

L'hypothyroxinémie Transitoire Du Prématuré.

Endocrinologie périnatale

- Hypothyroïdie
- Hyperthyroïdie
- Fœtus et diabète maternel

Plan de l'exposé:

- Pré-requis:
 - Rappel histologique;
 - Rappel biochimique;
- La fonction thyroïdienne pendant la grossesse et la période néonatale.
- La fonction thyroïdienne du prématuré.
 - Définition et diagnostic de l'hypothyroxinémie;
 - Diagnostic différentiel;
 - Conséquences;
 - Etudes cliniques;
- Et en pratique?

Pré-requis.

Rappels Histologiques.

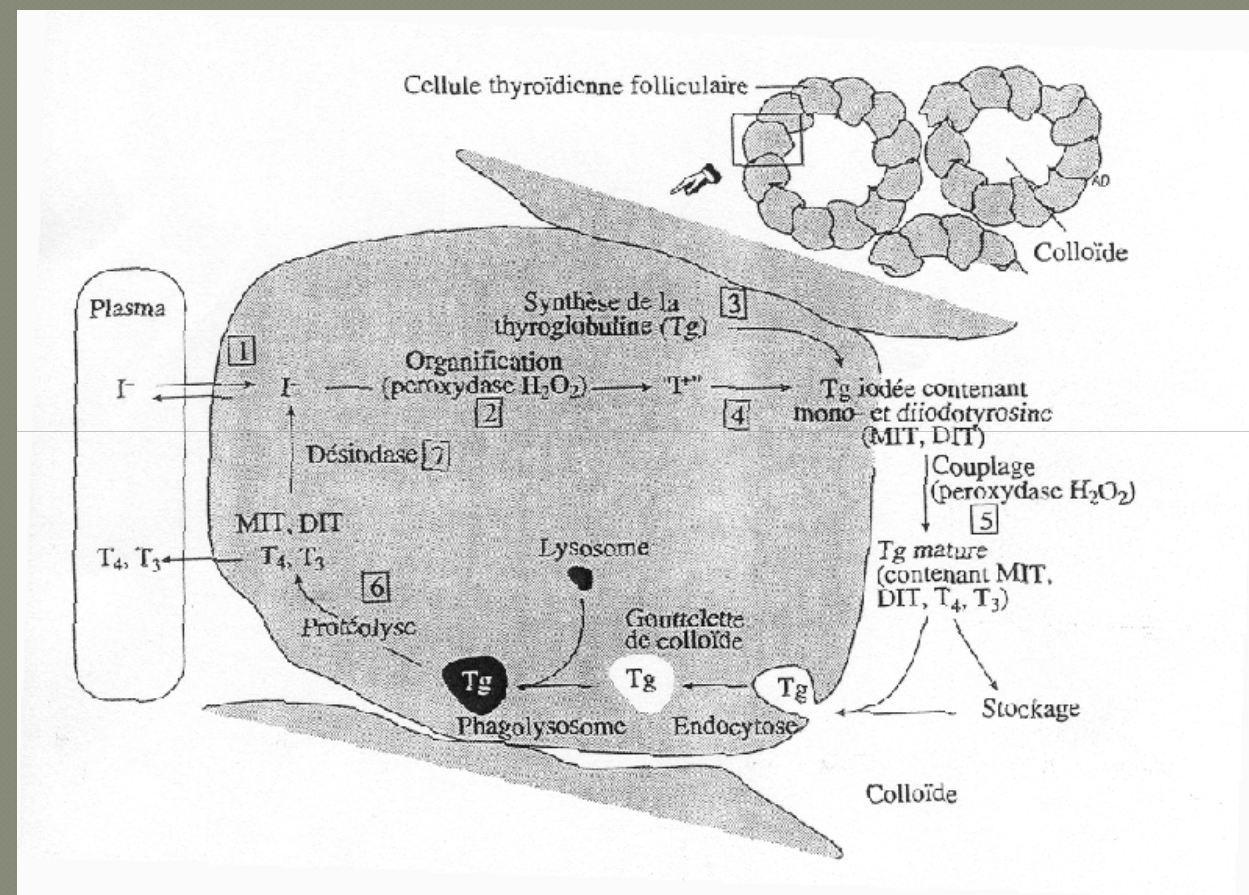


- Les follicules thyroïdiens:
 - Cellules folliculaires;
 - Colloïde;
- Les cellules parafolliculaires;

Rappels physiologiques.

● Les hormones thyroïdiennes:

- T_4 (thyroxine); T_3 (tri-iodo-thyronine);
- rT_3 : métabolite inactif;
- Tg (thyroglobuline): forme de stockage de l'iode et des hormones thyroïdiennes inactives;



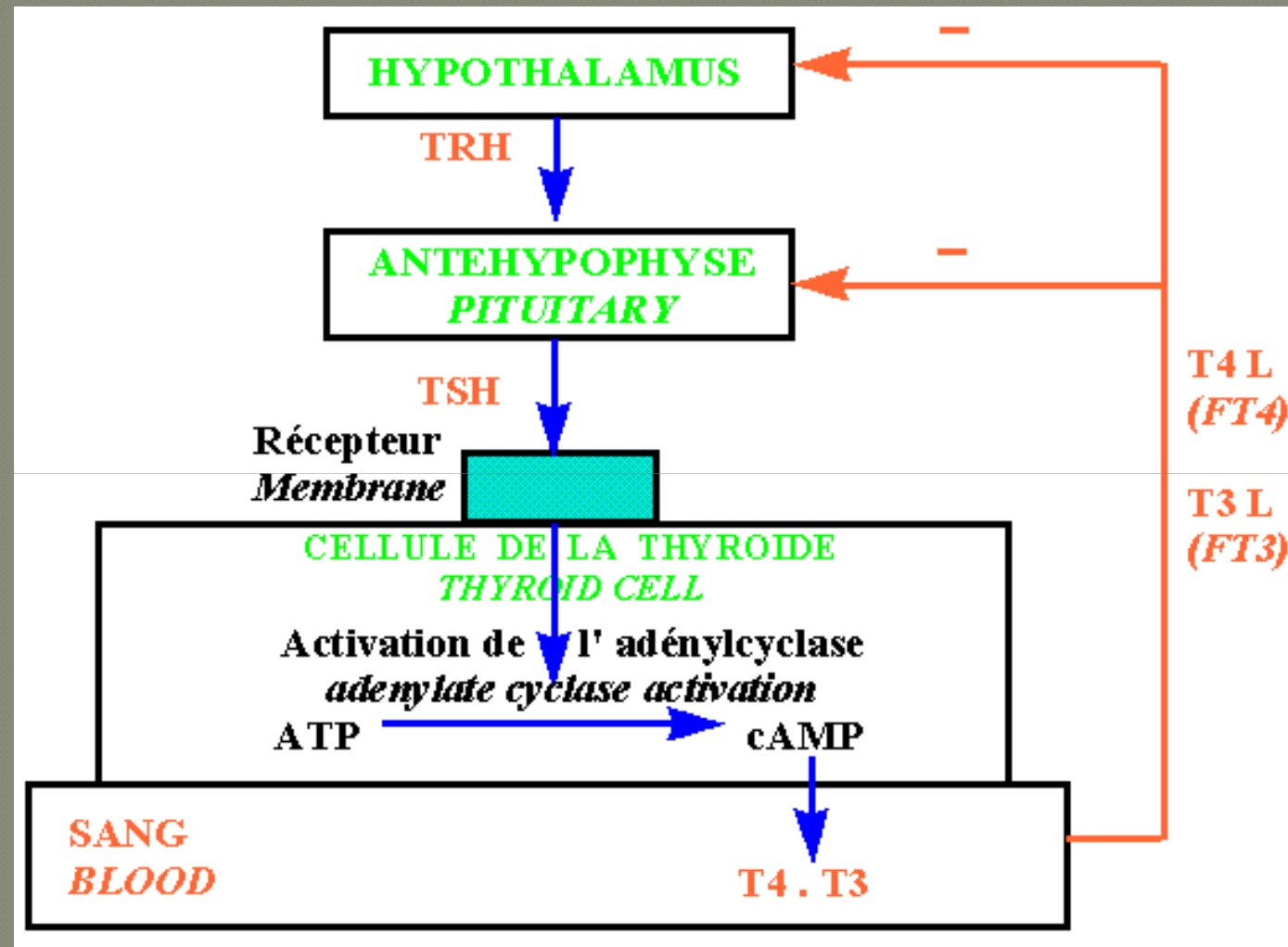
● Effets des hormones thyroïdiennes:

- Sur la croissance:
 - Potentialisent effets GH;
 - Indispensables à l'ossification, à la maturation des différents organes;
- Sur le SN:
 - Central: maturation et connection des neurones;
 - Autonome: potentialisent les effets des catécholamines;

-
- ↑ thermogénèse et consommation d'O₂;
 - ↑ synthèse protéique;
 - ↑ synthèse glucidique;
 - ↑ synthèse et dégradation des lipides;
 - ↑ métabolisme de l'eau et des électrolytes.

● La régulation de la fonction thyroïdienne:

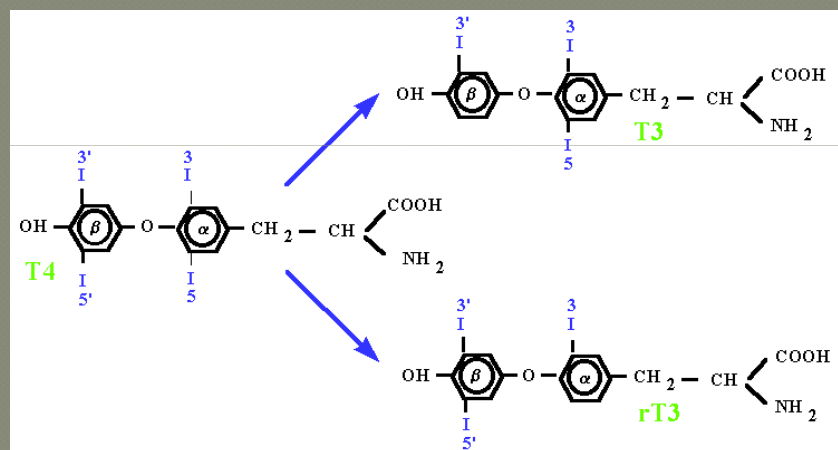
- L'axe hypothalamo-hypophysaire:
 - TSH (thyrotropine): effets trophique, multiplicatif et de différenciation sur le tissu thyroïdien;
 - TRH (thyrolibérine): synthétisée par hypothalamus, stimule la sécrétion de TSH; inhibée par sérotonine;
 - Rétro-contrôle par T_4 et T_3 ;
- L'iode: action inhibitrice sur la synthèse de T_3 et T_4 (effet Wolff-Chaikoff).



● Le transport plasmatique:

- TBG: synthétisée par le foie, positivement influencée par les oestrogènes. Liée préférenciellement à T_4 ;
- Accessoirement par l'albumine et la pré-albumine.

- La métabolisation périphérique: monodésiodation de T_4 en T_3 :
 - type I: essentiellement dans le foie et les reins;
 - type II: tissu nerveux, hypophyse et graisse brune; rétro-contrôle négatif sur synthèse TSH;
 - type III: fœtus et placenta: transforme T_4 en rT_3 et T_3 en DIT.



La Fonction Thyroïdienne Pendant La Grossesse Et La Période Néonatale.

Développement Embryonnaire.

- Glande thyroïdienne:
 - Formée de :
 - Bourgeon cellulaire pharyngé (central);
 - Extension caudale de la 4^{ème} fente branchiale;
 - 5^{ème} fente branchiale pour les cellules parafolliculaires;
 - Concentration de l'iode et synthèse de Tg dès 10-12 sem AG;
 - Hormones thyroïdiennes synthétisées dès 18 semaines AG.

● L'anté-hypophyse:

- Dérivée du diverticule de Rathke;
- TSH identifiable dès 10-12^{ème} semaines AG.

● L'hypothalamus:

- TRH présent dès la 10-12^{ème} semaines;
- Se développe de la 10^{ème} à la 35^{ème} semaines AG.

Evolution Des Différentes Hormones:

- TSH: augmentation progressive à partir de la 18-22^{ème} semaine;
- T₄: augmentation progressive à partir de 22-24^{ème} semaines;
- T₃ reste bas jusqu'à 28-30 semaines puis s'élève lentement. (immaturité de la déiodinase de type I et l'hyperactivité de la désiodinase de type III);
- rT₃ élevé: hyperactivité de désiodinase de type III.

-
- Hormones thyroïdiennes impliquées dans le développement du SNC, cœur, poumons et système digestif;

Le Rôle Du Placenta

- ◉ Perméabilité placentaire à l'iode, TRH et les Ac IgG et médicaments anti-thyroïdiens;
- ◉ Transfert de la FT₄ maternelle chez le fœtus; essentiel lors du premier trimestre;
- ◉ Pas de passage de FT₃ et TSH maternelle;
- ◉ Métabolisation périphérique;

Adaptation Néonatale:

- Pic de TSH à 30 minutes de vie;
 - Lié au stress du froid;
 - Valeurs de TSH de 10 à 70 $\mu\text{U/ml}$;
 - Se normalise 3-4 jours de vie;
- La TT_4 :
 - Double à 24 heures de vie (20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
 - Se normalise à 2 ou 3 semaines.
- La TT_3 :
 - Multipliée d'un facteur 6 (50 $\rightarrow$ 300 ng/100 ml) à 24 heures de vie.
 - Se normalise après 7-10 jours.

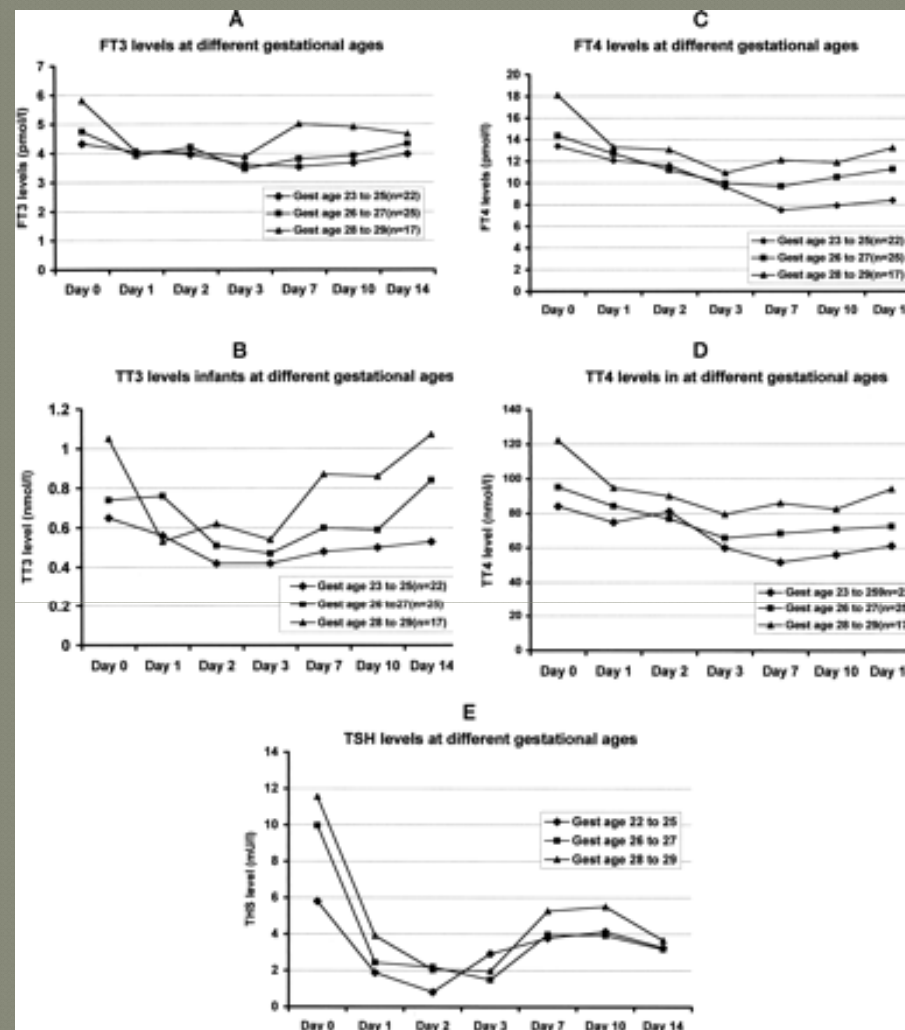
La Fonction Thyroïdienne Du Prématuré.

Particularités Du Prématuré.

- Immaturité de l'axe hypothalamo-hypophysaire;
- Perte de l'apport des hormones thyroïdiennes maternelles.
- Pathologies non-thyroïdiennes associées
- Apports en iode;

Adaptation Néonatale Du Prématuré.

- Pics de TSH, T_4 et T_3 présents mais plus faibles;
- Nadir T_4 et T_3 de 1 à 2 semaines de vie.
- Récupération progressive des valeurs de naissance en 6 à 8 semaines;
- Valeurs absolues de T_4 corrélées à AG et non au poids de naissance ou une pathologie respiratoire associée.



[Pediatrics 2002;109:222-7]

L'hypothyroxinémie Transitoire Du Prématuré.

- Définition:

- T_4 totale < 65 nmol/L;
- TSH < 20 mU/L;

- Incidence: 18 à 65% selon les séries;

- Phénomène transitoire: dosages hormonaux T_4 , T_3 normalisés après 6-8 semaines de vie.

Diagnostic Différentiel De L'Hypothyroxinémie:

- *Hypothyroxinémie avec TSH élevée:*

- Signe une pathologie thyroïdienne primaire;
- Hypothyroïdisme primaire transitoire;
 - 20% en Belgique; déficit temporaire en iode;
 - Apparaît entre 1 et 2 semaines de vie, peut persister 2-3 mois.
 - Iodurie diminuée;
 - Traitement par iode ou T₄ indiqué.

- Les apports excessifs en iode:
 - Apports via les solutions antiseptiques, les produits de contrastes;
 - Smerdely P et al: [Lancet 1989 Sept:661-4]
 - 83 enfants <1500g;
 - exposition à iode dans le 1^{er} mois de vie;
 - Apparition dans les 14 jours d'une hypothyroïdie avec TSH élevée chez 25% des enfants avec iodurie multipliée par 25.

-
- *Hypothyroxinémie avec TSH normale (ou normale basse):*
 - Hypothyroxinémie de la prématurité;
 - maladie systémique (MMH, etc);
 - agents pharmacologiques (corticoïdes, dopamine);
 - déficit TBG (primaire ou secondaire à une pathologie hépatique, rénale ou gastro-intestinale);
 - hypothyroïdisme central vrai (par insuffisance hypothalamo-hypophysaire).

● Signes cliniques pouvant évoquer une hypothyroïdie d'origine centrale chez enfant avec T₄ basse et TSH normale ou normale basse:

- Fente labiale ou palatine;
- Micropénis
- Hypoplasie de la face
- Nystagmus
- Hypoglycémie
- Hyperbilirubinémie indirecte prolongée;
- Cortisol bas;
- Déficit GH, PRL, FSH, LH;
- Diabète insipide;
- Evidence radiologique de lésion hypothalamus, glande hypophyse (y compris hémorragie intra-crânienne)

Conséquences De L'Hypothyroxinémie.

● *A court terme:*

- Paul et al : [Pediatrics 1998;5:903-7]
Etude sur 274 Enfants <1500g;
43 enfants ont présentés une HIV;
Corrélation entre T_4 bas et risque hémorragie intra-crânienne
à une semaine de vie.
- Reuss et al: [Early Hum Dev 1997;20:223-33]
< 32 sem AG, T_4 < 2DS: augmentation de la
mortalité, de la durée de ventilation, d'oxygéo-
dépendance et de la durée d'hospitalisation.

-
- Meijer et al: [Arch Dis Child 1992 Jul; 67(7):944-7]
563 prématurés (<32 sem, < 1500g);
Corrélation significative entre un dosage de T4 néonatal bas et le
développement psycho-moteur à l'âge de deux mois.

● *A long terme:*

- Reuss et al: [NEJM 1996;28:821-7]
étude sur 400 enfants (< 33 sem, < 2000g);
évaluation à 2 ans; hypothyroxinémie < 2DS;
résultats: risque IMC x 4.4;
Bayley Scales: inférieur 11 points.
- Den Ouden et al: [Pediatr Res 1996; 39:142-5]
étude sur 640 enfants; suivi à 5 et 9 ans;
Retard de développement mental (Bayley
Scales of Infant Development), baisse
du QI.

- Lucas et al: [BMJ 1996;312: 1132-1133]
279 prématurés < 1850g;
bas niveau de T3 (dosée
1x/sem);
A 18 mois, développement
cérébral et moteur plus faible;
A 8 ans: déficit de 6.6 point sur
WISC.

Etudes Cliniques Substitutives:

- Schonberger et al: [Eur J of Pediatr 1981; 135: 245-53]
Enfants < 37 sem, < 2200g;
traitement par T₄;
↓ ventilation ↓ mortalité;
Pb: groupes peu homogènes, pas normalisation T₄ dans 40%
cas; incidence élevée hypothyroïdisme primaire.
- Chowdhry et al: [Pediatrics 1984; 73:301-5]
étude en double aveugle; 25-28 sem; T₄ basse et réponse
normale TRH;
traitement par T₄ (10 µg/kg/j) à 14j de vie; évaluation à 10
mois;
pas de différences significatives en terme de croissance (P, T,
PC) et durée d'hospitalisation;
Pb: peu enfants; début de traitement; pas de normalisation T₄.

- Amato et al: [Horm Res 1988; 29: 27-30]
36 prématurés <34 sem; T₄ IV;
pas d'effets sur durée de ventilation, la FiO₂ utilisée,
mortalité et le développement de bronchodysplasie;
- Amato et al: [Horm Res 1989;32(5-6):213-7]
50 prématurés < 32 sem, traité par T₃ 50 µg/j;
pas d'amélioration e terme de mortalité, durée de
ventilation, risque de bronchodysplasie;
légère amélioration en ce qui concerne FiO₂
- VanHole et al: [Pediatr Res 1997;42:87-92]
40 enfants 25-30 sem; étude en double aveugle;
20 µg/kg T₄ pendant 14 jours;
Pas de différences significatives à 7 mois au niveau du
développement du SNC.

- Van Wassenauer et al: [NEJM 1997; 336: 21-6]

 - 200 enfants < 30 sem AG, étude en double aveugle,
 - T₄: 8µg/kg/j pendant 6 premières semaines de vie;
 - évaluation à 6-12-24 mois; Bayley Mental and Psychomotor Developmental tests;
 - Enfants < 27 sem: à 24 mois, 18 points en faveur des enfants traités;
 - Enfants 27-30 sem: à 24 mois, 10 points en faveur des enfants non-traités.

- Briët, Van Wassenauer et al: [Pediatrics 2001;107:712-8]
 - Même cohorte, réévaluée après 5 ans et 8 mois;
 - < 27 sem: QI > 10 U en faveur enfants traités par FT₄;
 - 29-30 semaines: QI > 15U en faveur des enfants non-traités;

● Modifications hormonales suite aux traitements par T_4 :

- Normalisation de T_4 ;
- Baisse de T_3 ;
- Baisse de TSH;

● Pas d'accélération du processus maturatif de la glande thyroïde chez des enfants sous T_4 .
[Van Den Hove et al, Biochimie 1999: 563-570]

Les Problèmes Posés:

- Qui traiter ?
- Quand traiter ?
- Par quelle(s) molécule(s) et quelle(s) posologie(s) ?
- Combien de temps ?

- ◉ Manque d'études cliniques à grande échelle;
- ◉ Qui ?:
 - Hypothyroïdie congénitale: OUI;
 - Hypothyroïdie primaire transitoire: OUI;
 - Hypothyroïdie secondaire à l'iode: OUI;
 - Hypothyroxinémie transitoire du prématuré:
 - Enfants AG < 27 semaines: intérêt probable;
 - Au-delà de 27 semaines: NON;
- ◉ Quand ? : le plus tôt possible.

● Quelle(s) molécule(s):

- Elthyrone (8 µg/kg/j pendant 6 sem);
- T₃ associée (?);

● Combien de temps:

- Contrôle de l'efficacité du traitement à 10 jours;
- 6 semaines de traitement.

● Prévention hypothyroïdie iatrogène par un usage réfléchi des antiseptiques et produits de contraste iodés.

Hyperthyroïdie néonatale

Synthèse des hormones thyroïdiennes

- Transport actif de l'iodure dans la thyroïde
- Oxydation de l'iodure en iode
- Couplage de l'iode avec la tyrosine
- Couplage des mono et diiodotyrosines pour former T3 et T4
- Stockage de T3 et T4 dans la thyroglobuline
- Libération de T4 et un peu de T3
- Transformation en périphérie de T4 en T3 par la 5'déiodinase de type I (tissus périphériques) ou de type II (cérébral)

Thyréotoxicrose néonatale

- Le plus souvent: passage d'Ac antiTSH de type stimulant venant des mères avec Grave Basedow (même après ablation de la thyroïde maternelle)
- Plus rarement: thyroïdite de Hashimoto
- Ou encore mutation du gène de la TSH

Maladie de Grave Basedow

- Touche 0,2 % des femmes enceintes, seuls 1% des NN auront une hyperthyroïdie
- Mortalité pour le bébé est de 12-20 % (défaillance cardiaque, infection, thrombopénie, compression trachée..)

Clinique

- Signes apparaissent souvent à la naissance ou dans les 10 premiers jours de vie
- Tachycardie
- Arythmie, défaillance cardiaque
- HTAP, HTA
- Goitre
- Irritabilité
- Exophtalmie
- Augmentation de l'appétit
- Perte de poids
- Diarrhée

- Hépatosplénomégalie
- Acrocyanose persistante
- Pétéchies secondaires à une thrombopénie
- Adénopathies
- Élargissement du thymus
- Craniosténose
- Microcéphalie
- Accélération de la maturation osseuse
- Hyperthermie

-
- Durée de la thyroétoxicose secondaire à une maladie de Grave Basedow maternelle est de 8-20 semaines
 - NB: certains bébés de maman avec maladie de Grave Basedow ont une hypothyroïdie, cela est dû au passage des antithyroïdiens pris par la maman pendant la grossesse

Prise en charge des nouveaux-nés à risques

- Prise de sang cordon J0: T4, TSH, AC anti TSH si possible + examen clinique du bébé
- A répéter entre 2-7 jours si haut facteurs de risque
- A répéter chez tous les bébés entre 10-14 jours
- Si hyperthyroïdie:
 - PTU/Carbimazole
 - +/- iode
 - +/- propranolol

NB: PTU inhibe la transformation de T4 en T3 et inhibe l'organification de l'iodure

Traitement

- PTU 5-10 mg/kg/jour en 3 x ou Carbimazole 1 mg/kg/j
- Attention PTU bloque la production mais pas le largage des hormones thyroïdiennes, il est donc utile de donner en même temps (dans les formes sévères) un iodure comme le Lugol 1-3 gttes/j pendant 1 semaine en général
- Propanolol: utile pour lutter contre la tachycardie, de plus inhibe la transformation de T4 en T3, 0,27-0,75 mg/kg/8h
- Parfois Prednisolone 2mg/kg/j
- Sédation
- Exsanguino-transfusion si HTAP majeure

Traitement (suite)

- Durée du traitement: 2-3 mois, tant qu'il y a des Ac anti TSH
- Doser hormones thyroïdiennes 1-2 x/sem jusqu'à normalisation puis 2-4 X /mois
- Si hypothyroïdie induite et Ac anti TSH toujours +, il est préférable de donner en plus de la L-thyroxine et de maintenir les antithyroïdiens
- L'arrêt prématuré des ATS peut entraîner une récurrence si les Ac sont tjs +
- Allaitement pas indiqué, en plus risque de récurrence de la maladie de Basedow 4-6 sem après accouchement

Lugol

- Solution composée de diiode et d'iodure de potassium
- Inhibe les enzymes protéolytiques qui libèrent les hormones thyroïdiennes de la thyroglobuline. Effet Wolff Chaikoff.
- Effet transitoire pouvant durer 15 jours

Carbimazole

- Inhibent la thyroperoxydase, enzyme qui contrôle l'incorporation d'iode sur les résidus tyrosine de la thyroglobuline, et leur couplage. Empêchent la synthèse de nouvelles hormones mais n'inhibent pas la libération des hormones préformées.
- Peu efficaces en cas de surcharge iodée.
- Effets secondaires: prurit, rash cutané, syndrome polyarticulaire, perte du goût, hépatites, en général cholestatique, agranulocytose

- Mesure chez le fœtus tous les mois: échographie de la thyroïde, étude de la maturation osseuse et de la FC
- Si goitre dépisté à l'échographie: Doppler, si signal ++ de tte la glande → hyperthyroïdie probable; si signal uniquement en périphérie → hypothyroïdie probable
- Si haute suspicion de trouble thyroïdien: proposition à la mère de prélever du sang au fœtus

- Si hypothyroïdie confirmée chez le fœtus pendant la grossesse → diminution des antithyroïdiens chez la mère dans la mesure du possible, parfois injection de T4 dans la liquide amniotique
- Si hyperthyroïdie confirmée → augmentation des antithyroïdiens chez la mère, avec éventuellement supplément de T4 pour éviter une hypothyroïdie chez celle-ci

- Les fœtus de mères qui ne prennent pas d'antithyroïdiens et qui n'ont plus d'Ac anti TSH n'ont pas présenté de trouble de la thyroïde
- Les fœtus de mère avec un taux d'AC anti TSH élevé sont à haut risque de présenter une hyperthyroïdie
- Les fœtus de mère avec prise d'antithyroïdiens à forte dose (PTU > 150 mg/dl) sont à haut risque d'hypothyroïdie

- L'écho doppler de la thyroïde fœtal, la maturation osseuse, la FC, le taux d'AC et le dosage des antithyroïdiens sont dans la majorité des cas suffisants pour prédire si le fœtus va développer une hypo ou une hyperthyroïdie.
- La prise de sang (invasive) doit être réservée au cas douteux.

Diabète gestationnel et prégestationnel

Incidence du diabète parmi les grossesses.

- 0.3% de diabète *prégestationnel*
- 2-3% de diabète *gestationnel*

Risque de malformations congénitales

◉ Diabète prégestationnel

- 7-13% (nl 2.1%)
 - Cœur
 - Poumon
 - Colonne vertébrale
 - Cerveau

• Diabète gestationnel

- Pas plus de malformations congénitales (à condition que ce soit vraiment un diabète gestationnel)

Définition du diabète gestationnel

- Diabète débutant ou diagnostiqué pdt une grossesse: donc un groupe hétérogène comprenant aussi des diabètes de type 2 non encore diagnostiqués et un tout petit nombre de type 1.
- Dépistage systématique ou sélectif à 26-28W (selon des facteurs de risque, mais on sous-estime de 50%)
- Donc un certain nombre de fœtus aura donc aussi, comme ds le diabète prégestationnel, un risque de malformation congénitale (qui sera peut-être plus important puisque les hyperglycémies sont totalement ignorées)

Etude en Angleterre en 79-80

7.1% malformations congénitales (nl : 2.1%)

40% mineure
60% majeure

- 25% malfo unique
- 20% 2 malfo
- 16% >2 malfo

• Malformation cardiaque :

7/15 : lésion unique : CIA, CIV, CA

8/15 : malfo complexe : T4F, Aorte, AP

5.6% mortalité périnatale (4x plus)

51% morts-nés sans malfo (majorité préma)

30% malfo majeures (dont des morts-nés)

19% préma, décès périnatal

- *Lowy, Beard, Goldschmidt; Diabetic Medicine, vol 3, 458-462 (1986).*

Etude américaine (Ohio) entre 87-93

- 289 patientes.
- 10% anomalies:
 - 12 cardiaques (80% diag in utero)
 - Septum, vaisseaux
 - 14 non cardiaques (59% diag in utero)
 - 3 combinées
- Caryotypes normaux
- 6 décès en période néonatale, 4 IVG.
 - NB: Sensitivité du screening cardiaque par une simple vue des 4 chambres : 33%
 - Multiscreening vues : 92%
- *Am Obstet and Gynecol, vol 174, 5, may 1996*

Etude en Floride en 1988

- 43 diabètes inulino-dépendants:
 - 23% anomalies (4/10 diag antenatal).
 - Les cas non diagnostiqués sont ceux de mères qui n'ont pas eu d'echo in utero.

• Gomez, Dowdy, Allen, Tyson-Thomas, Cruz. *Am J obstet Gynecol*: 159; 584-6: 1988.

Etiologie

- Risques de malformation augmente avec le mauvais contrôle du diabète dès avant la conception (2-3mois): (New-York)
- Risque général : 3-4%
- HbA1>8% : 10%
- HbA1>10% : 20%

• *Bernasko. Obstet Gynecol Survey: vol 59; 8: 628-636: 2004.*

développement embryonnaire de rat et souris

- Serum de rat hyperglycémique traité par insuline,
- Serum de rat hyperglycémique non traité par insuline
- Serum de rat hyperglycémique non traité par insuline et additionné d'insuline
- Nombre de malformation diminue quand le rat est traité, pas son serum
- Insuline n'est pas thératogène
- D'autres métabolites interviennent que le glucose, les corps cétoniques, somatomedine inhibiting factor,...

• *Sadler, Horton. Diabetes; 32: 1070-74: 1983.*

L'étiologie semble être liée à l'hyperglycémie notamment (mais aussi d'acides aminés et de corps cétoniques, par contre pas d'évidence de malformation dues à des taux bas de glucose).

HbA1c significativement augmentée chez les mères quand le fœtus présente des malformations mais pas de chiffre cutoff.

Avec l'amélioration de la prise en charge du diabète, le nombre de prématurité et de décès in utero a fortement diminué mais le nombre de malformation n'a pas changé.

Morbidité foetale et néonatale dans le diabète prégestationnel et gestationnel.

- Morbidité néonatale :
- macrosomie (>4Kg ou 4.5Kg, >P90 si préma)
 - 15% des DG
 - risque de dystocie, césarienne
- hypoglycémie néonatale
- polyglobulie
- hyperbilirubinémie
- détresse respiratoire (déficit en surfactant)
- Morbidité tardive :
 - obésité
 - diabète
 - Développement psychomoteur?
- *Hoffman, Nolan, Wilson, Oats, Simmons ; MJA : vol 169, 93-97, 1998.*

Diabète gestationnel

- En général, le diabète gestationnel est considéré comme moins délétère car non présent pdt les premières semaines de gestation (embryogenèse) et valeurs de glycémie en général moins élevée que ds la diabète de type 1.
- Pas de mortalité plus élevée que la population générale si diabète gestationnel traité.
- Pas plus de fausses couches.

Diabète gestationnel (suite)

- Morbidité d'autant plus élevée que le diabète est mal équilibré (HbA1c) sauf si la mère présente des lésions vasculaires ou rénales et que le placenta est hypotrophique (RCIU) très rare ds le DG plutôt chez type 1 ayant évolué de longue date.

Cardiomyopathie hypertrophique

Etude brésilienne 1991

- 283 echomorpho approfondies: 39 hypertrophies septales (14%), 92% diabète prégestationnel (5 cas) ou gestationnel (31 cas). 4 hydrops non immuns. 3 décès néonataux non relié à la cardiomyopathie.
- CMH ds 22% des diabètes gestationnels et 13.8% des types 1.
- Définition : >5mm de 20 à 40 W AG
- 1 seul foetus avec sténose ss valvulaire aortique
- Hydrops d'origine inconnue si ce n'est une anomalie de la fonction diastolique

• Zielinsky: *Echocardiography*.8(6):661-8, 1991 nov.

Etude américaine 1980

- 47 CM
 - 24 symptomatiques (+1 T4F, 1 atrésie aorte)
 - 23 asymptomatiques.
 - Hypertrophie septale avec ou non obstruction à l'éjection du VG, paroi libre du VD
- Régression spontanée < 6 mois.
- Anapath (1 décès) : fibres myocardiques hypertrophiques et désorganisées.
 - *Gutgesell, Speer, Rosenberg: Circulation, 61, 2;1980.*

Etude indienne 1989

- 31 nn de mère diabétique gestationnel (26) ou prégestationnel (5)
 - 10 macrosomes, 2 dysmatures, 19 normaux.
 - 8 (25%) CMH, dont 1 dysmature
- + 37 contrôles
 - 4 macrosomes, 33 normaux.
 - 0 CMH même chez les macrosomes.
- Septum IV est significativement plus épais ds le groupe 1.
 - *Deorari, Saxena, Singh, shrivastava: Arch of disease in childhood; 64: 721-724: 1989.*

Etude américaine 1986

- ◉ 20 enfants de mères diabète type 1 bien contrôlé.
- ◉ 35% (7) CMH aSY sans conséquence, sans corrélation avec HbA1c pdt 3ème trimestre, hypoglycémies néonatales, macrosomie,... ????

- *Sheehan, Rowland, Shah, McGravey, Reiter. Clin Pediatrics 25; 5: 266-271: 1986.*

Cardiomyopathie hypertrophique: Etiologie

- 1 nesidioblastose, 5/18 nn de mères diabétiques (dont 8 diabètes gestationnels)
- 13 macrosomes
- Lien serré avec hypoglycémie néonatale sévère (donc hyperinsulinisme plus important (controversé))
- Nombre plus important de récepteurs à l'insuline et affinité plus grande chez les nn que chez les adultes, pas de down-régulation si grande quantité d'insuline, donc plus grande modification du métabolisme. Plus grande capacité à détruire l'insuline, produire des protéines, glycogène et graisses d'où hyperplasie et hypertrophie myocardique.

• Breitwieser, Meyer, Sperling, Reginald, Tsang, Kaplan. *J. pediatr* 96, 3, part3; 535-539: 1980.

Cardiomyopathie hypertrophique: Etiologie

- 18.52 % CMH , avec hyperinsulinisme jusqu'à 1 mois de vie.
- 54 patientes et 18 contrôles (Brazil) dosage insuline ds le liquide amniotique et chez les enfants après la naissance.

- Zielinsky, da Costa, Oliveira, Bonow, da Silva, Hageman: *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 69 (6):389-94, 1997 dec.

hypertrophique: Etiologie.

- Case report: décès d'un foetus macrosomique avec cardiomyopathie hypertrophique et hydrops chez une mère avec un diabète prégestationnel bien contrôlé. Ontario, Canada.

• *Sardesai, Gray, McGrath, Ford : Obstetr and gynecol 98(5 Pt 2):925-7, 2001 nov.*

Protocole de prise en charge pdt la grossesse.

● Surveillance du fœtus :

- Echo morpho (dont échocardiaque multi plan) 2^{ème} trimestre si diabète PG
- Doppler ombilical et/ou monito >36W
- Intensive si complications
 - Prééclampsie, HTA, Hémorragie, RCIU
- Echo à 34w (pour détecter un polyhydramnios, un RCIU, évaluer une accélération asymétrique de la croissance (diamètre abdominal : asymétrie de croissance prédominant sur les tissus mous, hypertrophie septale)

Protocole de prise en charge pendant l'accouchement.

Pas d'indication de provoquer avant
terme si pas de complication

Césarienne si macrosome

Présence du pédiatre

Protocole de prise en charge néonatale

- Examen clinique du nn en salle d'accouchement à la recherche de malformation
- Dextro à H1 puis avant les 4 premiers repas, jusqu'à 24H si nn à risque
- Détresse respiratoire
- Ca, Mg contrôlés à J2
- Echo cœur si macrosome