



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Récidives d'hypoglycémies en néonatalogie chez les enfants nés à terme, traités par perfusion de glucose

Sternberg, Julie

How to cite

STERNBERG, Julie. Récidives d'hypoglycémies en néonatalogie chez les enfants nés à terme, traités par perfusion de glucose. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:146418

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:146418>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:146418](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:146418)



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de Médecine Clinique
Fondamentale
Département de l'Enfant et l'Adolescent
Service de Pédiatrie Générale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Olivier Baud avec la collaboration du Dr.
Riccardo E. Pfister et du Dr. Oliver Karam

*‘Récidives d’hypoglycémies en néonatalogie chez les enfants nés à
terme, traités par perfusion de glucose’*

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par
Julie STERNBERG¹
de Chênes-Bougeries (GE)

Thèse n° 11025

Genève, Suisse

2020

Cette thèse est la prolongation d'une première étude réalisée lors de mon travail de master avec les données 'préliminaires' qui avaient, un an après, fait l'objet de la publication suivante, écrite en anglais:

Sternberg J, Pfister RE, Karam O. Hypoglycemic relapse in term infants treated with glucose infusion. J Clin Neonatol 2017;6:163-7

Vous trouverez l'article dans son intégralité à la fin de ce document (section IV).



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Julie STERNBERG

originaire de Chênes-Bougeries (GE), Suisse

Intitulée :

Récidives d'hypoglycémies en néonatalogie chez les enfants nés à terme, traités par perfusion de glucose

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 novembre 2020

Thèse n° **11025**

Cem Gabay
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
REMERCIEMENTS	5
REMARQUES PRELIMINAIRES	6
ABREVIATIONS	7
RESUME de l'étude de thèse	8
I. INTRODUCTION ET RAPPELS	10
1. Glycémie	10
2. Régulation glycémique	10
3. Métabolisme glycémique périnatal	12
4. L'hypoglycémie du nouveau-né	16
5. Classification des hypoglycémies	18
6. Epidémiologie	19
7. Etiologies et facteurs de risque d'hypoglycémie néonatale	19
8. Symptomatologie	22
9. Conséquences	23
10. Mesures préventives	24
11. Dépistage	24
12. Prise en charge, traitement	26
13. Anamnèse et recherche de facteurs de risque	32
14. Bilan étiologique	32
15. Sevrage	34
16. Récidives	34
II. ETUDE CLINIQUE de thèse	36
1. Objectifs	36
2. Méthode	36
3. Résultats	38
a. Description de la population étudiée	39
b. Récidives d'hypoglycémie (outcome primaire)	41
c. Facteurs de risque de récurrence (outcome secondaire)	43
d. Comparaison entre cette étude de thèse et celle réalisée avec les données 'préliminaires' lors de mon travail de master	46
III. DISCUSSION	47

1. Concernant le critère de jugement principal	47
2. Concernant les facteurs de risque de récurrence	49
a. Facteurs de risque statistiquement significatifs	49
b. Facteurs de risque statistiquement non-significatifs	49
3. Concernant l'étiologie de ces hypoglycémies et possibles récurrences	50
4. Force de l'étude	51
5. Limitations de l'étude	51
6. Conclusion	53
a. Pistes de recherche futures	54
b. Implications futures	55
7. Conflits d'intérêts	55
IV. ARTICLE PUBLIE	56
RÉFÉRENCES	62

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier particulièrement le PD Dr. Oliver Karam qui m'a donné goût à la littérature médicale mais surtout à la recherche clinique et rédaction scientifique. Il a cru en moi mais surtout eu la patience de m'apprendre, de m'expliquer et a toujours su m'encourager que ce soit pour mon travail de master, cette thèse ou ma vie professionnelle.

Merci aussi infiniment au Pr. Olivier Baud sans qui cette thèse n'aurait pas eu lieu. Merci d'avoir accepté de me superviser et soutenu au cours de cette aventure.

Merci également au Dr. Riccardo Pfister qui m'a mis à disposition les données et qui a toujours eu un mot encourageant à mon égard et celui de mon travail.

Leur aide, disponibilité et soutien ont été plus que nécessaires à l'aboutissement de ce travail qui m'a véritablement donné goût à la vie hospitalière académique.

REMARQUES PRELIMINAIRES

Lors de mes études, j'ai débuté ce travail sur les récurrences d'hypoglycémie en néonatalogie sous la direction du PD Dr Oliver Karam, dont l'idée de ce projet revient. J'en ai fait mon mémoire de master qui a obtenu l'une des 10 distinctions annuelles de la faculté pour l'année 2016. A cette occasion, j'ai donc eu la chance de présenter une première fois un poster à la journée de recherche clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève et de la Faculté de Médecine de Genève en mai 2017.

Par la suite, j'ai écrit un article, en anglais, dont la référence se trouve à la page 2 et le contenu à la fin de ce document. Il a été publié en juillet 2017 dans le *Journal of Clinical Neonatology*.

Ayant eu envie de poursuivre l'aventure et d'approfondir ce sujet, j'ai décidé de réaliser une thèse à partir de cet article original, réalisée sous la direction du Pr. Olivier Baud et avec la supervision du Pr. Riccardo E. Pfister. Grâce à ces derniers, j'ai pu présenter un poster en mai 2018 à la journée de recherche clinique du Département de l'Enfant et de l'Adolescent des Hôpitaux Universitaires de Genève.

Mon travail de master analysait 129 patients inclus entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2014. Ces résultats ont été publiés dans l'article susmentionné. Ci-après, vous trouverez mon travail de thèse, écrit en français, complété avec des données récentes. Nous avons inclus 43 nouveaux patients du 1^{er} janvier 2015 au 31 avril 2019 permettant d'améliorer la puissance de l'étude avec une cohorte complète de 172 patients et de discuter certaines limitations du travail antérieur. De plus, nous avons considérablement élargi la revue de littérature en incluant 52 nouvelles références. Ces dernières ont permis d'écrire une introduction détaillée expliquant les aspects physiopathologiques de l'hypoglycémie en néonatalogie ainsi que d'étayer la discussion et la conclusion, incluant de nouvelles perspectives d'avenir.

ABREVIATIONS

HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
PPN	Petit poids de naissance
PPCN	Petit périmètre crânien de naissance
OMS	Organisation mondiale de la santé
GE	Genève
HGPO	Hyperglycémie provoquée per os
AG	Age gestationnel
Hb	Hémoglobine
SNG	Sonde naso-gastrique
ACTH	Adénocorticotropin hormone
TSH	Thyroid-stimulating hormone
AI	Assurance invalidité
IQR	Interquartile range (écart interquartile)
IC	Intervalle de confiance
APGAR score	Appearance, Pulse, Grimace, Activity and Respiration score
ROC curve	Receiver operating characteristic curve
HA	Hypoallergénique
LAMal	Assurance maladie de base

RESUME de l'étude de thèse

En néonatalogie, l'hypoglycémie (définie par une glycémie inférieure à 2,5 mmol/L) est un problème fréquent qui peut avoir de graves conséquences, parfois même mortelles. Il est d'usage de dépister les enfants à risque et, si nécessaire, de les traiter selon des protocoles qui varient d'un établissement à l'autre afin d'en éviter les répercussions, surtout cérébrales.

Chez les nouveau-nés présentant une hypoglycémie suffisamment sévère, prolongée ou symptomatique, un traitement par administration de glucose intraveineux est entrepris conjointement à une surveillance clinique et biologique rapprochée. Ceci a lieu en général dans un service de néonatalogie ou de soins intensifs. Une fois l'hypoglycémie résolue et la perfusion stoppée, les suites sont monitorées par des contrôles glycémiques pré-prandiaux 3, 6 et 9h post-sevrage afin de dépister d'éventuelles récurrences et ce avant que le nouveau-né puisse rejoindre sa maman à la maternité. Néanmoins, cette prise en charge manque d'«*evidence-based medicine*» la justifiant.

Ainsi, nous avons décidé de réaliser une étude rétrospective mono-centrique sur quatorze ans et quatre mois (de début janvier 2005 à fin avril 2014). Notre objectif principal était de déterminer si ces trois mesures de glycémie pré-prandiales étaient cliniquement pertinentes chez les nouveau-nés à terme pour dépister d'éventuelles récurrences d'hypoglycémies et limiter les complications qui peuvent en découler.

Pour cela, nous avons déterminé la proportion de patients ayant présenté une récurrence d'hypoglycémie et analysé leur moment d'apparition et leur sévérité. Sur 172 patients inclus dans notre étude, 14 (8.1%) ont eu une récurrence d'hypoglycémie. Seul un nouveau-né a récidivé au contrôle 3 heures après le sevrage de sa perfusion. 7 enfants (4.1%) ont récidivé au deuxième contrôle (6 heures après le sevrage) et 6 (3.5%) avant le 3^{ème} repas (soit au 3^{ème} contrôle, 9 heures après le sevrage).

Toutes ces récurrences, sauf une, sont apparues isolées, transitoires. De plus, elles étaient toutes de sévérité légère (glycémie comprise entre 2.0 et 2.5 mmol/L) (1).

Ainsi, nous en avons conclu que, dans notre établissement, la mesure de glycémie 3h après l'arrêt de la perfusion peut être raisonnablement omise car elle semble avoir un rapport coût-utilité et

une balance avantage-inconvénient défavorable en représentant un geste douloureux (2) alors qu'elle n'a permis de dépister qu'une seule récurrence sur 14 ans, dont la valeur numérique était proche de la norme (2.4mmol/L). Les autres contrôles, plus concluants, semblent davantage justifiés. Néanmoins, toutes ces récurrences étaient isolées (à l'exception d'une) et de sévérité légère. Un seul contrôle à 6 ou 9h semble dès lors suffisant chez les nouveau-nés à terme sans facteur de risque.

Parallèlement, nous avons analysé différents éléments afin de savoir ceux qui prédisposent à des récurrences. Le petit poids de naissance ou PPN (défini par l'Organisation Mondiale de la Santé comme tout enfant de poids inférieur à 2500gr à la naissance), le petit périmètre crânien à la naissance ou PPCN (défini par un périmètre crânien inférieur à 3 déviations standards de la norme selon les courbes de croissances définies par l'OMS) et le retard de croissance intra-utérin ou RCIU (anomalie dynamique de la croissance fœtale définie par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile d'une courbe de référence de poids pour son âge gestationnel) ressortaient comme étant des facteurs de risque de récurrence d'hypoglycémie statistiquement significatifs. Les enfants avec un petit poids, un PPCN et un RCIU nécessitent donc une surveillance plus prudente et il paraît raisonnable de maintenir les deux contrôles à 6 et 9h.

I. INTRODUCTION ET RAPPELS

1. Glycémie

La glycémie correspond à la concentration de glucose mesurée dans le plasma sanguin. Elle se quantifie en mmol/L en Europe ou en mg/dL aux Etats-Unis. Sa valeur varie au cours de la journée et de la vie en fonction d'une multitude de facteurs dont les apports nutritionnels, les besoins métaboliques (3), l'origine ethnique (4), et implique plusieurs hormones (notamment l'insuline et le glucagon) ainsi que divers organes (pancréas, foie, rein...) ce qui rend sa régulation complexe. De nos jours, elle se mesure facilement et rapidement au lit d'un patient grâce à un prélèvement capillaire (voir section I. 11. Dépistage).

2. Régulation glycémique

Le glucose est un sucre que notre organisme se procure essentiellement par l'alimentation et dont il se sert comme substrat énergétique principal. Il est absorbé grâce à des transporteurs ou par gradient osmotique jusqu'aux capillaires du tube digestif. Une fois arrivé dans le sang, il peut soit être directement consommé, c'est-à-dire transformé en énergie par la glycolyse (principale voie métabolique du glucose) soit, s'il est en abondance par rapport aux besoins, être transformé en glycogène afin d'être stocké principalement dans le foie et les cellules musculaires pour une utilisation ultérieure.

Ainsi, lorsque l'organisme a besoin d'énergie, cette dernière lui est soit apportée directement par l'alimentation (donc la glycolyse), soit indirectement par deux mécanismes:

- la glycogénolyse (voie catabolique) : production de glucose par le foie et dans une moindre mesure par le rein à partir du glycogène préalablement stocké,
- la néoglucogenèse ou gluconéogenèse (voie anabolique) : production du glucose par le foie à partir de composés non-glucidiques (pyruvate, lactates, glycérol ou acides aminés).

Ces voies métaboliques sont stimulées ou inhibées par différentes hormones (notamment l'insuline et le glucagon) qui ont une place centrale de la régulation des substrats énergétiques du corps.

L'insuline est une hormone sécrétée par les cellules β (bêta) des îlots de Langerhans du pancréas endocrine. Son rôle principal est hypoglycémiant en favorisant l'absorption du glucose sanguin dans les cellules de divers organes afin de les utiliser ou de les transformer entre autre en glycogène.

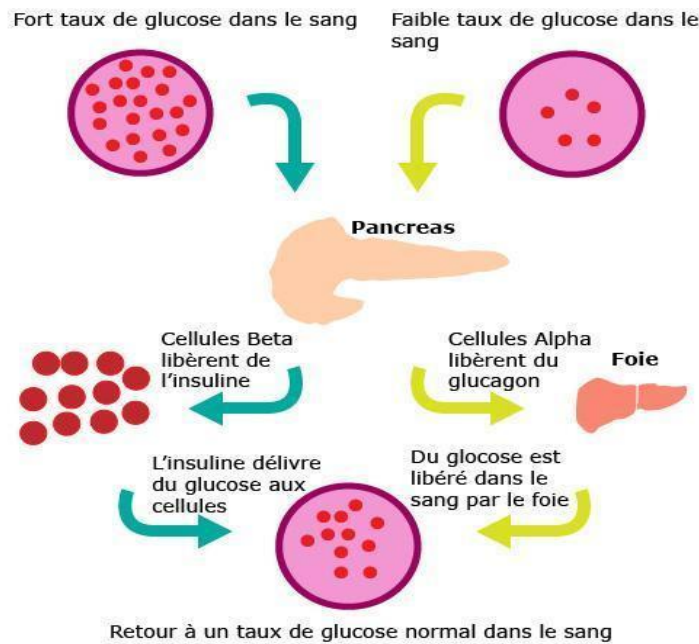


Illustration: La régulation de la glycémie (5).

Parallèlement, l'insuline diminue la néoglucogenèse et glycogénolyse. En cas d'abondance énergétique, l'insuline peut même aider à convertir les glucides en acide gras.

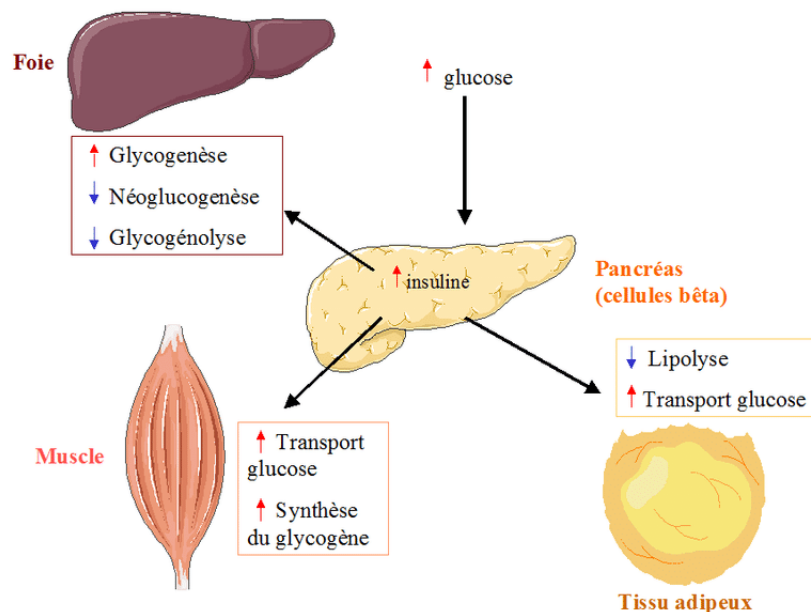


Illustration: Rôles métaboliques de l'insuline (6).

Le glucagon est une hormone sécrétée par les cellules α (alpha) des îlots de Langerhans et dont l'effet est hyperglycémiant. Son action est essentiellement d'activer la glycogénolyse hépatique et d'apporter les éléments essentiels à la néoglucogénèse. Il antagonise l'effet de l'insuline.

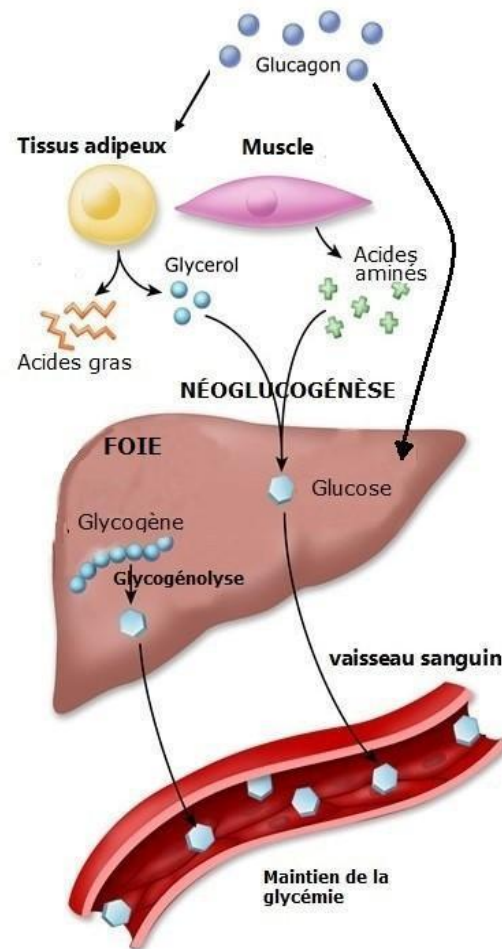


Illustration: Les effets systémiques du glucagon (7).

3. Métabolisme glycémique périnatal

Lors de la gestation, le fœtus reçoit en continu du glucose par le biais du placenta (diffusion facilitée), ce qui permet de subvenir en grande partie à ses besoins énergétiques (8) (9) (10) (11). Cet apport dépend directement des apports (glucose, acides aminés, lipides) et du métabolisme maternel (2) et correspond à environ 70 à 80% de ce dernier (12).

En effet, la mise en évidence d'une néoglucogénèse fœtale n'existe pas, hormis dans le cas d'une privation maternelle extrême (12). Ceci malgré que les enzymes nécessaires à la production du glucose et à la dégradation du glycogène par le foie sont déjà exprimées et actives au cours de la

vie intra-utérine (notamment au 3^{ème} mois de gestation pour les enzymes assurant la néoglucogenèse) (11). A l'inverse, le foie commence déjà à produire et stocker du glycogène pendant le 2^{ème} trimestre, production qui s'accélère nettement dès la 36^{ème} semaine afin d'arriver à une quantité d'environ 50 mg de glycogène par gramme de tissu hépatique à terme (2) (13) (9) (10).

Parallèlement, des groupes de cellules β (sécrétrices d'insuline) sont visibles dès la 10^{ème} semaine de gestation avec, à partir de la 12-13^{ème} semaine, une organisation en véritables îlots de Langerhans. A savoir que le nombre d'îlots est stable au cours de la vie mais que la quantité de cellules β les composant varie. Effectivement, elle augmente rapidement jusqu'à l'âge de 3 ans puis plus lentement jusqu'à l'adolescence où elle se stabilise (14).

Le fœtus se développe donc dans un milieu dominé par sa propre insuline, qui, ne diffusant pas à travers le placenta, est régulée par ses apports en glucose et acides aminés, eux-même d'origine maternelle (12). Il assure donc son rétrocontrôle et gère son axe endocrinien insulinaire de manière indépendante.

A savoir qu'en cas d'insuffisance d'apport en glucose in-utero, le fœtus dispose d'un substrat alternatif, les corps cétoniques, qu'il produit grâce à la β -oxydation des acides gras (11).

A la naissance, le nouveau-né subit une véritable transition de sa régulation glycémique. En effet, dès le clampage du cordon placentaire l'apport continu de glucose par la mère (via la veine ombilicale) cesse et passe à un apport intermittent au moment des repas (15) (16). Il doit donc utiliser ses propres substrats endogènes comme source d'énergie et en réguler la quantité grâce à divers moyens.

L'accouchement provoque l'augmentation de 3 à 5 fois du taux de glucagon et de catécholamine fœtales (15) (17). Ceci stimule l'initiation de la glycogénolyse dans les douze premières heures de vie ainsi que la libération d'hormone de croissance et de cortisol encourageant la néoglucogenèse qui aura un rôle un peu plus tard (2) (9) (15) (17) (18) (19).

Néanmoins, le nouveau-né fait sa première expérience de jeûne au cours des 2 à 4 premières heures de vie (10) (15) (20) (21) (22) et sa glycémie chute causant une '*hypoglycémie physiologique*' (10) (16) avec un taux d'insuline qui automatiquement diminue.

Dans les 4 à 6h après la naissance, la glycogénolyse hépatique compense le déficit mais s'épuise en quelques heures (8-12h environ) (8) (16) avec un relai assuré par la néoglucogenèse. Cette dernière débute 2 à 3 heures après l'accouchement et se maximalise vers la 12^{ème} heure (2). Elle permet une stabilisation puis une augmentation du glucose sanguin revient à la normale.

Le nouveau-né à terme pourra ensuite peu à peu utiliser des acides gras, comme source d'énergie (10) (16) en créant, à partir de la lipolyse, des corps cétoniques (8) (10) afin de compléter les apports. Même si ceci représente une moindre quantité, elle est importante pour le cerveau (8). En effet, le cerveau utilise comme carburant principal le glucose (dont 10% est produit par la néoglucogenèse (8) (16)) et auquel la seule alternative est l'utilisation des cétones (8) (10).

De plus, un nouveau-né sain requiert un taux de glucose 2 à 3 fois plus élevé par kilogramme de poids corporel qu'un adulte car son ratio masse cérébrale/masse corporelle est plus élevé.

C'est entre autre aussi pour cela qu'il est nécessaire qu'il ait des repas fréquents les premiers jours de vie (8). Généralement on préconise une tétée chaque 2 à 3 heures les premiers mois ou 'à la demande'.

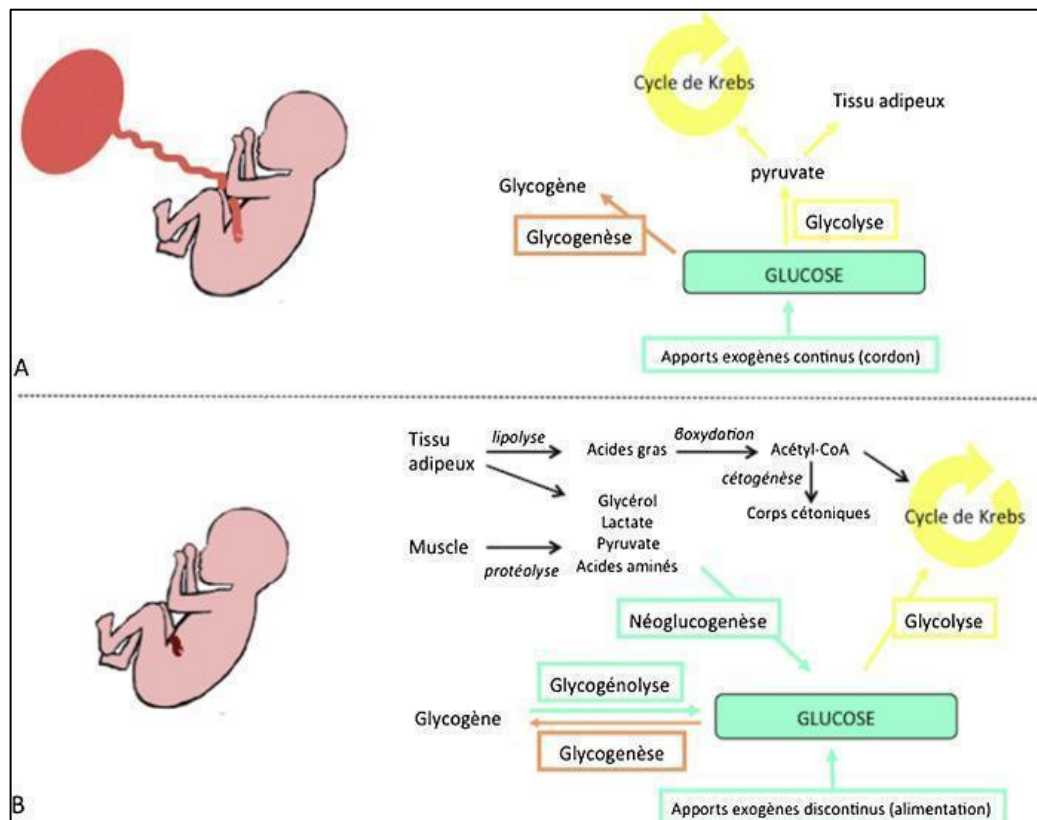


Illustration: Physiologie de l'homéostasie glucidique in utero (A) et à la naissance (B). (13) (18)

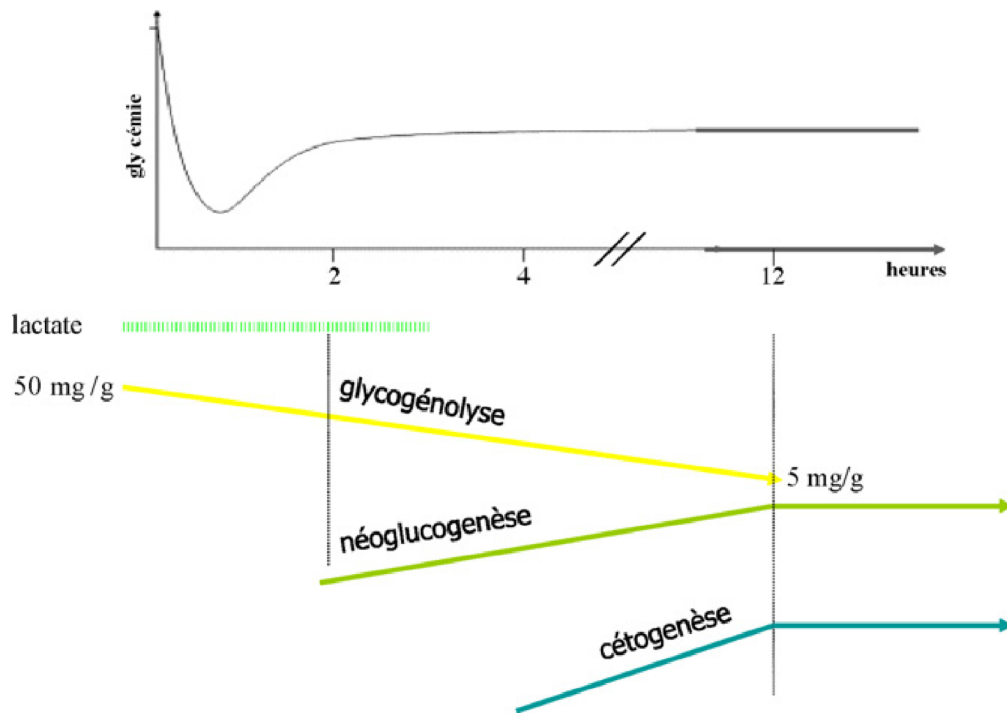


Illustration: Cinétique des différentes réactions métaboliques à la naissance chez le nouveau-né à terme (2) (18).

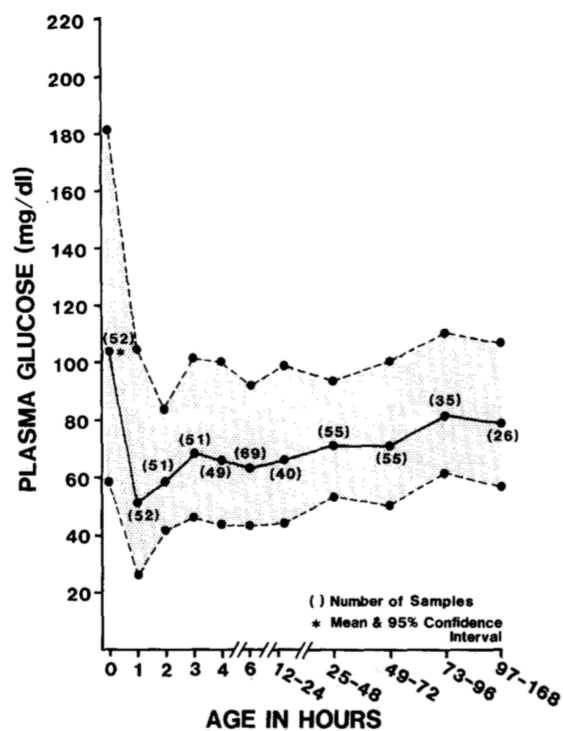


Illustration: Prédiction des valeurs de glucose plasmatique durant la première semaine de vie d'un nouveau-né à terme, sain, eutrophe, nourrit dès le 3^{ème} heure de vie (21).

Néanmoins, ce mécanisme complexe peut être dysfonctionnel et mener à des hypoglycémies néonatales qu'il convient de ne pas négliger en raison des conséquences qu'elles peuvent avoir.

4. L'hypoglycémie du nouveau-né

L'hypoglycémie est une situation décrite chez l'enfant depuis plus de 100 ans (9) mais qui garde une définition controversée basée sur sa symptomatologie clinique, les données épidémiologiques et les éventuelles conséquences à long terme. Malheureusement aucune de ces définitions n'est complète (15) (17) et parfois elle varie même selon l'âge du patient.

En effet, le *Dictionnaire de Pédiatrie WEBER* (23), l'étude de *Srinivasan* (21) et celle de *Heck* (24), proposent différentes valeurs glycémiques définissant une hypoglycémie néonatale en fonction de l'âge de vie des patients.

Heures de vie	Glycémie (en mmol/L)
De 0 à 2h	Allaité < 1.8 mmol/L Nourri avec préparation commerciale de lait pour nourrisson < 2.0 mmol/L
De 3 à 72h	< 2.6 mmol/L
>72h	< 3.0 mmol/L

Illustration: Critères biochimiques définissant l'hypoglycémie chez le nouveau-né avec ou sans facteurs de risque (prématurité, petit ou gros poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel, nourrissons de mère diabétique) (23).

Etude	Age postnatal (en heures)	Concentration plasmatique de glucose (en mg/dL, convertis en mmol/L)
Srinivasan (21)	0 à 3	< 35 mg/dL = 1.9 mmol/L
	3 à 24	< 40 mg/dL = 2.2 mmol/L
	24 à 48	< 45 mg/dL = 2.5 mmol/L
Heck (24)	0 à 24	< 30 mg/dL = 1.7 mmol/L
	24 à 48	< 40 mg/dL = 2.2 mmol/L

Illustration: Définition de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés à terme selon leur âge (25).

Généralement, le consensus admet que l'hypoglycémie est définie, indépendamment de l'âge, par une concentration de glucose plasmatique inférieure à 2,5 mmol/L (ou 45 mg/dL aux Etats-Unis) (1) (26), même si cette valeur est controversée (3) (8) (10) (1) (26) (27).

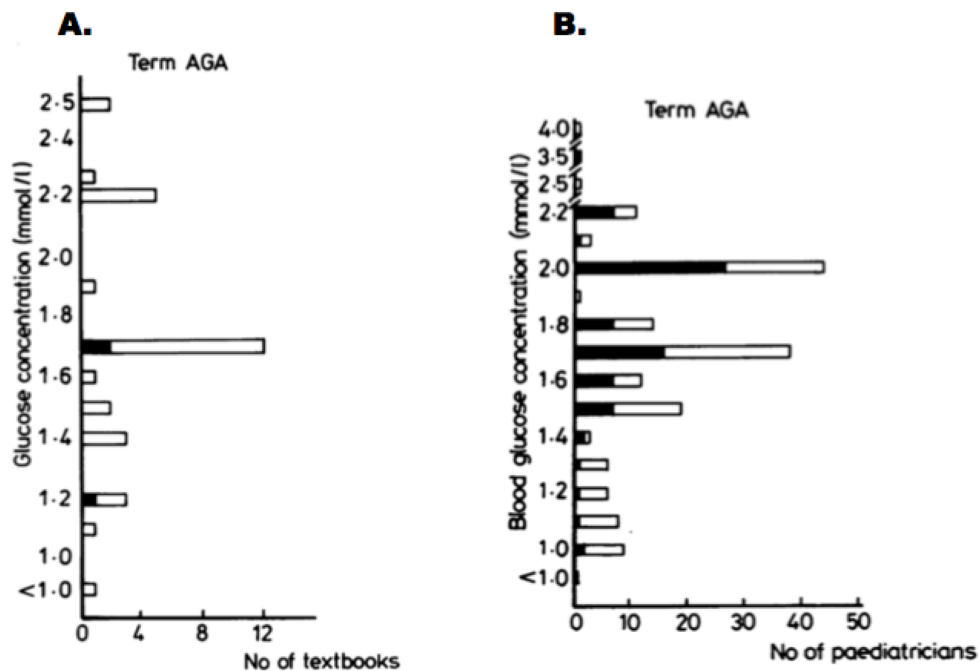


Illustration:

A. Définition de l'hypoglycémie obtenue par revue de 36 manuels de pédiatrie actuels (avec zones noircies représentant manuels définissant l'hypoglycémie comme étant deux mesures consécutives de glucose sanguin avec une valeur inférieure à la norme donnée).

B. Définition de l'hypoglycémie donnée par 178 pédiatres (avec zones noircies représentant des pédiatres responsables d'une unité de néonatalogie avec au minimum 4 lits de soins intensifs) (28).

Un manque de corrélation significatif existe entre la valeur du glucose dans le sang et les symptômes ainsi que les séquelles à long terme qui en découlent à cause des multiples facteurs qui interviennent dans sa régulation (27) (29) (30) (31). Jusqu'à ce jour, aucune étude n'a donc permis de conclure avec précision la glycémie à partir de laquelle une intervention doit être envisagée pour éviter les conséquences, surtout neurologiques, qui peuvent être sévères et irréversibles (27) (29).

Habituellement un traitement est instauré pour toute glycémie inférieure à 2 mmol/L (ou 35

mg/dL aux Etats-Unis), valeur à partir de laquelle la glycémie est considérée pathologique chez un nouveau-né à terme. Une perfusion de glucose devrait être débutée pour des valeurs inférieures à 1.5 mmol/L (ou 25 mg/dL aux Etats-Unis) (19) (26).

A savoir que cette valeur unique pour tout nouveau-né, quel que soit son degré de maturation physiologique et ses éventuelles pathologies concomitantes, est actuellement fortement remise en question (2).

Pour cette raison, *Cornblath et al.*, proposent par exemple des valeurs seuils de glycémie justifiant une intervention selon diverses catégories.

Catégories de nouveau-nés	Niveaux raisonnés d'intervention
Nouveau-nés asymptomatiques	< 30–35 mg/dL (2,0 mmol/L)
Nouveau-nés symptomatiques	< 45 mg/dL (2,5 mmol/L) en vérifiant la disparition des symptômes après élévation du taux de la glycémie
Nouveau-nés malades à cerveau fragilisé (asphyxie, infection, etc.)	< 45–60 mg/dL (2,5–3,3 mmol/L)
Nouveau-nés après 24 h	< 40–50 mg/dL (2,2–2,8 mmol/L)
Dans tous les cas	Glycémie < 20–25 mg/dL (1,1–1,4 mmol/L) → apport intraveineux urgent de glucose pour élever la glycémie au-delà de 45 mg/dL (2,5 mmol/L)

Illustration: Niveaux raisonnés d'intervention selon le contexte clinique et le taux de glycémie (2) (9) (27).

Une étude récemment publiée dans le *New England Journal of Medicine* suggère que le seuil justifiant une intervention pourrait encore être abaissé. En effet, elle montre que chez des nouveau-nés de > 35 semaines d'âge gestationnel, un seuil de traitement par glucose intraveineux à 2.0 mmol/L n'était pas inférieur en terme de développement psychomoteur à 18 mois au seuil actuel généralement fixé à 2.6 mmol/L (32).

5. Classification des hypoglycémies

En pratique on différencie 3 stades d'hypoglycémies à la naissance, selon leur sévérité, ce qui nous permet d'opter pour divers paliers de traitement:

- De 2 à 2,5 mmol/L on se situe dans la 'zone grise' dans laquelle on ne traite pas forcément tous les nouveau-nés,
- De 1,5 à 2 mmol/L on se situe dans la 'zone d'alarme' où tous les nouveau-nés doivent être réchauffés et traités par augmentation des apports alimentaires, apport prolongé de glucose par sonde nasogastrique afin de raccourcir le jeun et/ou perfusion de glucose,

- Moins d'1,5 mmol/L est synonyme de situation sévère avec un important risque de séquelles. Tous les patients doivent donc impérativement être traités et, sauf exception, par perfusion de glucose.

Ces valeurs sont définies spécifiquement pour les premières heures de vie et donc cette classification doit-être utilisée avec précaution après ce délai.

6. Epidémiologie

L'hypoglycémie est le désordre métabolique le plus fréquent chez les nouveau-nés (32). Son incidence est décrite comme variant entre 4% (16) et 20% (33) (34) (35) (36). Cette variabilité peut être due aux critères d'inclusion (population de nouveau nés d'âges gestationnels différents) ou aux définitions et valeurs seuils de la glycémie qui diffèrent selon les établissements. C'est donc un problème relativement fréquent en néonatalogie.

7. Etiologies et facteurs de risque d'hypoglycémie néonatale

L'hypoglycémie peut avoir de multiples étiologies que l'on catégorise souvent en trois groupes de nouveau-nés à risque (9) (18) :

- Ceux qui ont un stock de glucose insuffisant:
 - sur déficit d'apport,
 - dû à un RCIU,
 - suite à une asphyxie intrapartum
 - en lien avec leur prématurité.
- Ceux qui consomment en excès du glucose pour diverses raisons :
 - une asphyxie intrapartum,
 - une hypothermie,
 - une infection ou un sepsis,
 - une hypocalcémie,
 - une détresse respiratoire,
 - une/des convulsion(s),
 - une insuffisance surrénalienne,
- Ceux qui ont un trouble de la production du glucose ou un hyperinsulinisme :

- enfants macrosomes,
- enfants de mère diabétique, notamment insulino-dépendant,
- enfant de mère ayant eu une perfusion de glucose,
- maladie hémolytique du nouveau-né (16) (37).

Une étude intéressante intitulée '*Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*' (ou étude *HAPO*) (38) montre bien la corrélation entre la sévérité du diabète gestationnel (représentée par sept catégories de glycémies croissantes) et l'incidence de la macrosomie (Poids de naissance > 90ème percentile) (39), l'hyperinsulinisme (peptide C au cordon ombilical > 90ème percentile), le type d'accouchement (par césarienne) et surtout la survenue d'hypoglycémies néonatales. Plus les glycémies maternelles à jeun (bleu), à 1h (vert) et à 2h (rose) post-HGPO (hyperglycémie provoquée per os, soit un test de tolérance oral au glucose réalisé jusqu'à peu de temps de façon systématique chez les femmes enceintes) étaient élevées, plus les facteurs de risque (macrosomie et hyperinsulinisme) les l'hypoglycémie néonatale était fréquentes.

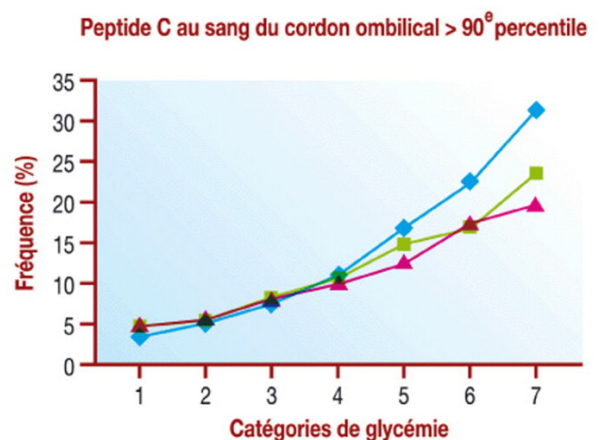
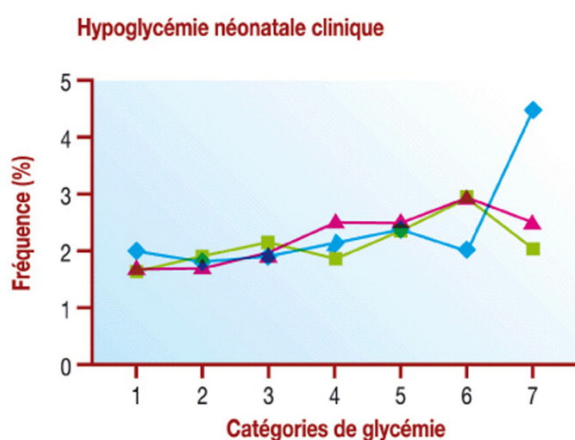
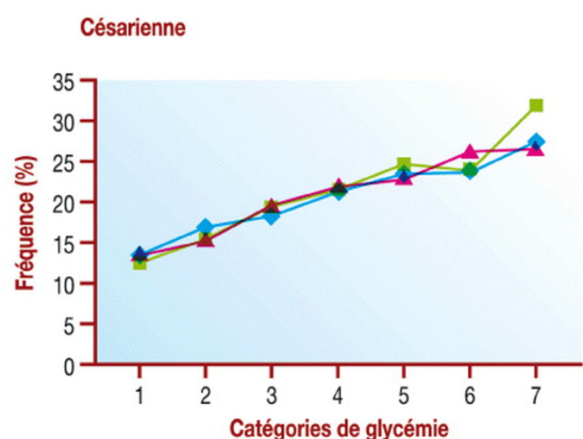
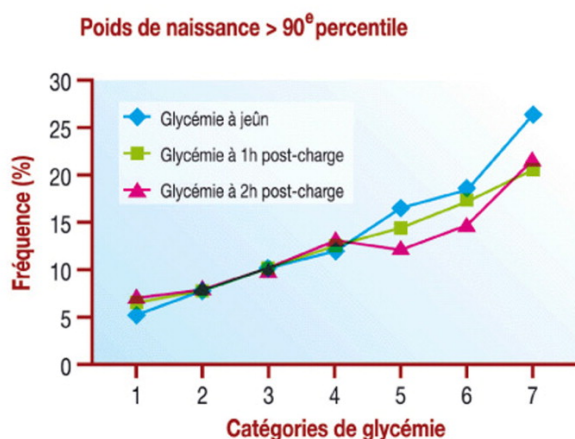


Illustration: fréquence des principales complications néonatales selon sept catégories de la glycémie définies comme tel:

- *Pour le taux de glucose plasmatique à jeun (illustré en bleu):*
 - *catégorie 1: moins de 75 mg/dl (4.2 mmol/L)*
 - *catégorie 2: 75 à 79 mg/dl (4.2 à 4.4 mmol/L)*
 - *catégorie 3: 80 à 84 mg/dl (4.5 à 4.7 mmol/L)*
 - *catégorie 4: 85 à 89 mg/dl (4.8 à 4.9 mmol/L)*
 - *catégorie 5: 90 à 94 mg/dl (5.0 à 5.2 mmol/L)*
 - *catégorie 6: 95 à 99 mg/dl (5.3 à 5.5 mmol/L)*
 - *catégorie 7: 100 mg/dl (5.6 mmol/L) ou plus*
- *Pour le taux de glucose plasmatique à 1h (illustré en vert):*
 - *catégorie 1: moins de 105 mg/dl (5.8 mmol/L)*
 - *catégorie 2: 106 à 132 mg/dl (5.9 à 7.3 mmol/L)*
 - *catégorie 3: 133 à 155 mg/dl (7.4 à 8.6 mmol/L)*
 - *catégorie 4: 156 à 171 mg/dl (8.7 à 9.5 mmol/L)*
 - *catégorie 5: 172 à 193 mg/dl (9.6 à 10.7 mmol/L)*
 - *catégorie 6: 194 à 211 mg/dl (10.8 à 11.7 mmol/L)*
- *Pour le taux de glucose plasmatique à 2h (illustré en rose):*
 - *catégorie 1: moins de 90 mg/dl (5.0 mmol/L)*
 - *catégorie 2: 91 à 108 mg/dl (5.1 à 6.0 mmol/L)*
 - *catégorie 3: 109 à 125 mg/dl (6.1 à 6.9 mmol/L)*
 - *catégorie 4: 126 à 139 mg/dl (7.0 à 7.7 mmol/L)*
 - *catégorie 5: 140 à 157 mg/dl (7.8 à 8.7 mmol/L)*
 - *catégorie 6: 158 à 177 mg/dl (8.8 à 9.8 mmol/L)*
 - *catégorie 7: 178 mg/dl (9.9 mmol/L) ou plus. catégorie 7: 212 mg/dl (11.8 mmol/L) ou plus (38).*

L'incidence d'hypoglycémie néonatale chez des nouveau-nés dépend donc de plusieurs facteurs de risque. La figure ci-dessous, issue d'un article original du 'The Journal of Pediatrics' (40) les représente selon leur fréquence.

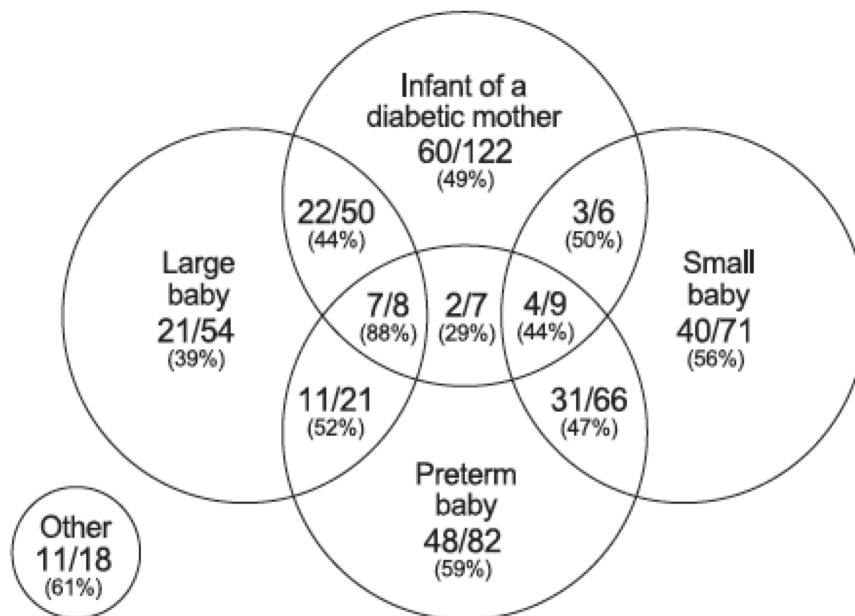


Illustration: L'incidence d'hypoglycémies néonatales chez des bébés avec différentes combinaisons de facteurs de risque (40).

8. Symptomatologie

Dans une grande majorité des cas, l'hypoglycémie reste asymptomatique chez le nouveau-né. Seuls 30% des patients manifestent des signes cliniquement détectables.

On peut les séparer en deux catégories:

- les signes issus de la réaction du système autonome qui en général apparaissent en premier lieu, comme un signal d'alerte: agitation, gesticulation, trémulations, apnées, hypersudation, bradycardie, cyanose, tachypnée, pleurs, allaitement faible, (10) (16) (19) (22) (25) (26) (41).
- ceux causés par la neuroglycopénie qui apparaissent dans un second temps: altération de l'état de conscience (de type irritabilité, léthargie, apathie, stupeur), hypothermie, convulsions (10) (16) (19) (22) (25) (26) (41).

Les taux de glycémie sont mal corrélés aux symptômes cliniques, généralement induits par le déficit énergétique cérébral. En effet, ils dépendent aussi intrinsèquement de plusieurs facteurs dont le débit cérébral, la dépense et besoins énergétiques dans leur globalité et l'éventuelle disponibilité d'autres substrats alternatifs (corps cétoniques).

Il faut également noter que les symptômes cliniques d'hypoglycémie sont aspécifiques et qu'il existe donc une multitude de diagnostics différentiels pouvant les expliquer. Entre autre, les infections, l'asphyxie et la polyglobulie peuvent se manifester de manière très similaire (17).

Ainsi, si malgré la correction d'une hypoglycémie, les symptômes ne disparaissent pas, il faut activement rechercher une autre étiologie concomitante les expliquant (17).

9. Conséquences

Toute hypoglycémie sévère (< 1.5 mmol/l), prolongée (< 2.5 mmol/l à quatre reprises ou persistante > 4 h) ou symptomatique doit bénéficier d'un traitement urgent afin de protéger le système nerveux central du nouveau-né et de limiter les répercussions neurologiques, notamment un retard mental sévère et/ou la quadriplégie spastique (10) (16) (17) (41).

D'autres conséquences tels que des spasmes, des hypotonies, des convulsions récurrentes, des cataractes, des atrophies du nerf optique, des nystagmus, des dacryosténoses et des myopies ont également été mentionnées. Le plus souvent, lors d'atteintes de la sphère oculaire, des lésions cérébrales étaient associées (42) (43).

Les séquelles potentielles sont d'une telle gravité, qu'en Suisse, les nouveau-nés ayant une hypoglycémie dans les premières 72h de vie, avec une valeur inférieure à 2.0 mmol/L ou nécessitant un traitement médical spécialisé comme une perfusion sont déclarés à l'assurance invalidité (AI) selon l' '*Ordonnance concernant les infirmités congénitales - RS 831.232.21, ch. 498*'.

La présence de symptômes, en particulier les convulsions, la sévérité de l'hypoglycémie et la présence de récurrences sont des facteurs de risque de séquelles à long terme (42) (43). La fréquence de ces dernières est très différente selon les études. Certaines soutiennent qu'elles apparaissent dans jusqu'à 35% des cas d'hypoglycémie symptomatique et 20% des asymptomatique (12) alors que d'autres, dont une intéressante méta-analyse sur des nouveau-nés de moins d'une semaine, ne montre pas d'impact significatif sur le développement neurologique, neurophysiologique et neuroradiologique à un an (44). L'étude de Kinnala et al. (45) montre que les lésions cérébrales détectées aux IRM et US cérébraux réalisés chez les patients ayant présenté

des hypoglycémies néonatales précoces, sont généralement transitoires et disparaissent 2 mois après l'évènement.

Une évidence croissante de l'absence de conséquences à long terme en cas d'hypoglycémie transitoire et asymptomatique est rapportée dans la littérature (12) (32) (42). Inversement, un mauvais pronostic est associé aux glycémies inférieures à 1.1 mmol/L de manière prolongée (22). Les hypoglycémies néonatales ne sont donc pas associées à un impact neurologique néfaste si elles sont traitées adéquatement et rapidement (46).

10. Mesures préventives

De manière à anticiper et éviter les hypoglycémies (qui sont, dans une certaine mesure physiologiques), plusieurs mesures sont habituellement entreprises, particulièrement chez les nouveau-nés à risque d'hypoglycémie. Parmi elles :

- une prévention de l'hypothermie dès la naissance (lit chauffant, incubateur, lampe radiante) afin de minimiser la consommation en glucose par l'organisme (17),
- une alimentation précoce dans la première heure de vie afin de stimuler la néoglucogenèse et la cétogenèse (9) (12) (17) (25),
- des tétées répétées à chaque signe d'éveil et au minimum chaque 2 à 3h dans les premières 24h de vie, d'autant plus que le colostrum (lait maternel sécrété en fin de gestation et jusqu'au 2-3ème jour post-natal) est riche en protéines mais pauvre en sucre. Bien évidemment il faut s'assurer qu'elles soient efficaces. Si nécessaire, on complète par du lait de synthèse (ou de la dextrine-maltose) après la tétée jusqu'à ce que le lait maternel soit en suffisance (12) (17) (25).

11. Dépistage

En pratique, on ne doit pas mesurer systématiquement la glycémie des nouveau-nés à terme, asymptomatiques, en bonne santé issus d'une grossesse et d'un accouchement non compliqué. En effet, une intervention doit avoir des bénéfices supérieurs aux risques qu'elle engendre. Dans ce cas ils sont moindres mais néanmoins non-négligeables (3). C'est un geste douloureux (2), qui chez le nouveau-né présente un risque infectieux d'ostéomyélite du calcanéum (3 à 8%) en raison

du site de prélèvement capillaire le plus souvent au niveau du talon (47).

Par contre, les nouveau-nés présentant des facteurs de risque ou des signes/symptômes compatibles avec une hypoglycémie, doivent être dépistés 1 à 2 heures après l'accouchement, idéalement après la première tétée.

Pour réaliser ce dépistage, il existe différents tests rapides dont les bandelettes réagissant à la glucose oxydase (Glucotrend) qui ne sont pas idéaux en néonatalogie ou le glucomètre (contour 15, Accucheck et Elite XL), test utilisé aux HUG (26). Ces appareils de dépistages doivent être rapides et faciles à utiliser, nécessiter que peu de sang mais surtout fiables et suffisamment précis dans la zone des glycémies basses, ce qui n'est pas toujours le cas (2) (3) (17). Parfois il faut même corriger les valeurs obtenues avec ces tests rapides, grâce à un facteur qui leur est propre, car certains appareils surestiment la glycémie (17) (19). Selon l'appareil utilisé, une différence de 0.2 à 0.6 mmol/l est possible (17). Il existe donc une certaine incertitude de résultat raison pour laquelle il convient donc de les calibrer régulièrement en comparaison avec le gold-standard qui reste le test à la glucose hexokinase faite au laboratoire sur une prise de sang (17) (19).

Ces tests rapides sont donc adoptés de manière quotidienne dans la pratique clinique courante mais doivent toujours être contrôlés au laboratoire s'ils s'avèrent positifs afin de confirmer l'hypoglycémie (3) (15) (41). En effet, selon Mitanchez et al., 'l'estimation de la glycémie par bandelette n'est pas toujours fiable et/ou reproductible, surtout pour des valeurs inférieures à 2,8 mmol/L' (2).

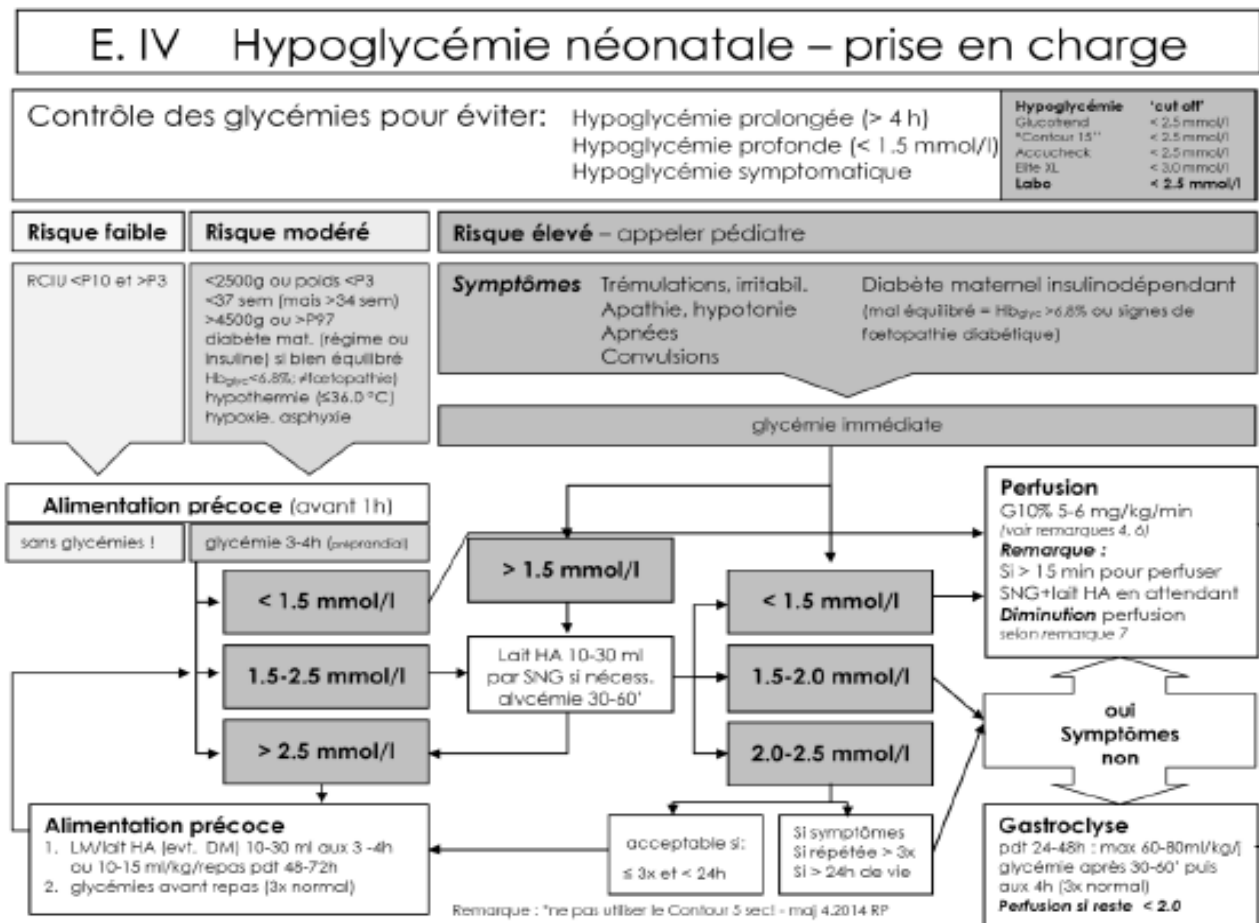


Illustration: Glycémies capillaires chez le nouveau-né (48) (49).

Bien évidemment, ceci ne doit pas retarder le traitement qui doit être mis en place immédiatement, si nécessaire selon le niveau de gravité de l'hypoglycémie.

12. Prise en charge, traitement

L'algorithme proposé par les HUG est le suivant (19) :



Il recommande donc des mesures préventives (alimentation précoce, prévention de l'hypothermie...) pour tous mais un dépistage uniquement chez les nouveau-nés à risque modéré ou élevé (RCIU < 10^{ème} percentile, Poids < 2500 gr ou > 4000gr, macrosome donc Poids > 90^{ème} percentile, enfant d'une mère diabétique, nouveau-né symptomatique...).

Ainsi, trois cas de figure peuvent se présenter :

- Si le nouveau-né a une glycémie supérieure à 2,5 mmol/L, on va l'alimenter précocement par 10 à 30 mL de lait maternel, hypoallergénique ou du dextrine maltose 10% et contrôler sa glycémie afin d'éviter qu'elle continue de baisser (19) (26).

A noter qu'en pratique, dans notre établissement, le lait hypoallergénique a maintenant été remplacé par du lait pour prématuré enrichi (notamment en acides aminés glucoformateurs).

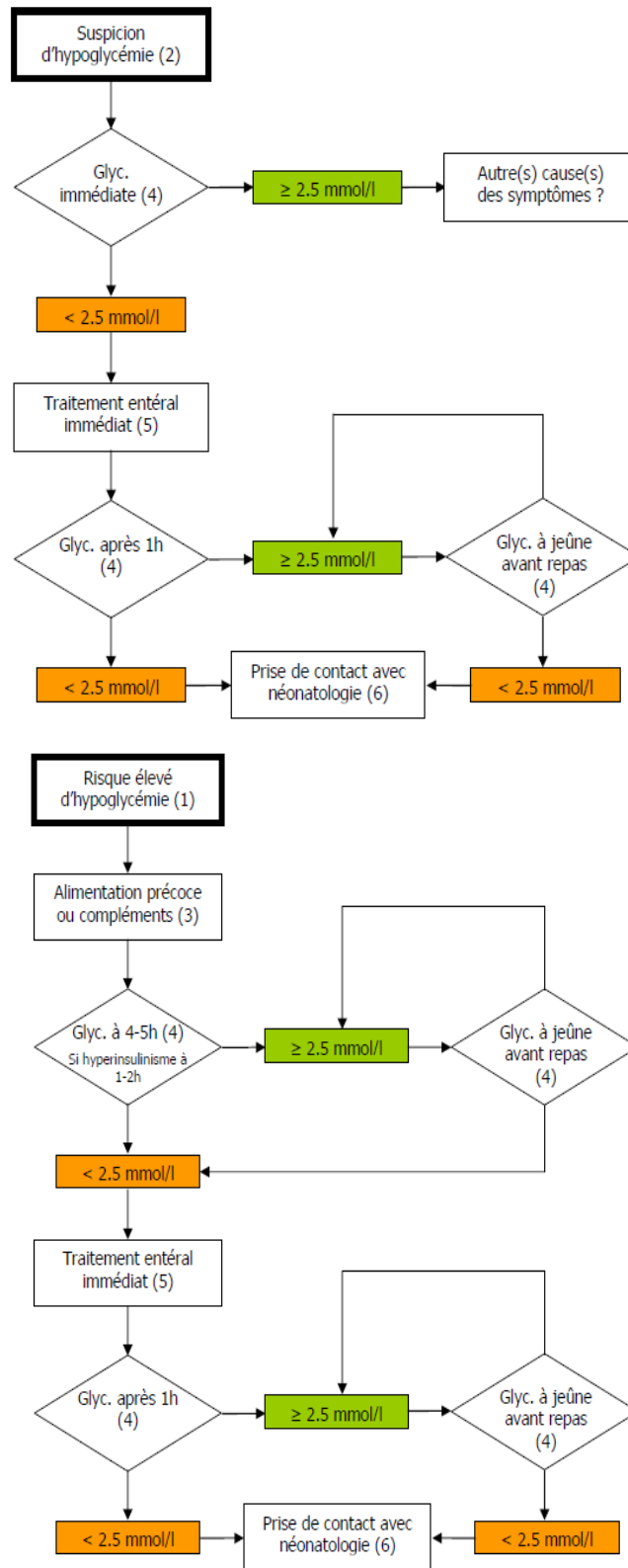
- Si le nouveau-né a une glycémie entre 1.5 et 2.5 mmol/L, on va lui poser une sonde nasogastrique avec la même quantité d'alimentation et s'assurer que sa glycémie s'améliore. Si l'hypoglycémie persiste (valeurs entre 1.5-2.5 mmol/L), se répète > 3x ou se prolonge sur > 24h, on peut poursuivre la gastroclyse si l'enfant reste asymptomatique. Par contre, si le contrôle glycémique est <1.5 mmol/L, on se doit d'instaurer une perfusion de glucose à raison de 5-6mg/kg/min de G10% (19) (26).
- Si le nouveau-né a d'emblée une glycémie plus basse que 1.5 mmol/L, on va immédiatement le perfuser pour éviter que la glycémie ne s'aggrave et n'induisse des séquelles (19) (26).

Pour résumer:

Risque Hypoglycémie	<u>Faible</u> · RCIU avec poids entre 3 ^{ème} et 10 ^{ème} percentile	<u>Modéré</u> · RCIU < 3 ^{ème} percentile · Poids < 2500 gr · AG entre 34-37 · Macrosomie > P97 · Poids > 4500 gr · Hypothermie (<36°C) · Souffrance fœtale · Tout diabète maternel équilibré o Dernière Hb glyquée < 6.8 % o Pas de fœtopathie diabétique	<u>Élevé</u> · Hypoglycémie symptomatique (Trémulations, Irritabilité, Apathie, Hypotonie, Convulsions, Apnée) · Tout diabète maternel NON équilibré o Dernière Hb glyquée > 6.8 % o Avec une fœtopathie diabétique (sauf macrosomie) - en absence de Hb glyquée, le diabète est considéré NON équilibré
Contrôle glycémique	NON	Préprandial 3 x	Préprandial 3 x
1 ^{ère} glycémie		Avant le 2 ^{ème} repas	Immédiatement en salle d'accouchement
Alimentation précoce	OUI Immédiatement après la première mise au sein administrer Lait pour prématuré 10-30 ml (par SNG si nécessaire). CAVE : ne pas attendre plus que 30 minutes après la naissance pour donner le complément		

En général, les cas nécessitant une administration de glucose intraveineux sont transférés en néonatalogie ou, si la situation est vraiment instable, aux soins intensifs (17).

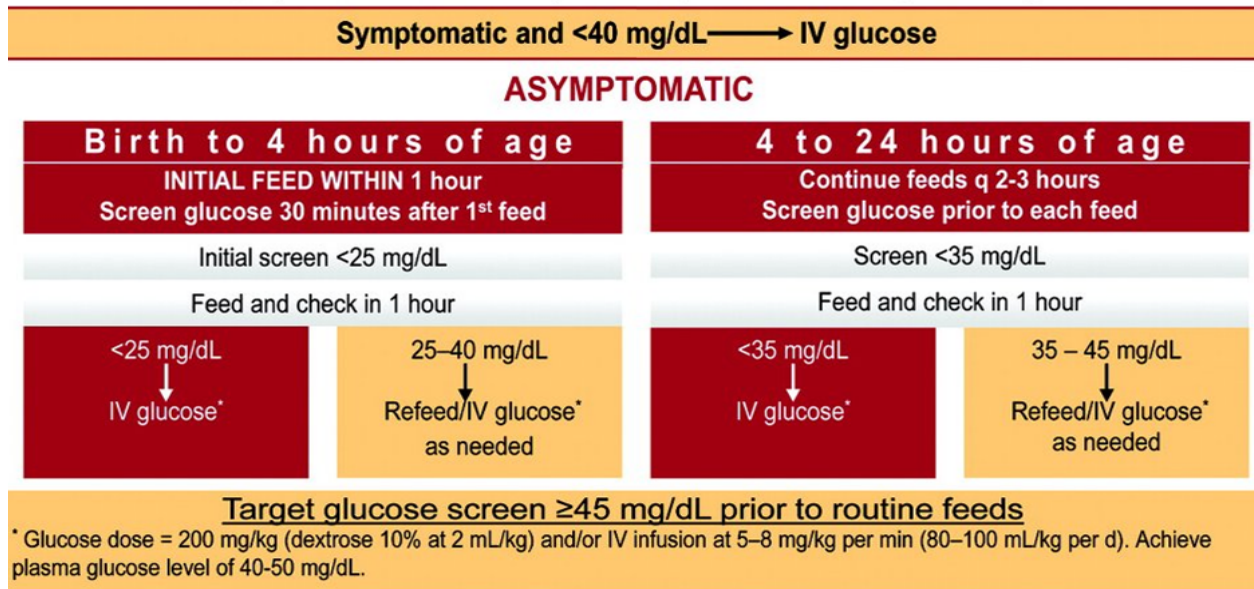
Notre protocole s'inspire en partie des '*guidelines*' de prise en charge des naissances de plus de 34 0/7 semaines, conseillées par la Swiss Society of Neonatology (voir ci-dessous) (17).



L'algorithme proposé par l'*American Academy of Pediatrics* (voir ci-dessous) est globalement comparable à ce dernier. Par contre, les valeurs sont exprimées à l'anglosaxonne, soit en mg/dL (8).

Screening and Management of Postnatal Glucose Homeostasis in Late Preterm and Term SGA, IDM/LGA Infants

[(LPT) Infants 34 – 36^{6/7} weeks and SGA (screen 0-24 hrs); IDM and LGA $\geq$ 34 weeks (screen 0-12 hrs)]



Cet algorithme ainsi que celui proposé par la *Canadian Pediatric Society* (50) (voir ci-dessous) sont un peu plus invasifs et suggèrent la mise en place d'un traitement intraveineux chez tout enfant symptomatique avec une valeur respectivement < 2.2mmol/L aux Etats-Unis et $\leq$ 2.5mmol/L au Canada.

ALGORITHM FOR THE SCREENING AND IMMEDIATE MANAGEMENT OF BABIES AT RISK FOR NEONATAL HYPOGLYCEMIA

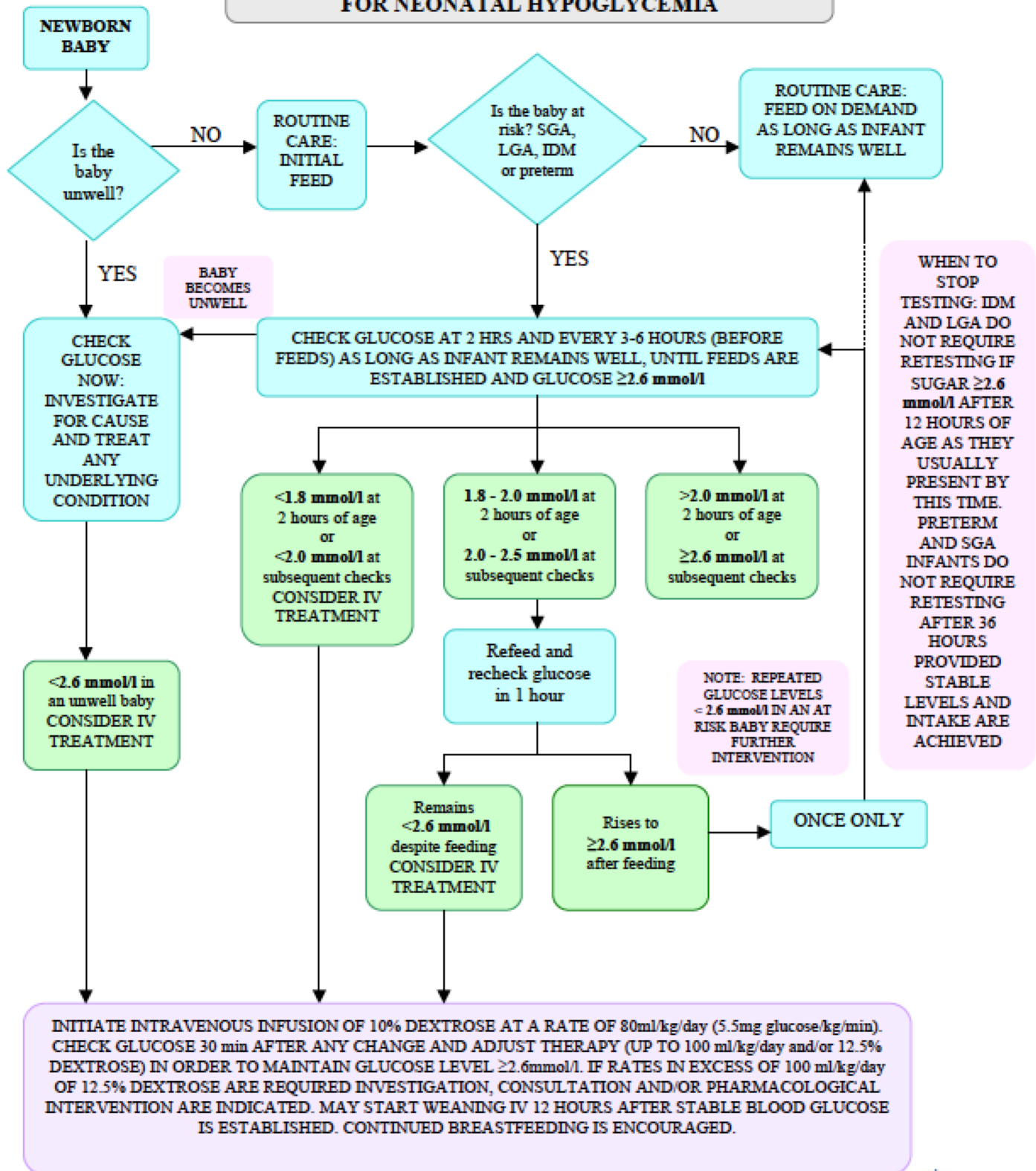


Figure 1) Screening for neonatal hypoglycemia. IDM Infant of diabetic mother; IV Intravenous; LGA Large-for-gestational-age; SGA Small-for-gestational-age. CPS Statement: www.cps.ca/english/statements/FN/fn04-01.htm

Bien évidemment, quel que soit l'algorithme suivi, en plus de son traitement symptomatique, un traitement de la cause de l'hypoglycémie doit être entrepris si une étiologie est clairement identifiée.

A garder en tête que, comme mentionné et illustré plus haut par un tableau (section I. 4. hypoglycémie en néonatalogie), la valeur seuil à partir de laquelle il est indiqué de traiter une hypoglycémie néonatale est sujet à discussion et peut être variable selon les centres et références utilisées (2) (9) (27). De plus, concernant les hypoglycémies asymptomatiques, il n'existe pas de preuve que ces dernières puissent bénéficier d'un traitement invasif, et ce indépendamment de la valeur de glycémie (11). C'est donc une attitude préventive que la plupart des centres suivent.

Arrivera-t-on alors un jour à établir des guidelines '*evidence-based*' généralisables pour la prise en charge de l'hypoglycémie néonatale ? Cette question est abordée dans un intéressant article de *Neoreviews* qui remet en perspective ce défi de taille (51).

13. Anamnèse et recherche de facteurs de risque

Devant tout enfant souffrant d'une hypoglycémie néonatale, il convient, après avoir lancé le traitement, de refaire l'histoire médicale ante-, per- et post-natale afin de rechercher les facteurs de risque et étiologies possibles et de réaliser un examen clinique complet. Les antécédents familiaux de maladies métaboliques, particulièrement chez la mère (diabète gestationnelle ou préexistant à la grossesse), les apports alimentaires maternels durant la gestation, le poids de naissance (macrosomie), les associations syndromiques (fente labio-palatine, micropenis, cryptorchidie...) ou malformations (omphalocèle), l'hépatosplénomégalie, l'hyperventilation, l'hyperpigmentation cutanée (pouvant suggérer une insuffisance surrénalienne)... sont entre autres à rechercher.

14. Bilan étiologique

La majorité des hypoglycémies néonatales sont résolutive spontanément en quelques jours. Néanmoins, devant les hypoglycémies persistantes, nécessitant des perfusions avec des doses importantes (> 12 mg/kg/min) ou récidivantes après 7 jours de vie, un bilan de sang et d'urine est

justifié afin de rechercher activement diverses pathologies endocriniennes, métaboliques ou génétiques pouvant être la cause de cette dysrégulation glycémique (13) (18).

Entre autre, seront faits le dosage du peptide C (précurseur de l'insuline), de l'insulinémie, des hormones de l'axe corticotrope (l'ACTH et le cortisol), de l'hormone de croissance, de lactate et pyruvate, de l'ammoniémie, des corps cétoniques et des acides gras libres ainsi que de la cétonurie.

Ceci permet de dépister plusieurs maladies dont:

- le déficit hormonal hypophysaire (déficit en ACTH, TSH ou hypopituitarisme) ou isolé d'une hormone hyperglycémiant (déficit en cortisol sur hypoplasie des surrénales ou déficit en glucagon),
- l'hyperinsulinisme: syndrome Wiedemann-Beckwith ou nésioblastose,
- les maladies héréditaires métaboliques des glucides :
 - la glycogénose: défaut enzymatique aboutissant à une accumulation de glycogène dans le foie et les reins caractérisé par des hypoglycémies à distance des prises alimentaires et une hépatomégalie avec des enfants qui développent par la suite un retard de croissance statural,
 - la galactosémie: défaut enzymatique aboutissant à l'accumulation de galactose si un régime strict n'est pas respecté. Ceci peut aboutir à un ictère, des vomissements et diarrhées voir une insuffisance hépatique pouvant aboutir à des hypoglycémies récidivantes.
 - l'intolérance héréditaire au fructose ou fructosémie (à ne pas confondre avec la malabsorption du fructose) : déficit enzymatique aboutissant à l'accumulation de fructose dans le foie et les reins qui devient toxique à terme.
- les maladies héréditaires métaboliques des acides aminés (leucinose, acidémie, propionique, méthylmalonique),
- les maladies héréditaires métaboliques des lipides (déficit de la bêta-oxydation des acides gras, maladies mitochondriales) (13).

15. Sevrage

Une fois une perfusion de glucose débutée, l'hypoglycémie substituée et un retour à une glycémie normale avec disparition des symptômes et possibilité de s'alimenter per os, il convient de sevrer la perfusion intraveineuse.

La littérature préconise généralement de débiter le sevrage uniquement lorsque les glycémies sont au-dessus des valeurs seuil et stables depuis au moins 12h (41) (50) (52). D'autres références préconisent deux (53) ou trois (23) valeurs de contrôle consécutives normales avant de débiter le sevrage, sans imposer de cadre temporel. Pour finir, certaines recommandations sont un peu moins exigeantes et préconisent un sevrage progressif dès que les valeurs sont normalisées et qu'un l'apport oral est possible. C'est le cas de notre institution (19), des recommandations de *l'Academy of Breastfeeding Medicine* (53) et de celles de Stoicescu et Stamatina (52).

La vitesse de sevrage est également débattue. Selon notre protocole, il existe deux méthodes :

- Un sevrage lent pour les nouveau-nés dont l'hypoglycémie est dû à un manque de stock de glucose. Après 24h de normalisation et stabilisation de la glycémie, on réduit progressivement de 1 à 2 mg/kg/min la perfusion i.v. toute les 3-4h en effectuant à chaque étape un contrôle glycémique (26).
- Un sevrage rapide pour une hypoglycémie due à un hyperinsulinisme. Dès la première glycémie normale, on sèvre la perfusion par palier de 1 à 2 mg/kg/min (26).

16. Récidives

Le risque de récurrence d'hypoglycémie une fois la perfusion sevrée est mal documenté dans la littérature médicale.

Afin de dépister ces dernières, la plupart des protocoles actuels préconisent, dans tous les cas d'hypoglycémies ayant bénéficié d'une perfusion de glucose, de surveiller les glycémies (46). Dans notre institution, comme dans beaucoup d'autres, il est d'usage de mesurer la glycémie préprandiale avant chacun des 3 repas suivant l'arrêt complet de l'intraveineuse, donc à 3, 6 puis

9 h post-sevrage. Cette attitude est controversée et inhomogène même au sein de notre pays. A titre d'exemple, l'Hôpital Fribourgeois n'exige qu'un contrôle glycémique dans les normes suite au sevrage pour dépister les récurrences (41).

Cette stratégie manque donc d'évidence la validant alors qu'elle n'est pas dénuée d'effets collatéraux. Elle augmente la durée d'hospitalisation en milieu aigu et donc le temps de séparation mère-enfant, est associée à des gestes invasifs, douloureux, parfois inutiles pouvant nuire à l'établissement d'un allaitement de qualité (2) (51) tout en augmentant les coûts de la santé. L'impact du diagnostic et du traitement de récurrence d'hypoglycémie doit donc être pris en considération d'autant plus que le risque concret de récurrence ainsi que le dépistage adéquat est encore inconnu. C'est pour cette raison que nous avons décidé de mener cette étude.

II. ETUDE CLINIQUE de thèse

Cette étude clinique correspond à l'extension d'une étude réalisée pendant mon travail de master.

1. Objectifs

Notre objectif principal était d'évaluer si la prise en charge actuelle en cas d'hypoglycémie néonatale (soit trois contrôles glycémiques préprandiaux, 3, 6 et 9h post-sevrage de perfusion de glucose) est adéquate et justifiable.

Notre hypothèse de travail était qu'une seule ou deux mesures pourraient suffire à détecter les récurrences et ainsi limiter les complications des prises de sang nécessaires. En effet, l'utilisation de mesures de dépistage est devenue tellement facile et rapide que la surveillance glycémique est parfois prolongée sans raison (2).

Par ailleurs, nous voulions tenter de déterminer les facteurs de risque de récurrence d'hypoglycémie. C'était notre objectif secondaire.

2. Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique sur 14 ans et 4 mois, incluant tous les enfants nés entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 avril 2019. Cet intervalle de temps nous a permis d'obtenir suffisamment de patients tout en évitant un biais dû aux changements de prise en charge. En effet, dans notre institution, le protocole n'a pas changé dans ses principes de base au cours de ces années.

Les données ont été récupérées essentiellement des dossiers patient papiers pour les naissances avant février 2008 et des dossiers patient informatisés (DPI) pour les autres. La date de fin a été choisie en fonction de la disponibilité des données dans DPI à la date d'analyse pour ce travail.

Notre étude a été réalisée après autorisation de la commission cantonale d'éthique de la recherche.

L'absence de consentement complémentaire auprès des patients a été permis par la nature rétrospective de l'étude et l'absence de risque pour les patients (hormis celui d'une éventuelle perte de confidentialité). Le secret médical étant un droit primordial du patient, nous avons veillé particulièrement à ce que les données soient anonymisées et sécurisées.

Nous avons utilisé comme critères d'inclusion tous les nouveau-nés à terme de la maternité des Hôpitaux Universitaires de Genève déclarés à l'assurance invalidité (AI) suisse pour le motif d'hypoglycémie néonatale (code AI 498) et ayant bénéficié pour cela d'une perfusion de glucose intraveineuse dans le service de néonatalogie et/ou soins intensifs pédiatriques.

A savoir que tous les individus 'éligibles' pour notre étude devraient, sans exception, figurer sur cette liste officielle que la facturation hospitalière vérifie scrupuleusement. La législation Suisse requiert en effet cette déclaration pour que les frais hospitaliers soient pris en charge par l'assurance invalidité et non l'assurance maladie de base (LaMal). Le risque de biais de sélection est donc négligeable.

Les enfants nés avant le terme de 37 0/7 semaines ont été exclus de notre étude car leur physiologie est différente et les éventuelles complications et séquelles d'une toute autre nature et ampleur.

Parallèlement, les enfants qui auraient eu une hypoglycémie traitée d'une autre manière, non-intraveineuse donc, ont ainsi été écartés de l'étude.

Nous avons récolté les données suivantes :

- le poids de naissance,
- l'heure et la date de la fin de la perfusion de glucose,
- l'heure et la valeur des trois glycémies préprandiales post-sevrage (sachant que certains de ces contrôles étaient parfois manquants dans les dossiers),
- les facteurs de risque présumés de ces récurrences d'hypoglycémies tel que le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la macrosomie, une grossesse gémellaire....

A noter que les heures de début et fin de perfusion ainsi que les heures de mesure des glycémies ont été toutes arrondies au chiffre rond le plus proche, soit inférieur si la décimale était entre 0.1

et 0.4 inclus, soit supérieur si la décimale était entre 0.5 et 0.9.

Les variables de distribution normale ont été analysées en faisant la moyenne et la déviation standard et celles dont la distribution n'est pas normale avec la médiane et l'interquartile. De plus, nous avons donné les proportions et leurs intervalles de confiance à 95% (95% IC).

Une analyse univariée utilisant pour les variables dichotomiques un Mann Whitney U test et pour les valeurs continues un test exact de Fisher a permis de décrire les facteurs de risque pour une récurrence d'hypoglycémie.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 22.0. Nous avons considéré qu'un résultat était statistiquement significatif si la valeur $p \leq 0.05$.

3. Résultats

Sur les 14 années et 4 mois étudié(e)s, le nombre de naissances dans notre centre était de 57 200 dont 51 480 naissances à terme. Parmi ces dernières, 172 patients (0.33%) ont souffert d'une hypoglycémie nécessitant une perfusion de glucose.

Certains dossiers étaient incomplets et ne comportaient pas toutes les mesures de glycémie nécessaires (voir Tableau 1).

Tableau 1: Nombre de patients inclus par année de naissance et état de leurs dossiers

Année de naissance	Nombre de patients inclus	Nombre de dossiers incomplets parmi les patients inclus
2005	17	6
2006	14	4
2007	15	7
2008	12	4
2009	17	4
2010	13	2
2011	12	3
2012	10	3
2013	9	3
2014	10	0
2015	14	7
2016	6	2
2017	12	7
2018	10	3
2019	1	0
Total	172	55

a. Description de la population étudiée

Le Tableau suivant décrit la population de notre étude.

Tableau 2: Caractéristiques des patients avec hypoglycémie traités de manière intraveineuse, avec et sans récurrence

	Récurrence d'hypoglycémie n=14	Absence de récurrence n=158	Valeur p
Garçons <i>(exprimé en valeur absolue et proportion)</i>	9 (64%)	107 (67.7%)	0.79
Poids de naissance <i>exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	2450 (IQR 2305 ; 2617)	3110 (IQR 2592 ; 3535)	0.001
Périmètre crânien de naissance <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	33 (IQR 32.250 ; 33.5)	34 (IQR 33 ; 35)	0.02
Semaines de gestation <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	38 (IQR 37 ; 39.5)	38 (IQR 37 ; 40)	0.28
APGAR 1 min <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	9 (IQR 5.75 ; 9)	8 (IQR 6 ; 9)	0.46
APGAR 5 min <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	10 (IQR 9.25 ; 10)	9 (IQR 8 ; 10)	0.15
APGAR 10 min <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	10 (IQR 10 ; 10)	10 (IQR 9 ; 10)	0.41
pH artériel du cordon ombilical <i>(exprimé en médiane $\pm$ espace interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles)</i>	7.22 (IQR 7.14 ; 7.26)	7.19 (IQR 7.13 ; 7.24)	0.39
RCIU <i>(exprimé en valeur absolue et proportion)</i>	9 (64%)	44 (27.8%)	0.003
Macrosomie <i>(exprimé en valeur absolue et proportion)</i>	0 (0%)	15 (9.5%)	0.40
Grossesse gémellaire <i>(exprimé en valeur absolue et proportion)</i>	2 (14.3%)	7 (4.4%)	0.12
Césarienne <i>(exprimé en valeur absolue et proportion)</i>	10 (71.4%)	83 (52.5%)	0.19

Parmi tous les patients inclus, 79 (45.9%) sont nés par voie basse contre 93 (54.1%) par césarienne. L'âge gestationnel médian était de 38 semaines et 3/7ème (IQR 37 6/7; 40 0/7 semaines). Le poids de naissance et le périmètre crânien médian étaient respectivement de 2975 gr (IQR 2530; 3495 gr) et 34 cm (IQR 33; 35 cm).

53 enfants (30.8%) étaient nés avec un RCIU, 104 (60.5%) avec un poids eutrophe et 15 (8.7%) avec un diagnostic de macrosomie, comme l'illustre la Figure 1.

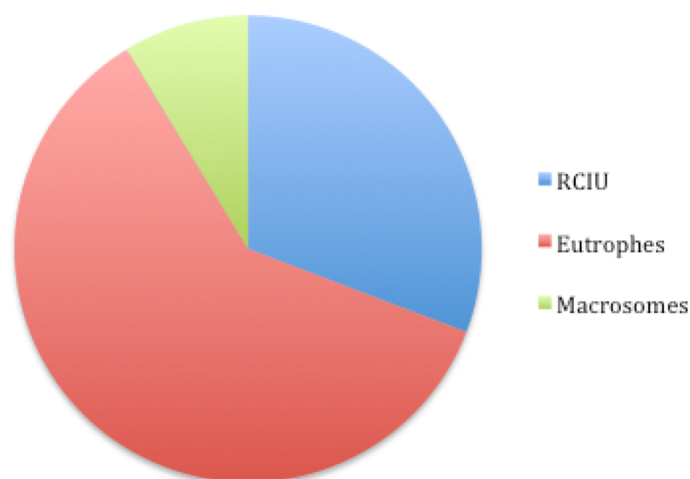


Figure 1: Diagramme représentant le poids des patients inclus dans l'étude (RCIU étant défini par un poids < 10^{ème} percentile, eutrophe entre le 10 et 90^{ème} percentile et macrosome > 90^{ème} percentile).

Neuf nouveau-nés (5.2%) étaient issus de grossesses gémellaires et six (3.5%) avaient présenté une asphyxie néonatale (définie par un pH < 7.0) (54).

b. Récidives d'hypoglycémie (outcome primaire)

Le Tableau 2 ci-dessus décrit les résultats.

Sur les 172 patients inclus, 14 (8.1%, IC 95% 4.9–13.2%) avaient une récurrence d'hypoglycémie. Seul un nouveau-né (0.6%, IC 95% 0.1–3.2%) a rechuté immédiatement avant le premier repas, avec au contrôle 3 heures après le sevrage de sa perfusion une glycémie à 2.4mmol/L. 7 enfants (4.1%, IC 95%: 2.0–8.2%) ont récidivé au deuxième contrôle (6 heures après le sevrage) et 6 (3.5%, IC 95%: 1.6–7.4%) avant le 3ème repas (9 heures après le sevrage).

Toutes les récurrences sauf une étaient isolées, unique et toutes ont été considérées de sévérité légère (glycémies comprises entre 2.0 et 2.5 mmol/L) (1)

Le Tableau 3 et la Figure 2 décrivent ces récurrences.

Tableau 3: Récurrences d'hypoglycémies

Contrôle glycémique	N°1 (3h post-sevrage)	N°2 (6h post-sevrage)	N°3 (9h post-sevrage)
Récurrence (en nb d'enfants / 172 inclus)	1	7	6
Valeur des récurrences d'hypoglycémie	2.4 mmol/L	2.1 mmol/L 2x 2.2 mmol/L 3x 2.3 mmol/L 2x	2.0 mmol/L 1x 2.2 mmol/L 1x 2.3 mmol/L 1x 2.4 mmol/L 3x

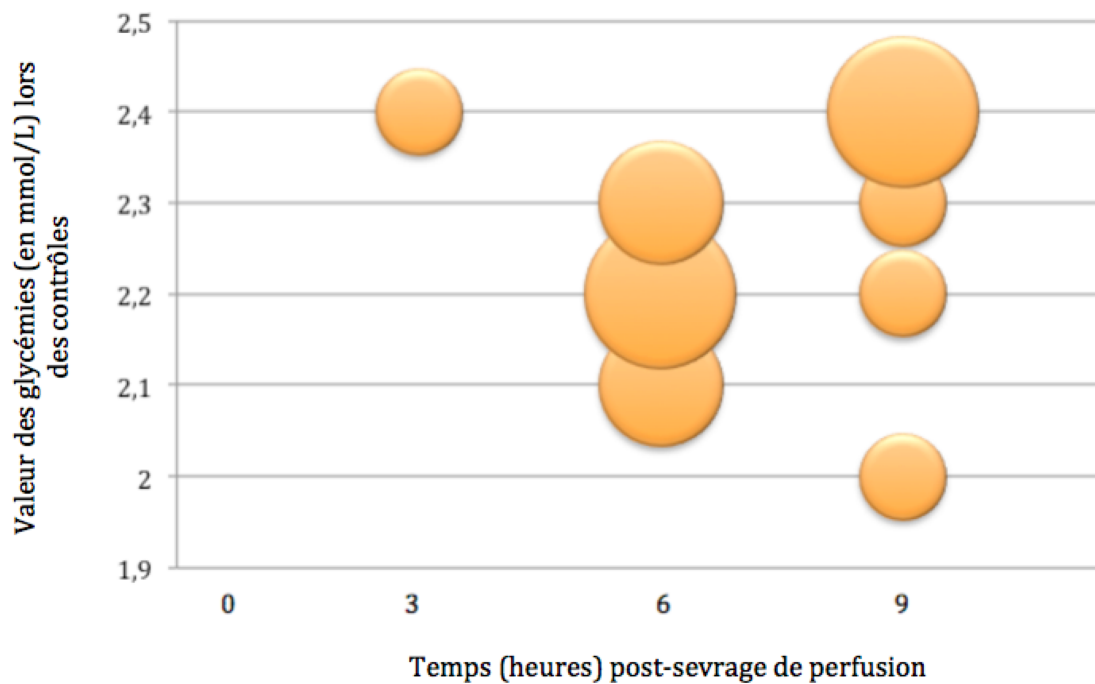


Figure 2: Graphique représentant les récurrences d'hypoglycémie (valeur étant exprimée en mmol/L) par rapport au moment où elles ont été détectées (3, 6 ou 9h post-sevrage) et leur incidence (à 1, 2 ou 3 reprises selon la taille du cercle).

c. Facteurs de risque de récurrence (outcome secondaire)

Selon le tableau 2 (ci-dessus) décrivant plusieurs potentiels facteurs de risque de récurrences d'hypoglycémie, trois d'entre eux ressortent comme étant statistiquement significatifs (donc avec une valeur $p \leq 0.05$) :

1. **un petit périmètre crânien** ($p = 0.02$), illustré par la Figure 3 ci-dessous

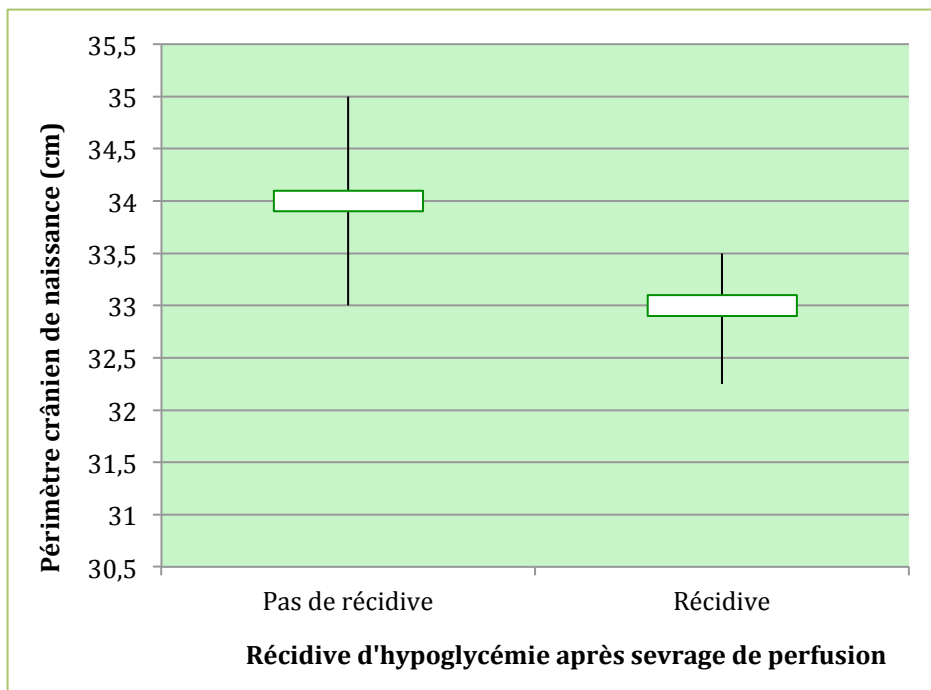


Figure 3: Boxplot de la présence ou non de récurrence d'hypoglycémie après le sevrage d'une perfusion de glucose en fonction du périmètre crânien

2. **la présence d'un RCIU** ($p = 0.003$), illustré par la Figure 4.

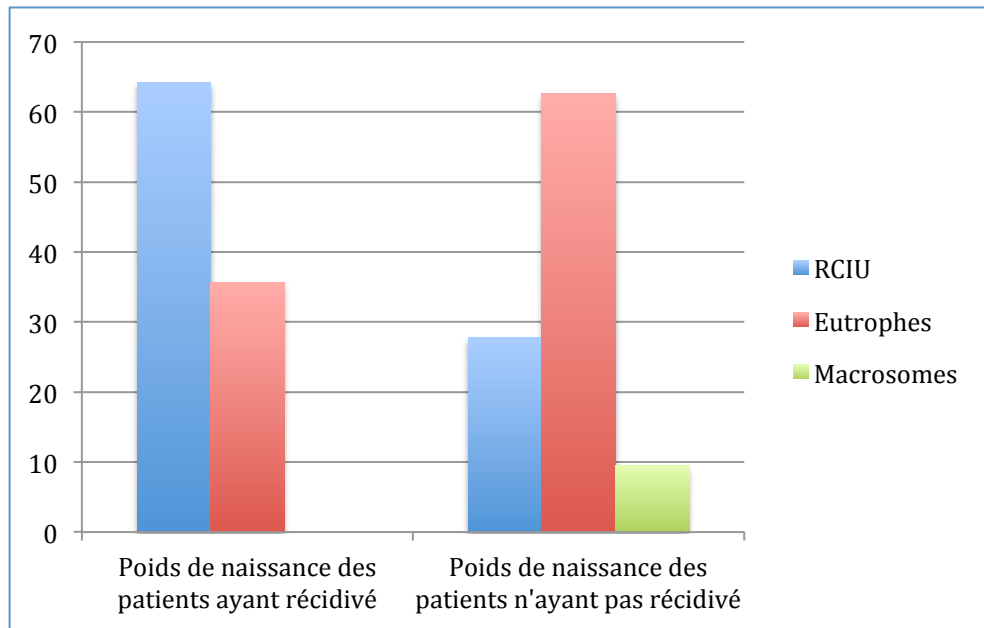


Figure 4: Histogramme représentant le poids en percentile (RCIU étant Poids $< 10^{\text{ème}}$ percentile, eutrophe avec Poids allant du 10 au $90^{\text{ème}}$ percentile et macrosome étant Poids $> 90^{\text{ème}}$ percentile) en fonction de la présence ou non de récurrence d'hypoglycémie

3. **un petit poids de naissance** ($p = 0.001$), illustré par la Figure 5 ci-après

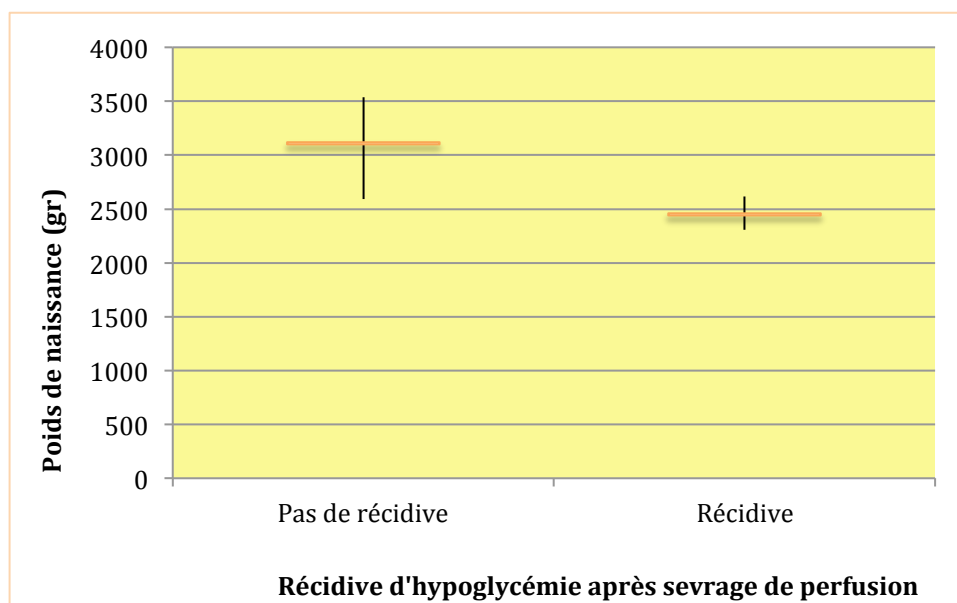


Figure 5: Boxplot de la présence ou non de récurrence d'hypoglycémie après le sevrage d'une perfusion de glucose en fonction du poids de naissance

L'odds ratio du petit poids de naissance (< 2550gr) en fonction du risque de récurrence d'hypoglycémie suite au sevrage d'une perfusion de glucose était de 5.2 et une valeur $p = 0.001$ (Tableau 2 and Figure 5).

L'aire sous la courbe du petit poids de naissance par rapport au risque de récurrence d'hypoglycémie est de 0.73 (IC 95% 0.62–0.85, Figure 6).

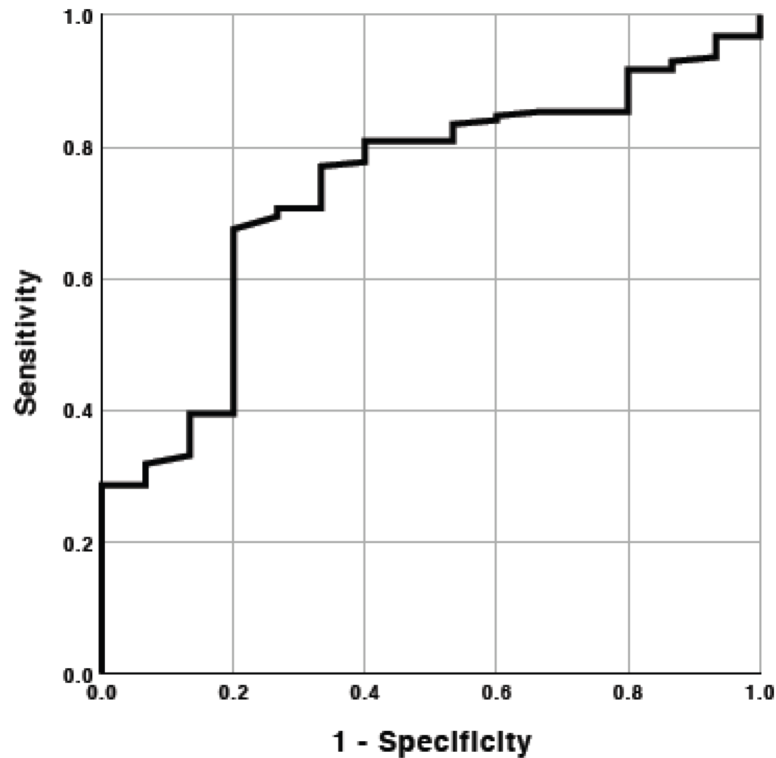


Figure 6: La fonction d'efficacité du récepteur (ou courbe ROC) du poids de naissance en fonction de la récurrence d'hypoglycémie. Les segments diagonaux ont été produit par des égalités.

Pour un poids de naissance inférieur à 2500gr, la sensibilité et spécificité étaient respectivement de 60% et 78% avec une valeur prédictive négative de 95% (intervalle de confiance à 95% : 92%-97%) et une valeur prédictive positive de 20% (intervalle de confiance à 95% : 13-29%).

d. Comparaison entre cette étude de thèse et celle réalisée avec les données 'préliminaires' lors de mon travail de master

Les populations des deux volets de l'étude avaient des caractéristiques et résultats très similaires (voir Tableau 4), confortant les conclusions que nous pouvons en tirer. Ces dernières sont détaillées dans le prochain chapitre.

Tableau 4: Population et résultats des études de master (réalisée avec les données 'préliminaires') et de thèse (incluant toutes les données)

	Etude de Master	Etude de thèse
Dates d'inclusion des patients	01.01.2005 au 31.12.2014	01.01.2005 au 31.04.2019
Nombre total de patients inclus	129	172
Nombre total de récurrences (toutes de sévérité légère)	9	14
Nombre total de récurrence au 1 ^{er} contrôle, 3h après le sevrage	0	1
Nombre total de récurrence au 2 ^{ème} contrôle, 6h après le sevrage	5	6
Nombre total de récurrence au 3 ^{ème} contrôle, 9h après le sevrage	3	6
Patients RCIU (exprimé en valeur absolue et proportion)	37 (29%)	53 (30.8%)
Patients macrosomes (exprimé en valeur absolue et proportion)	10 (7%)	15 (8.7%)
Grossesses gémellaires (exprimé en valeur absolue et proportion)	5 (4%)	9 (5.2%)
PN médian	2950 gr	2975 gr
PC médian	34 cm	34 cm

III. DISCUSSION

1. Concernant le critère de jugement principal

Dans cette étude monocentrique, les contrôles des glycémies préprandiales six et neuf heures après le sevrage de la perfusion de glucose permettent de détecter 13 récurrences d'hypoglycémie contrairement au premier contrôle réalisé à trois heures post-sevrage qui n'en a détecté qu'une seule avec une valeur de glycémie mesurée à 2.4 mmol/L. Cette dernière valeur correspond à la limite de ce qui est considéré pathologique (glycémie < 2.5 mmol/L) et était un événement asymptomatique et transitoire, n'ayant pas donné lieu ni à des récurrences, ni à un changement de prise en charge. Une durée de 3h entre l'arrêt de la perfusion et le premier contrôle sanguin pourrait être trop courte pour qu'il y ait déjà eu un relais significatif entre l'utilisation du glucose perfusé et le retour au métabolisme de base du nouveau-né, donc à la consommation de ses réserves. En effet, la glycolyse induite par la sécrétion de glucagon débute 2 à 3 heures après l'arrêt de perfusion et la néoglucogenèse 4 à 6 heures après. Le jeune enfant consommerait donc encore le glucose perfusé qui n'est probablement pas totalement métabolisé lors de cette première mesure. Ainsi, nos résultats suggèrent que la mesure de glycémie 3h après l'arrêt de la perfusion peut être raisonnablement abandonnée. Les autres contrôles (à 6 et 9h post-sevrage), plus concluants, semblent davantage justifiés.

Par ailleurs, dans notre étude, toutes les récurrences d'hypoglycémies (1 à 3h, 7 à 6h et 6 à 9h) étaient, de sévérité légère. Ces stades de gravité (légère étant de 2.0 à 2.5 mmol/L, modérée de 1.5 à 1.9 mmol/L et sévère < 1.5mmol/L) (voir section I. 5. Classification des hypoglycémies) (1) sont définis par des valeurs obtenues rapidement à la naissance et sur la base des conséquences qu'elles peuvent induire à ce moment-là (30) (1). Comme expliqué dans l'introduction, les premières heures de vie sont illustrées par une réelle maturation du système de régulation et donc du métabolisme glucidique des nourrissons (15). Ils acquièrent progressivement la capacité de produire eux-mêmes du glucose (gluconéogenèse) (8) (10), et sont donc de plus en plus flexibles au niveau de cette régulation avec différents moyens de combler un éventuel déficit sanguin et surtout cérébral (par exemple en fabriquant des corps cétoniques) plus les jours passent (55). Une même valeur basse a donc théoriquement un impact moins sévère chez un enfant de plusieurs jours que chez un nourrisson de quelques heures de vie.

Il semble donc logique de redéfinir les stades de sévérité d'hypoglycémie à distance de la naissance. Cette hypothèse est validée par Cornblath (voir section I. 4. L'hypoglycémie du nouveau-né) qui propose des valeurs seuils, de 'glycémie justifiant une intervention', différentes pour les nouveau-nés avant et après 24h de vie (2) (9) (27).

Il est donc intéressant de s'interroger sur la relevance clinique des récurrences de notre étude, toutes comprises entre 2.0 et 2.5 mmol/L. Ont-elles un impact réel sur le pronostic du patient ? Pourrait-on s'imaginer qu'elles ne représentent pas de risque de complication pour le patient ?

En effet, même s'il est vrai que l'hypoglycémie peut avoir des conséquences lourdes (voir section I. 9. Conséquences), c'est en général lorsque les épisodes sont sévères, symptomatiques et répétitifs que cela a lieu. Certaines références chiffrent l'apparition de conséquences à long terme aux glycémies inférieures à 1.1 mmol/L de manière prolongée (22). Une valeur basse de glycémie, isolée, de sévérité légère et non-symptomatique (comme l'ont été la quasi-totalité de ces récurrences) n'est, selon *L'Academy of Breastfeeding Medicine* pas associée à des anomalies neurologiques sur le long terme (53). Ceci est appuyé par un tout récent article qui a conclu que de traiter les hypoglycémies asymptomatiques uniquement à partir d'une glycémie inférieure à 2.0 mmol/L n'était pas inférieur à nos pratiques actuelles qui la plupart du temps conseillent de traiter dès 2.5 mmol/L (32). Dans notre étude, tous les patients avec récurrence d'hypoglycémie avaient des mesures supérieures à 2.0 mmol/L, restant ainsi dans le domaine des hypoglycémies légères. On pourrait donc se questionner si l'utilité de faire ces mesures de contrôle est supérieure au désavantage de piquer l'enfant avec les douleurs et potentiels autres effets indésirables de la prise de sang.

A noter qu'en plus, dans notre étude, à l'exception d'une, toutes les récurrences étaient isolées et transitoires (non-persistantes, non-récurrentes) donc rapidement contrebalancées par le métabolisme du nouveau-né et/ou par l'augmentation des apports PO. Elles avaient donc peu d'impact clinique ou thérapeutique. Un seul contrôle à 6 ou 9h paraît donc suffisant chez les nouveau-nés à terme sans facteur de risque.

Doit-ton alors réellement considérer que les hypoglycémies asymptomatiques, furtives, transitoires et légères doivent continuer à être traitées uniquement selon la valeur numérique de glucose plasmatique et sans tenir compte de la clinique ?

2. Concernant les facteurs de risque de récurrence

a. Facteurs de risque statistiquement significatifs

L'analyse de plusieurs variables considérées dans l'outcome secondaire a pu conclure que seul le PPN, le PPCN et le RCIU étaient des facteurs de risque de récurrence statistiquement significatifs (voir le tableau 2).

Comme expliqué dans l'introduction, les hypoglycémies sont classées en trois catégories physiopathologiques (voir section I. 7. Etiologies et facteurs de risque d'hypoglycémie néonatale) (9) (18). Tous les facteurs de risque statistiquement significatifs dans notre étude étaient étonnement regroupés dans une seule et même de ces catégories, celle des individus avec des réserves de glucose insuffisantes. Effectivement, cela paraît logique car, contrairement aux deux autres catégories, la cause d'hypoglycémie de ces nouveau-nés ne peut pas être corrigée rapidement après la naissance. Ces enfants nécessitent donc une surveillance plus prudente.

Selon nos résultats il paraîtrait donc justifiable, chez eux, de maintenir les deux contrôles à 6 et 9h post-sevrage. Bien évidemment qu'une étude contrôlée serait nécessaire pour confirmer cela.

b. Facteurs de risque statistiquement non-significatifs

Les autres critères étudiés (voir tableau 2), qui pour la plupart sont des facteurs de risque d'hypoglycémie, n'ont pas montré de corrélation statistiquement significative avec le risque de récurrence.

Néanmoins, si on analyse de plus près les résultats de ces sous-groupes (voir Tableau 2), on remarque une prédominance de garçons (65%) et de naissance par césarienne (71.4%) chez les récidivants ainsi qu'un âge gestationnel à la naissance inférieur de 36h. Ces facteurs ne peuvent

pas être considérés comme à risque de récurrence car ils n'ont pas montré de preuve suffisante mais méritent néanmoins une attention particulière lors d'une prise en charge.

Ils sont d'ailleurs assez concordants avec la stipulation faite juste au-dessus que plus les jours de vie passent, plus le métabolisme mûrit et donc moins il y a de chance de faire de récurrence. Un enfant né par césarienne (transition à la vie extra-utérine plus brutale) et/ou né plus tôt en terme de date est donc logiquement plus à risque.

A noter que la césarienne est selon Srinivasan et al. (21), un facteur de risque d'hypoglycémies néonatales. Par analogie, il serait intéressant d'étudier s'il est aussi un facteur de risque de récurrence.

Un dernier élément intéressant et malheureusement non pris en compte dans notre étude est le type d'alimentation entérale (allaitement, lait HA, lait pour prématuré...) précédant l'hypoglycémie et son/ses éventuelle(s) récurrence(s). Hors, par le passé, certaines études ont montré une corrélation entre l'allaitement et des valeurs de glycémie plus élevées chez les nouveau-nés à terme (36). Une hypothèse serait un 'effet hypoglycémique rebond' suite à des quantités de lait plus importantes lorsque prise par biberon (24).

Une étude avec un collectif plus important, donc une plus grande puissance statistique, pourrait peut-être permettre de rendre les résultats significatifs pour certaines de ces variables.

De plus, en étudiant des critères de jugement combinés (tenant donc compte de plusieurs facteurs de risque concomitants), nous aurions possiblement aussi obtenu des résultats concluants pour certains éléments, à interpréter et appliquer par contre avec méfiance.

3. Concernant l'étiologie de ces hypoglycémies et possibles récurrences

Au cours des 14 années et 4 mois étudiés, malgré la naissance de plus de 57 200 enfants dont 51 480 à terme et 172 avec des hypoglycémies nécessitant un resucrage intraveineux, nous n'avons pas décelé de maladie endocrinienne, métabolique ou génétique. En effet, aucun nouveau-né ne présentait de déficit en hormone hypophysaire (déficit en ACTH, TSH ou hypopituitarisme), de déficit en hormone hyperglycémisante (déficit en cortisol sur hypoplasie des surrénales ou déficit en glucagon), d'hyperinsulinisme (de type Wiedemann-Beckwith ou nésioblastose) ou de maladie du métabolisme des glucides, lipides ou acides aminés.

Ceci peut s'expliquer par deux phénomènes concomitants :

- Le premier est le retard diagnostique qui caractérise la plupart de ces pathologies (fructosémie, maladie hypophysaires ou certaines maladies des acides aminés ou des lipides) en dehors de celles dépistées par le Guthrie au 4^{ème} jour de vie (comme la galactosémie par exemple). Ces maladies se manifestent effectivement plutôt dans les premières semaines ou mois de vie mais très rarement dans les premières heures de vie, période analysée dans notre étude.
- Le second est la rareté de ces atteintes et leurs multiples manifestations, parfois aspécifiques. En effet, vu l'incidence de ces maladies (toutes inférieures à 1/1000), il est possible que les 172 enfants inclus dans notre travail ne permettent pas de détecter de cas. A l'inverse, il se pourrait que parmi les 51 308 nouveau-nés à terme n'ayant pas nécessité de perfusion de glucose pour le motif étudié, certains des enfants soient affectés par une de ces pathologies qui se serait présentée autrement que par une hypoglycémie néonatale et qui aurait donc échappé à la classification AI 498 utilisé pour inclure les patients dans notre étude.

4. Force de l'étude

Notre centre est représentatif d'une néonatalogie tertiaire (hôpital universitaire dans un centre urbain) ce qui permet d'appliquer nos résultats à des centres comparables.

De plus, elle a été réalisée avec des données récentes sur une durée conséquente de 14 ans et 4 mois et en tenant compte de tous les patients éligibles, sans exception (grâce au code AI). Ceci a permis d'éviter une erreur et/ou un biais de sélection.

5. Limitations de l'étude

Comme les hypoglycémies néonatales sont des événements rares, l'étude manque de puissance statistique. Ceci aurait pu être minimisé en réalisant une étude pluri-centrique et/ou sur une durée

de temps plus longue.

De même, ceci aurait permis de mettre en évidence plus de facteurs de risque de récurrence (potentiellement le sexe masculin, la naissance par césarienne, l'âge gestationnel plus bas, la durée plus courte de perfusion de glucose...) et de s'assurer que nos résultats ne soient pas influencés par les différents protocoles existant.

Par ailleurs, de par la nature rétrospective de l'étude, il pourrait y avoir un biais de sélection. Néanmoins, comme expliqué ci-dessus, il est considéré négligeable vu la méthode avec laquelle nous avons inclus les patients (code 489 de l'AI) (56) (57).

De plus, sur 172 patients inclus, 55 avaient des dossiers incomplets c'est-à-dire avec une valeur manquante pour l'un des contrôles glycémiques (voir Tableau 1).

Concernant le critère de jugement secondaire, la proportion faible d'individus macrosomes de cette étude suggère une prise en charge obstétricale préventive avec incitation à la provocation précoce. Ceci peut avoir influencé les résultats et donc empêche une généralisation aux autres centres où la pratique est différente. En effet, avec une incidence plus importante dans la population analysée, la macrosomie aurait peut-être été identifiée comme un facteur de risque significatif de récurrence méritant un dépistage plus méticuleux.

Le taux de récurrence peut aussi être faussé par nos protocoles de sevrage (19), peut-être plus rapides et/ou incisifs que dans d'autres établissements. Néanmoins, la surveillance pendant les sevrages est rapprochée et ce risque est faible.

6. Conclusion

La définition de l'hypoglycémie en néonatalogie reste débattue et sa prise en charge présente une grande hétérogénéité selon les pays et les centres, surtout lorsqu'il s'agit du suivi post sevrage de perfusion intraveineuse de glucose.

La plupart des recommandations sont vagues, voire ne mentionnent pas la démarche à suivre une fois les perfusions sevrées. Par exemple, dans le protocole clinique de *l'Academy of Breast-feeding Medicine* (53), il est conseillé de ne pas laisser le patient sortir du service de néonatalogie tant qu'il n'a pas, après 3-4h de jeun sans apport de glucose intraveineux une glycémie raisonnable (non définie par une valeur précise). Aucun consensus n'existe concernant le nombre et la temporalité des contrôles glycémiques après le sevrage d'une perfusion de glucose.

Notre étude visait donc à évaluer le protocole de suivi visant à éviter les récurrences d'hypoglycémie chez ces patients à risque de récurrence, tout en limitant les contrôles itératifs inutiles, voir nuisibles (53).

Dans notre population de nouveau-nés à terme présentant des hypoglycémies nécessitant une perfusion de glucose, nous avons mis en évidence que seule une faible proportion (8.7%) a présenté des récurrences après sevrage de cette dernière. Ces données suggèrent que notre protocole semble pertinent quand au moment idéal pour stopper le traitement intraveineux malgré l'absence de consensus international à ce sujet (voir section I. 15. Sevrage).

Toutes les récurrences étaient de sévérité légère (2.0 à 2.5 mmol/L). De plus, toutes, à l'exception d'une étaient transitoires, isolées, donc avec peu d'impact clinique. Une seule récurrence a eu lieu précocement, soit 3h post sevrage de la perfusion avec une valeur de 2.4 mmol/L, soit la norme supérieure de ce qui est considéré pathologique. Ceci pourrait suggérer que ce contrôle de 3h puisse être raisonnablement omis car les bénéfices qu'il amène ne sont pas contrebalancés par les effets néfastes et les coûts à large échelle.

Ainsi, un seul contrôle à 6 ou 9h semble utile et suffisant chez les nouveau-nés à terme sans facteur de risque afin de détecter des récurrences d'hypoglycémies tardives.

Néanmoins, comme le petit poids de naissance, le petit périmètre crânien et le retard de

croissance intra-utérin semblent être des facteurs de risque d'hypoglycémies néonatales initialement mais aussi de leurs récides post sevrage de glucose intraveineux, il convient d'être particulièrement prudent chez ces enfants. Chez eux, il paraît justifiable de maintenir les deux contrôles à 6 et 9h post-sevrage de perfusion.

Ces conclusions sont encore difficilement généralisables mais ouvrent la question sur ce sujet encore peu étudié. A notre connaissance, il n'existe effectivement pas d'autre étude sur ce sujet.

a. Pistes de recherche futures

L'idéal afin de pouvoir tirer de réelles conclusions serait de faire une étude randomisée prospective, multi-centrique, contrôlée et internationale avec une puissance statistique suffisante. L'analyse pourrait comporter deux bras, l'un avec un suivi selon les recommandations actuelles (avec les trois contrôles de glycémie post-sevrage de perfusion) et l'autre avec un contrôle unique (à 6 ou 9h après l'arrêt de la perfusion), sauf pour les enfants présentant un des 3 facteurs de risque susmentionné (RCIU, petit périmètre et petit poids de naissance) chez lesquels on ferait les deux contrôles à 6 et 9h. Le critère de jugement primaire serait le développement cognitif à 6 mois et 2 ans et le critère de jugement secondaire les différents items susmentionnés dans l'analyse de sous-groupe ainsi que le type d'alimentation entérale. Cette étude, si concluante et réalisée avec un échantillon suffisamment grand, permettrait de changer nos protocoles afin d'éviter des gestes inutiles, coûteux à large échelle et douloureux (2). De plus, cela nous aiderait rédiger des directives claires à ce sujet afin d'homogénéiser la prise en charge de ces patients à travers les différents centres et pays.

Parallèlement, même si quelques travaux existent déjà à ce sujet, une étude clinique prospective multicentrique avec un design rigoureux et une population de contrôle, conduite à large échelle, devrait être réalisée pour évaluer en fonction des concentrations plasmatiques de glucose, des signes cliniques et des séquelles à long terme, la ou les valeur(s) de glycémie(s) qui présentent un risque réel pour le patient et doivent donc justifier l'introduction d'un traitement.

Dans ce sens, des études plus physiopathologiques nous permettant de mieux comprendre les mécanismes avec lesquels le corps peut pallier à un manque transitoire en énergie nous aideraient. Elles pourraient nous rassurer que des valeurs basses mais de sévérité légère et de

manière isolées et transitoire ne présentent pas de danger pour ces nouveau-nés, ce qui nous permettrait d'éviter de sur-traiter.

b. Implications futures

Changer les protocoles existants de manière '*evidence-based*' permettrait une diminution du temps de séparation mère-enfant et donc selon *l'Academy of Breastfeeding Medicine* (53), éviterait de nuire à l'établissement d'un bon allaitement, ce qui est contradictoire chez ces enfants chez qui l'équilibre métabolique est déjà fragile. Ceci est appuyé par un article de Haninger et Farley (58) qui explique qu'un dépistage d'hypoglycémie trop fréquent chez des nouveau-nés qui n'ont pas de facteurs de risque rend sujet au sur-diagnostic (d'autant plus que les faux positifs ne sont pas rares) et donc à d'éventuelles interventions (introduction de lait en formule, mise en place d'une SNG ou d'une perfusion) et surveillances inutiles et coûteuses. De cela découle un retard d'acquisition de la lactation, une diminution de la lactogénèse ce qui peut induire un arrêt prématuré de l'allaitement et potentiellement également une diminution de la confiance en soi des mamans. Une analogie avec cette manière de penser pourrait nous faire présager des conséquences identiques lors du dépistage de récurrences d'hypoglycémies (51) (58).

De même, en modifiant notre manière de faire, on pourrait obtenir une diminution du temps d'hospitalisation du nouveau-né (en tout cas dans le service de néonatalogie et soins intensifs) et donc une modification du destinataire de facturation. En effet, en Suisse, 24h après l'arrêt des perfusions, ce n'est plus l'assurance invalidité (AI), mais l'assurance maladie de base (LAMal) qui assure les frais médicaux (Ordonnance concernant les infirmités congénitales - RS 831.232.21, ch. 498) (56).

La prise en charge minimisant les effets iatrogènes n'en serait que meilleure et pour les patients et pour les infrastructures.

7. Conflits d'intérêts

Nous déclarons qu'aucun conflit d'intérêt n'a interféré avec cette étude.

IV. ARTICLE PUBLIE

Cet article a été écrit avec les données et résultats 'préliminaires' de l'étude réalisée lors de mon travail de master. Il est rédigé en anglais et a été publié en 2017 dans le *Journal of Clinical Neonatology*.

Voici sa référence:

Sternberg J, Pfister RE, Karam O. Hypoglycemic relapse in term infants treated with glucose infusion. J Clin Neonatol 2017;6:163-7

Original Article

Hypoglycemic Relapse in Term Infants Treated with Glucose Infusion

Julie Sternberg, Riccardo E. Pfister¹, Oliver Karam^{2,3}

Medical Student, Faculty of Medicine, University of Geneva, ¹Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, ²Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland, ³Division of Pediatric Critical Care Medicine, Children's Hospital of Richmond at VCU, Richmond, VA, USA

ABSTRACT

Background: Hypoglycemia, being a common, potentially serious problem in neonatology, is screened in at-risk newborns. However, there is little evidence regarding the screening of hypoglycemic relapse after treatment by glucose infusion. **Objectives:** We aimed to determine whether measuring blood glucose levels 3, 6, and 9 h after weaning from glucose infusion is appropriate to detect hypoglycemic relapse. **Methods:** This is a single-center retrospective study (2005–2014) measuring the proportion of infants who experienced hypoglycemic relapse (glucose level <2.5 mmol/L) after withdrawal of glucose infusion as well as the “time to relapse” in a population of 129 consecutive patients treated with glucose infusion for severe or prolonged neonatal hypoglycemia. **Results:** No newborn (0%, 95% confidence interval [CI]: 0%–2.9%) had hypoglycemic relapse within the first 3 h after weaning from glucose infusion. Five infants (3.9%, 95% CI: 1.7%–8.8%) and three infants (2.3%, 95% CI: 0.8%–6.6%) had hypoglycemic relapse, respectively, 6 and 9 h after weaning. All relapses were of mild severity (blood glucose level: 2.0–2.5 mmol/L). Lower birth weight (BW) ($P = 0.008$) and small for gestational age (SGA) ($P = 0.003$) were associated with the increased risk of hypoglycemic relapse. **Conclusions:** In a population of term newborns presenting with hypoglycemia requiring glucose infusion, only a small proportion presented with mild hypoglycemia relapse after weaning from infusion, lower BW and SGA were the main risk factors. Future research should assess whether it is sufficient to control only at-risk infants for relapse after a progressive weaning from infusion.

KEYWORDS: Hypoglycemia, newborns, relapse, risk factors

INTRODUCTION

Despite the high incidence (4%–20%^[1,2]) of neonatal hypoglycemia, its management is seldom based on evidence. Hypoglycemia is usually defined as a blood glucose concentration (BG) below 2.5 mmol/L.^[3–8] However, there has been considerable debate over what should be chosen as a safe lower limit for BG concentration in the neonatal period,^[9] and no study has univocally been able to define it.^[10–12] Different management strategies have been developed, depending on the severity of hypoglycemia.^[13,14] The American Academy of Pediatrics (AAP) recently stated that, although the “specific value or range of plasma glucose concentrations that potentially could result in brain injury” has not been determined, because “symptomatic hypoglycemia may result in neuronal

injury, prompt intervention is necessary for infants who manifest clinical signs and symptoms.”^[4,15] Some experts recommend that severe hypoglycemia should be dealt with rapidly to limit associated neurological sequelae (severe mental retardation and/or spastic quadriplegia).^[16] However, a meta-analysis failed to identify a valid estimate of the effect of neonatal hypoglycemia on neurodevelopment.^[17] Nevertheless, some recent work suggested that neonatal hypoglycemia is not associated with an adverse neurologic outcome if adequately treated.^[18]

Address for correspondence: Dr. Oliver Karam, Division of Pediatric Critical Care Medicine, Children's Hospital of Richmond at VCU, 1250 E Marshall St, Richmond, VA 23219, USA. E-mail: oliver.karam@plasmatransfusion.org

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

How to cite this article: Sternberg J, Pfister RE, Karam O. Hypoglycemic relapse in term infants treated with glucose infusion. *J Clin Neonatol* 2017;6:163-7.

Access this article online

Quick Response Code:



Website:
www.jcnonweb.com

DOI:
10.4103/jcn.JCN_10_17

According to the AAP, asymptomatic term infants should receive intravenous glucose only if BG values fall below 1.4 mmol/L (birth to 4 h of age) or 1.9 mmol/L (4–24 h of age).^[15] Optimal monitoring after weaning from glucose infusion is debated. Most protocols suggest obtaining repeat measures of glucose, before consecutive meals after weaning from infusion.^[18] For neonates who require glucose infusion, the Pediatric Endocrine Society suggested that a transition to normal feedings alone should be attempted after the glucose concentration is stabilized at >3.3 mmol/L.^[19] However, the risk of hypoglycemic relapse (defined as blood glucose <2.5 mmol/L) after weaning from infusion remains unknown.

In this study, our primary objective was to determine whether measuring blood glucose levels 3, 6, and 9 h after weaning from glucose infusion is appropriate to detect hypoglycemic relapse. The secondary objective was to determine risk factors for hypoglycemic relapse.

METHODS

We conducted a single-centered retrospective study on all term newborns (≥ 37 0/7 weeks) who were admitted to our neonatal intensive care unit between January 1 2005 and December 31 2014 and who required glucose infusion for hypoglycemia. In our unit, term infants with BG values <1.5 mmol/L, prolonged values for more than 4 h, and symptomatic term infants with BG values <2.0 mmol/L (defined as severe hypoglycemia in our institution) are managed with glucose infusion in a thermo-neutral environment. Usually, treatment lasts at least 24 h after normalization of BG. Thereafter, slow weaning (stepwise decrease by 0.5–1 mg/kg/min every 3 h) of the infusion is monitored by glucose determinations prior to each decrease, while enteral feedings for every 3 h are pursued with a daily increase of 20 ml/kg or more if taken spontaneously by the newborn. After weaning is completed, and the newborn is on enteral feeding alone, we routinely measure BG levels before the next three meals (3, 6, and 9 h starting from the end of the glucose infusion).

For this study, we collected the following data: neonatal sex, birth weight (BW), gestational age, delivery method, presence of gestational diabetes, multiple pregnancy, perinatal hypoxia (umbilical pH <7.0 and/or 5-min Apgar ≤ 3), small for gestational age (SGA) (BW <10th percentile), macrosomia (BW >90th percentile)^[20] or respiratory distress syndrome, start and end times of glucose infusion, infusion rate, maximum glucose concentration, time, and value of the three preprandial BG measurements 3, 6, and 9 h after weaning from infusion, and in the case of hypoglycemic relapse, time when glucose infusion was reinitiated.

Our protocol was approved by the Local Ethics Committee.

Results were described as the mean $\pm$ standard deviation for variables with normal distribution, or as the median and interquartile range (IQR) for variables with nonnormal distribution. Proportions and 95% confidence intervals (95% CIs) were also reported. Risk factors for hypoglycemic relapse were identified by univariate analysis, using Mann–Whitney U-test to compare dichotomous variables and Fisher's exact test for continuous values. We measured the significance of the association between hypoglycemic relapse and BW with a logistic regression model. We also determined the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of BW and presence of hypoglycemic relapse. Statistical analyses were performed with SPSS software version 22.0 for Mac (IBM inc, Armonk, NY, USA). The result was considered statistically significant if $P \leq 0.05$.

RESULTS

During the 10 years of the study, about 40,000 children were born at our center. Of the approximately 36,000 term neonates, 129 (3.6%) had severe neonatal hypoglycemia requiring glucose infusion. The mean gestational age of this group was 38 4/7 weeks (IQR 37 6/7; 40 0/7 weeks). There were 59 (46%) vaginal births and 70 (54%) cesarean sections [Table 1]. Median weight at birth was 2950 g (IQR 2530; 3480 g). Median head circumference was 34 cm (IQR 33; 35 cm). There were 37 infants (29%) with SGA and 10 infants (7%) with macrosomia. Twelve infants (9%) were born of diabetic mothers, five infants (4%) were born after a twin pregnancy, and three infants (2%) presented with perinatal hypoxia. Median duration of glucose infusion was 36 h (IQR 24; 56 h).

Of the 129 patients, eight (6.2%, 95% CI: 3.2%–11.8%) had hypoglycemic relapse. No newborn (0%, 95% CI: 0%–2.9%) had a recurrence of hypoglycemia immediately before the first feed (3 h after weaning from infusion). Five infants (3.9%, 95% CI: 1.7%–8.8%) had hypoglycemic relapse before the second feed (6 h after weaning), and three infants (2.3%, 95% CI: 0.8%–6.6%) had hypoglycemic relapse before the third feed (9 h after weaning). All hypoglycemic relapses were of mild severity (BG: 2.0–2.5 mmol/L).

SGA and BW below 2550 g were associated with an increased risk of hypoglycemic relapse (odds ratio: 8.9, $P = 0.003$ and 0.008 , respectively), [Table 1 and Figure 1]. The AUC of BW relative to hypoglycemic relapse was 0.83 (95% CI: 0.75–0.91), [Figure 2]. For BW below

Table 1: Population demographics, according to the presence or absence of hypoglycemic relapse after weaning from glucose infusion

Characteristic	Hypoglycemic relapse (n=8)	No relapse (n=121)	P
Sex, n (%)			
Male	5 (63)	80 (66)	1.0
Birth weight	2357±263	3082±693	0.002
Head circumference at birth	32.7±1.1	34.0±2.1	0.02
Gestational age	38.5±1.2	39.0±1.3	0.30
Apgar score at 1 min	8.4±1.8	7.4±2.5	0.16
Apgar score at 5 min	9.5±1.1	9.1±1.2	0.24
Umbilical arterial pH	7.24±0.08	7.18±0.08	0.12
SGA, n (%)	6 (75)	31 (26)	0.007
Macrosomia, n (%)	0	10 (8)	1.0
Maternal diabetes, n (%)	0	12 (10)	1.0
Multiple pregnancy, n (%)	1 (13)	4 (3)	0.28
Cesarean section, n (%)	6 (75)	64 (53)	0.28
Respiratory distress at birth, n (%)	1 (13)	50 (41)	0.69
Median infusion duration (h)	34 (26; 71)	36.5 (24; 57)	0.92
Maximal glucose concentration in perfusion (%)	11.9±0.3	11.2±0.4	0.09

SGA – Small from gestational age (weight <10th percentile for gestational age)

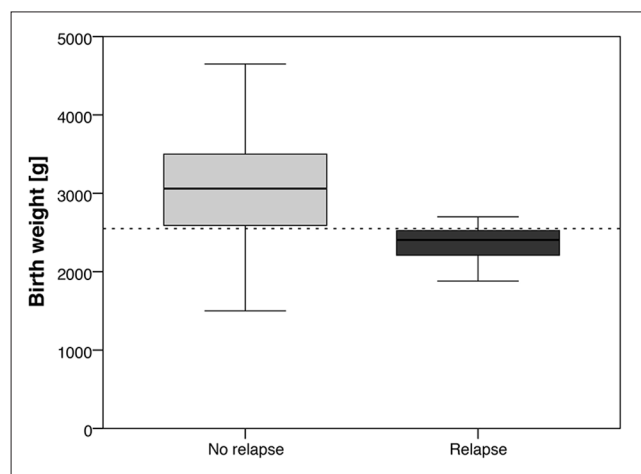


Figure 1: Boxplot of birth weight according to the presence or absence of hypoglycemic relapses after weaning from glucose infusion. Dashed line represents birth weight of 2550 g

2550 g, the sensitivity and specificity were 77% and 88%, respectively, with a negative predictive value of 98.8% (95% CI: 94.2%–100%) and positive predictive value of 20% (95% CI: 8.4%–36.9%).

DISCUSSION

In our population, 6% of term infants who required glucose infusion to treat severe hypoglycemia presented with hypoglycemic relapse after weaning from the infusion. SGA and low BW were the main risk factors for hypoglycemic relapse.

Interpretations and implications

No early hypoglycemic relapse was observed at the first monitoring point, which is in support of the proposed

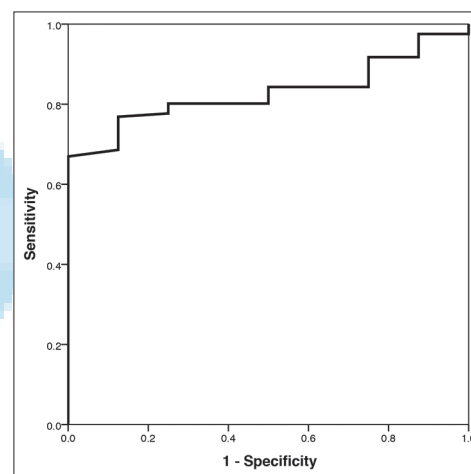


Figure 2: Receiver operating characteristic curve of birth weight relative to the presence of hypoglycemic relapse. Area under the curve was 0.83 (95% confidence interval: 0.75–0.91). Diagonal segments are produced by ties

slow weaning process. In addition, the short interval between cessation of the infusion and the first glucose check at 3 h may have been insufficient in some cases for the completed transition to a new balance, from infused glucose to a storage-based metabolism. Transitional neonatal hypoglycemia in normal newborns is a hypoketotic form of hypoglycemia, with a nadir in the first few hours of life.^[10] We hypothesize that, in the current practice, the first sample after weaning is superfluous and may be omitted to reduce painful blood sampling and distress for the infant and parents.

Furthermore, all recorded hypoglycemia relapses were of mild severity with value >2.0 mmol/L.^[3]

The distinction between mild, moderate, and severe hypoglycemia was established for newborns immediately following birth,^[3,10] but however, this distinction may not be appropriate for a few-days-old infants, when gluconeogenesis is more mature and the brain possibly is more tolerant to lower glucose values as able to use alternative substrates.^[21] Thus, one might hypothesize that the clinical significance of mild hypoglycemia may be even less at these later time points.

SGA and low BW were associated with an increased risk of hypoglycemic relapse. Neonatal hypoglycemic etiologies are commonly divided into three pathophysiological categories: (1) depleted glycogen stores, found in newborns with a low BW or SGA and often associated with microcephaly if growth restriction occurred early and was severe; (2) glucose overconsumption, such as in neonates with perinatal hypoxia and asphyxia, hypothermia, and neonatal or congenital infection; and (3) hyperinsulinic infants with macrosomia, such as in infants from diabetic mothers, from mothers undergoing glucose infusion, as well as neonatal hemolysis.^[16] In our cohort, the only category of patients at risk of recurrence was the first type of newborns with low glucose stocks. The negative predictive value of a relapse of term infants with a BW over 2550 g was 99%. Therefore, future research should evaluate the risk of monitoring for hypoglycemic relapse after weaning from glucose infusion in term infants only to those with low BW (<2500 g or SGA).

Strengths and limitations

Our study was conducted over 10 years and included all consecutive term infants in a tertiary neonatal unit, allowing a good generalizability of the results. However, its limitations must be acknowledged. First, our retrospective design may have led to selection bias. We believe that this bias should be minimal because all cases of severe hypoglycemia requiring glucose infusion were systematically reported due to Swiss insurance policies. Furthermore, there should not be any recall bias, as the outcome is objective. However, the relatively low number of macrocosmic infants suggests an obstetric practice of “anticipated” pregnancy termination. Second, our study was done in only one center, and our management of hypoglycemia may have influenced the results. On the other hand, the local algorithm is very similar to other protocols such as the one recommended by the AAP.^[22] Third, we were unable to determine retrospectively the dose of glucose infusion in mg/kg/min. However, these limitations should not influence the primary outcome. Fourth, the low proportion of hypoglycemic relapse might be due to our glucose infusion weaning protocol, wherein

glucose levels were measured after each decrease in the perfusion rate. Faster weaning protocols may result in higher relapse rates. Fifth, our study does not consider hypoglycemic relapses that could eventually occur later than 9 h after weaning of the perfusion. However, considering the observation during the weaning process and then the surveillance for hypoglycemic relapse, the likelihood of such events seems very small. Finally, despite the long inclusion period, we enrolled only 129 term patients, of which only eight had the primary outcome, excluding the possibility of a multivariate analysis. This low inclusion rate might result from our algorithm that favors oral feeding to prevent and treat nonsevere hypoglycemia. An extension to late preterm neonates would increase the inclusion rate, but might also concern to a very different physiopathology and outcome pattern.

CONCLUSIONS

In a population of term newborns presenting with severe hypoglycemia requiring glucose infusion, only a small proportion presented with mild hypoglycemic relapse after slow weaning from infusion.

Future research directions

As SGA and low BW were the main risk factors for hypoglycemic relapse, future research should assess whether it is sufficient to screen only SGA and low BW infants for hypoglycemic relapse. Studies should also address whether the first sample point (3 h after weaning) can be dropped allowing to screen only at 6 and 9 h after weaning of the glucose infusion, therefore decreasing unnecessary and distressing sampling.

Financial support and sponsorship

Nil.

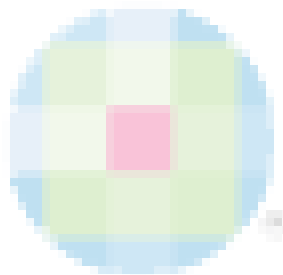
Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Gutberlet RL, Cornblath M. Neonatal hypoglycemia revisited, 1975. *Pediatrics* 1976;58:10-7.
2. Sexson WR. Incidence of neonatal hypoglycemia: A matter of definition. *J Pediatr* 1984;105:149-50.
3. Gomella T. Hypoglycemia. In: *Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases and Drugs*, Sixth Edition Lange Clinical Science. Lange Medical Books, Mc Graw-Hill Medical Publishing Division; 2009. p. 313-6.
4. Wight N, Marinelli KA; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #1: Guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med* 2014;9:173-9.
5. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent “hypoglycemia” in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130:e1497-503.

6. 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;105:1141-5.
7. Sinclair JC. Approaches to the definition of neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39 Suppl 1:S17-20.
8. Kalhan S, Peter-Wohl S. Hypoglycemia: What is it for the neonate? *Am J Perinatol* 2000;17:11-8.
9. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8.
10. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, *et al.* Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": Mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015;166:1520-5.e1.
11. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006;90:74-86.
12. Jain A, Aggarwal R, Jeevasanker M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr* 2008;75:63-7.
13. Holtrop PC. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* 1993;10:150-4.
14. Canadian Paediatric Society. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-40.
15. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
16. Rennie J, Robertson N. Disorders of glucose homeostasis. *A Manual of Neonatal Intensive Care*. 4th ed. London: Arnold; 2002. p. 283-92.
17. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: A systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics* 2006;117:2231-43.
18. McKinlay CJ, 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;373:1507-18.
19. 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;167:238-45.
20. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, *et al.* Analysis of the collective of newborns of the Federal Republic of Germany. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2006;66:956-70.
21. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F161-4.
22. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.



New features on the journal's website

Optimized content for mobile and hand-held devices

HTML pages have been optimized of mobile and other hand-held devices (such as iPad, Kindle, iPod) for faster browsing speed.

Click on **[Mobile Full text]** from Table of Contents page.

This is simple HTML version for faster download on mobiles (if viewed on desktop, it will be automatically redirected to full HTML version)

E-Pub for hand-held devices

EPUB is an open e-book standard recommended by The International Digital Publishing Forum which is designed for reflowable content i.e. the text display can be optimized for a particular display device.

Click on **[EPub]** from Table of Contents page.

There are various e-Pub readers such as for Windows: Digital Editions, OS X: Calibre/Bookworm, iPhone/iPod Touch/iPad: Stanza, and Linux: Calibre/Bookworm.

E-Book for desktop

One can also see the entire issue as printed here in a 'flip book' version on desktops.

Links are available from Current Issue as well as Archives pages.

Click on  View as eBook

RÉFÉRENCES

Utilisées pour réaliser ce travail de thèse ainsi que citées dans celle-ci :

1. Gomella T., Douglas Cunningham M. EFG. Hypoglycemia. In: Lange Clinical Science, editor. Neonatology Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 6th Edition. 2009. p. 313–6.
2. 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 médecine périnatale. 2009 Sep;1(3):132–8.
3. J Sinclair JC. Approaches to the definition of neonatal hypoglycemia. Acta Paediatr Jpn. 1977;39:S17–20.
4. James-Todd T, March MI, Seiglie J, Gupta M, Brown FM, Majzoub JA. Racial differences in neonatal hypoglycemia among very early preterm births. J Perinatol [Internet]. 2017;38(3):258–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-017-0003-9>
5. La régulation de la glycémie [Internet]. Available from: <https://www.maxicours.com/se/cours/la-regulation-de-la-glycemie/>
6. Lecompte S. Rôles de l'insuline dans le métabolisme glucidique [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Roles-de-linsuline-dans-le-metabolisme-glucidique_fig30_280792355
7. Hébraud F. Le jeûne thérapeutique médicalisé [Internet]. Available from: <http://www.jeune-therapeutique.fr/physiologie-du-jeune/>
8. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. 2017;38(4):147–57.
9. Mitanchez D. Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management. Arch Pediatr organe Off la Soc Fr Pediatr. 2008;15(1):64–74.
10. Suneag A, Haymond M. Approach to hypoglycemia in infants and children [Internet]. [cited 2014 Sep 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children>
11. Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia - Definition or operational threshold? Early Hum Dev. 2010;86(5):275–80.
12. Williams A. Hypoglycemia of the newborn. WHO. 1997;
13. Motte-Signoret E. Hypoglycémie néonatale. Perfect en Pédiatrie. 2018 Mar 19;1(1):48–54.

14. Gottrand F, Turck D. Gastroentérologie pédiatrique.
15. Wight NE. Hypoglycemia in Breastfed Neonates. *Breastfeed Med*. 2006;1(4):253–62.
16. Gutberlet L, Cornblath M. Neonatal Revisited , 1975. *Pediatrics*. 1976;58(1):10–7.
17. Pfister R, Stocker M. Prise en charge des nouveau-nés d ’ hypoglycémie ou hypoglycémie en salle d ’ accouchement et à la maternité. *Paediatrica*. 2007;18(6):11–3.
18. Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):341–50.
19. Pfister R. Hypoglycémie néonatale – prise en charge. 2014;
20. Rozance P. Neonatal hypoglycemia [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 29]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hypoglycemia>
21. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr*. 1986;109(1):114–7.
22. David H. Adamkin M and COFA. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575–9.
23. Turgeon J, Hervouet-Zeiber C, Ovetchkine P, Bernard-Bonin A-C, Gauthier M. Dictionnaire de Pédiatrie WEBER. 3ème. De Boeck, editor. 2015. 553–556 p.
24. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr*. 1987;110(1):119–22.
25. Eidelman AI. Hypoglycemia and the breastfed neonate. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2001;48(2):377–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(08\)70031-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(08)70031-2)
26. Kalhan S, Peter-Wohl S. Hypoglycemia: what is it for the neonate? *Am J Perinatol*. 2000;17:11–8.
27. 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;105(5):1141–5.
28. Koh THHG, Eyre JA, Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycaemia-the controversy regarding definition. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1386–8.
29. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* [Internet]. 1988;297(6659):1304–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2462455%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1834933>
30. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: Mechanism and implications for management. *J Pediatr* [Internet]. 2015;166(6):1520-1525.e1. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.045>

31. Ashish Jain, Rajiv Aggarwal, M. Jeeva Sankar, Ramesh Agarwal, Ashok K. Deorari VKP. Hypoglycemia in the Newborn. *Indian J Pediatr*. 2010;77:1137–42.
32. van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijkman LM, van Veenendaal NR, et al. Lower versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(6):534–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1905593>
33. P.C. H. The frequency of hypoglycemia in full-term large and small for gestational age newborns. *Am J Perinatol* [Internet]. 1993;10(2):150–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23116820%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?sid=EMBASE&issn=07351631&id=doi:&atitle=The+frequency+of+hypoglycemia+in+full-term+large+and+small+for+gestational+age+newborns&st>
34. Y. Kriouille, B. Benhammou, A. Gaouzi FMA. Hypoglycémie chez le nouveau né: mise au point. 1998.
35. Sexson WR. Incidence of neonatal hypoglycemia: a matter of definition. *J Pediatr*. 1984;105:149–50.
36. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* [Internet]. 1992;67(4 Spec No):357–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586171%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1590511>
37. Rennie J, Robertson NR. Disorders of Glucose Homeostasis. In: Arnold, editor. *A Manual of Neonatal Intensive Care*. 4th ed. 2002. p. 283–92.
38. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
39. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland: 12. Mitteilung: Vorstellung engmaschiger perzentilwerte (-kurven) für die körpermaße neugeborener. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2006;66(10):956–70.
40. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* [Internet]. 2012;161(5):787–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
41. Huber B, Wagner B. *Guide Pour La Pratique de l'Hôpital Fribourgeois*. Vol. 2. 2018.
42. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal Symptomatic and Asymptomatic Hypoglycaemia: A Follow-up Study of 151 Children. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14(5):603–14.

43. Dalgıç N, Ergenekon E, Soysal Ş, Koç E, Atalay Y, Gücüyener K. Transient neonatal hypoglycemia - Long-term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(3):319–24.
44. Boluyt N, Van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *Pediatrics* [Internet]. 2006;117(6):2231–43. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2005-1919>
45. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormano M, Kero P. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics.* 1999;103(4 I):724–9.
46. 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* [Internet]. 2015;373(16):1507–18. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoA1504909>
47. E. Del Bono, M. Sittler, A. Armand, E. Hoffstetter, L. Hennequin, B. Eisenmann, M-M. Bravo, V. Schmitt, M. Vauzelle, F. Salles, G. Faccini, C. Hellour, M-E. Grosstephan, L. Sieffert, M. Hittinger AB. Prélèvement capillaire pour surveillance glycémique [Internet]. Strasbourg; 2004. Available from: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinEst/2004_prelevcapillaire_CCLIN.pdf
48. Carolina PQC of N. Neonatal / Newborn Initiative Chosen. 2018;
49. Mohemet. Management of neonatal hypoglycemia [Internet]. 2018. Available from: <http://pediacalls.com/neonatology/management-of-neonatal-hypoglycemia/>
50. Society CP. Screening guidelines for newborns at risk for. *Paediatr Child Heal.* 2004;9(10):723–9.
51. Hawdon JM. Neonatal hypoglycemia: Are evidence-based clinical guidelines achievable? *Neoreviews.* 2014;15(3).
52. Stanescu A, Stoicescu SM. Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers--arguments and controversies. *J Med Life.* 2014;7 . 3(3):51–2.
53. Wight N, Marinelli KA. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for Blood Glucose Monitoring and Treatment of Hypoglycemia in Term and Late-Preterm Neonates, Revised 2014. *Breastfeed Med.* 2014;9(4):173–9.
54. 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* [Internet]. 2015;167(2):238–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
55. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide

alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(2):F161–4.

56. Confédération Suisse. Ordonnance concernant les infirmités congénitales. 2012;
57. Office fédéral des assurances sociales. Circulaire concernant les mesures médicales de réadaptation de l'AI (CMRM). 2005;
58. Haninger NC, Farley CL. Screening for hypoglycemia in healthy term neonates: Effects on breastfeeding. J Midwifery Women's Heal. 2001;46(5):292–301.

Utilisées pour réaliser ce travail de thèse mais non-citées dans celle-ci :

1. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. Pediatrics 2012 Dec;130(6):e1497-503
2. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants : features associated with adverse outcomes. Biol Neonate 2006;90:74-86
3. Adamkin DH and Committee on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics 2011;127:575-579.
4. Hôpital Universitaire de Genève, AMC de pédiatrie. Hypoglycémie néonatale. [Internet]. Available from : <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/amc/pediatrie/apprentissage/neonatalogie/station05/hypoglycemie.php>
5. UpToDate. Neonatal hypoglycemia. [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia> ; accessed le 23.02.2020
6. UpToDate. Approach to hypoglycemia in infants and children. [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children> ; accessed le 23.02.2020
7. Zumsteg U, (traduction par Schlaepfer R). RCIU et retard de croissance, indication pour l'hormone de croissance. Rubrique Formation Continue de Paediatrica 2011 Vol. 22 No. 1