqu'à 24.5 g/kg/j (contre 26 g/kg/j dans notre étude) [24]. Ces nouveau-nés naissaient en général à terme avec une macrosomie (poids > 3.7 kg) mais l'absence de macrosomie n'excluait pas le diagnostic. Le poids moyen de ces enfants avec hyperinsulinisme était de 3.145 kg.

Les hypoglycémies symptomatiques étaient retrouvées chez 41% de nos patients du groupe HP et 6% dans le groupe HA. Ceci peut être expliqué par la sévérité de l'hypoglycémie (< 1.5 mmol/L). De plus, la convulsion constitue le principal mode de révélation chez ces enfants avec HP, qui ne présentaient antérieurement aucune circonstance imposant une surveillance de l'équilibre glycémique. Ce symptôme était retrouvé uniquement dans le groupe persistant (3 enfants), les convulsions étaient tonico-cloniques généralisées. Il n'a pas été possible de constituer deux sous-groupes d'analyse (nouveau-nés symptomatiques avec et sans convulsions) du fait du faible effectif. Toutefois, dans le groupe avec convulsions, on remarque que le taux de glycémie est plus bas (≤ 1 mmol/L). Une étiologie endocrinienne a été retrouvée chez ces 3 patients (hyperinsulinisme congénitale et déficit hypophysaire multiple). Les autres symptômes identifiés étaient principalement des difficultés lors des tétées, une hypotonie, des trémulations, une hypothermie.

Une étude publiée en 2017 s'est intéressée au développement psychomoteur à 4 ans et demi, de nouveau-nés ayant présenté une hypoglycémie à la naissance [12]. Les hypoglycémies néonatales étaient associées à une diminution de la fonction exécutive, de la motricité visuelle. Cette étude retrouvait une proportion plus importante de TDAH et de difficultés scolaires. Le devenir neurologique à long terme a été étudié dans le cas des hyperinsulinismes congénitaux. On estime qu'environ 25% des patients présenteront un retard psychomoteur, 8% avec un retard profond et 17% un retard léger [25]. Dans le cas des formes de découverte néonatale, une épilepsie se manifestait dans 18% des cas.

c. Diagnostics associés à l'hypoglycémie en période néonatale

La présence de situations cliniques chez les nouveau-nés hospitalisés pour hypoglycémie est fréquente. Elle concernait 98 % des patients du groupe HA et 52% du groupe HP. Cela confirme

le fait qu'un nouveau-né à terme ne présentant pas de pathologies périnatales associées est fortement suspect d'HP.

Nos résultats sont concordants avec l'étude de Van Haltren & al où l'on retrouve principalement une association entre hypoglycémie et infection néonatale, ictère, détresse respiratoire, hypothermie ou polyglobulie [26].

d. La réalisation d'examens biologiques

Nous constatons que les explorations sont réalisées en moyenne à J6 de vie. Ces examens sont rarement prélevés dans les hypoglycémies transitoires ce qui suggère une bonne évaluation du clinicien.

Dans les hypoglycémies persistantes, on remarque que pour 6 de nos patients, les analyses complémentaires ne sont réalisées que partiellement. Ceci s'explique pour 3 d'entre eux par la présence d'un diagnostic anténatal (forte suspicion d'hyperplasie congénitale des surrénales pour le premier, hypopituitarisme sur la présence d'anomalies de la ligne médiane pour le second, et antécédent de frère décédé d'un déficit en MCAD pour le dernier).

Les recommandations de « American Academy of Pediatrics » (AAP), « Canadian Pediatric Society » et « Pediatric Endocrine Society » (PES) suggèrent que ces prélèvements soient réalisés chez les patients présentant une hypoglycémie sévère symptomatique (coma, convulsions, léthargie), requérant une perfusion glucosée prolongée et/ou avec des besoins glucidiques journaliers importants, présentant une HP (>H48), ou enfin une histoire ou des signes cliniques suggérant une étiologie précise [10,26-28]. Il est nécessaire pour établir un diagnostic de prélever le nouveau-né au moment d'une hypoglycémie, afin de mesurer l'insulinémie, les β -hydroxybutyrates, le pH sanguin, les bicarbonates, les lactates et acides gras libres. D'autres examens complémentaires seront éventuellement nécessaires après réception des premiers résultats. Prélever le nouveau-né en hypoglycémie, avant tout resucrage thérapeutique peut être source de stress pour le soignant.

Les conditions de transport et d'acheminement dans des tubes spéciaux avec inhibiteurs de glycolyse, le moment de la dernière prise alimentaire sont également nécessaires à l'interprétation des valeurs.

De plus, des différences existent dans la méthode de dosage de la glycémie (capillaire, veineuse..) de la méthode de détection (laboratoire, lecteur de glycémie) pouvant varier jusqu'à 15% entraînant une surestimation de la glycémie et une méconnaissance de l'hypoglycémie. En cas de glycémie basse, les mesures de détection deviennent moins précises pour des seuils < 2.75 mmol/L (50 mg/dl). De même, l'hématocrite élevé très fréquent chez les nouveau-nés sous-estime la glycémie de 10 à 20% [3].

Aussi, afin de réussir à privilégier la démarche diagnostique sans perdre de temps pour ressucrer le nouveau-né, il peut être intéressant de mettre en place dans les services un kit de prélèvement « prêt à l'emploi dans l'urgence », selon Motte-Signoret [4] (Annexe 3).

e. Fréquence d'hypoglycémie persistante et transitoire

La fréquence des HP est peu étudiée dans la littérature. Dans notre étude, elle représente environ 8% des nouveau-nés hospitalisés pour hypoglycémie durant la période de 2016 à 2018.

L'incidence de l'hypoglycémie chez des nouveau-nés identifiés comme à risque, concernait 27% des nouveaux nés [2]. Les étiologies principalement retrouvées étaient par ordre de fréquence : la prématurité comprise entre 34 et 37 SA, les enfants nés PAG, les macrosomes et enfin les nouveau-nés de mère présentant un diabète gestationnel ce qui est concordant avec nos résultats.

Les facteurs de risque d'hypoglycémie précoce retrouvés dans les études étaient l'âge gestationnel, un poids < 2500g, la présence d'un diabète gestationnel et une grossesse gémellaire [18]. Dans notre étude, la prématurité, le petit poids ou la macrosomie fœtale étaient significativement plus fréquentes dans la population d'HA, cela est concordant avec les données de la littérature.

3. Apports et perspectives de notre étude

Nous présentons ici une première étude analysant les facteurs de risque d'HP chez les nouveau-nés puisque L'enjeu est de cibler parmi les enfants hospitalisés pour hypoglycémie, ceux dont l'étiologie serait une HP (endocrinienne ou métabolique).

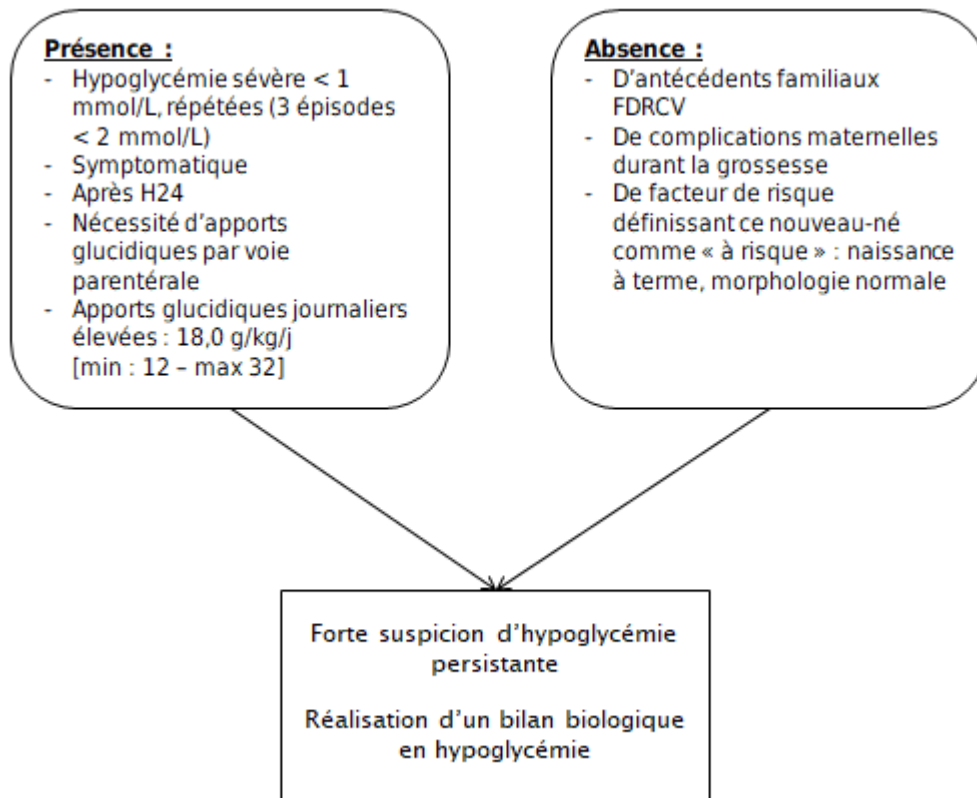
Certains facteurs sont identifiés comme facilitant le repérage de ces nouveau-nés : ces enfants sont principalement, issus d'une grossesse non compliquée, à terme, et surtout sans facteurs prédisposant aux hypoglycémies transitoires et adaptatives. Ils ont par ailleurs un premier épisode d'hypoglycémie à un âge post-natal plus tardif, et plus sévère que les HA.

Enfin, la nécessité d'apports quotidiens journaliers importants (18g/kg/j) et surtout, le recours à la voie veineuse pour stabiliser l'équilibre glycémique apparaît plus fréquent dans le groupe HP.

Un dépistage précoce permettrait de traiter rapidement et ainsi prévenir les séquelles neurologiques d'hypoglycémie (Figure 5).

Néanmoins le coût d'extension des indications de bilan biologique chez ces enfants faux positifs pourrait être important, étant donné le nombre d'enfants hospitalisés pour hypoglycémie chaque année. Des études coût efficacité semblent nécessaires pour évaluer l'intérêt de ces critères mis en évidence.

Figure 5 : Organigramme facilitant le repérage des hypoglycémies persistantes



TITRE : HYPOGLYCEMIES NEONATALES AU CHU DE GRENOBLE : UNE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, ASPECTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

CONCLUSION :

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective dans le service de soins intensifs de néonatalogie du CHU Grenoble Alpes. Notre objectif principal était de comparer les nouveau-nés présentant une hypoglycémie transitoire et adaptative (HA) de ceux présentant une hypoglycémie persistante (HP) et de rechercher les éventuels facteurs de risque.

141 nouveau-nés ont été inclus (âge post-natal médian 259 jours [247-272] dont 62% de garçons). La présence de complications durant la grossesse est retrouvée plus fréquemment dans les HA ($p < 0.001$). Les facteurs de risque tels qu'une prématurité ($p = 0.005$), une macrosomie ou un PAG ($p = 0.05$) sont plus présents de façon significative dans le groupe HA. Les causes endocriniennes représentaient 74% des HP. Dans le groupe d'HP, les hypoglycémies étaient plus sévères, répétées, prolongées et d'une durée médiane de journées avec hypoglycémies de 7 jours ($p < 0.001$). De plus, le recours à une nutrition parentérale est employé plus fréquemment dans le groupe HP avec des apports glucidiques médians de 18.0 g/kg/j [16.2-20] ($p < 0.001$).

Cette étude montre que le profil des nouveau-nés avec une hypoglycémie persistante est différent de ceux identifiés à risque d'hypoglycémie transitoire. Ces pathologies sont peu fréquentes mais les conséquences neurologiques peuvent être potentiellement graves. Cette étude a permis de mettre en évidence quelques critères facilitant le repérage de ces nouveau-nés qui devront être validés par des études ultérieures.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 23/09/2020

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

D. PLANTAZ .

Pr. Dominique PLANTAZ

Bibliographie

1. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161(5):787–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
2. Stark J, Simma B, Blassnig-Ezeh A. Incidence of hypoglycemia in newborn infants identified as at risk. *J Matern Neonatal Med*. 2019;0(0):1–6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1568985>
3. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Rev*. 2017 Apr 1;38(4):147 LP – 157. <http://pedsinreview.aappublications.org/content/38/4/147.abstract>
4. Motte-Signoret E. Hypoglycémie néonatale. *Perfect en Pédiatrie*. 2018;1(1):48–54. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2018.01.012>
5. Girard J. Gluconeogenesis in Late Fetal and Early Neonatal Life. *Neonatology*. 1986;50(5):237–58. <https://www.karger.com/Article/FullText/242605>
6. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):150–5. <http://journals.lww.com/00008480-201604000-00005>
7. Mitanchez D. Métabolisme glucidique du nouveau-né, hypoglycémie et hyperglycémie. In : *Endocrinologie périnatale*. Rueil-Malmaison : DOIN ; 2005.
8. Bougneres PF, Castano L, Rocchiccioli F, Gia HP, Leluyer B, Ferre P. Medium-chain fatty acids increase glucose production in normal and low birth weight newborns. *Am J Physiol Metab*. 1989 May 1;256(5):E692–7. <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.1989.256.5.E692>
9. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies Regarding Definition of Neonatal Hypoglycemia: Suggested Operational Thresholds. *Pediatrics*. 2000 May 1;105(5):1141–5. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.105.5.1141>
10. Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health*. 2004 Dec 1;9(10):723–9. <https://academic.oup.com/pch/article/9/10/723/2648575>
11. Gataulina S, Dellatolas G, Perdry H, Robert J-J, Valayannopoulos V, Touati G, et al. Comorbidity and metabolic context are crucial factors determining neurological sequelae of hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Nov;54(11):1012–7. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-8749.2012.04400>
12. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr*. 2017 Oct 1;171(10):972. <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.1579>
13. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1507–18. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504909>
14. Goode RH, Rettiganti M, Li J, Lyle RE, Whiteside-Mansell L, Barrett KW, et al. Developmental Outcomes of Preterm Infants With Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics*. 2016 Dec 1;138(6):e20161424–e20161424. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016-1424>
15. Burakevych N, McKinlay CJD, Harris DL, Alsweiler JM, Harding JE. Factors influencing glycaemic stability after neonatal hypoglycaemia and relationship to neurodevelopmental outcome. *Sci Rep*. 2019 Dec 31;9(1):8132. <http://www.nature.com/articles/s41598-019-44609-1>

16. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Transl. Pediatr.* 2017;6(4):408–420.
17. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF. Population Meta-Analysis of Low Plasma Glucose Thresholds in Full-Term Normal Newborns. *Am J Perinatol.* 2006;23(02):115–20. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-931912>
18. Rasmussen AH, Wehberg S, Fenger-Groen J, Christesen HT. Retrospective evaluation of a national guideline to prevent neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(5):398–405. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.12.002>
19. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Neonatal Med.* 2019 Mar 4;32(5):786–92. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2017.1391781>
20. Torchin H, Ancel P. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod.* 2016;45(10):1213–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
21. Mitchell NA, Grimbly C, Rosolowsky ET, Reilly MO, Yaskina M, Cheung P, et al. Incidence and Risk Factors for Hypoglycemia During Fetal-to-Neonatal Transition in Premature Infants. 2020;8(February):1–6. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00034>
22. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr. Neonatol.* 2018;59(4):368–374
23. Ogunyemi D, Friedman P, Betcher K, Whitten A, Sugiyama N, Qu L, Kohn A, Paul H. Obstetrical correlates and perinatal consequences of neonatal hypoglycemia in term infants. *J. Matern. Neonatal Med.* 2017;30(11):1372–1377.
24. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):1–14. <http://www.ojrd.com/content/6/1/63>
25. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic Outcomes of 90 Neonates and Infants With Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001 Mar 1;107(3):476–9. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.3.476>
26. Van Haltren K, Malhotra A. Characteristics of infants admitted with hypoglycemia to a neonatal unit. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013 Jan 1;26(5–6). <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2013.26.issue-5-6/jpem-2013-0009/jpem-2013-0009.xml>
27. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
28. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics.* 2011 Mar 1;127(3):575–9. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3851>

Annexe 1

Etiologies des hypoglycémies néonatales selon Thompson-Branch (3)

| Physiologic mecanism | Disorder |
|--|--|
| Inadequate glycogen stores and inadequate substrate source for gluconeogenesis | <ul style="list-style-type: none"> - Prematurity - Small for gestational age - Intrauterine growth restriction - Perinatal stress (sepsis, asphyxia) - Polycythemia |
| Hyperinsulinism | <ul style="list-style-type: none"> - Infant of diabetic mother - Beckwith-Wiedemann syndrome - Soto syndrome - Congenital hyperinsulinism |
| Growth hormone deficiency | <ul style="list-style-type: none"> - Turner mosaicism - Costello syndrome - Hypopituitarism |
| Cortisol deficiency | <ul style="list-style-type: none"> - Costello syndrome - Hypopituitarism - Cogenital adrenal hyperplasia |
| Inborn errors of metabolism | |
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Amino acid abnormalities</i> • <i>Glycogen</i> • <i>Glucose</i> • <i>Fatty acids</i> | <ul style="list-style-type: none"> - Maple syrup urine disease - Hepatic glycogen storage diseases - Hereditary fructose intolerance - Galactosemia ; Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency ; Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency ; carnitine palmitonyltransferase deficiency types I and II ; Long- chain 3-hydroxy and very long-chain acylcoenzyme A dehydrogenase deficiency |

Annexe 2

Protocole de prise en charge des hypoglycémies au sein du service de réanimation néonatale du CHU de Grenoble

| | |
|---|--|
| CHU GRENOBLE Fédération de Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction | Procédure médicale Pédiatrie |
| HYPOGLYCEMIE | |
| Date de diffusion : Octobre 2003 Version n° : 2 Nb de pages : 6 | Rédigé par : Dr C. Marey Vérifié par : Dr Ch. Almanric Validé par : Les Pédiatres de maternité |

Ce protocole concerne la surveillance et la prise en charge de l'hypoglycémie du nouveau-né en maternité ; il tient compte des recommandations de la Fédération Régionale des Pédiatres Néonatalogistes de la région Rhône-Alpes (Mars 2001).

L'hypoglycémie est souvent asymptomatique chez le nouveau-né, mais peut avoir de graves conséquences (convulsions, séquelles neurologiques) d'où la nécessité de :

► **dépister les enfants à risque**

► **mettre en place des mesures préventives :**

- prévention et correction de l'hypothermie
- alimentation précoce dès la première heure de vie et régulière toutes les 3 ou 4 heures

1 / Définition

La valeur limite inférieure de la glycémie tolérée chez un nouveau-né est de
2,2 mmol / l

2 / Technique de mesure

La mesure de la glycémie capillaire par bandelette avec lecteur automatique (Glucotrend® ou One Touch®) est fiable chez le nouveau-né à condition de respecter les règles d'utilisation :

- laisser sécher l'antiseptique (alcool ou Chlorexidine),
- ne pas utiliser la première goutte de sang (mélange de sang et de lymphe).

Dans ce protocole, la glycémie est mesurée sur bandelette avec lecteur automatique (« dextro » dans le langage courant). La glycémie pourra être vérifiée par dosage sanguin au laboratoire si plusieurs bandelettes révèlent une hypoglycémie, ou sur indication médicale (en aucun cas ce contrôle ne doit retarder la prise en charge thérapeutique de l'hypoglycémie).

3 / Dépistage de l'hypoglycémie

La glycémie sera surveillée systématiquement :

- **dans la population à risque :**
 - prématuré < 36 SA
 - macrosome (poids de naissance > 2 DS selon l'AG : cf courbes)
 - hypotrophe (poids de naissance < 2500 g)
 - nouveau-né de mère diabétique sous Insuline
 - nouveau-né de mère sous β bloquants
 - souffrance fœtale aigüe, détresse respiratoire

- **en présence de signes cliniques** anormaux, en particulier :
 - trémulations
 - accès de cyanose
 - convulsions
 - apnées

Remarque : le nouveau-né dont la mère a présenté un diabète gestationnel traité par régime, ne nécessite une surveillance particulière que s'il est macrosome ou s'il présente d'autres facteurs de risque.

Dans la population à risque, la glycémie sera surveillée au rythme suivant :

- **H 1** soit avant le premier repas qui sera donné le plus tôt possible dans la première heure de vie
- **H 4** soit avant le deuxième repas qui sera donné 3 à 4 heures plus tard
- Contrôle de la glycémie **1 repas sur 2** pendant les 24 premières heures de vie
- Puis **1 repas sur 4** pendant les 24 heures suivantes

La surveillance de la glycémie pourra ensuite être arrêtée si l'alimentation est satisfaisante et s'il n'y a pas eu d'hypoglycémie.

4 / Conduite à tenir alimentaire

Dans la population à risque d'hypoglycémie définie ci-dessus, l'alimentation doit être précoce, dès la première heure de vie, et régulière :

- **6 repas** par 24 heures pour les enfants à terme ayant des tétées efficaces,
- **8 repas** par 24 heures pour les prématurés (< 36 SA) et les hypotrophes (< 2500 g).

Choix du lait :

- **Allaitement maternel :**
 - mise au sein si les tétées sont efficaces,
 - lait maternel obtenu au tire lait et donné à la tasse ou à la seringue si les tétées sont insuffisamment efficaces,
 - lait artificiel en complément si les quantités de lait maternel sont insuffisantes ou si la surveillance montre une hypoglycémie (cf. allaitement artificiel pour le choix du lait).
- **Allaitement artificiel :**
 - Lait hypo-allergénique ou lait 1^{er} âge pour les enfants à terme
 - Lait pour prématurés pour les prématurés (<36 SA) et les hypotrophes (<2500 g).
 - Lait riche en triglycérides à chaînes moyennes (TCM) en cas d'hypoglycémie : Pré-guigoz, Pré-Nidal et Galliagène Progress.

| Lait | Valeur énergétique en Kcal pour 100 ml | Dextrine Maltose en g pour 100 ml | Proportion de TCM |
|-------------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------|
| Pré-Blédilait Pré-Gallia | 70 | 2,4 | 20 % |
| Pré-Guigoz Pré-Nidal | 70 | 1,9 | 40 % |
| Pré-Modilac | 72 | 4 | 24 % |
| Galliagène | 70 | 8,5 | 40 % |

Remarque : le lait **Galliagène Progress** a l'avantage d'être riche en dextrine maltose et TCM (**traitement de l'hypoglycémie**) et c'est un hydrolysate de protéines (hypo-allergénique) ; son utilisation doit être limitée au séjour en maternité et il ne sera prescrit à la sortie que sur indication médicale.

5 / Prévention et traitement de l'hypoglycémie

- **Glycémie $\geq 2,2$ mmol/l**

- ▶ Poursuite des **mesures alimentaires préventives** dans la population à risque (cf. 4)

- ▶ **Surveillance de la glycémie :**

- 1 repas sur 2 pendant 24 heures,
- 1 repas sur 4 pendant les 24 heures suivantes

- ▶ Arrêt de la surveillance si l'alimentation est satisfaisante et si les glycémies sont normales

- **Glycémie entre 1,3 et 2,1 mmol/l :**

- ▶ Renforcer les **mesures alimentaires :**

- 8 repas par 24 heures
- compléments systématiques si allaitement maternel
- lait riche en TCM
- gavages si les tétées sont inefficaces

- ▶ **Contrôler la glycémie 2 heures après le repas**

- ▶ Poursuivre la surveillance des glycémies

- **Glycémie $\leq 1,2$ mmol/l ou signes cliniques :**

- ▶ **Enfant eutrophique à terme :**

- **Lait riche en TCM** s'il s'agit du premier épisode d'hypoglycémie chez un enfant asymptomatique,

- **Perfusion** intraveineuse de sérum glucosé à 10 % (3 ml/kg/h) si les mesures alimentaires sont restées inefficaces ou si l'enfant est symptomatique

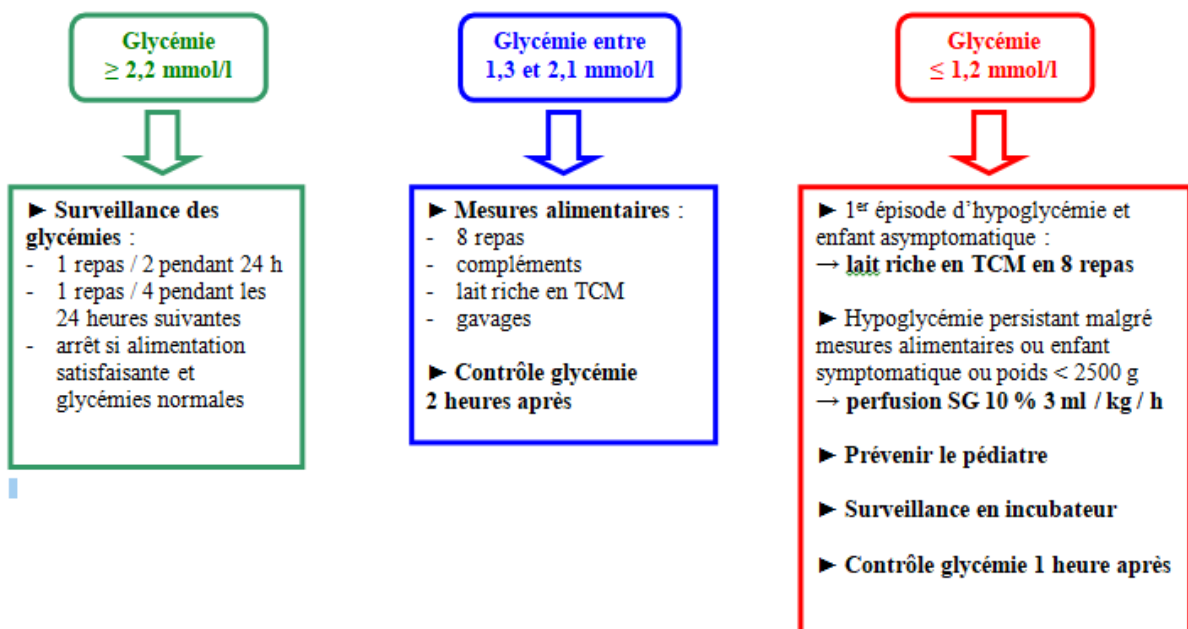
► **Enfant prématuré ou de poids de naissance < 2500 g :**

- **Perfusion systématique** de sérum glucosé à 10 % (3 ml/kg/h)
- Alimentation en **gavage gastrique continu** avec un **lait riche en TCM**

► **Dans tous les cas :**

- Informer le **pédiatre**
- Surveiller l'enfant en **incubateur** et corriger l'hypothermie
- **Contrôler la glycémie 1 heure après** le repas ou le début de la perfusion
- **Alimenter** l'enfant dès que son état clinique le permet
- Poursuivre la surveillance des glycémies

PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'HYPOGLYCEMIE DU NOUVEAU-NE EN MATERNITE



Annexe 3

Comparaison de nos deux sous-groupes en fonction des caractéristiques périnatales

| | Hypoglycémies persistantes 2010-2016 (n = 18) | Hypoglycémies persistantes 2016-2018 (n =9) | p |
|---|--|--|----------|
| Age maternel médian en années, médiane [Q1-Q3] | 29 [24-36] | 32 [29-34] | NS |
| Antécédents fausse-couche n (%) | 6/17 (35) | 1 (11) | NS |
| Gestité, médiane [Q1-Q3] | 2 [1-3] | 2 [2-2] | NS |
| Parité, médiane [Q1-Q3] | 2 [1-2] | 2 [2-3] | |
| Grossesses multiples n (%) | 0 | 2 (22) | NS |
| Sexe | | | |
| Féminin n (%) | 3 (17) | 1 (25) | NS |
| Masculin n (%) | 15 (83) | 8 (89) | |
| Age gestationnel (SA), moyenne (ET) | 38.5 SA ± 1.7 | 37.9 SA ± 3.5 | |
| Mode d'accouchement | | | |
| Césarienne programmée n (%) | 7 (78) | 3 (100) | NS |
| Césarienne per partum n (%) | 2 (22) | 0 (0) | NS |
| Voie basse spontanée n (%) | 9 (50) | 6 (67) | NS |
| Poids (g), moyenne (ET) | 2910 ± 616,8 | 2887 ± 1006.2 | NS |
| Taille (cm), moyenne (ET) | 48,9 ± 3,8 | 48.3 ± 4.7 | NS |
| Périmètre crânien (cm), moyenne (ET) | 34 ± 1,8 | 33.6 ± 3.04 | NS |
| Ventilation en salle de naissance (invasive ou non invasive) n (%) | 8/17 (47) | 5/8 (38) | NS |
| Apgar médiane, [Q1-Q3] | | | |
| M1 | 8 [6-10] | 9 [8-10] | NS |
| M5 | 10 [8-10] | 10 [9-10] | |
| M10 | 10 [9-10] | 10 [9-10] | |

Q1-Q3 : Ecart inter-quartile ; SA : Semaine d'Aménorrhée ; ET : Ecart-type

Annexe 4

Critères donnés à titre indicatif facilitant le repérage des hypoglycémies persistantes

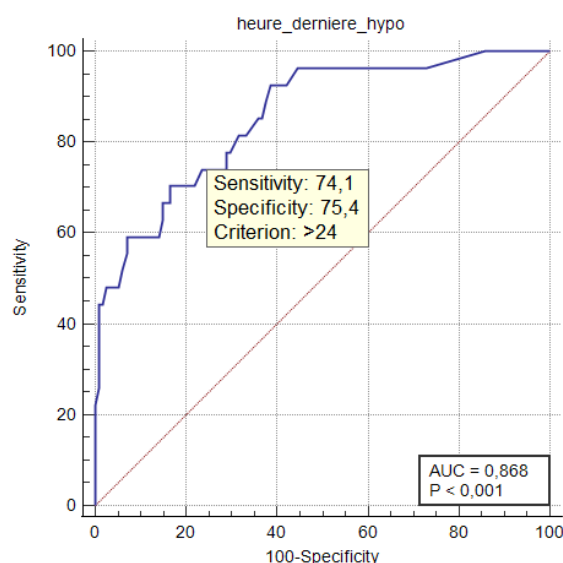


Figure 1 : Courbe ROC en fonction de l'heure de la dernière hypoglycémie

En utilisant seulement le critère «Hypoglycémie retrouvée après H24 », on classe comme positif 51 patients sur 141 (36.2%). La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 74.1% et 72.8%.

| | |
|------------------|---|
| Classification X | AND (heure_derniere_hypo>24;Diabète=0;Diabète_gestationnel__O_N_=0;Poids__g_>2500) |
| Classification Y | Malades__O_N_ |

| Malades__O_N_ | AND (heure_derniere_hypo>24;Diabète=0;Diabète_gestationnel__O_N_=0;Poids__g_>2500) | | |
|---------------|---|---------------|-------------|
| | 0 | 1 | |
| 0 | 110 | 4 | 114 (80,9%) |
| 1 | 13 | 14 | 27 (19,1%) |
| | 123 (87,2%) | 18 (12,8%) | 141 |

Show all percentages

Fisher's exact test

P = 0,000000006

En combinant les critères « nouveau-né avec hypoglycémie > H24 ET poids > 2500g », avec l'absence de diabète chez la mère ou de diabète gestationnel, on classe comme positif 18 patients sur 141 (12.8%). La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 51.9% et 96.5%.

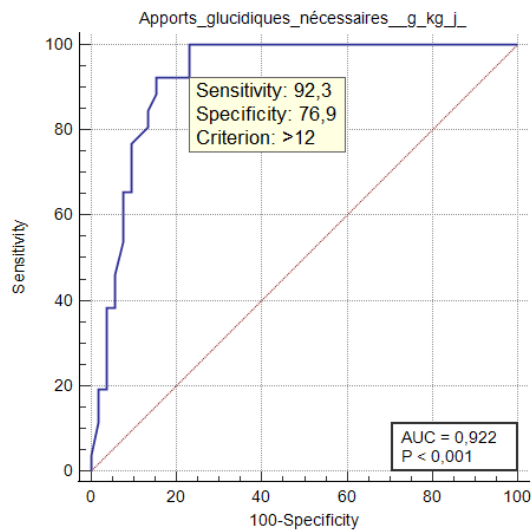


Figure 2 : Courbe ROC en fonction des apports glucidiques (g/kg/j)

Nous avons ensuite étudié le critère « apports glucidiques journaliers IV » au seuil de 12 g/kg/j. Cela nous a permis de repérer toutes les HP bénéficiant d'un support par voie IV, avec 12 faux positifs. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 96.3% et 89.5%.

| | |
|------------------|---|
| Classification X | AND (Apports_IV_12_g_kg_j_ ; Diabète=0 ; Diabète_gestationnel__O_N_=0) |
| Classification Y | Malades__O_N_ |

| Malades__O_N_ | AND (Apports_IV_12_g_kg_j_ ; Diabète=0 ; Diabète_gestationnel__O_N_=0) | | |
|---------------|---|---------------|-------------|
| | 0 | 1 | |
| 0 | 108 | 6 | 114 (80,9%) |
| 1 | 1 | 26 | 27 (19,1%) |
| | 109 (77,3%) | 32 (22,7%) | 141 |

Show all percentages

Fisher's exact test

P < 0,000000001

La combinaison du critère « apports glucidiques journaliers > 12 g/kg/j » avec l'absence de diabète chez la mère ou de diabète gestationnel nous permet de repérer les 26 HP avec 6 faux positifs.

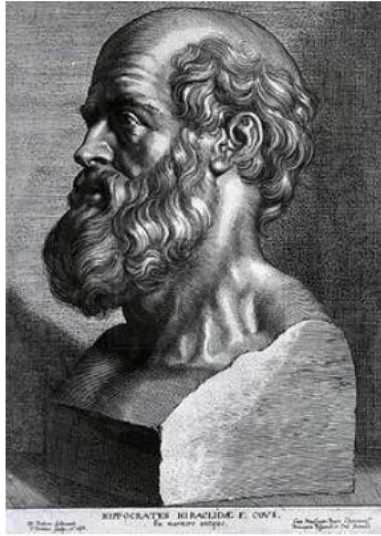
Le repérage de ces patients à l'aide de critères simples est sujet à discussion et doit être validé par des études ultérieures.

Annexe 5

Bilan complémentaire proposé à visée étiologique dans les hypoglycémies néonatales selon [4]

| Prélèvement | Pathologie recherchée | | Tube Conditions | Normes |
|---------------------------------------|---|--|---|----------------|
| Glycémie veineuse | Confirmation | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Bouchon gris | Selon contexte |
| Insuline | Hyperinsulinisme | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Bouchon violet-4 °C | Indosable |
| Peptide C | Administration occulte d'insuline | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Bouchon violet-4 °C | Indosable |
| GH | Déficit somatotrope | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Bouchon jaune avec gel | > 20 mUI/L |
| Cortisol | Déficit corticotrope | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Bouchon jaune avec gel | > 20 µg/dL |
| CAO urinaire | Déficit de la β-oxydation des acides gras | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Urine – bouchon jaune | |
| Bandelette urinaire | | Prélèvement à faire en hypoglycémie, avant resucrage | Recherche de corps cétoniques | Positif à jeun |
| Profil plasmatique des acylcarnitines | | | Bouchon vert | |
| T41 | Hypopituitarisme | | Bouchon jaune avec gel | > 15 pmol/L |
| IGF1 | | | Bouchon jaune avec gel | > 10–20 ng/mL |
| ACTH | Insuffisance surrénalienne | | Bouchon violet-4 °C – congélation | < 50 pg/mL |
| Lactate | Cytopathie mitochondriale | | Bouchon gris ou seringue de gaz du sang | < 2 mmol/L |

GH : hormone de croissance ; CAO : chromatographie des acides organiques ; T41 : thyroxine libre ; IGF1 : *insulin-like growth factor 1* ; ACTH : hormone corticotrope.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.