

Dépistage et prévention de l'hypoglycémie néonatale transitoire

Gérald Lacourt

Clinique Universitaire de Pédiatrie Genève

Introduction

Les phénomènes oxydatifs nécessaires à la vie et au fonctionnement normal du cerveau dépendent de façon quasi exclusive d'un apport adéquat et constant de glucose [10, 18]. De nombreux auteurs ont démontré qu'une hypoglycémie pouvait causer chez le nouveau-né des lésions cérébrales, très semblables à celles de l'anoxie, responsables par la suite d'une arriération mentale et de divers troubles neurologiques permanents [3, 6, 10, 12].

Pendant la période néonatale, caractérisée par un profond réajustement du métabolisme énergétique, une hypoglycémie transitoire n'est pas rare et sa détection rapide permettra d'assurer par un traitement énergique une qualité de survie optimale à l'enfant.

Une meilleure connaissance des mécanismes qui président à l'homéostasie glucidique du nouveau-né, l'accumulation et l'analyse statistique de données anamnestiques et cliniques permettent actuellement de dépister des enfants présentant un risque élevé de devenir hypoglycémiques dans les heures et les jours qui suivent la naissance.

Définition de l'hypoglycémie néonatale

Le diagnostic d'hypoglycémie néonatale est posé lorsque le dosage sanguin du glucose par des méthodes spécifiques pour ce sucre (hémokinase, orthotoluidine, glucose-oxydase) est inférieur à 300 mg/l chez le nouveau-né à terme, à 200 mg/l chez le prématuré et l'enfant atteint de malnutrition intra-utérine [2, 3, 4, 13].

Ces taux de glucose inférieurs aux normes peuvent s'accompagner ou non de symptômes qui traduisent tous un certain degré de souffrance cérébrale. En cas d'hypoglycémie symptomatique, l'enfant est hypotone, irritable et dans les formes les plus sévères fait des convulsions et des apnées. Ces symptômes ne sont cependant pas spécifiques de l'hypoglycémie et peuvent se rencontrer également dans d'autres situations telles que l'hypocalcémie, les hémorragies intracrâniennes et les septicémies. Seule leur abolition rapide par correction du taux de glucose sanguin permet d'affirmer qu'ils étaient bien dus à l'hypoglycémie [2, 17].

Cette distinction en formes cliniques asymptomatiques et symptomatiques est essentielle car il a été démontré que le pronostic à long terme des enfants ayant présenté des symptômes est significativement plus mauvais que celui de ceux qui en ont été exempts [6, 10, 11, 12].

Mécanismes de l'hypoglycémie

Les mécanismes conduisant à l'hypoglycémie sont certainement multiples [15] mais pas encore tous connus. Cependant, en pratique, deux causes

A dépister (facilement) et à traiter (rapidement), voici une perturbation humorale qui malgré son caractère transitoire, peut avoir un pronostic lointain sévère si elle est négligée; les nouveau-nés exposés constituent une «catégorie de risque» connue, donc identifiable.

principales peuvent être retenues comme responsables de cette situation pathologique: l'hyperinsulinisme d'une part, une absence relative ou absolue de réserves glycoénergiques d'autre part.

Bien que plus rare, l'hyperinsulinisme frappe des enfants issus de grossesses survenant sur un terrain maternel pathologique tel qu'un diabète avéré ou tout simplement sur des complications comme le diabète gestationnel et l'érythroblastose fœtale par incompatibilité Rhésus sévère.

En cas de diabète maternel, le fœtus exposé à des glycémies supranormales répond par une hyperplasie des cellules β du pancréas et une hypersecrétion insulinaire qui perdure pendant quelque temps après la naissance [4]. En cas d'incompatibilité Rhésus on a également décrit une hyperplasie des cellules β et un hyperinsulinisme qui correspondraient à un mécanisme compensatoire à l'inactivation de l'insuline par les produits de l'hémolyse [19, 20]. Ces enfants, gorgés de réserves en glycogène et de tissu adipeux, sont, de par leur hyperinsulinisme, incapables de puiser dans ces réserves et en l'absence d'apport exogène de glucose peuvent devenir hypoglycémiques dans l'heure qui suit la naissance.

Pendant la dernière partie de la vie intra-utérine, le fœtus accumule des réserves énergétiques sous forme de glycogène et de tissu adipeux. Ces réserves permettent au nouveau-né de supporter la période de jeûne précédant l'instauration de l'alimentation qui, en plus du glucose, apportera les substrats aminés nécessaires à la néoglucogénèse. Une insuffisance absolue ou relative de réserves glucidiques conduisant à l'hypoglycémie se rencontre chez des groupes d'individus hétérogènes. Cependant, il a été démontré que les enfants ayant souffert de malnutrition intra-utérine, à la suite d'une gestose sévère, de malformations placentaires ou d'un syndrome parobiotique lors d'une grossesse gemellaire, sont de manière significative plus sujets à souffrir d'hypoglycémie transitoire néonatale [5, 8, 14]. Ces enfants, pratiquement dépourvus de glycogène hépatique et musculaire, ont en outre à faire face à des besoins énergétiques augmentés [4, 17]. Ils sont également handicapés par un cerveau généralement bien développé dont les besoins énergétiques dépassent les possibilités d'un foie et de muscles hypotrophiques. Une situation identique peut également se voir chez des enfants qui ont consommé in utero leur réserves énergétiques à la suite d'une insuffisance placentaire chronique caractéristique d'une

grossesse prolongée ou par glycolyse anaérobie à la suite d'une souffrance fœtale aiguë ou d'asphyxie néonatale [12, 13]. Les prématurés ont, en principe, des réserves correspondant à leur état de maturation, mais qui risquent de devenir insuffisantes pour faire face au travail respiratoire considérablement augmenté que leur impose une détresse respiratoire par exemple.

Enfants à haut risque d'hypoglycémie

Il ressort de ces notions physiopathologiques, volontairement simplifiées, que certains enfants, identifiables soit avant, soit après la naissance, vont présenter un risque accru d'hypoglycémie qu'il faudra traiter, ou mieux, prévenir. Le tableau 1 donne une liste de cas et de situations où l'hypoglycémie doit être dépistée et prévenue. Si les notions de diabète, de gestose sévère, d'érythroblastose fœtale sont rarement méconnues avant la naissance, un retard de croissance intra-utérine peut plus facilement échapper à l'observateur. La définition de ce retard de croissance qui aboutit à une hypotrophie du nouveau-né dépend de la situation du poids de naissance, compte tenu de l'âge gestationnel, sur la courbe de croissance pondérale de Lubchenko [13]: tout nouveau-né dont le poids est situé au-dessous du 10^e percentile, et ceci à tout âge gestationnel, est hypotrophique. La difficulté liée à l'emploi d'une telle courbe découle de l'imprécision si fréquente de l'âge de la grossesse sur des bases purement anamnestiques. L'âge gestationnel est calculé en semaines suivant le premier jour des dernières règles. Lorsque cette date est douteuse ou imprécise, il peut être déterminé avec une certaine précision sur la base de critères morphologiques et surtout neurologiques [1, 9]. En effet, la maturation cérébrale, peu influencée en cas de malnutrition intra-utérine, permet de déterminer par un status neurologique cet âge gestationnel de façon satisfaisante. La figure 1 illustre bien le danger d'hypoglycémie pour

Tableau 1
Conditions associées à un risque élevé d'hypoglycémie néonatale

A. Hyperinsulinisme

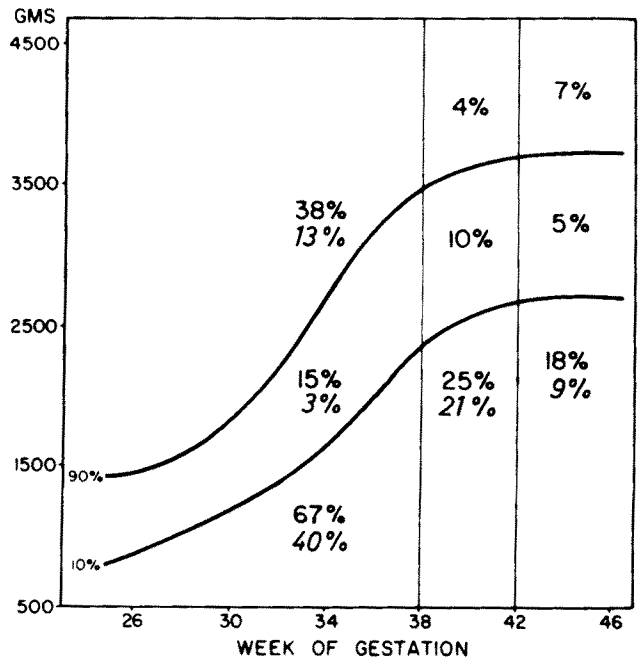
1. diabète maternel, diabète gestationnel
2. poids trop élevé pour l'âge gestationnel (P > 90 percentile)
3. érythroblastose fœtale par incompatibilité Rhésus

B. Diminution absolue ou relative de réserve glycogénique

1. retard de croissance intra-utérine (P < 10 percentile)
2. syndrome parabiologique (jumeau hypotrophique)
3. dysmaturité
4. souffrance fœtale
5. asphyxie néonatale
6. prématurité
7. hypothermie ($T^{\circ} < 36^{\circ}$)
8. détresse respiratoire

C. Divers

1. hémorragies cérébrales
2. septicémies
3. cardiopathies sévères



Incidence de l'hypoglycémie en fonction du poids de naissance et de l'âge gestationnel. Les chiffres «droits» indiquent l'incidence lorsque le critère de diagnostic est: glucose < 300 mg/l. Les chiffres en italique: glucose < 200 mg/l (tiré de Lubchenko et coll. [13]).

les enfants présentant une telle malnutrition et ceci quel que soit l'âge gestationnel [13].

Matériel

2650 enfants sont nés en 1973 à la Maternité de Genève. 138 d'entre eux étaient des prématurés normalement développés pour un âge gestationnel situé entre 28 et 36 semaines. 47 autres présentaient un retard de croissance intra-utérin associé à une prématurité dans 11 cas. En plus de ces enfants, 155 sujets à terme, de poids adéquat, ont été hospitalisés dans l'Unité de Néonatalogie à la suite de circonstances pathologiques ayant marqué soit la grossesse et l'accouchement, soit l'évolution post-natale.

Méthode

La glycémie a été estimée chez les 340 enfants hospitalisés par la méthode de dépistage du Dextrostix sur du sang capillaire prélevé du talon préalablement chauffé (environ 40° pendant 10 minutes). Ces prélèvements ont été obtenus dans les deux premières heures de vie et répétés selon les cas avant chaque biberon pendant 4 jours. Lorsque la lecture du Dextrostix tombait dans la zone douteuse de 450 mg/l, cette détermination était immédiatement contrôlée par un dosage du glucose sanguin par la méthode de la glucose-oxydase.

Le test morpho-neurologique de *Dubowitz* [9] a permis de déterminer l'âge gestationnel dans 20 cas où les données anamnestiques concernant la conception étaient douteuses.

Tous les enfants étaient soit perfusés avec des solutions glucosées soit soumis à une alimentation précoce et fréquente lorsque leur état le permettait. Cette alimentation est donnée entre 3 et 6 heures après la naissance. Après 1 à 2 repas d'épreuve par du glucose à 10 %, le lait est introduit et donné avec une fréquence de 8 à 10 repas pendant les premiers jours. Lorsque malgré ces mesures la glycémie reste dans la zone d'alerte, 2 à 3 ml de glucose à 20 % sont ajoutés à chaque biberon.

Résultats

16 enfants ont été trouvés hypoglycémiques. Leur distribution en fonction de leur développement pondéral et l'âge gestationnel est résumé au tableau 2. L'incidence de l'hypoglycémie sur la population générale est de 0,6 %. Dans les cas de retard de croissance intra-utérine, 7 enfants sur 47 ont été atteints d'hypoglycémie, soit 15 %. Pour les enfants prématurés et à terme normalement développés, l'incidence est de 3,1 % (9293).

Tableau 2

| | Nombre | Hypoglycémies |
|--|--------|---------------|
| <i>Retard de croissance intra-utérin</i> | | |
| Prématurés (< 37 semaines) | 11 | 2 |
| A terme (> 37 semaines) | 34 | 4 |
| Postmaturés (> 42 semaines) | 2 | 1 |
| Sous-total | 47 | 7 |
| <i>Croissance adéquate</i> | | |
| Prématurés | 138 | 2 |
| A terme | 155 | 7 |
| Sous-total | 293 | 9 |
| Total | 340 | 16 |

Répartition des enfants hypoglycémiques en fonction de l'âge gestationnel et du développement intra-utérin

L'hypoglycémie a pu être expliquée sur la base de l'hypotrophie seule dans les 7 cas de malnutrition intra-utérine. Cependant, 1 enfant était un polymalformé avec malformation cardiaque complexe ayant entraîné la mort. Dans le groupe des 9 nouveau-nés eutrophiques, 1 prématuré est né par césarienne d'une mère diabétique et 1 autre a présenté ces troubles au décours d'une détresse respiratoire idiopathique. 2 nouveau-nés à terme ont dû être réanimés en salle d'accouchement pour des « appgar » inférieurs à 3 à la suite d'accouchements podaliques. 3 cas ont présenté une détresse respiratoire sur inhalation de liquide méconial à la suite d'une souffrance fœtale relative.

1 cas de sepsis néonatal (listériose) et 1 enfant chez lequel aucune étiologie n'a pu être déterminée.

6 enfants sur les 16 ont présenté des symptômes compatibles avec leur état d'hypoglycémie. Ces symptômes se sont limités à une irritabilité marquée avec inappétence dans 5 cas. 1 enfant hypotrophique à terme a présenté des convulsions et des apnées lors du remplacement d'une perfusion glucosée par l'alimentation orale. Cet enfant, âgé de 9 mois, est atteint de spasticité et d'un retard de développement psychomoteur important sur base de microcéphalie.

45 fois les valeurs de glycémies basses obtenues par la méthode rapide du Dextrostix n'ont pas été confirmées par le dosage classique. Les enfants chez qui ces valeurs ont été infirmées n'ont pas été inclus dans la présente étude.

Discussion

L'incidence de l'hypoglycémie transitoire néonatale est difficile à évaluer car elle varie en fonction de critères de définition qui diffèrent selon les auteurs, mais également de recrutements hétérogènes et des pratiques de prévention utilisées dans les différents centres. Elle varie entre 0,3 % et 11,4 % [4, 7, 13, 17]. En employant les critères de diagnostic que nous avons définis, l'incidence de l'hypoglycémie néonatale transitoire pour l'année 1973 à la Maternité de Genève a été de 0,6 % sur l'ensemble des 2650 naissances. Nous pensons que cette incidence relativement faible peut être attribuée au dépistage précoce de l'hypoglycémie chez les enfants à risque élevé et à la prévention de ce trouble par une alimentation précoce systématique.

C'est chez les enfants atteints de malnutrition intra-utérine que l'hypoglycémie a été la plus fréquente. L'incidence de 15 % est également en accord avec les données de la littérature pour ce groupe particulier de risque. En effet, les valeurs rapportées s'étagent entre des extrêmes variant de 7 % à 18 % [2, 4, 17, 21]. 20 d'entre eux ont été reconnus par le test morpho-neurologique de *Dubowitz* [9]. L'emploi de ce test nous a donc permis de les différencier des simples prématurés chez lesquels, en l'absence de troubles associés, l'incidence d'hypoglycémie est nettement moins élevée [13].

Le dépistage de l'hypoglycémie par la méthode rapide du Dextrostix (Ames Co), en observant scrupuleusement les instructions du fabricant, a confirmé l'utilité de cette technique, et a permis dans un grand nombre de cas l'instauration immédiate d'un traitement adéquat. Cette méthode a donné 45 fois des valeurs positives infirmées par un dosage classique du glucose sanguin. Avec *Partanen* et *Heikonen* [16], nous considérons cette tendance du Dextrostix à surestimer l'incidence de l'hypoglycémie comme très favorable pour une méthode de dépistage.

6 sujets sur 16 ont présenté des symptômes en association avec l'hypoglycémie, soit 37,5 %. Un statut neurologique normal (5 cas) à la sortie de la clinique ne permet malheureusement pas d'affirmer que ces enfants ne présenteront pas de séquelles à long terme.

Le but du dépistage et de la prévention des hypoglycémies néonatales est de mettre tout en œuvre pour qu'une hypoglycémie méconnue ne se signale pas à l'attention du pédiatre par des symptômes comportant un mauvais pronostic.

Résumé

L'hypoglycémie néonatale transitoire peut, surtout lorsqu'elle s'accompagne de symptômes, causer des lésions cérébrales permanentes. Des méthodes de dépistage rapide chez des enfants à risque élevé permettent souvent, en association avec l'alimentation précoce, de prévenir cette redoutable complication. Ainsi, en 1973, l'incidence de l'hypoglycémie sur l'ensemble des naissances à la Maternité de Genève n'a été que de 0,6 %.

Les nouveau-nés présentant un état de malnutrition intra-utérine, quel que soit leur âge gestationnel, constitue un groupe particulièrement exposé. L'incidence de l'hypoglycémie a été de 15 % chez ces enfants.

Zusammenfassung

Früherfassung und Prävention der vorübergehenden Hypoglykämie des Neugeborenen

Die transitorische neonatale Hypoglykämie kann dauernde Hirnschäden verursachen, vor allem wenn sie von Symptomen begleitet ist. Es stehen jedoch schnelle Früherfassungsmethoden zur Anwendung bei Kindern mit erhöhtem Risiko zur Verfügung, die geeignet sind, in Verbindung mit einer früheren Nahrungszufuhr dieser bedenklichen Komplikation vorzubeugen.

So betrug im Jahre 1973 die Inzidenz der Hypoglykämie unter der Gesamtheit der Geburten des Frauenspitals von Genf nur 0,6 %. Die Neugeborenen mit einem Zustand intrauteriner Fehlernährung stellen unabhängig von der Schwangerschaftsdauer eine besonders gefährdete Gruppe dar. Bei diesen Kindern betrug die Inzidenz der Hypoglykämie 15 %.

Summary

Early detection and prevention of transitory hypoglycemia of the newborn

Transient neonatal hypoglycemia, especially when it is accompanied by symptoms, can cause permanent cerebral lesions. Rapid screening methods applied to high-risk infants, associated with early feeding, often lead to the prevention of this feared complication. Thus, in 1973, the incidence of hypoglycemia among all the births at the Geneva Maternity Hospital was only 0.6 %. Newborn infants showing signs of intrauterine malnutrition, whatever the gestational age may be, are a particularly exposed group: hypoglycemia was revealed in 15 % of these infants.

Bibliographie

[1] *Amiel-Tison C.*: Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. Arch. Dis. Childh. 43, 89 (1968).

- [2] *Amiel-Tison C., Grossi S. P., Henrion R. and Varangot J.*: Hypotrophie fœtale et hypoglycémie néonatale. Arch. Fr. Péd. 29, 135 (1972).
- [3] *Anderson J. M., Milner R. D. G. and Strich S. J.*: Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system: a pathological study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 295 (1967).
- [4] *Beard A., Cornblath M., Gentz J., Kellum M., Persson B., Zetterström R. and Haworth J. C.*: Neonatal hypoglycemia: a discussion. J. Pediat. 79, 314 (1971).
- [5] *Blum D., Dodion J., Loeb N., Wilkin P. and Hubinont P. O.*: Studies on hypoglycemia in small-for-dates newborns. Arch. Dis. Childh. 44, 304 (1969).
- [6] *Calverley J. and Redstone D.*: Acute effects and long term neurological consequences of insulin-induced hypoglycemia in the newborn rabbit. Biol. Neonate 23, 284 (1973).
- [7] *Campbell M. A., Ferguson I. C., Hutchison J. H. and Kerr M. M.*: Diagnosis and treatment of hypoglycemia in the newborn. Arch. Dis. Childh. 42, 353 (1967).
- [8] *Cornblath M., Odell J. B. and Levin E. Y.*: Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. J. Pediat. 55, 545 (1959).
- [9] *Dubowitz L. M. S., Dubowitz V. and Goldberg C.*: Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J. Pediat. 77, 1 (1970).
- [10] *Etheridge J. E., Jr.*: Hypoglycemia and the central nervous system. Pediat. Clin. N. Amer. 14, 865 (1967).
- [11] *Haworth J. C. and McRae K. N.*: The neurological and developmental effects of neonatal hypoglycemia. Canada Med. Ass. J. 92, 861 (1965).
- [12] *Knobloch H., Sotos J. F., Sherard E. S., Hodson W. A. and Wehe R. A.*: Prognostic and etiologic factors in hypoglycemia. J. Pediat. 70, 876 (1967).
- [13] *Lubchenko L. O. and Bard H.*: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. Pediatrics 47, 831 (1971).
- [14] *Neligan G. A., Robson E. and Watson J.*: Hypoglycemia in the newborn. A sequel of intrauterine malnutrition. Lancet 1, 1282 (1963).
- [15] *Pagliari A. S., Karl I. E., Haymond M. and Kipnis D. M.*: Hypoglycemia in infancy and childhood. Part. I. J. Pediat. 82, 365 (1973).
- [16] *Partanen Y. and Heinonen K.*: Screening for neonatal hypoglycemia. Lancet 3, 1251 (1969).
- [17] *Pildes R., Forkes A. E., O'Connor S. M. and Cornblath M.*: The incidence of neonatal hypoglycemia. A complete survey. J. Pediat. 70, 76 (1967).
- [18] *Quastel J. H. and Wheatley A. H. M.*: Oxydations by the brain. Biochem. J. 26, 725 (1932).
- [19] *Steinke J. and Driscoll S. G.*: Pancreatic insulin content in severe erythroblastosis fetalis. Pediatrics 39, 448 (1967).
- [20] *Steinke J., Gries F. A. and Driscoll S. G.*: In vitro studies of insulin inactivation with reference to erythroblastosis fetalis. Blood 30, 359 (1967).
- [21] *Wybregt S. H., Reisner S. H., Patel R. K., Nelhaus G. and Cornblath M.*: The incidence of neonatal hypoglycemia in a nursery for premature infants. J. Pediat. 64, 796 (1964).

Adresse de l'auteur

Dr *Gérald Lacourt*, Responsable de l'Unité de néonatalogie, des Cliniques Universitaires de Pédiatrie et d'Obstétrique de Genève, 30, bd de la Cluse, 1211 Genève 4.