



HAL
open science

Étude de la prévalence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés macrosomes

Marina Tamborowski

► **To cite this version:**

Marina Tamborowski. Étude de la prévalence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés macrosomes. Gynécologie et obstétrique. 2021. dumas-03327539

HAL Id: dumas-03327539

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03327539v1>

Submitted on 27 Aug 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.

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE

DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE

**Etude de la prévalence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés
macrosomes**

A study of the prevalence of hypoglycemia in macrosomal newborns

Par TAMBOROWSKI Marina

[Données à caractère personnel]

Mémoire soutenu le 17 juin 2021

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année 2020/2021

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
U.F.R DE MÉDECINE DE GRENOBLE

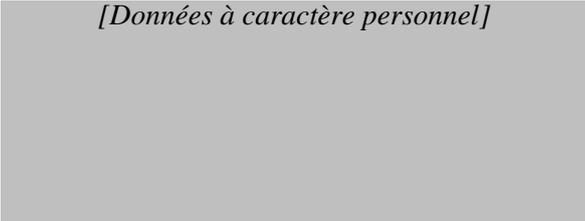
DÉPARTEMENT DE MAÏEUTIQUE

**Etude de la prévalence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés
macrosomes**

A study of the prevalence of hypoglycemia in macrosomal newborns

Par TAMBOROWSKI Marina

[Données à caractère personnel]



Mémoire soutenu le 17 juin 2021

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Sage-Femme

Année 2020/2021

Résumé

Objectifs – Déterminer la prévalence de l’hypoglycémie chez les macrosomes sans autre facteur de risque que leur percentile de poids de naissance et évaluer la pertinence du dépistage de l’hypoglycémie néonatale ainsi que le percentile seuil utilisé.

Matériel et méthode – Etude descriptive, transversale et monocentrique réalisée du 01/11/2017 au 21/01/2020. Revue structurée des dossiers obstétricaux de manière rétrospective au CHU de Grenoble. Le seuil de détection des hypoglycémies néonatales était fixé à 2,2mmol/L.

Résultats – Sur les 156 nouveau-nés inclus : 19,2% ont présenté au moins une hypoglycémie lors des 48 premières heures de vie. 75,7% des hypoglycémies ont eu lieu à 1 heure de vie. Le percentile seuil le plus adapté pour le dépistage de l’hypoglycémie néonatale semble être le 97^{ème} percentile de poids de naissance (AUC = 0,64 IC95% = [0,52 ; 0,75]).

Conclusion – La prévalence de l’hypoglycémie néonatale précoce à l’HCE est comparable aux autres lieux d’étude. Son dépistage ainsi que percentile seuil sont eux à revoir et actualiser afin d’améliorer le confort des nouveau-nés à risque d’hypoglycémie en maternité.

Mots-clés : nouveau-né, hypoglycémie, macrosomie, percentile de poids de naissance

Abstract

Objectives – To evaluate the prevalence of hypoglycemia in macrosomic babies in whom weight is the only risk factor of neonatal hypoglycemia and to determine a more relevant threshold percentile to decrease excessive screening.

Materials and methods – Descriptive, retrospective and monocentric study conducted at the maternity of Grenoble Alpes University Hospital from the 01/11/2017 to 21/01/2020. The threshold of neonatal hypoglycemia was 2.2 mmol/L.

Results – Among 156 newborns included in the study, 19.2% suffered for one or more hypoglycemia in the first 48 hours of life. It appears that 75.5% of hypoglycemia have occurred in the first hour of life. Concerning the birth weight, the most relevant threshold to detect hypoglycemia would be the 97^e percentile (AUC = 0,64 IC95% = [0,52 ; 0,75])

Conclusion – The prevalence of neonatal hypoglycemia is comparable to other places of study. Its screening and threshold percentile should be reviewed and updated in order to improve the comfort of newborns at risk of hypoglycemia in the maternity ward.

Keywords : newborn, hypoglycemia, macrosomia, growth curve, large for gestational age

Avant-propos

Ce mémoire est présenté sous un format article, étant soumis à la Revue de la Sage-Femme pour publication.

Remerciements

Je remercie les membres du jury :

- Mme SEGUIN Chantal, Sage-Femme, Directrice du Département de Maïeutique, Université Grenoble-Alpes, Présidente du jury ;

- Professeur DEBILLON Thierry, Néonatalogue, PU-PH Chef de Service à l'Hôpital Couple Enfant, CHU Grenoble-Alpes, Co-président du jury ;

- Mme RAVIER FOLENS Christine, Sage-Femme à l'Hôpital Couple Enfant, CHU Grenoble Alpes, Membre invité du jury ;

- Mme GHELFI DUFOURNET Sonia, Sage-femme hospitalière à l'HCE du CHU Grenoble Alpes, Directrice de ce mémoire ;

- M. DI MARCO Lionel, Sage-Femme Enseignant au Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Co-Directeur de ce mémoire ;

Pour leur présence et leur attention.

Je remercie plus particulièrement :

- Mme GHELFI DUFOURNET Sonia, Sage-femme au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Directrice de ce mémoire ;

Pour m'avoir fait confiance sur ce projet. Pour, sa disponibilité, sa bienveillance et son aide précieuse tout au long de ce travail ;

- Mme LE BERRE Alice, Sage-femme au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes ;

Pour m'avoir fait également confiance sur ce projet. Pour sa disponibilité et son implication ;

- M. DI MARCO Lionel, Sage-Femme Enseignant au Département de Maïeutique de l'UFR de Médecine de Grenoble, Co-directeur de ce mémoire et Enseignant référent ;

Pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements tout au long de l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'au long de ces années d'études ;

- Mme CHAVATTE Chrystèle et Mme MARTIN Claudine, Sages-Femmes enseignantes ;

Pour leur soutien, leur accompagnement et leur bienveillance durant ces années d'études ;

- Mme MOUNIER Solenn, Étudiante sage-femme ;

Pour son amitié et son soutien lors de notre recueil de données ;

- Mme le Docteur DOUTAU Julia, Pédiatre au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes et M. RIVIERE Olivier, Statisticien et informaticien chez Audipog ;

Pour avoir pris de leur temps pour répondre à nos questions ;

- Mme TERRIER Lucie, Sage-Femme au Centre Hospitalier Voiron et Dr GILLOIS Pierre, MCU-PH au DMIS du CHU Grenoble Alpes ;

Pour leur disponibilité et leur aide précieuse ;

Je remercie plus personnellement :

- Ma famille et Sylvain ;

Pour leur patience, leur amour et leur soutien indéfectible ;

- Mes amis ;

Pour leur soutien, pour tous les bons moments passé ensemble et pour avoir rendu ces années d'études plus douces.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction	2
Matériel et méthode.....	3
Modèle d'étude.....	3
Ethique	3
Critères de jugement.....	4
Analyse statistique.....	4
Résultats	5
Caractéristiques de l'échantillon	6
Critère de jugement principal	8
Critères de jugements secondaires	9
Discussion	12
Conclusion.....	15
Déclaration d'intérêt.....	17
Bibliographie.....	18
Annexes	21

Abréviations

AA : allaitement artificiel
AG : âge gestationnel
AM : allaitement maternel
ATCD : antécédent
AUC : area under the curve
AVB : accouchement par voie basse
C : césarienne
CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes
CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français
CRF : cahier de recherche formalisé
DCI : dénomination commune internationale
DG : diabète gestationnel
DRCI : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation
Dx : dextro
ET : écart-type
F : forceps
GAG : gros pour l'âge gestationnel
GE : grande extraction
HCE : Hôpital Couple Enfant
HTA : hypertension artérielle
IC95% : intervalle de confiance à 95%
IQR : intervalle inter-quartiles
med : médiane
moy : moyenne
N : normal
NMD : nouveau-né de mère diabétique
n : effectif
PAG : petit pour l'âge gestationnel
PC : périmètre crânien
PE : petite extraction
PDN : poids de naissance
pHa : pH artériel
pHv : pH veineux
RCIU : retard de croissance intra-utérin
ROC : receiver operating characteristic
S : spatule
SA : semaine d'aménorrhée
SFA : souffrance fœtale aigue
STT : syndrome transfuseur-transfusé
TAPS : twin Anemia Polycytemia Sequence
TRAP : twin Reverse Arterial Perfusion
TOPS : twin Oligoamnios Polyhydramnios Sequence
V : ventouse
VMI : version par manœuvre interne

Introduction

En 2016 en France, la macrosomie concernait 6,8% des nouveau-nés [1]. Initialement, la macrosomie correspondait à un poids de naissance > 4500g [2]. Cependant, cette définition ne tenant pas compte de l'âge gestationnel, une deuxième définition lui est préféré : un poids de naissance > 90^{ème} percentile du poids de naissance pour l'âge gestationnel [3]. On observe une grande hétérogénéité phénotypique et métabolique de la macrosomie [2]. Le taux de complication métabolique étant important dans cette population [4], les nouveau-nés macrosomes bénéficient d'une surveillance régulière de la glycémie capillaire via hémoglucotest ou « dextro ». Ce prélèvement mini- invasif reste un acte douloureux pour le nouveau-né [5, 6].

L'hypoglycémie est une complication possible de la période néonatale, résultat d'une mauvaise adaptation métabolique lors de la naissance, le plus souvent transitoire [7]. Les signes cliniques d'hypoglycémie néonatale sont des trémulations, une léthargie, une irritabilité, une hypothermie, une mauvaise prise au sein ou au biberon, des apnées, une détresse respiratoire, une bradycardie, des convulsions voire un coma [8]. Le seuil diagnostique d'hypoglycémie est débattu [9] avec un taux inférieur à 2.6mmol/L majoritairement retenu [10], alors que d'autres équipes utilisent la valeur seuil de 2.2mmol/L [11]. L'hypoglycémie néonatale concerne 5 à 15% des nouveaux nés à terme en bonne santé, sans facteurs de risque d'hypoglycémie [9, 11], et 39% des nouveau-nés macrosomes à terme ayant comme unique facteur de risque leur poids de naissance [11].

Nous nous sommes demandé si considérer un poids > 90^{ème} percentile comme facteur de risque d'hypoglycémie n'était pas un seuil trop large, ayant pour conséquence un inconfort des nouveau-nés surveillés alors que le bénéfice en termes d'hypoglycémies évitées est potentiellement faible.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la prévalence d'hypoglycémies chez les nouveau-nés à terme et macrosomes, sans autre facteur de risque d'hypoglycémie, actuellement classés en risque hypoglycémiques à l'Hôpital Couple Enfant (HCE). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'heure de vie à laquelle les nouveau-nés sont le plus à risque de faire une hypoglycémie ainsi que d'extraire un percentile seuil pour la surveillance glycémique chez les nouveau-nés macrosomes.

Matériel et méthode

Modèle d'étude

Nous avons réalisé est une étude descriptive, transversale et monocentrique réalisée du 01/11/2017 au 21/01/2020. C'est une revue rétrospective et structurée des dossiers obstétricaux de l'HCE, maternité type III, de Grenoble, Auvergne Rhône-Alpes.

Les nouveau-nés éligibles [*annexe I*] étaient les macrosomes à terme ($\geq 37SA$, $\leq 42SA$) sans autre facteur de risque d'hypoglycémie (nouveaux nés de mère insulino-requérante (diabète pré existant ou DG), ou ayant un traitement hypoglycémiant [*annexe II*] ou prenant des toxiques, les grossesses au terme imprécis ou non suivies, les grossesses gémellaires présentant un syndrome transfuseur-transfusé (STT), un « twin anemia eythemia sequence » (TAPS), un « twin reversed arterial perfusion » (TRAP) ou un « twin oligoamnios polyhydramnios sequence » (TOPS) ainsi que les nouveaux nés à risque de souffrance fœtale aigue (SFA) ou ayant une indication de transfert en néonatalogie (hypothermie, ventilation infection, ictère et syndrome de Wiedmann Beckwit [12])

Ethique

La Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes (CHUGA) a validé la réalisation de cette étude.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la prévalence de nouveau-nés macrosomes à terme présentant une hypoglycémie avérée dans les 48 premières heures de vie ; l'hypoglycémie se définissant par au moins une glycémie capillaire ou veineuse inférieure à 2,2 mmol/L dans les 48 premières heures de vie selon le protocole de surveillance glycémique néonatale en vigueur à l'HCE au moment de la réalisation de l'étude.

Les critères de jugement secondaires sont : l'heure de vie de survenue majoritaire des hypoglycémies néonatales précoces ainsi que la sensibilité et la spécificité du percentile de poids de naissance dans le cadre du dépistage de l'hypoglycémie néonatale précoce.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels StatView®, Xlstat® et easyROC®.

Les variables qualitatives (antécédent de diabète, antécédent d'HTA, antécédent de toxémie, de pré-éclampsie, ou d'éclampsie, antécédent de DG, survenue d'une HTA gravidique, survenue d'une toxémie, d'une pré-éclampsie ou d'une éclampsie, survenue d'un DG sous régime, la voie d'accouchement, la présentation, le mode d'accouchement, la réalisation du pH artériel et du pH veineux, le sexe du nouveau-né, le type d'allaitement, une perte du poids > 10% du poids de naissance, le protocole de surveillance glycémique mis en place et la présence de signes cliniques d'hypoglycémie) ont été décrites par des effectifs (n) et des pourcentages (%). Les variables quantitatives suivant une loi normale (poids de naissance et percentile de poids de naissance) ont été décrites par des moyennes (moy) et des écart-types (ET) tandis que les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale (Apgar à 1, 3, 5 et 10 minutes de vie, les valeurs des pH artériels et veineux, le terme, la taille, les horaires de réalisation des

glycémies capillaires ainsi que les valeurs de glycémies correspondantes) ont été décrites par des médianes (méd) et des intervalles interquartiles (IQR).

Pour décrire au mieux l'échantillon, les intervalles de confiance (IC95%) ont été estimés avec un risque d'erreur fixé à 0,05 (5%).

Les tests de Chi² et tests de Fisher [13] ont été utilisés pour la comparaison des variables qualitatives tandis que les tests ANOVA [14] et test de Wilcoxon Mann Whitney [15] ont été utilisés pour la comparaison des variables quantitatives.

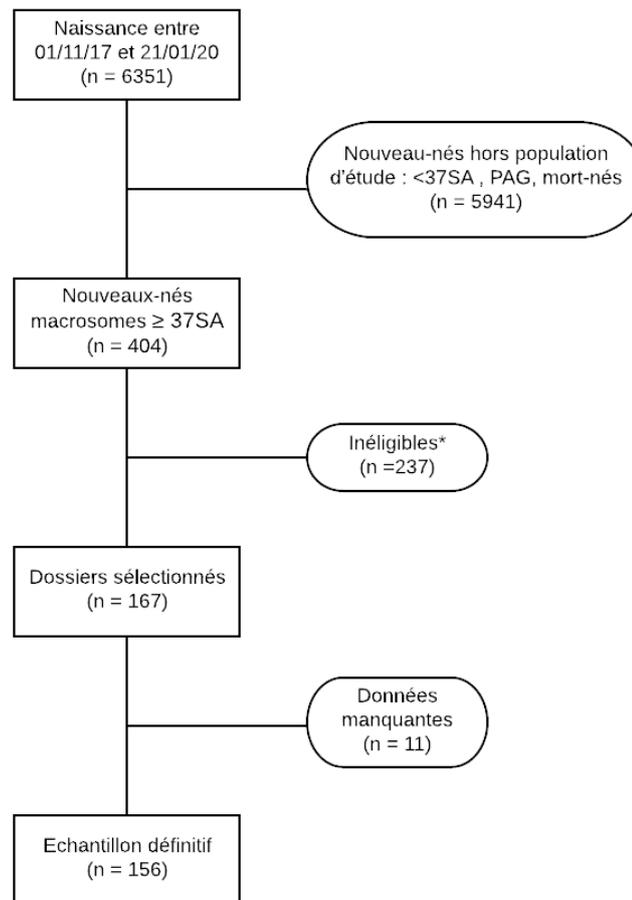
Une *p-value* significative de 0,05 (5%) a été retenue pour tout test statistique.

Une formule de régression logistique [16], vérifiée par un tableau de régression et le test de Hosmer-Lemeshow, a permis la création d'une courbe ROC et le calcul de l'air sous la courbe [17]. Tandis que l'indice de Youden a permis de déterminer un percentile de poids de naissance pouvant être utilisé comme nouveau seuil pour classer les nouveau-nés macrosomes comme « à risque d'hypoglycémie néonatale ». La performance de ce test a été évalué par le score de Brier [18].

Résultats

Du 01/11/2017 au 21/01/2020, il y a eu 6351 naissances au sein de l'HCE du CHUGA, dont 404 naissances concernaient des nouveau-nés macrosomes. Parmi elles, 167 correspondaient aux critères d'inclusions. Des données étaient manquantes pour 11 dossiers. Ainsi 156 enfants ont été inclus dans l'étude [*figure 1*].

Figure 1



* Diabète/insuline, traitement par Bêta-bloquant, corticoïdes au long cours, anti épileptiques, diurétiques, prise d'alcool, drogue, grossesses mal suivies, termes imprécis. Prématurés, grossesses gémellaires avec STT, TAPS, TRAP, TOPS, souffrance foetale aiguë, syndrome de Wiedemann Beckwith, détresse respiratoire, infection, ictère, pathologie congénitale, hypothermie, transfert en néonatalogie.

Caractéristiques de l'échantillon

Concernant les antécédents maternels [tableau 1], 37 mères (23,7%) présentaient un antécédent d'enfant macrosome et 27 mères (17,3%) présentaient pour cette grossesse un diabète gestationnel sous régime.

Tableau 1

Antécédents maternels	
	Effectif (n =156) (%)
Antécédents macrosomie	37 (23,7%)
Antécédents HTA	6 (3,8%)
Antécédents toxémie gravidique ou prééclampsie	2 (1,3%)
Antécédent d'éclampsie	0 (0%)
Antécédents DG	9 (5,8%)
DG/régime pendant la grossesse	27 (17,3%)
HTA pendant la grossesse	4 (2,6%)
Toxémie gravidique ou prééclampsie pendant la grossesse	2 (1,3%)
Eclampsie pendant la grossesse	0 (0%)

Pour les caractéristiques de l'accouchement [tableau 2], 120 accouchements (76,9%) ont eu lieu par voie basse dont 100% en présentation céphalique. Parmi eux, on retrouve 14 extractions instrumentales (11,7%) : 9 ventouses (64,3%) et 5 forceps (35,7%) ; tandis que 7 accouchements ont présenté une dystocie des épaules (5,8%).

Sur 36 des accouchements par césarienne (23,1%), 31 présentations étaient céphaliques (81,6%), 2 étaient en siège (5,6%), 2 étaient en face (5,6%) et 1 était transverse (2,8%). Seule 1 naissance par césarienne a nécessité une extraction instrumentale (2,8%), réalisée par ventouse.

Tableau 2

Caractéristiques d'accouchement	
	Effectif (n =156) (%)
AVB	120 (76,9%)
- Présentation céphalique	120 (100%)
- Présentation du siège	0 (0%)
Extraction instrumentale lors AVB	14 (11,7%)
- Ventouse	9 (64,3%)
- Forceps	5 (35,7%)
Dystocie des épaules lors AVB	7 (5,8%)
Césarienne	36 (23,1%)
- Présentation céphalique	31 (81,6%)
- Présentation du siège	2 (5,6%)
- Présentation de la face	2 (5,6%)
- Présentation transverse	1 (2,8%)
Extractions instrumentales lors césarienne	1 (2,8%)
- Ventouse	1 (100%)

Au moment de la naissance [tableau 3], le terme médian était de 40 SA + 2 jours. Le sex-ratio était de 0,95 (48,7% de garçon et 51,3% de filles). Le poids moyen était de 4168g donnant un percentile de poids de naissance moyen de 95,1 ; tandis que la taille médiane était de 53 cm.

Le score d'APGAR médian était de 10 à 1, 3, 5 et 10 minutes de vie. Le pHa a été réalisé pour 145 nouveau-nés (92,9%) et présentait une valeur médiane de 7,28. Le pHv a été réalisé pour 144 nouveau-nés (92,3%) avait une valeur médiane de 7,37.

Dans les suites de couches, on retrouve 93 allaitements maternels exclusifs (59,6%), 33 allaitements artificiels (21,2%) et 30 allaitements mixtes (19,2%).

Tableau 3			
Caractéristiques néonatales			
	Effectif (n =156) (%)	Moyenne (σ)	Médiane (IQR)
Terme (en SA+j)			40+2 [39+3 ; 41]
Fillle	80 (51,3%)		
Garçon	76 (48,7%)		
Poids de naissance (grammes)		4168 (255,2)	
Percentile de poids de naissance		95,1 (2,6)	
Taille (en cm)			53 [52 ; 54]
Score d'APGAR à 1min de vie			10 [10 ; 10]
Score d'APGAR à 3min de vie			10 [10 ; 10]
Score d'APGAR à 5min de vie			10 [10 ; 10]
Score d'APGAR à 10min de vie			10 [10 ; 10]
pHa (réalisation)	145 (92,9%)		
pHa (valeur)			7,28 [7,26 ; 7,32]
pHv (réalisation)	144 (92,3%)		
pHv (valeur)			7,37 [7,33 ; 7,40]
Allaitement maternel			
- maternel	93 (59,6%)		
- artificiel	33 (21,2%)		
- mixte	30 (19,2%)		

Critère de jugement principal

Parmi les 156 nouveau-nés, 101 suivaient le protocole « réveil 4h » (64,7%), 1 suivait le protocole « réveil 3h » (0,3%), 2 suivaient un protocole spécifique décidé par le pédiatre (1,3%) et 45 n'avaient pas de protocole renseigné (28,8%).

Chaque protocole impose un nombre minimal d'hémogluco-test pour réaliser la surveillance de la glycémie néonatale ainsi qu'une durée maximale entre la réalisation de deux hémogluco-tests.

Le nombre minimal de test a été respecté pour 90 nouveau-nés (57,7%) tandis que la durée maximale entre deux hémogluco-tests a été respectée pour 22 nouveau-nés (14,1%).

La prévalence d'au moins une hypoglycémie dans les 48 premières heures de vie chez les nouveau-nés macrosomes est de 19,2%, peu importe l'heure de survenue [tableau 4].

$$\text{Prévalence hypoglycémie} = \frac{\text{effectif de NN avec hypoglycémie}}{\text{effectif total de NN macrosomes}} = \frac{30}{156} \approx 0,192 \approx \mathbf{19,2\%}$$

Tableau 4

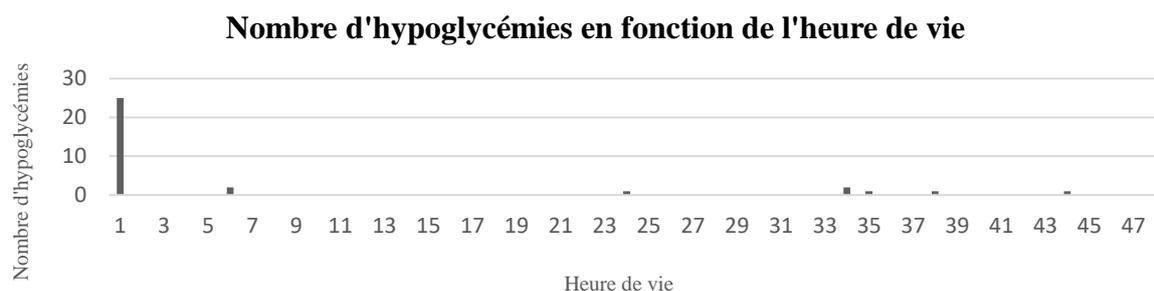
Caractéristiques de l'hypoglycémie néonatale	
	Effectif (n =156) (%)
Perte de poids > 10% du PDN	6 (3,8%)
Protocole	
- réveil 4h	101 (64,7%)
- réveil 3H	1 (0,3%)
- non renseigné	45 (28,8%)
- spécifique décidé par pédiatre	2 (1,3%)
Nombre de dextro respectés	90 (57,7%)
Durée max entre deux dextro respectée	22 (14,1%)
Au moins une hypoglycémie lors séjour à la maternité	30 (19,2%)
Signes cliniques d'hypoglycémie	13 (8,3%)

Critères de jugements secondaires

30 nouveau-nés ont présenté au moins une hypoglycémie lors des 48 premières heures de vie. Parmi eux, 3 nouveau-nés ont présenté 2 hypoglycémies lors de cette période. Ainsi le nombre total d'hypoglycémies étudiées est de 33.

L'heure de survenue majoritaire des hypoglycémies néonatales précoces est à 1h de vie [figure 2]. Au total, 25 hypoglycémies (75,7%) sont survenues pendant la première heure de vie et 2 pendant la sixième heure de vie (6,1%). Les autres hypoglycémies sont plus tardives et sont survenues à 24h, 34h, 35h, 38h et 44h de vie.

Figure 2



L'heure médiane de la première mesure par hémogluco-test est de 1h de vie avec un résultat médian de 2,9 mmol/L. Pour la deuxième mesure par hémogluco-test, l'heure médiane de réalisation est à 5h de vie avec une valeur médiane de 3,4 mmol/L. Pour les hémogluco-tests suivant, l'heure de réalisation s'éloigne de plus en plus des heures renseignées dans les protocoles de surveillance [tableau 5] avec des valeurs se stabilisant autour de 3,5 mmol/L. On remarque aussi que plus le nombre de mesure augmente et plus le nombre de nouveau-nés surveillé par hémogluco-test diminue : une rupture franche s'observe à partir de la sixième mesure, ayant une heure de réalisation médiane à 45h de vie.

Tableau 5

Mesure	Caractéristiques des glycémies			
	Effectif (n=156)	Heure (médiane, IQR)	Valeur (mmol/L) (médiane, IQR)	Hypoglycémies (n=33 *)
1	155 (92,8%)	1 [1 ; 2]	2,9 [2,4 ; 3,6]	25 (75,7%)
2	151 (90,4%)	5 [5 ; 8]	3,4 [2,9 ; 3,8]	2 (6,1%)
3	149 (89,2%)	14 [11 ; 18]	3,6 [3,2 ; 3,9]	1 (3%)
4	144 (86,2%)	22 [19 ; 28]	3,7 [3,2 ; 4,1]	0
5	128 (76,6%)	34 [25 ; 42]	3,6 [3,2 ; 3,9]	2 (6,1%)
6	90 (53,9%)	45 [36 ; 51]	3,8 [3,3 ; 4,3]	2 (6,1%)
7	39 (23,4%)	51 [43 ; 57]	3,8 [3,3 ; 4,1]	0
Supplémentaire 1	13 (7,8%)	53 [41 ; 57]	3,4 [2,6 ; 4,2]	0
Supplémentaire 2	8 (4,8%)	62 [42 ; 66]	3,4 [3,0 ; 4,6]	1 (3%)
Supplémentaire 3	4 (2,4%)	48 [39 ; 64]	3,1 [3,1 ; 3,8]	0
Supplémentaire 4	2 (1,2%)			0
Supplémentaire 5	1 (0,6%)			0

* 3 NN ont présentés 2 hypoglycémies lors des 48h premières heures de vie

Parmi toutes les caractéristiques de la population étudiée, ont été retrouvés plusieurs critères influant sur la survenue d'une hypoglycémie néonatale précoce :

- Poids de naissance (*p-value* = 0,021)

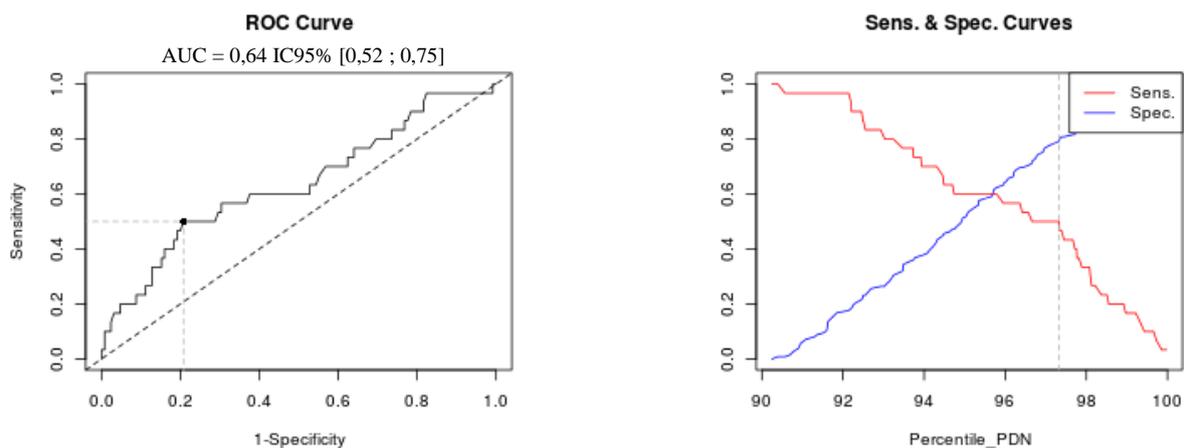
- Percentile de poids de naissance ($p\text{-value} = 0,015$)
- Antécédent de macrosomie ($p\text{-value} = 0,002$)
- Antécédent de toxémie gravidique ou de prééclampsie ($p\text{-value} = 0,002$)
- Antécédent d'éclampsie ($p\text{-value} = 0,04$)
- Antécédent de diabète gestationnel ($p\text{-value} = 0,005$)
- Voie d'accouchement ($p\text{-value} < 0,0001$)

Nous nous sommes donc attachés au lien statistiquement significatif entre le percentile de poids de naissance et la survenue d'une hypoglycémie néonatale précoce. Par régression logistique nous avons obtenus une formule permettant de prédire la survenue d'une hypoglycémie en fonction du percentile de poids de naissance :

$$\text{Hypoglycémie} = \frac{1}{1 + \exp(-(-19,8532471108803 + 0,192972635093713 * \text{PercentilePDN}))}$$

A partir de cette formule, nous avons pu créer une courbe ROC [figure 3] dont l'aire sous la courbe (AUC) = 0,64 avec un IC à 95% = [0,52 ; 0,75].

Figure 3



L'AUC n'étant que légèrement supérieur à 0,5 (test qui ne ferait pas mieux que le hasard), nous avons mis en œuvre le test de Hosmer-Lemeshow afin de vérifier l'adéquation du modèle obtenu par régression logistique avec les données de l'échantillon.

$$p\text{-value}_{\text{test Hosmer-Lemeshow}} = 0,29$$

Puisque la valeur obtenue est supérieure à 5%, cela valide le modèle prédictif obtenu par régression logistique [16].

De plus, pour évaluer la performance de la formule obtenue par régression logistique, nous avons réalisé un score de Brier.

$$\text{Score de Brier} = \frac{1}{156} \sum_{i=1}^n (p_i - o_i)^2 \approx \mathbf{0,15}$$

où o_i est la i_e observation (valant 1 si l'événement s'est réalisé et 0 sinon) et p_i correspond à la probabilité prévue correspondante de la réalisation de l'événement (entre 0 et 1).

Le résultat proche de 0 nous indique que la prédiction possède une performance élevée [18].

Le test de Hosmer-Lemeshow et le score de Brier étant significatifs, nous avons calculé l'indice de Youden maximum afin de déterminer le percentile seuil à retenir.

$$\text{Indice de Youden max} = 0,292 \text{ pour un cutoff} = \mathbf{97,3}$$

Ainsi le percentile de poids de naissance seuil à retenir pour le dépistage de l'hypoglycémie néonatale précoce est le 97^{ème} percentile de poids de naissance [figure 3].

Discussion

Outre les fluctuations d'échantillonnage, notre étude présente plusieurs biais. On note deux biais de sélection. Premièrement nous avons inclus plusieurs nouveau-nés dont le pHa était manquant. Cependant, leur score d'Apgar à 5 minutes de vie était > 7 , éliminant la survenue d'une SFA comme le montre la littérature [19] Deuxièmement, nous n'avons pas fait de distinction entre les macrosomes constitutionnels et les macrosomes par excès de croissance car nous n'avons pas eu accès à la totalité des comptes rendus échographiques. Les premiers présentent une augmentation simultanée du poids, de la taille et du périmètre crânien (PC) tandis que les second présentent une augmentation uniquement au niveau du haut de corps :

périmètre scapulaire et PC [20, 21] Les macrosomes constitutionnels ont un pronostic identique aux nouveau-nés eutrophes nés à terme. Cette non-distinction amène à une diminution de la prévalence de l'hypoglycémie dans notre échantillon par inclusion de macrosomes « non à risque ». Cependant, les études décrivant la macrosomie comme facteur de risque d'hypoglycémie n'abordent pas la distinction entre macrosomie constitutionnelles et macrosomie par excès de croissance.

Pour faire correctement la distinction entre ces deux types de macrosomie, il faudrait utiliser les courbes AUDIPOG® ajustées qui prennent en compte les mensurations néonatales et maternelles ainsi que la parité [21]. Or dans la réalité, seules les courbes standards sont utilisées lors des échographies ou en post-natal. Cela contribue à diminuer la prévalence d'hypoglycémie par inclusions de nouveau-nés faussement macrosomes.

Un second biais de classement vient du non-respect du protocole « hypoglycémie » actuellement utilisé à l'HCE. Cela a deux conséquences : diminuer la prévalence des hypoglycémies par absence de dépistage mais aussi d'augmenter artificiellement cette prévalence par création d'hypoglycémies artificielles (durée trop longue entre deux alimentations).

Le biais de confusion a été limité au maximum. Nous avons effectué une neutralisation à priori en réduisant la population d'étude : nouveau-nés macrosomes, à termes, sans autre facteur d'hypoglycémie que le percentile de poids de naissance. Cependant, nous avons découvert à postériori plusieurs critères statistiquement significatifs dans la survenue d'une hypoglycémie néonatale précoce ($p\text{-value} \leq 0,05$) : l'antécédent de macrosomie, l'antécédent de toxémie gravidique ou de pré-éclampsie, l'antécédent d'éclampsie, l'antécédent de diabète gestationnel et la voie d'accouchement. Or n'ayant pas réalisé d'analyse statistique multivarié, nous n'avons pas pris en compte leur implication. Ainsi, même si nos résultats sont encourageants, il est

nécessaire de les approfondir : la voie d'accouchement dont la *p-value* est très significative ($\leq 0,001$) pourrait être un facteur de confusion majeur.

Dans la littérature, l'hypoglycémie néonatale concernait 39% des macrosomes n'ayant pas d'autre facteur de risque que leur poids de naissance [11]. Notre étude retrouve une prévalence de 19,2%. Cependant la valeur seuil déterminant la survenue d'une hypoglycémie n'est pas la même ($<2,6$ mmol/L contre $<2,2$ mmol/L pour notre étude). En utilisant le seuil de 2,6 mmol/L la prévalence est de 37,2%. Cela rend donc notre étude comparable aux études déjà existantes dans la littérature et permet d'envisager l'extrapolation de nos résultats à d'autres maternités.

La glycémie néonatale résulte d'un équilibre entre l'utilisation du glucose par les tissus, la glycolyse puis la néoglucogenèse et les apports exogènes [8]. La glycolyse assure la production de glucose pendant les 12 premières heures de vie tandis que la néoglucogenèse débute après 3 heures de vie. La concentration en lactate (substrat du métabolisme énergétique cérébral) est maximal pendant les 3 premières heures de vie tandis que la concentration en corps cétoniques (fournisseur de substrats alternatifs) augmente jusqu'à atteindre son nadir à 12h de vie [22]. Malgré une chute rapide de la glycémie à la naissance pour atteindre son nadir à 1 heure de vie puis une stabilisation à partir de la troisième heure [5, 8, 22, 23] cela est compensé par l'utilisation des lactates et de corps cétoniques comme substrat énergétique transitoire. Ainsi, même si actuellement comptabilisées dans la prévalence d'hypoglycémie néonatale précoce, on peut considérer les hypoglycémies survenant la première heure de vie comme étant physiologiques [9]. Il est à noter que dans certains cas, une défaillance de la glycolyse est la cause d'hypoglycémie chez les nouveau-nés macrosomes, notamment si la mère présente un diabète gestationnel [22, 24]. Dans cette population le risque est majoré pour des glycémies $< 2,6$ mmol/L répétées et/ou persistantes [24]. Cette hypoglycémie physiologique à 1 heure de vie, se confirme chez les nouveau-nés allaités exclusivement au sein : leur taux de glucose est plus faible tandis que le taux de corps cétoniques est plus élevé que les nouveau-nés alimentés par

des laits artificiels [22, 23, 25] montrant une réponse adaptative positive à cette période de faible prise alimentaire. Dans notre échantillon la prévalence d'hypoglycémie survenant après 1 heure de vie est seulement de 5,3%, avec une absence d'hypoglycémies prolongées [figure 2]. Plusieurs recommandations ont été faites dans ce sens [9,22, 24, 26] dont un dépistage ne débutant pas avant 3 heures de vie (ou la deuxième alimentation) et ne se prolongeant pas au-delà de 12h heure de vie si maintien d'une glycémie $\geq 2,6$ mmol/L lors des contrôles [9, *annexe III*].

On ne retrouve pas de réalité clinique derrière le seuil du 90^{ème} percentile pour le dépistage de l'hypoglycémie néonatale [22]. Or dans notre étude, nous retrouvons un seuil au 97^{ème} percentile du poids de naissance comme ayant le meilleur rapport sensibilité/spécificité dans la prédiction de la survenue d'une hypoglycémie néonatale ; ce dernier étant largement supérieur au seuil de 90^{ème} percentile actuellement utilisé. Même si l'AUC de notre courbe ROC n'est que légèrement supérieur à 0,5 (AUC = 0,64 avec IC95% [0,52 ; 0,75]), la robustesse de notre étude a été montrée par un test de Hosmer-Lemeshow et un score de Brier tous deux significatifs. Ainsi, notre étude est un point de départ dont les résultats doivent être confirmés par une étude de plus grande ampleur mais aussi présentant une analyse statistique multivariée car plusieurs facteurs influent de façon statistiquement significative sur la survenue d'une hypoglycémie néonatale chez le macrosome.

Conclusion

La prévalence de l'hypoglycémie de notre échantillon est comparable à la littérature. Nous pouvons en conclure que le seuil au 97^{ème} percentile significatif, l'hypoglycémie physiologique à 1 heure de vie ainsi que la faible prévalence d'hypoglycémie après 1 heure de vie, attestent d'une surveillance excessive de l'hypoglycémie néonatale chez les macrosomes, participant à un inconfort néonatal évitable.

Le défi sera d'étendre cette étude à l'ensemble des nouveau-nés macrosomes, peu importe le nombre de facteurs de risque d'hypoglycémie. Il faudra aussi envisager de revoir les pratiques professionnelles (actuellement uniquement basé sur un accord professionnel) via des études de plus grande envergure sur le lien entre percentile de poids de naissance et survenue d'une hypoglycémie néonatale précoce, comme a pu le montrer notre étude.

Déclaration d'intérêt

Il n'existe pas de conflits d'intérêts connus associés à cette publication.

Bibliographie

- [1] INSERM, DREES. Enquête nationale périnatale Rapport 2016 Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010 [Internet]. Ministères des solidarités et de la santé; 2017. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/11/ENP2016_rapport_complet.pdf
- [2] Lepercq J, Timsit J, Hauguel de Mouzon S. Étiopathogénie de la macrosomie fœtale. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2000;29(SUP 1):6-12.
- [3] Zhang J, Merialdi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. Am J Obstet Gynecol. 1 juin 2010;202(6):522-528.
- [4] Treisser A. Macrosomie foetale. Extrait Mise À Jour En Gynécologie Obstétrique. 1 déc 1995;XIX:166.
- [5] Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. Semin Fetal Neonatal Med. 1 févr 2017;22(1):36-41.
- [6] Fresco O. Entendre la douleur du nouveau-né [Internet]. Belin Editeur; 2016. 192 p. (Naître, Grandir, Devenir; vol. 1). Disponible sur : <https://www.belin-editeur.com/entendre-la-douleur-du-nouveau-ne>
- [7] Hay, William W., Raju, Tonse NK, Higgins, Rosemary D. et al. Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia. The Journal of Pediatrics, sept 2009 ;155(5) : 612-17.
- [8] Mitanchez D. Ontogenèse de la régulation glycémique et conséquences pour la prise en charge du nouveau-né. Arch Pédiatrie. 1 janv 2008;15(1):64-74.
- [9] Khalid A, Dancey P. Des lignes directrices pour le dépistage des nouveau-nés vulnérables à l'hypoglycémie. Paediatr Child Health. janv 2004;9(10):733-40.

- [10] Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An Emerging Evidence Base for the Management of Neonatal Hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* janv 2017;104:51-6.
- [11] Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr.* nov 2012;161(5):787-91.
- [12] Vaillant CL, Beneteau C, Chan-Leconte N, David A, Riteau A-S. Le syndrome de Beckwith-Wiedemann : que faut-il rechercher en anténatal ? À propos d'une série de 14 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 3 nov 2015;43(11):705-11.
- [13] Mazerolle - test d'indépendance du Khi-carré de PEARSON [Internet]. Disponible sur: http://www.info.univ-angers.fr/~gh/wstat/Perfectionnement_R/mazerolle-khi-carre.pdf
- [14] Rakotomalala R. ANOVA à 1 et 2 facteurs Analyse de variance. Université Lumière Lyon 2 [Internet]. Disponible sur : <https://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/slides/ANOVA.pdf>
- [15] Vinatier S. Test non paramétriques. Faculté des sciences et techniques de Limoges [Internet]. Disponible sur : https://www.unilim.fr/pages_perso/stephane.vinatier/Biologie/ctd10.pdf
- [16] Rakotomalala R. Pratique de la Régression Logistique.pdf [Internet]. Disponible sur: https://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/pratique_regression_logistique.pdf
- [17] Desquilbet L. Tutoriel sur les courbes ROC et leur création grâce.pdf [Internet]. Disponible sur : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02870055/document>
- [18] Rufibach K. Use of Brier score to assess binary predictions. *Journal of Clinical Epidemiology.* août 2010;63(8):938-9.
- [19] Zupan Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* févr 2008;37(1):S7-15.

- [20] Mitanchez D. Quelles conséquences à long terme de naitre macrosome? [Internet]. Journées Parisiennes de Pédiatrie présenté à; 2015 oct; Paris. Disponible sur: <https://www.jppediatrie.com/wp-content/uploads/2015/11/MITANCHEZ-Quelles-cons%C3%A9quences-a-long-terme-de-naitre-macrosome-JPP2015.pdf>
- [21] Lepercq J, Timsit J, Mouzon SH, de Gynécologie-Obstétrique S. Étiopathogénie de la macrosomie fœtale. 2000;29(suppl. n°1): 6-12.
- [22] Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Moreno M, Wallet A, Renaud C, de Montgolfier I, et al. Le nouveau-né en maternité: controverses et incertitudes Surveillance de l'adaptation glycémique à la vie extra-utérine. Rev med perinat. 1 sept 2009;1(3):132-8.
- [23] Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 1 août 2005;10(4):341-50.
- [24] Narvey MR, Marks SD. Le dépistage et la prise en charge des nouveau-nés à risque d'hypoglycémie. Paediatrics & Child Health. 9 déc 2019;24(8):545-54.
- [25] Eidelman AI. HYPOGLYCEMIA AND THE BREASTFED NEONATE. Pediatric Clinics of North America. avr 2001;48(2):377-87.
- [26] D.Mitanchez. Hypoglycémie néonatale en contexte à risque | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://pap-pediatrie.fr/neonatalogie/hypoglycemie-neonatale-en-contexte-risque>

Annexes

Annexe I. Cahier de recherche formalisé

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

Prévalence de l'hypoglycémie néonatale chez les nouveau-nés macrosomes à l'Hôpital Couple Enfant entre 01/07/2017 et 06/10/2019

Solemn Mounier et Marina Tamborowski

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

IPP :

Date d'accouchement :

1

2

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

Infos générales mère

ATCD macrosome :

oui non

ATCD FAG :

oui non

ATCD HTA :

oui non

ATCD toxémie gravidique, pré-éclampsie, éclampsie :

oui non

ATCD DG :

oui non

Déroulement grossesse

HTA :

oui non

Toxémie gravidique, pré-éclampsie :

oui non

Eclampsie :

oui non

3

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

Déroulement accouchement

Voie accouchement :

AVB César

Présentation :

céphalique podalique

Mode accouchement :

N V F S VM/GE PE

APGAR 1' :

APGAR 5' :

APGAR 10' :

pH_a :

oui non

Valeur pH_a :

pH_v :

oui non

Valeur pH_v :

Infos NN

Terme :

Sexe :

garçon fille indéterminé

PDN (grammes) :

Percentile de PDN :

Taille (cm) :

4

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

Allaitement :

AM AA Mixte

Numéro d'inclusion de la patiente dans l'étude :

DX supplémentaire n°4 → heure de vie :
→ valeur (mmol/l) :

Horaires respectés :

oui non

Séjour en SDC

Perte de poids > 10% PDN :

oui non

Protocole réveil :

4h 3h

DX n°1 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°2 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°3 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°4 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°5 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°6 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX n°7 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX supplémentaire n°1 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX supplémentaire n°2 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

DX supplémentaire n°3 → heure de vie :

→ valeur (mmol/l) :

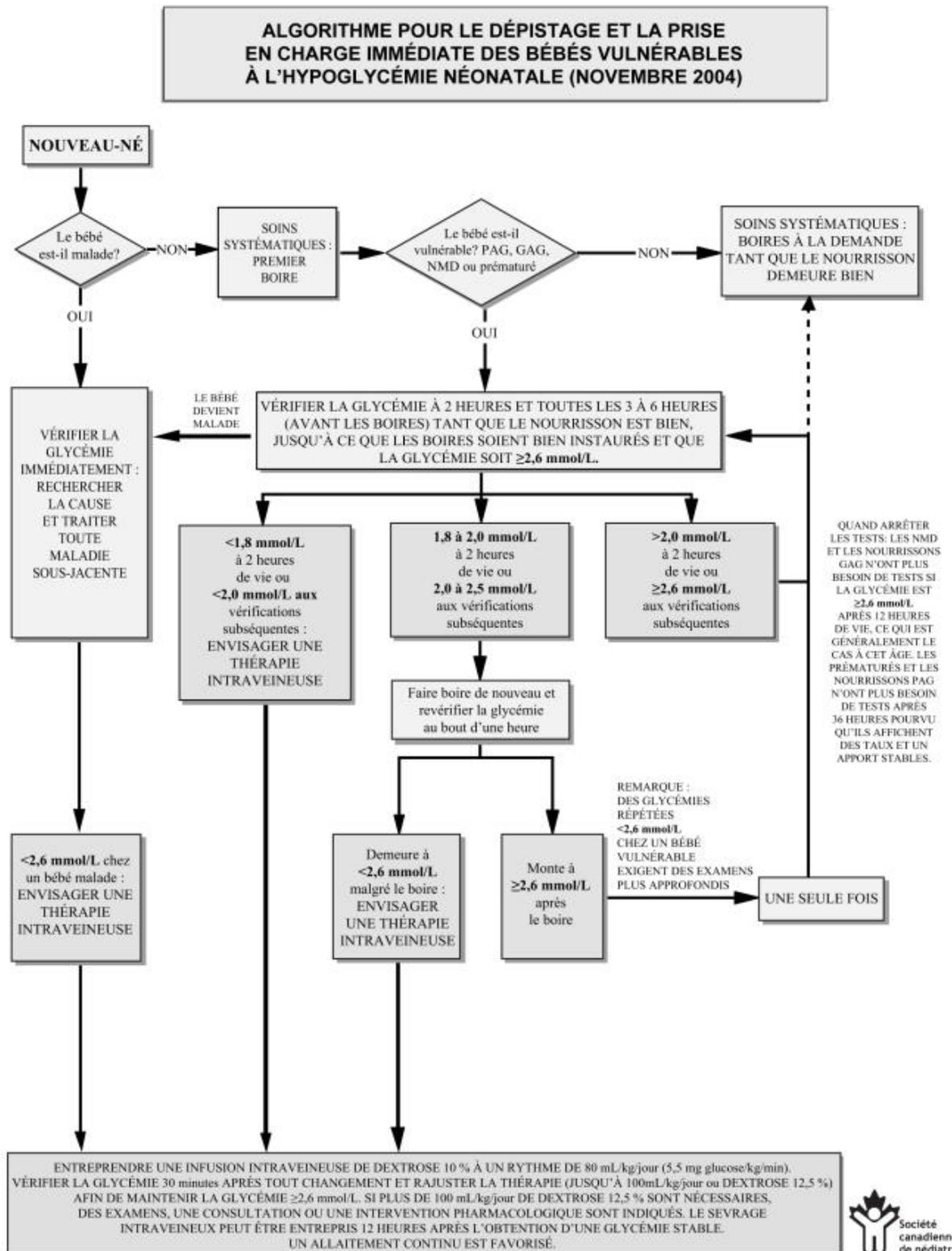
Signes cliniques d'hypoglycémie

oui non

5

Annexe II. Médicaments hypoglycémiants

Catégorie	DCI
Bêta-bloquants	Atenolol, Bisoprolol, Esmolol, Labetalol, Metoprolol, Nebivolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Timolol.
Diurétiques	Eplerénone, Spironolactone, Hydrochlororthiazide, Furosémide, Bumétanide.
Anti-épileptiques	Lamotrigine, Lévétiracétam, Phénytoïne, Oxcarbazépine, Carbamazépine, Gabapentine, Pregabaline, Acide Valproïque.
Corticoïdes	Beclométasone, Béthaméthasone, Budésônide, Ciclésonide, Clobétasol, Cortivazol, Désônide, Dexaméthasone, Diflucortolone, Difluprednate, Fluocinolone, Fluorométholone, Fluticasone, Hydrocortisone, Méthylprednisolone, Mométasone, Prednisolone, Prednisone, Tixocortol, Triamcinolone.



Résumé

Objectifs – Déterminer la prévalence de l’hypoglycémie chez les macrosomes sans autre facteur de risque que leur percentile de poids de naissance et évaluer la pertinence du dépistage de l’hypoglycémie néonatale ainsi que le percentile seuil utilisé.

Matériel et méthode – Etude descriptive, transversale et monocentrique réalisée du 01/11/2017 au 21/01/2020. Revue structurée des dossiers obstétricaux de manière rétrospective au CHU de Grenoble. Le seuil de détection des hypoglycémies néonatales était fixé à 2,2mmol/L.

Résultats – Sur les 156 nouveau-nés inclus : 19,2% ont présenté au moins une hypoglycémie lors des 48 premières heures de vie. 75,7% des hypoglycémies ont eu lieu à 1 heure de vie. Le percentile seuil le plus adapté pour le dépistage de l’hypoglycémie néonatale semble être le 97^{ème} percentile de poids de naissance (AUC = 0,64 IC95% = [0,52 ; 0,75]).

Conclusion – La prévalence de l’hypoglycémie néonatale précoce à l’HCE est comparable aux autres lieux d’étude. Son dépistage ainsi que percentile seuil sont eux à revoir et actualiser afin d’améliorer le confort des nouveau-nés à risque d’hypoglycémie en maternité.

Mots-clés : nouveau-né, hypoglycémie, macrosomie, percentile de poids de naissance

Abstract

Objectives – To evaluate the prevalence of hypoglycemia in macrosomic babies in whom weight is the only risk factor of neonatal hypoglycemia and to determine a more relevant threshold percentile to decrease excessive screening.

Materials and methods – Descriptive, retrospective and monocentric study conducted at the maternity of Grenoble Alpes University Hospital from the 01/11/2017 to 21/01/2020. The threshold of neonatal hypoglycemia was 2.2 mmol/L.

Results – Among 156 newborns included in the study, 19.2% suffered for one or more hypoglycemia in the first 48 hours of life. It appears that 75.5% of hypoglycemia occurred in the first hour of life. Concerning the birth weight, the most relevant threshold to detect hypoglycemia would be the 97^e percentil (AUC = 0,64 IC95% = [0,52 ; 0,75])

Conclusion – The prevalence of neonatal hypoglycemia is comparable to other places of study. Its screening and threshold percentile should be reviewed and updated in order to improve the comfort of newborns at risk of hypoglycemia in the maternity ward.

Keywords : newborn, hypoglycemia, macrosomia, growth curve, large for gestational age