

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N° 118/11

DIABETE ET GROSSESSE

(Etude prospective à propos de 140 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2011

PAR
Mlle. LAHLOU HAZAR
Née le 25 Septembre 1980 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète - Grossesse - Dépistage - Diagnostic - Prise en charge

JURY

M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. CHAARA HEKMAT.....	JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUGUERN HAKIMA.....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. AJDI FARIDA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	
Mme. JAYI SOFIA.....	
Professeur assistant de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

Introduction	9
Généralités	11
1 – Définition	12
2 - Classification – Historique	12
3 – Physiopathologie.....	14
3-1- Métabolisme du glucose pendant la grossesse	14
3-2- Diabète prégestationnel de type I.....	15
3-3- Diabète prégestationnel de type II.....	15
3-4- Diabète gestationnel.....	16
Objectifs.....	18
Matériels et méthodes.....	20
1- Type de l'étude.....	21
2- Population étudiée.....	21
3- Méthodologie	21
3-1- Recrutement des patientes.....	21
3-2- Protocole adopté par notre service.....	22
3-3- Recueil des informations	24
3-4- Analyse statistique	25
Résultats	26
Discussion	59
I - Diabète prégestationnel	60
1 – Epidémiologie.....	60
2 - Influence de la grossesse sur le diabète	61
2-1 - Déséquilibre glycémique	61
2-2 - Complications dégénératives	63
3 - Influence du diabète sur la grossesse	67
3-1 - Complications maternelles	68
3-2 - Complications embryonnaires, fœtales et néo-natales	70
II - Diabète gestationnel	88
1 – Epidémiologie.....	88
2 - Facteurs de risque	88
3 – Dépistage	90

3-1 – Quels sont les arguments en faveur du dépistage	90
3-2 – Quels sont les principes du dépistage	92
Faut-il un dépistage systématique ou ciblé.....	92
Quand pratiquer le dépistage	94
Comment faire ce dépistage.....	95
3-3 – Quelle stratégie pratique pour le dépistage du DG	97
4 – Diagnostic du DG	98
5 - Complications	100
5-1 - Complication à court terme	100
a) Complications maternelles	100
b) Complications fœtales.....	102
5-2- Complications à long terme.....	104
a) Chez la mère.....	104
b) Chez l'enfant	106
III – Prise en charge de la femme enceinte diabétique	109
1 - Prise en charge pré-conceptionnelle (diabète prégestationnel)	109
1-1 - Consultation pré-conceptionnelle	109
1-2 - Evaluation du risque médical et programmation de la grossesse	109
2 – Prise en charge per-conceptionnelle	112
2-1 – prise en charge diabétologique.....	112
2-2 – prise en charge obstétricale.....	120
2-3 – Cas particuliers	123
a- La corticothérapie	123
b- La tocolyse.....	125
c- Le traitement de l'acidocétose diabétique	125
3 – Prise en charge au cours du travail et de l'accouchement	125
3-1 - Terme de l'accouchement	125
3-2 -Voie d'accouchement	126
3-3 -Surveillance obstétricale pendant le travail	127
3-4 - Equilibre glycémique pendant l'accouchement	128
3-5 - Analgésie et anesthésie du travail et de l'accouchement	129
4 – Prise en charge dans le post partum	131
4-1- post-partum immédiat.....	131
a- Prise en charge du nouveau-né	131

b- Suivi diabétologique	133
c- Allaitement	133
d- Contraception	135
4-2- post-partum lointain.....	137
Recommandations	138
Conclusion	141
Résumé	143
Annexes	146
Bibliographie	158

Abréviations

ACOG:	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA:	American Diabetes Association
ADO:	Antidiabétiques oraux
AG :	anesthésie générale
ALFEDIAM :	Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et maladies Métaboliques
AMM :	autorisation de mise sur le marché
ASG :	auto surveillance glycémique
ATCD :	antécédents
AVC :	accident vasculaire cérébrale
BCF:	Bruits cardiaques fœtaux
BMI :	body mass index
CA :	circonférence abdominale
CHU :	centre hospitalier universitaire
CNGOF :	collège national des gynécologues et des obstétriciens français
DAC :	décompensation acidocétosique
DDR :	date des dernières règles
DG :	diabète gestationnel
DPG :	diabète prégestationnel
DT1 :	diabète type 1
DT2 :	diabète type 2
ECA :	enzyme de conversion de l'angiotensine
ECBU :	examen cyto bactériologique des urines
ECG :	électrocardiogramme
EE :	ethynil-oestradiol
FDR :	facteurs de risque
GAJ :	glycémie à jeun
GPP :	glycémie postprandiale
HAS :	haute autorité de santé
HbA1c :	hémoglobine glyquée
HGPO :	hyperglycémie provoquée orale

HLP :	hormone lactogène placentaire
HTA :	hypertension artérielle
IMC :	Indice de masse corporelle
JDA :	japandiabetes association
MAP :	menace d'accouchement prématuré
MFIU:	mort fœtale in-utéro
NICE:	national institute for health and clinical excellence
OMS:	organisation mondiale de la santé
OPK :	ovaires polykystiques
RCF :	rythme cardiaque fœtal
RCIU :	retard de croissance intra-utérine
RPM :	rupture prématurée des membranes
SA :	semaine d'aménorrhée
SFA :	souffrance fœtale aigue

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de notre population d'étude en fonction des tranches d'âge

Figure 2: Répartition des antécédents chez nos patientes selon le type de diabète

Figure 3: Répartition de notre population d'étude selon le type de diabète

Figure 4 : Répartition des patientes avec DPG selon le type 1 ou 2

Figure 5 : Traitement du diabète avant la grossesse chez les diabétiques de type 2

Figure 6: Répartition de nos patientes selon le terme de la grossesse au moment du diagnostic du DG

Figure 7 : Méthodes de dépistage du DG dans les deux Groupes

Figure 8: Méthodes de diagnostic du DG dans notre population d'étude

Figure 9: Le statut glycémique dans notre population d'étude

Figure 10 : Le statut glycémique selon le type de diabète

Figure 11 : Répartition des taux d'HbA1c dans notre série

Figure 12 : Traitement antidiabétique selon le type du diabète

Figure 13 : Le suivi échographique dans les deux Groupes d'étude

Figure 14: Terme de l'accouchement dans les deux Groupes d'étude

Figure 15 : Voie d'accouchement selon les Groupes et selon le type de diabète

Figure 16 : Les indications de césarienne selon le Groupe d'étude

Figure 17 : Répartition des nouveau-nés de notre population d'étude selon leur poids à la naissance

Figure 18 : Complications maternelles enregistrées dans notre population d'étude

Figure 19 : Complications fœtales et néo-natales enregistrées dans notre série

Figure 20 : macrosome de mère diabétique

Liste des tableaux

Tableau 1 : L'âge des patientes en fonction de chaque type de diabète

Tableau 2 : L'obésité dans notre population en fonction de chaque type de diabète

Tableau 3: Répartition de nos patientes selon le nombre de gestations

Tableau 4: Circonstances de découverte du DG selon les deux Groupes

Tableau 5: Le suivi de la grossesse actuelle des patientes avant leur recrutement

*Tableau 6 : Comparaison des chiffres glycémiques révélés par l'autosurveillance
entre les deux Groupes*

Tableau 7 : Taux d'HbA1c en fonction de chaque type de diabète

Tableau 8 : Les doses d'insuline selon le type de diabète

Tableau 9: Les doses d'insuline selon les Groupes

Tableau 10 : Caractéristiques des cas de rétinopathie diabétique dans notre série

Tableau 11 : Fréquence des complications maternelles selon le type de diabète

Tableau 12 : Fréquence des complications maternelles dans les deux Groupes

*Tableau 13 : Fréquence des complications fœtales et néo-natales selon le type de
diabète*

*Tableau 14 : Etude comparative de la fréquence des complications fœtales et néo-
natales dans les deux Groupes d'étude*

*Tableau 15 : Principales complications materno-fœtales lors de la grossesse
diabétique*

*Tableau 16: Principales anomalies congénitales chez le nouveau-né de mère
diabétique.*

*Tableau 17: Fréquence des malformations congénitales en cas de DPG, selon la
littérature*

Tableau 18 : Limites inférieures de glycémie en fonction de l'âge

Tableau 19 : Fréquence des principaux FDR de DG, selon la littérature

Tableau 20 : Critères diagnostiques du DG après HGPO à 75g

Tableau 21 : Critères diagnostiques du DG après HGPO à 100g

Tableau 22 : Fréquence des césariennes en cas de DG, selon la littérature

Tableau 23 : Principales recommandations de différentes sociétés savantes

INTRODUCTION

L'association diabète et grossesse est une situation gestationnelle fréquente qui constitue un vrai problème de santé publique dans de nombreuses régions à travers le monde. C'est une grossesse à très haut risque en raison de complications maternelles et fœtales qui lui sont inhérentes, et qui peuvent mettre en jeu le pronostic materno-fœtal aussi bien fonctionnel que vital.

C'est une entité hétérogène qui englobe et le diabète préexistant et celui propre à la grossesse.

Si tous les auteurs sont d'accord sur la nécessité du dépistage du diabète gestationnel ainsi que celle d'un suivi strict et d'une prise en charge codifiée de toute grossesse diabétique, de nombreuses controverses persistent encore sur le sujet, notamment en ce qui concerne les modalités de dépistage et les critères du diagnostic du diabète gestationnel, ainsi que les objectifs thérapeutiques à viser afin de limiter les complications.

Mais d'une manière générale, le pronostic de ces grossesses a été considérablement amélioré grâce aux progrès thérapeutiques acquis ces vingt dernières années.

Par le présent travail, nous rapportons l'expérience du service d'obstétrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès dans la prise en charge de la grossesse associée au diabète, à travers l'évaluation du protocole adopté par notre service ; nous essayons de démontrer le grand intérêt et les bénéfices du bon suivi de ces patientes, ainsi que les limites et les difficultés rencontrées dans notre contexte, en comparant le pronostic des femmes qui avaient adhéré à ce protocole par rapport à celles qui n'étaient pas bien surveillées.

GENERALITES

1 –Définition

Le diabète sucré est un syndrome de déséquilibre métabolique associé à des épisodes d'hyperglycémie en relation avec un déficit vrai ou relatif en sécrétion d'insuline, et/ou une diminution de son efficacité biologique [1].

2 - Classification – Historique

On a traditionnellement classé le diabète selon l'âge du malade lors du diagnostic ou du début des symptômes (« diabète juvénile »). Par la suite, à la fin des années 70, on a employé les termes de diabète insulino-dépendant (type 1) et non-insulino-dépendant (type 2) selon la dépendance d'une prise exogène d'insuline [2].

Toutefois, il est clair que cette façon « thérapeutique » de classer le diabète est grossière, puisque le « type 2 » comprend un ensemble de situations cliniques nécessitant l'administration d'insuline. Par ailleurs, avec la mise en évidence d'auto-anticorps pouvant avoir un rôle pathogène ou du moins déclenchant dans la maladie [3], il semblerait plus logique de classer le diabète selon des critères étiologiques.

Selon l'étiologie et la physiopathologie, quatre grands groupes de diabète sont distingués selon la dernière révision de la classification du diabète en 1997 [4] :

- le diabète de type 1 (anciennement insulino-dépendant), sa pathogénie est caractérisée initialement par une carence absolue en insuline, dont la cause est une destruction d'origine auto-immune ou d'origine inconnue plus ou moins brutale des cellules bêta de Langerhans. Il touche le sujet jeune. L'étiologie des diabètes de type 1 comprend des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux et auto-immuns. Un ou plusieurs anticorps sont présents dans 85 à 90 % des cas [5] entre autres des anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline. D'autres pathologies

auto-immunes peuvent être associées. Dans quelques cas, aucune étiologie n'est retrouvée (diabète idiopathique).

- le diabète de type 2 (non-insulinodépendant), caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline. Il est lié à des facteurs génétiques et environnementaux. Son incidence augmente avec l'âge, les femmes atteintes étant souvent obèses et plus âgées que dans le type 1 [5].

- le diabète gestationnel(DG) est un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable apparu ou découvert pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire, et quelle que soit l'évolution après l'accouchement [5,6]. Cette définition n'exclut pas les diabètes préexistant à la grossesse jusque-là méconnus. Elle englobe en fait deux entités différentes qu'il convient de distinguer [6]:

- Un diabète patent, le plus souvent de type 2, préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum.

Le diabète gestationnel peut à long terme être suivi d'un diabète permanent.

- autres types de diabètes : secondaires à certains médicaments, syndromes endocriniens ou pancréatiques exocrines[3].

3 – Physiopathologie

3-1 Métabolisme du glucose pendant la grossesse

Les besoins énergétiques du fœtus sont en majorité assurés par le glucose et les acides aminés dont le passage transplacentaire se fait par diffusion, mais le principal substrat énergétique du fœtus est le glucose et son apport doit être continu afin d'assurer son bon développement.

Ceci est possible grâce à l'action de plusieurs hormones (œstradiol, progestérone, hormone lactogène, cortisol, leptine, prolactine), sur la modification du métabolisme glucosé tout au long de la grossesse [1,7].

- Au cours du 1er trimestre, l'hyper-oestrogénie et l'hyper-progesteronémie entraînent une hyperplasie des cellules β de Langerhans et donc, un hyperinsulinisme avec exagération des phases d'anabolisme au moment où les besoins embryonnaires sont encore faibles;

- L'hormone lactogène placentaire sécrétée par le placenta à partir de la 17-20ème SA au moment où les besoins fœtaux sont de plus en plus importants. Cette hormone induit une insulino-résistance maternelle. Les apports en glucose sont alors dirigés vers le fœtus et la mère utilise les graisses stockées au cours du 1er trimestre. Cette insulino-résistance est normalement compensée par une augmentation adaptée de la sécrétion pancréatique de l'insuline.

La conjugaison de ces deux phénomènes, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme compensatoire, aboutit à maintenir la tolérance au glucose dans les limites de la normale, bien que légèrement moins bonne que chez la femme non enceinte, tout en garantissant au fœtus des substrats énergétiques suffisants [8].

3-2 Diabète prégestationnel de type I

Le diabète de type 1 (DT1) est un état insulino-prive qui amène à une situation de catabolisme extrême, affectant principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. Ainsi, on assiste à une dégradation anarchique des stocks énergétiques et à une cétose. Il est la conséquence de la destruction auto-immune des cellules insulinosécrétrices dites cellules bêta des îlots de Langerhans [9]. Ainsi, on a détecté des auto-anticorps circulants dirigés contre les cellules β chez plus de 80% de patients atteints de diabète de type 1, et aussi des anticorps anti-insuline [10].

Il en résulte une carence absolue de l'insulinosécrétion qui risque, si non traitée, de conduire très rapidement à un état de cétose pouvant aller jusqu'au coma acidocétosique [9]. Il survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans [9].

3-3 Diabète prégestationnel de type II

Le diabète de type 2 (DT2), est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline [5]. En effet, ce diabète est dû à une insuffisance endocrine du pancréas à faire face à un état d'insulinorésistance qui est le plus souvent associé à une obésité. Les mécanismes de cette insulinorésistance ne sont pas complètement élucidés. On retrouve une diminution des récepteurs à l'insuline qui serait en partie le résultat d'une down-régulation en réponse à un hyperinsulinisme, lui-même étant la conséquence possible d'un trouble de l'insulinosécrétion. On a aussi évoqué le rôle des acides gras circulants, qui en trop grande quantité, inhibent l'utilisation périphérique du glucose par un phénomène de compétition de l'oxydation entre les lipides et les glucides [11]. Ce type de diabète est caractérisé par une insuliniémie normale ou supérieure à la normale [3].

3-4 Diabète gestationnel

D'un point de vue physiopathologique, le diabète gestationnel résulte d'un défaut d'adaptation à l'insulino-résistance qui s'installe physiologiquement au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse et qui est secondaire essentiellement à l'action de l'HLP. Ce défaut d'adaptation résulte soit d'une réponse insulinaire insuffisante à une charge glucidique soit d'une résistance excessive à l'action de l'insuline, ou des deux phénomènes à la fois [12].

La physiopathologie du diabète gestationnel reste controversée, plusieurs hypothèses ont été avancées :

- Résistance à l'insuline

Le mécanisme de l'insulinorésistance dans le DG n'est pas entièrement expliqué. Il pourrait résulter de la combinaison d'une augmentation de la masse adipeuse maternelle et d'un effet « anti-insulinique » des hormones produites par le placenta (progestérone, humanplacentallactogène, prolactine, cortisol et leptine).

En outre, on a observé que le transport du glucose, stimulé par l'insuline, est manifestement plus altéré chez les femmes atteintes de DG que lors d'une grossesse normale, et qu'il s'agit vraisemblablement d'une réduction de près de la moitié de GLUT4 (le principal transporteur de glucose insulino-dépendant pour les cellules musculaires et adipeuses) qui donnerait une base moléculaire à la physiopathologie du DG[13]. Mais une diminution de la phosphorylation de la tyrosine de la sous-unité β du récepteur à l'insuline a été aussi incriminée dans l'altération du transport du glucose[14]

- Trouble de la sécrétion pancréatique

Durant la grossesse normale, on assiste à une augmentation graduelle de la sécrétion d'insuline en réponse à l'insulinorésistance; celle-ci est généralement insuffisante en cas de DG. Ces anomalies de la sécrétion pancréatique sont

observées lors d'une charge en glucose[15], on observe également une perte occasionnelle des oscillations de la sécrétion hormonale (perte de la pulsatilité).

- Auto-immunité

Cette hypothèse est supportée par la présence de certains auto-anticorps au cours du DG. Ainsi, on peut observer des anticorps anti-îlots ou anti-insuline. Toutefois, la prévalence de ces anticorps, notamment ceux dirigés contre les îlots de Langerhans, n'est que de 2 à 3% [16], et les femmes chez qui ces anticorps sont présents sont à risque élevé de diabète de type 1. Une autre interprétation serait qu'il s'agit d'un diabète de type 1 dont le début coïncide avec la grossesse.

- Anomalies génomiques

Une étude cas-témoins a cherché à mettre en évidence des mutations du génome mitochondrial dans une population de DG [17]. Ainsi, une mutation hétéroplasmique en position 3398 a été notée chez 2,9% des femmes atteintes de DG alors qu'on ne retrouve pas de mutation chez les témoins. Cette observation suggère que les altérations de l'ADN mitochondrial contribueraient au développement de certains DG.

OBJECTIFS

Le présent travail a pour but de :

- Réaliser une étude descriptive analysant le profil épidémiologique, obstétrical et diabétologique, ainsi que le pronostic materno-fœtal dans notre population d'étude, comparativement aux données récentes de la littérature.
- Evaluer prospectivement le protocole de suivi des grossesses diabétiques établi et adopté récemment dans notre service, à travers la comparaison en termes de bénéfices et de pronostic, des patientes suivies chez nous par rapport à celles qui n'étaient pas suivies.
- Préciser les limites et les difficultés rencontrées au cours du suivi des femmes diabétiques dans notre contexte.
- A la lumière de l'analyse de nos résultats : avancer des suggestions pouvant être adoptées dans le but d'améliorer la prise en charge de l'entité diabète et grossesse dans notre contexte.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au service d'obstétrique de l'hôpital Al-Ghassani du CHU Hassan II, en collaboration avec le service d'endocrinologie de l'hôpital Ibn-Al-Khatib de Fès et le service d'épidémiologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Cette étude étant étalée sur une période de 2ans entre juin 2006 et mai 2008.

2. Population étudiée

Ce travail concerne 140 femmes enceintes diabétiques. On a inclut aussi bien les patientes connues antérieurement diabétiques (DPG), que les patientes chez qui le diabète a été découvert pendant la grossesse actuelle (DG), quelque soit l'âge gestationnel au moment du diagnostic, le mode de dépistage, l'auteur du dépistage et le test diagnostique utilisé.

Notre population étudiée est répartie en deux groupes ; le Groupe « Suivi » (n = 77) comporte les patientes qui ont bénéficié d'un suivi chez nous dans le cadre de notre consultation prénatale spécialisée consacrée aux femmes diabétiques, et selon un protocole de surveillance préétabli, tandis que le Groupe « Non suivi » (n = 63) englobe toutes les autres femmes diabétiques dont la grossesse était suivie ailleurs ou bien non suivie, et qui ont été admises dans notre formation pour accouchement.

3. Méthodologie :

3-1 Recrutement des patientes

Il a été fait en collaboration avec les services d'endocrinologie et de gynécologie-obstétrique de l'hôpital Ibn-Al-Khatib et avec les centres de santé, qui ont été informés de notre consultation spécialisée, et qui ainsi nous adressait les patientes désirant en bénéficier. Nous avons recruté également toutes les femmes

diabétiques qui ont consulté d'elles même dans notre formation que ce soit pour un suivi de leur grossesse ou pour accouchement.

3-2 Protocole adopté par notre service(ANNEXES 1-2)

Nous avons choisi comme test de dépistage du diabète gestationnel le test d'ossulivan avec un seuil de 1,30g/l. Suivi en cas de sa positivité par une HGPO à 100g en vue de confirmation du diagnostic.

Un dépistage systématique a été fait entre 24-28 SA, et en cas de présence de facteurs de risque le dépistage était fait dès la première consultation.

a-Suivi endocrinien

Toutes les patientes du Groupe Suivi ont bénéficié au début de leur suivi d'une hospitalisation au service d'endocrinologie qui avait pour but :

- D'expliquer les mesures hygiéno-diététiques qui étaient de mise pour toutes les patientes
- D'instaurer une éventuelle insulinothérapie pour les patientes ayant un DG, ou bien pour celles qui avaient un diabète de type 2 et qui étaient sous régime seul ou ADO
- D'optimiser l'insulinothérapie pour les patientes diabétiques de type 1 ou 2 qui étaient déjà sous insuline avant la grossesse, et ce en passant à un schéma à injections multiples et en réajustant les doses en fonction des cycles glycémiques
- D'éduquer l'autosurveillance glycémique à toutes les femmes.

Par la suite, une consultation régulière tous les 15 jours a été préconisée, afin de réadapter le traitement suivant les résultats de l'autosurveillance des cycles glycémiques, de sorte à atteindre les objectifs glycémiques de la femme enceinte : 0,95 g/L pour la glycémie à jeun, et 1,20 g/L deux heures après les repas.

b - Suivi obstétrical

Au sein de notre maternité, nous avons instauré une consultation prénatale spécialisée pour les femmes diabétiques, et élaboré un protocole de surveillance suivant les normes internationales, afin d'optimiser la prise en charge de ces grossesses.

Ce protocole consistait à :

- Une première consultation permettant d'éduquer, d'informer et de sensibiliser les patientes de l'intérêt du suivi et de son objectif principal résidant dans l'obtention d'un équilibre glycémique optimal, tout en leur expliquant l'impact d'une bonne observance du traitement et du régime sur l'amélioration du pronostic materno-fœtal. Lors de cette consultation également, le dossier médico-obstétrical propre à la patiente est rempli (ANNEXES 3, 4)
- Une consultation obstétricale tous les 15 jours jusqu'à 32 SA, puis chaque semaine jusqu'à l'hospitalisation. Elle permettait :
 - * D'établir la courbe de poids
 - * De surveiller les différents paramètres cliniques : tension artérielle, bandelettes urinaires, hauteur utérine ...
 - * De délivrer à la patiente une fiche d'autosurveillance glycémique et d'autosurveillance des mouvements actifs fœtaux, tout en réexpliquant à chaque fois son intérêt (ANNEXE 5).
- La réalisation d'un bilan biologique en plus du bilan standard de grossesse, avec le rythme suivant :
 - * une glycémie à jeun et postprandiale hebdomadaire
 - * une fonction rénale, un ECBU, et une protéinurie de 24h chaque mois
 - * un dosage de l'hémoglobine glyquée chaque deux mois

Nos patientes ont bien adhéré à ces examens grâce à la collaboration du laboratoire d'analyses médicales de notre CHU, qui leur a permis de bénéficier gratuitement des bilans disponibles.

- Un suivi échographique consistant à :
 - * une échographie de datation entre 11 et 14 SA, mesurant la clarté nucale
 - * une échographie morphologique entre 22 et 26 SA
 - * puis une échographie mensuelle jusqu'à l'accouchement, avec l'établissement des courbes de croissance fœtales (ANNEXE 6).
- La réalisation d'un bilan de retentissement tous les trois mois en cas de DPG, et au moins une fois en cas de DG, comportant
 - * un examen du fond d'œil
 - * un électrocardiogramme
- Une hospitalisation systématique à partir de 36 SA permettant une surveillance plus rapprochée de la patiente avec un enregistrement du rythme cardiaque fœtal de façon biquotidienne.
- La réalisation d'un avis pré-anesthésique pour les patientes hospitalisées
- La corticothérapie était discutée au cas par cas
- Un avis du néonatalogue était sollicité avant toute décision de césarienne programmée ou de déclenchement
- Tous les nouveau-nés étaient examinés à la naissance par un pédiatre.

3-3 Recueil des informations

Dans le cadre de notre étude, un dossier médico-obstétrical a été établi au préalable et rempli pour chacune des patientes suivies chez nous dès la première consultation. Il s'agit de deux types de dossiers : le premier propre aux femmes connues diabétiques avant la grossesse (ANNEXE 3), et le deuxième pour celles avec un DG (ANNEXE 4). Ces dossiers précisaient les données sociodémographiques des

patientes, leurs antécédents, les informations sur leur diabète, et sur la grossesse (son suivi, son déroulement, les circonstances de l'accouchement, la survenue d'éventuelles complications, le post-partum), ainsi que les principales informations concernant le nouveau-né.

A partir de ces dossiers, une fiche d'exploitation, qui a servi également pour les patientes non suivies, nous a facilité la collecte des éléments nécessaires à l'analyse statistique pour notre étude ; et là aussi, nous nous sommes basés sur deux fiches d'exploitation selon qu'il s'agisse de DPG (ANNEXE 7) ou de DG (ANNEXE 8).

3-4 Analyse statistique

Les données ont été saisies sur Excel et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 17. Dans un premier temps, nous avons effectué une analyse descriptive de toutes les variables (caractéristiques sociodémographiques, antécédents et facteurs de risques, dépistage et diagnostic du diabète, suivi et prise en charge obstétricale et diabétologique des patientes, ainsi que les données concernant le nouveau-né). Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives, et de moyennes $\pm$ Ecart type pour les variables quantitatives. Ensuite une analyse bivariée a été faite pour comparer les données diagnostiques et thérapeutiques, et surtout les taux de complications materno-fœtales chez les femmes suivies par rapport aux femmes non suivies. Ainsi, des comparaisons de moyenne ont été faites à l'aide du test statistique Student, et des comparaisons des pourcentages par le test Chi2 ou test exact de Fisher. Un seuil de signification $p=0,05$ a été retenu.

RESULTATS

1- Caractéristiques des patientes

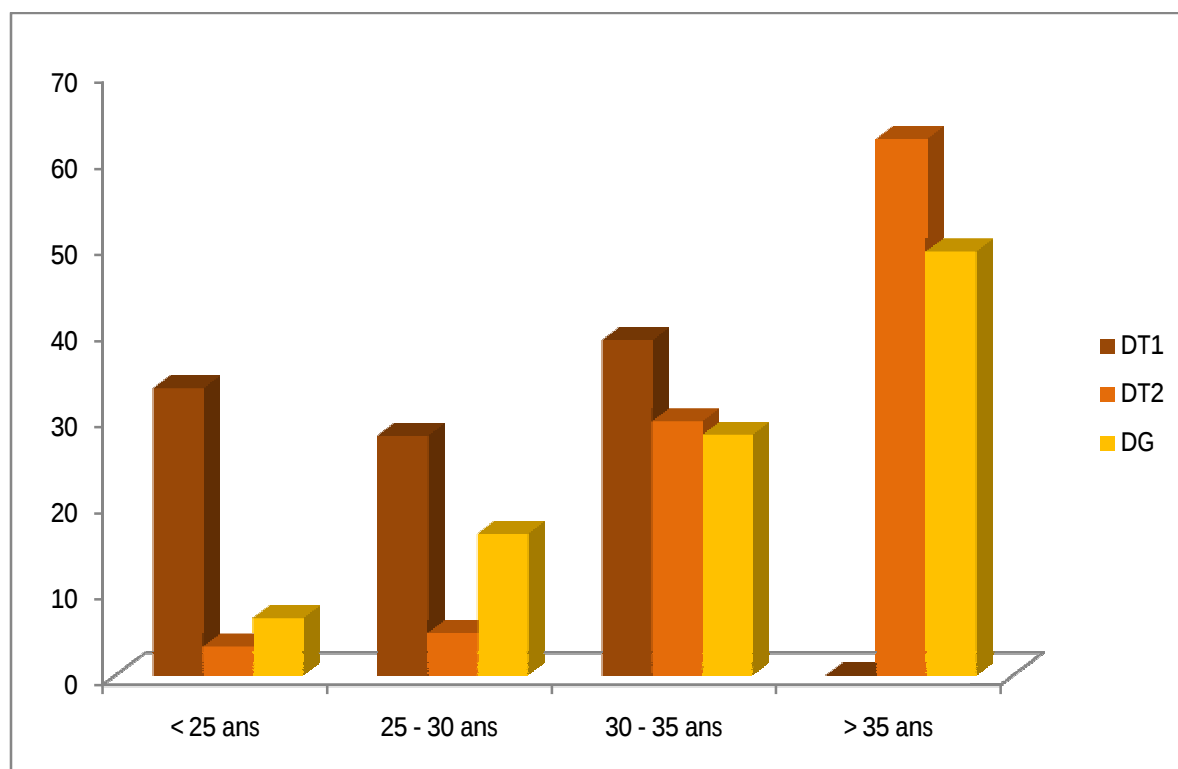
1-1 Age

L'âge moyen de nos patientes était de 33,7 ans ($\pm 5,7$), les âges extrêmes étant de 20 et 45ans.

Tableau 1 : L'âge des patientes en fonction de chaque type de diabète

	Age moyen	Ecart-type	Extrêmes
Patientes avec DT1	27,2	4,7	20 – 34
Patientes avec DT2	35,7	4,6	22 – 45
Patientes avec DG	33,6	5,7	20 – 43

Figure 1 : Répartition de notre population d'étude en fonction des tranches d'âge



1 - 2 Obésité

Seulement 52 de nos patientes connaissaient leurs poids avant la grossesse. Ainsi, l'indice de masse corporelle (IMC) pour celles-ci variait entre 22,6 et 40,1 Kg/m². 36,5% d'entre elles étaient considérées comme obèses avec un IMC dépassant 30 Kg/m², 30,8% étaient en surpoids (IMC entre 25 et 30 Kg/m²), et 32,7% avaient un poids normal.

Tableau 2 : L'obésité dans notre population en fonction de chaque type de diabète

	Poids normal	Surpoids	Obésité
Patientes avec DG (%)	18,2	40,9	40,9
Patientes avec DPG (%)	43,3	23,3	33,3

Nous avons noté par ailleurs, une notion de prise de poids excessive pendant la grossesse chez 31,3% des patientes avec un DG, et chez 21,4% des patientes avec un DPG.

1 - 3 Parité

Le nombre des femmes multipares était de 121, soit 86,4%. Parmi celles-là, 71 (50,7%) avaient plus de 2 enfants.

Tableau 3: Répartition de nos patientes selon le nombre de gestations

	Nombre	Pourcentage
G1	19	13,6 %
G2	24	17,1 %
G3	26	18,6 %
G4 – G9	67	47,9 %
≥ G10	4	2,8 %

2- Antécédents

Un antécédent familial de diabète de type 1 ou 2 était présent chez 72 femmes, soit 52,6% des cas.

5 patientes (3,6%) étaient suivies pour une hypertension artérielle chronique avant la grossesse actuelle.

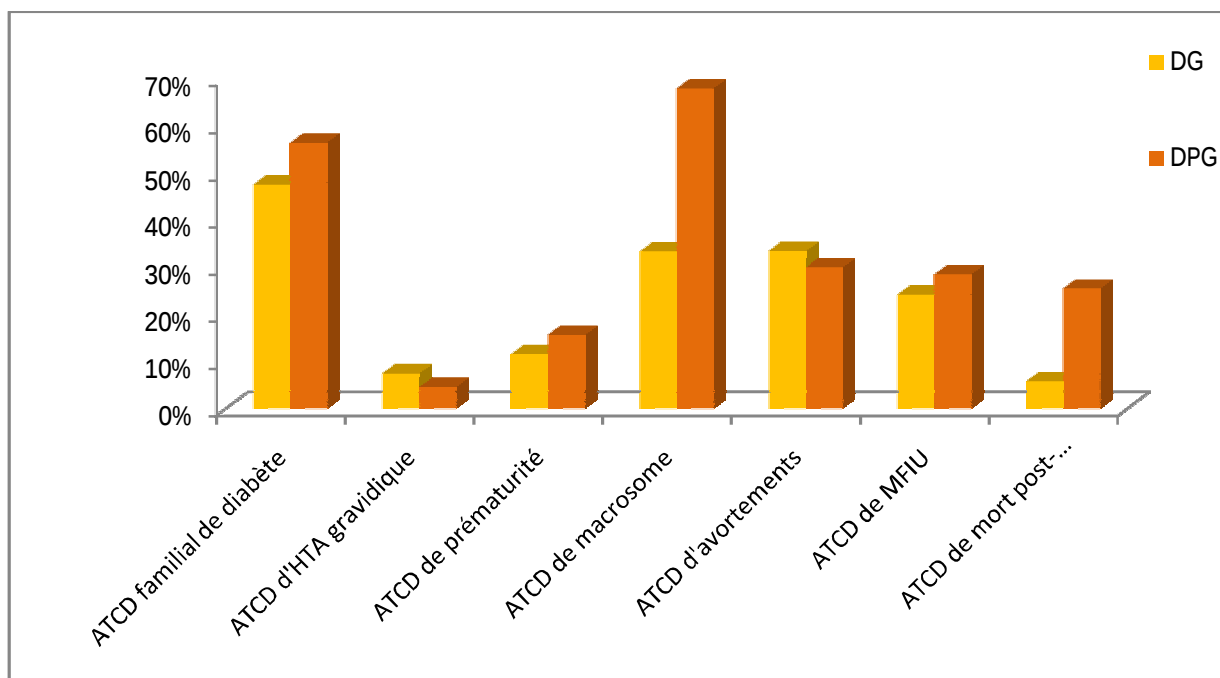
A côté du diabète, 6,4% des patientes présentaient une endocrinopathie associée ; il s'agissait d'un goitre simple dans 5 cas, d'une hypothyroïdie dans 2 cas, et d'ovaires polykystiques chez 2 femmes.

Parmi les 121 pauci et multipares dans notre série, 22 (soit 18,2%) avaient un antécédent d'une fausse couche spontanée, et 16 (soit 13,2%) avaient fait deux avortements spontanés ou plus. La notion de mort fœtale in utero était présente chez 32 cas (22,8%), ces MFIU étaient au nombre de une dans 21,5% des cas et de deux ou plus dans 5% des cas. Un ou plusieurs décès post-nataux ont été notés chez 20 femmes, 65% d'entre eux étaient survenus au cours des trois premiers jours de vie.

La notion d'accouchement prématuré était rapportée dans 13,8% des cas, et celle de macrosomie dans 50% des cas, avec 2 cas de dystocie des épaules.

2 patientes seulement avaient un antécédent de diabète gestationnel et 7 une HTA gravidique durant les grossesses antérieures, avec 2 cas de retard de croissance intra-utérin. Aucune femme n'a rapporté la notion de malformations congénitales.

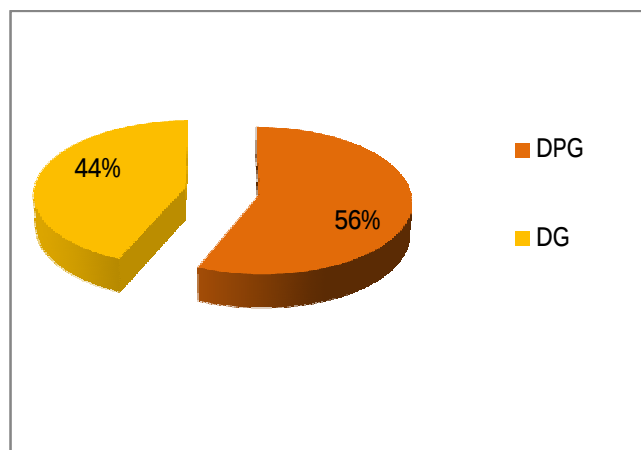
Figure2: Répartition des antécédents chez nos patientes selon le type de diabète



3- Caractéristiques du diabète

Dans notre population d'étude, 56,4% des patientes étaient connues diabétiques avant la grossesse et 43,6% présentaient un diabète gestationnel, soit 79 cas de DPG et 61 cas de DG.

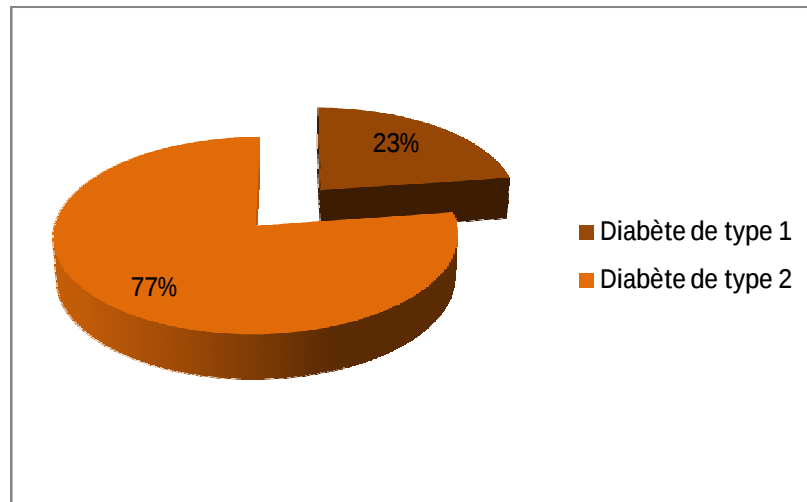
Figure3: Répartition de notre population d'étude selon le type de diabète



3-1 Le diabète prégestationnel

Dans notre série, 61 femmes parmi les 79 qui avaient un diabète préexistant étaient des diabétiques de type 2 (77,2% des cas de DPG). Le diabète de type 1 était présent chez seulement 18 patientes (22,8% des cas).

Figure 4 : Répartition des patientes avec DPG selon le type 1 ou 2

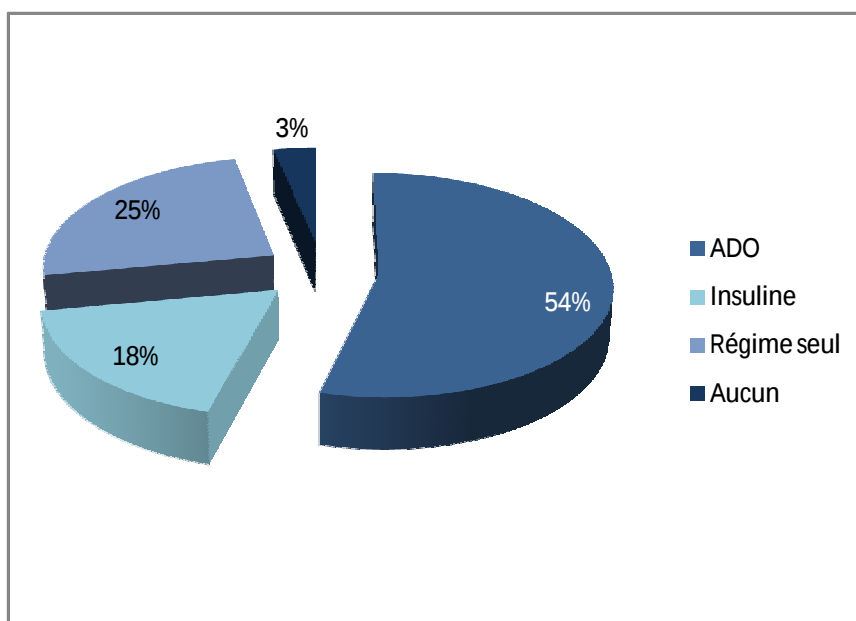


L'ancienneté du diabète variait pour le diabète de type 1 entre 1 et 17 ans, avec une moyenne de $7,7 \pm 4$ ans ; pour le diabète de type 2, celle-ci était de $2,9 \pm 2,8$ ans, avec des extrêmes de 6 mois et 14 ans.

Aucune de ces patientes n'avait une complication dégénérative du diabète déclarée avant la grossesse.

Toutes les diabétiques de type 1 étaient déjà sous insuline avant la grossesse. Concernant les diabétiques de type 2, 24,6% étaient sous régime seul, 54,1% prenaient des antidiabétiques oraux et 18% de l'insuline, tandis que 3,3% n'étaient ni suivies ni traitées depuis la découverte de leur diabète.

Figure 5 : Traitement du diabète avant la grossesse chez les diabétiques de type 2



L'équilibre diabétique pré-conceptionnel n'était pas précisé chez la majorité des patientes (95,7%), et 3 femmes seulement se disaient avoir un diabète équilibré durant cette période.

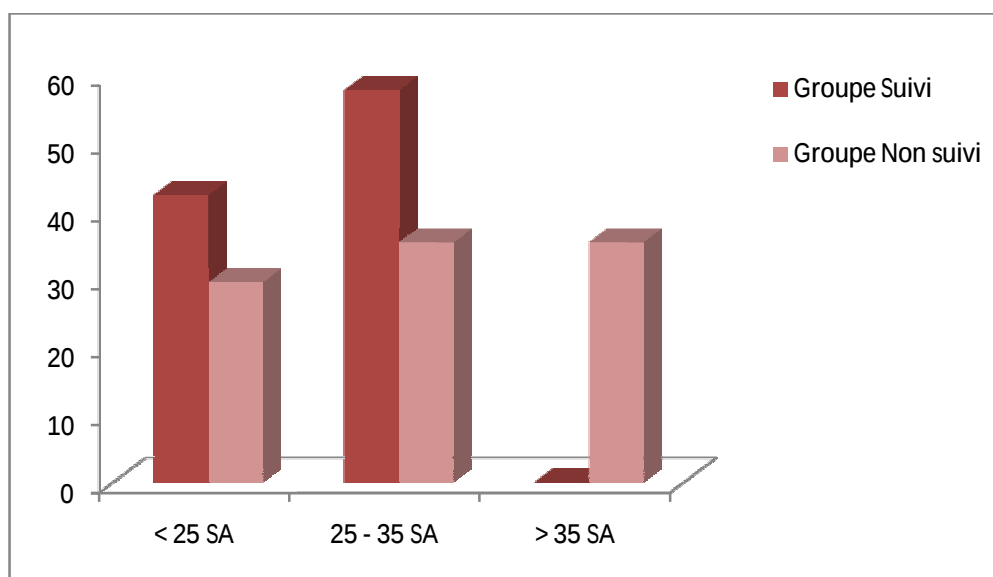
3-2 Le diabète gestationnel

Dans notre série, 61 patientes n'étaient pas connues diabétiques avant la grossesse actuelle, soit 43,6% des cas de diabète gestationnel.

Le terme de la grossesse au moment du diagnostic du diabète variait entre 8 et 42 SA avec une moyenne de 27,3 SA($\pm$ 9,2). Ce diagnostic était plus précoce chez les patientes suivies chez nous par rapport aux femmes non suivies, avec une différence statistiquement significative($p=0,02$)

	Suivi	Non suivi	p
Age gestationnel à la découverte du DG (SA)	24,3 ($\pm$ 8,1)	29,6 ($\pm$ 9,6)	0,02

Figure6: Répartition de nos patientes selon le terme de la grossesse au moment du diagnostic du DG



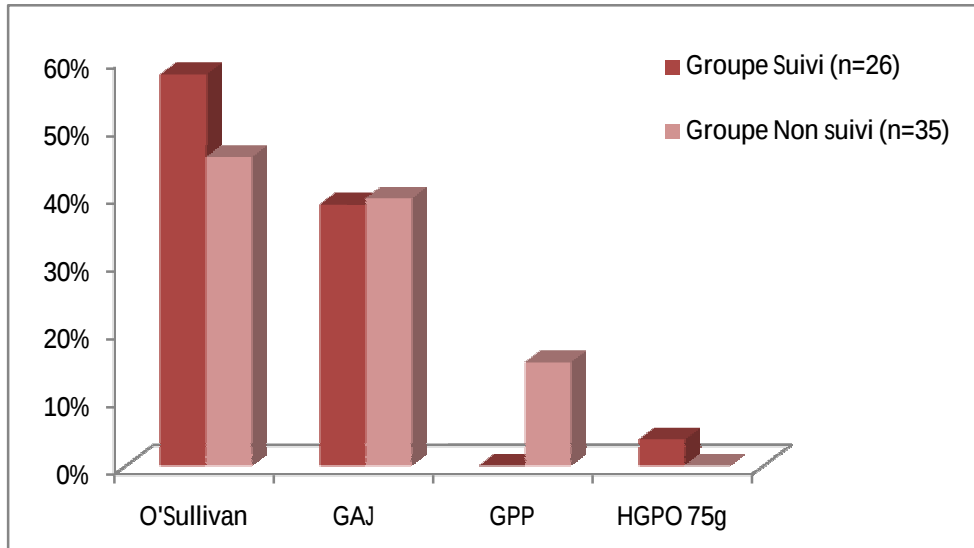
La découverte du diabète était soit fortuite (13,1% des cas) ou après un dépistage. Ce dernier était fait de façon systématique chez 11,5% des patientes. Dans les autres cas il était réalisé devant des facteurs de risque (c'était d'ailleurs la circonstance de découverte la plus fréquente dans le Groupe Suivi), ou suite à la survenue d'une complication pendant la grossesse actuelle (circonstance prédominante dans le Groupe Non suivi). Beaucoup plus rarement, le dépistage était effectué devant des signes cliniques (essentiellement à type d'asthénie ou de syndrome polyuro-polydipsique).

Tableau 4: Circonstances de découverte du DG selon les deux Groupes

	Groupe Suivi(n=26)	Groupe Non suivi(n=35)
Dépistage systématique	15,4 %	8,6 %
Facteurs de risque	53,8 %	20,0 %
Signes cliniques	7,7 %	5,7 %
Complication pendant la grossesse	7,7 %	54,3 %
Découverte fortuite	15,4 %	11,4 %

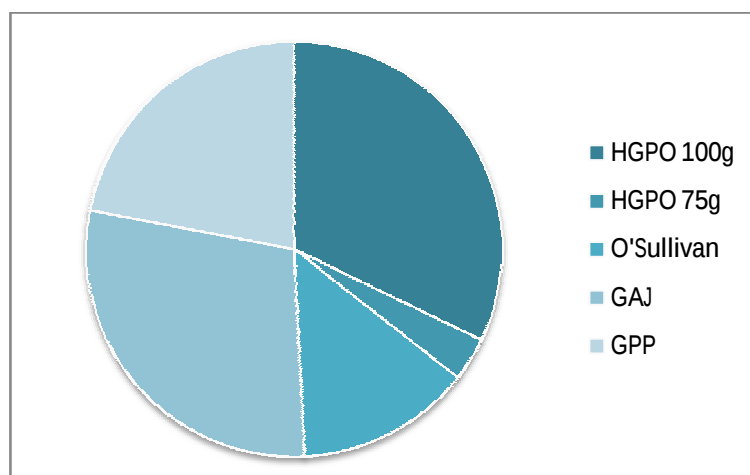
Le test de O'Sullivan était le moyen de dépistage le plus utilisé chez nos patientes (50,8%), suivi de la glycémie à jeun (39%).

Figure7 : Méthodes de dépistage du DG dans les deux Groupes



Dans 32,2% des cas, le diagnostic de diabète gestationnel était basé sur une hyperglycémie provoquée par voie orale à 100g de glucose, réalisée après un test de O'Sullivan entre 1,30 et 2g. Ce dernier était suffisant au diagnostic ($>2\text{g/L}$) dans 13,6% des cas. Et chez 50,8% des patientes, le diagnostic était retenu sur une glycémie à jeun et/ou une glycémie postprandiale.

Figure8: Méthodes de diagnostic du DG dans notre population d'étude



Le dépistage et diagnostic de diabète gestationnel étaient effectués par un médecin généraliste chez 19,7% des patientes, et par un gynéco-obstétricien chez 75,4% ; 3 cas ont été diagnostiqués par d'autres médecins de différentes spécialités.

4- déroulement des grossesses

4-1- Suivi des grossesses

Chez les patientes du Groupe Suivi, l'âge gestationnel au moment de la première consultation prénatale dans notre formation variait entre 7 et 35 SA, avec une moyenne de 22 SA ($\pm 8,5$) ; auparavant, 68,8% de ces femmes n'avaient aucun suivi de leur grossesse.

Tableau5: Le suivi de la grossesse actuelle des patientes avant leur recrutement

		Effectif	Pourcentage
Suivi d'auparavant	Obstétricien état	5	6,5 %
	Obstétricien privé	7	9,1 %
	Généraliste / Sage-femme	12	15,6 %
	Aucun	53	68,8 %

L'adhérence des patientes à notre consultation était estimée à 67,8% ($\pm 27,6$) en moyenne. En revanche, 11 patientes ont été perdues de vue (2 après la 4ème consultation, 2 après la troisième, 4 après deux consultations, et 3 patientes n'ont pas été revues depuis la première consultation).

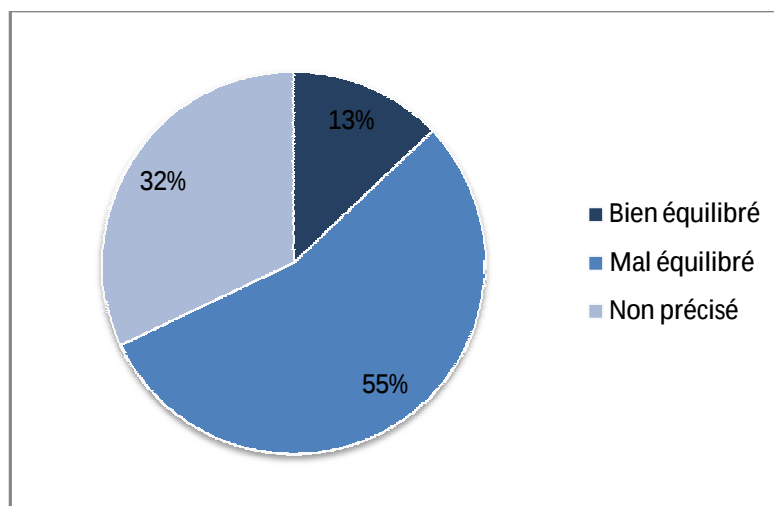
Concernant les patientes du Groupe Non suivi, 60,3% avaient bénéficié d'un suivi de leurs grossesses, et ce par un médecin généraliste ou une sage-femme dans un centre de santé (27% des cas), ou bien par un gynéco-obstétricien dans un hôpital périphérique (6,3%) ou en privé (27%). Par ailleurs, 39,7% des femmes n'étaient pas suivies.

4 - 2 - Surveillance et prise en charge diabétologique

L'équilibre du diabète

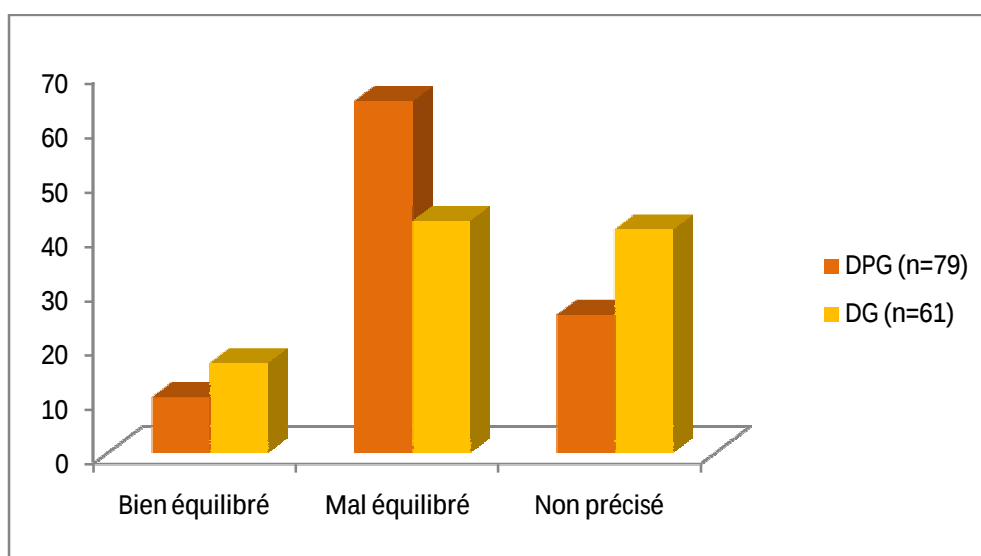
Dans notre série, seulement 12,9% des femmes avait un diabète équilibré.

Figure9: Le statut glycémique dans notre population d'étude



D'une manière globale, nous avons remarqué que l'équilibre glycémique était plus difficile à obtenir en cas de diabète préexistant ; en effet, 64,6% des patientes avec un DPG avaient un diabète mal équilibré versus 42,6% en cas de DG.

Figure10 : Le statut glycémique selon le type de diabète



La majorité des patientes du Groupe Suivi ont bien adhéré à la consultation diabétologique. L'évaluation de leur statut glycémique était basée essentiellement sur les cycles glycémiques qui étaient généralement incomplets ; en effet, l'adhérence à l'autosurveillance était médiocre, estimée en moyenne à 15%. Un bon équilibre diabétique a pu être obtenu chez seulement 20,8% des patientes dans le Groupe Suivi, tandis que 67,5% avaient un diabète mal équilibré, En revanche, 11,7% des patientes avaient un statut glycémique non précisé.

Dans le Groupe Non suivi, 54,6% des patientes n'étaient pas suivies par un endocrinologue. L'équilibre glycémique n'était pas précisé chez 57,1% d'entre elles, et 39,7% avaient un diabète mal équilibré en se référant à quelques chiffres de GAJ et de GPP mesurées d'une façon aléatoire le long de la grossesse.

La moyenne des valeurs de GAJ sur les cycles glycémiques était de 1,93 g/L ($\pm 0,36$). Concernant la GPP, cette moyenne était de 2,35 g/L ($\pm 0,42$).

Tableau6 : Comparaison des chiffres glycémiques révélés par l'autosurveillance entre les deux Groupes

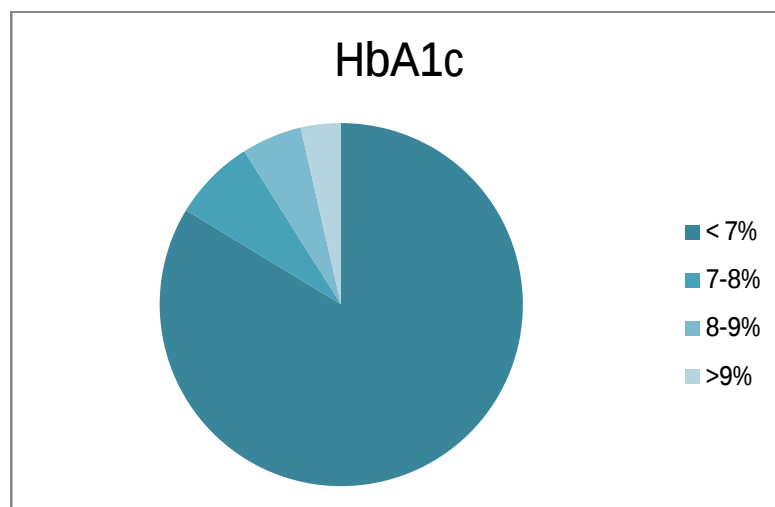
	Suivi	Non suivi	p
Moyenne des valeurs de GAJ	1,86 ($\pm 0,37$)	2,06 ($\pm 0,32$)	0,22
Moyenne des valeurs de GPP	2,28 ($\pm 0,42$)	2,66 ($\pm 0,27$)	0,07

En comparant les résultats de l'autosurveillance dans les deux Groupes étudiés, nous avons constaté que les patientes suivies chez nous avaient un statut glycémique meilleur par rapport aux femmes non suivies, même si les objectifs visés chez une femme enceinte (0,95 g/L pour la GAJ et 1,20 g/L pour la GPP) n'étaient pas toujours atteints.

L'hémoglobine glyquée

L'hémoglobine glyquée était supérieure à 7% dans 21,8% des cas.

Figure11 : Répartition des taux d'HbA1c dans notre série



Son taux moyen dans notre population d'étude était de 5,8 ($\pm 1,3$) %, avec une étendue allant de 4,1% à 9,5%.

Tableau 7 : Taux d'HbA1c en fonction de chaque type de diabète

	Moyenne	Ecart - type	Extrêmes
Patientes avec DT1	6,9	1,6	4,9 – 9,1
Patientes avec DT2	5,6	1,2	4,1 – 9,5
Patientes avec DG	5,6	1,1	4,1 – 7,5

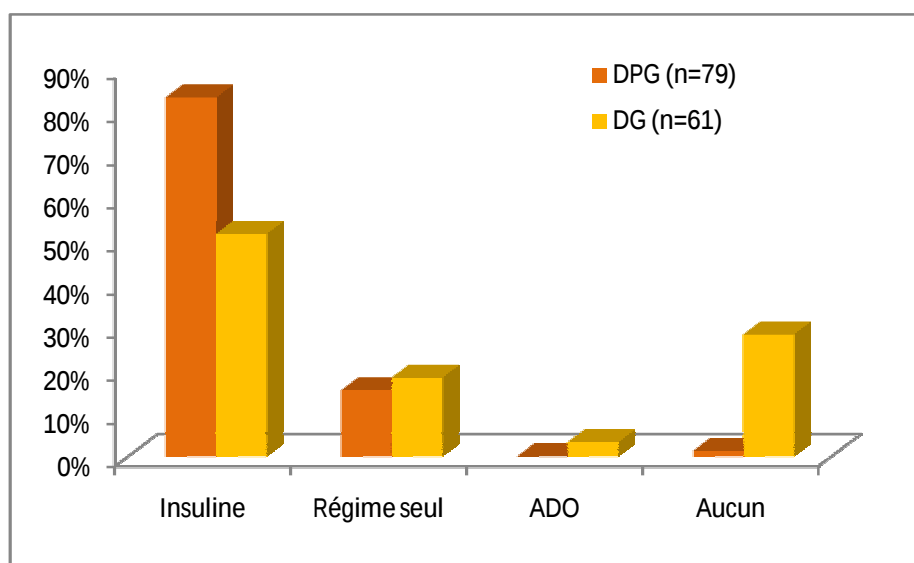
Cet examen a été réalisée chez 93,6% des femmes du Groupe Suivi et seulement 9,5% du Groupe Non suivi, ce qui rend la comparaison des deux Groupes biaisée.

Le traitement antidiabétique

Quel traitement ?

Concernant le traitement du diabète, 96 femmes de notre population d'étude (69,6%) étaient mises sous insuline, 23 (16,7%) sous régime seul, 2 (1,4%) sous ADO prescrits par des médecins généralistes, et 17 patientes (12,3%) ne recevaient aucun traitement.

Figure12 : Traitement antidiabétique selon le type du diabète



85,3% des patientes suivies chez nous étaient mises sous insulinothérapie versus 50,8% des femmes du Groupe Non suivi, cette différence étant statistiquement significative avec $p < 0,0001$.

	Suivi		Non suivi		p
	n	%	n	%	
Insuline	64	85,3	32	50,8	<0,0001
Régime seul	11	14,7	12	19,0	0,4
Rien	0	0,0	17	27,0	<0,0001

Quand ?

Concernant les patientes avec un DPG de type 1 ou de type 2 qui étaient déjà sous insuline avant la grossesse, 59% d'entre elles ont bénéficié d'une optimisation de leur insulinothérapie consistant au passage à un schéma de 3 injections par jour, avec ajustement des doses.

Quant aux diabétiques de type 2 qui étaient sous ADO, ces derniers ont été arrêtés vers 10 SA en moyenne (Extrêmes : 1 – 28 SA), et l'insulinothérapie a été introduite à 13,9 SA ($\pm 7,7$) en moyenne (Extrêmes : 1 – 33 SA).

En cas de DG, le terme de la grossesse au moment de l'introduction de l'insuline variait entre 10 et 40 SA, avec une moyenne de 24,6 SA ($\pm 8,6$).

En comparant nos deux Groupes d'étude, nous avons constaté que les ADO ont été arrêtés plus précocement chez les patientes suivies chez nous, et que l'insulinothérapie a été instaurée plus précocement aussi dans ce Groupe, ces derniers résultats étant statistiquement significatifs.

	Suivi	Non suivi	p
Date moyenne d'arrêt des ADO (SA)	9,4 ($\pm 6,5$)	14,9 ($\pm 9,3$)	0,08
Date moyenne d'introduction d'insuline (SA)	12,8 ($\pm 11,5$)	18,2 ($\pm 9,6$)	0,02

A quelle dose ?

Dans notre série, la dose moyenne d'insuline était au départ de 35,8 ($\pm 22,2$) UI/j, pour atteindre en fin de grossesse 43,3 ($\pm 26,3$) UI/j. Les besoins en insuline étaient plus importants en cas de diabète préexistant.

Tableau8 : Les doses d'insuline selon le type de diabète

	DG (n=27)	DPG (n=62)
Dose quotidienne moyenne d'insuline au début de PEC (extrêmes)	25,4 UI (6 – 80)	40,4 UI (12 – 126)
Dose quotidienne moyenne d'insuline en fin de grossesse (extrêmes)	30,2 UI (8 – 80)	49,3 UI (14 – 162)
Variabilité des doses le long de la grossesse (extrêmes)	4,8 UI (0 – 40)	10,5 UI ((-18) – 82)

Nous avons noté une augmentation progressive des doses d'insuline tout au long de la grossesse chez 67,8% des patientes suivies chez nous versus 18,5% seulement dans le Groupe Non suivi, et le taux de cette augmentation était significativement plus important dans le Groupe Suivi ($p=0,04$).

Tableau9: Les doses d'insuline selon les Groupes

	Suivi	Non suivi	p
Dose quotidienne moyenne d'insuline au début	36,9 ($\pm 23,6$)	33,5 ($\pm 18,9$)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline en fin de grossesse	46,1 ($\pm 24,3$)	37,2 ($\pm 29,8$)	
Variabilité des doses le long de la grossesse	10,95 ($\pm 14,4$)	3,78 ($\pm 15,7$)	0,04

4-3- Surveillance obstétricale

Surveillance clinique

L'anamnèse et l'examen somatique réalisés régulièrement lors de chaque consultation chez les patientes suivies chez nous ont permis de révéler :

- Une prise de poids excessive chez 8 patientes (27,6%)
- L'apparition d'une hypertension artérielle chez 9 patientes (14,1%)
- Une menace d'accouchement prématuré chez 4 femmes (6,3%)
- Une hauteur utérine excessive chez 26 femmes (40,6%)
- Des signes d'infection urinaire chez 5 cas (7,1%)
- Des signes d'infection génitale chez 24 cas (34,8%)
- Un seul cas de mort fœtale in utéro a été enregistré chez une patiente qui avait un DPG de type 1 mal équilibré, qui n'adhérait pas à la consultation ni à l'autosurveillance, et qui avait refusé d'être hospitalisée à 36SA ; ainsi, elle n'a reconsulté qu'à 37SA+3j pour avoir constaté l'absence des mouvements actifs fœtaux.

Dans le Groupe Non suivi, il était difficile de recueillir les éléments cliniques étant donné que la majorité des femmes étaient admises soit en travail, ou après la survenue d'une complication ; notamment une mort fœtale in utéro qui a été enregistrée chez 12 patientes (19,7%), une l'HTA gravidique chez 12 femmes (19,3%), ou une MAP dans 5 cas (8,8%).

Surveillance biologique

Le bilan biologique, répété chez nos patientes (Groupe Suivi) suivant notre protocole de surveillance, a permis d'objectiver :

- Une infection urinaire chez 15 femmes (21,4%), dont 10 bactériuries asymptomatiques. Il s'agissait le plus souvent d'infection à *Escherichia coli* (79%) et plus rarement à *Klebsiella pneumoniae* (21%)

- Un prélèvement vaginal positif dans 20 cas, le plus souvent à candida
- Une protéinurie positive chez 3 patientes (10,3%), toutes dans un contexte de pré-éclampsie
- Un HELLP syndrome chez une patiente
- Dans 58% des cas, le bilan biologique est resté normal tout au long de la grossesse.

En revanche, 36,8% des patientes du Groupe Non suivi n'ont bénéficié d'aucun examen biologique pendant leur grossesse, et 17,5% ont eu un bilan incomplet et non répété. Après leur admission dans notre formation, nous avons pu diagnostiquer 7 cas d'infections urinaires (11,1%), 6 cas avec une protéinurie positive dans le cadre de pré-éclampsie (9,5%), un cas de thrombopénie isolée, et un cas d'insuffisance rénale dont l'origine n'a pas été définie.

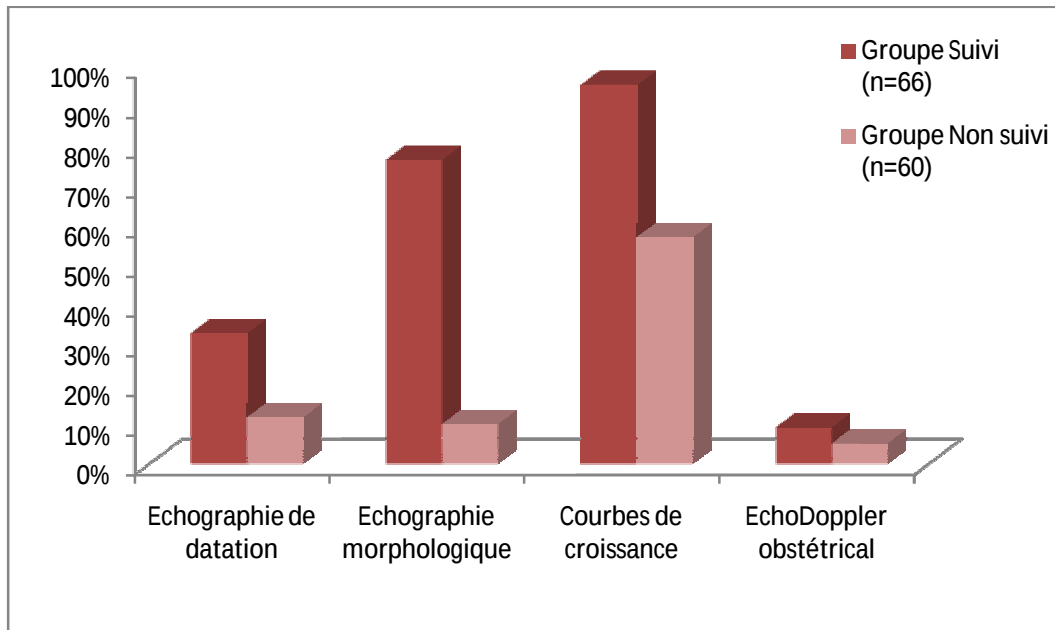
Surveillance échographique

Dans le Groupe Suivi, 25 patientes (32,9%) ont bénéficié d'une échographie du premier trimestre, 49 patientes (76,5%) ont bénéficié d'une échographie morphologique, et 63 patientes (95,4%) ont bénéficié d'au moins 2 échographies au troisième trimestre avec la réalisation des courbes de croissance.

L'écho-Doppler obstétrical a été réalisé chez 9,1% des femmes.

Par ailleurs, 41% des femmes du Groupe Non suivi n'avaient bénéficié d'aucun examen échographique avant leur hospitalisation dans notre maternité.

Figure13 : Le suivi échographique dans les deux Groupes d'étude



Ainsi, dans le Groupe Suivi :

- La clarté nucale était normale à chaque fois qu'elle était mesurée
- L'échographie morphologique était normale dans 94% des cas. Par ailleurs, un aspect faisant évoquer un décollement du plexus choroïde a été noté chez une patiente, et une dilatation urétéropyélocalicielle suspectée chez une autre. Une échographie abdominale a été demandée pour le nouveau-né par la suite mais n'a pas été reçue.
- Un hydramnios a été diagnostiqué chez 19 patientes (30,2%)
- Une macrosomie a été suspectée en se référant aux courbes de croissance fœtale chez 24 patientes (38%). La circonférence abdominale était le paramètre constamment élevé dans tous les cas.
- L'écho-Doppler a objectivé des artères utérines pathologiques sans retentissement fœtal chez deux patientes ; dans les autres cas il était normal.

4-3- Bilan de retentissement du diabète

La fonction rénale, ainsi que l'électrocardiogramme, étaient normaux chez toutes les femmes du Groupe Suivi. Le fond d'œil, demandé chez elles toutes, était réalisé dans 68 cas, et est revenu normal dans 92,9% parmi eux. Dans les autres cas, cet examen a révélé des signes en faveur d'une rétinopathie diabétique.

Tableau10 : Caractéristiques des cas de rétinopathie diabétique dans notre série

Type du diabète	AG au moment du Dc	Examen du FO	CAT
DG	27 SA	Hémorragie punctiforme et fusiforme	
DT2	36 SA	Rétinopathie débutante, microanévrisme	Refaire le FO dans 3 mois
DT1	31 SA	Maculopathie diabétique	Angiographie prévue après l'accouchement
DT1	35 SA	Rétinopathie diabétique multifocale	Angiographie prévue après l'accouchement
DT1	13 SA	Rétinopathie diabétique avec foyers hémorragiques et remaniements maculaires	Angiographie prévue dans une semaine (mais la patiente a été perdue de vue)

Dans le Groupe Non suivi, seulement 3 femmes avaient bénéficié d'un ECG et d'un examen du fond d'œil qui sont revenus normaux. Un cas d'insuffisance rénale a été noté, mais l'éventualité d'une néphropathie diabétique n'a pas été confirmée.

5- Hospitalisation

L'hospitalisation a été suggérée à 36 SA pour toutes les patientes suivies chez nous, cependant, 54,5% d'entre elles l'ont refusée.

Le terme de la grossesse au moment de l'hospitalisation variait pour les patientes du Groupe Suivi entre 32 et 41 SA (moyenne = 37,7 SA). Pour celles du Groupe Non suivi, ce terme était difficile à préciser vu le pourcentage considérable des patientes qui n'avait pas de DDR précise (31,7%) et qui toutes se disaient à terme.

Corticothérapie

Il s'agit de deux injections intramusculaires de 12mg de bêtaméthasone à 12 ou 24 heures d'intervalle, qui ont été administrées chez 29 patientes (46%) du Groupe Suivi et 16 patientes (26,2%) du Groupe Non suivi. 2 femmes ont reçu une seule injection vu que l'accouchement était imminent.

L'âge gestationnel lors de l'administration de la corticothérapie variait entre 31 et 38 SA (moyenne = 36,3 SA) dans le Groupe Suivi.

Toutes les patientes suivies chez nous ont reçu leurs injections pendant l'hospitalisation ; dans le Groupe Non suivi, nous avons noté 3 cas de prescription de corticothérapie en ambulatoire par des gynéco-obstétriciens privés.

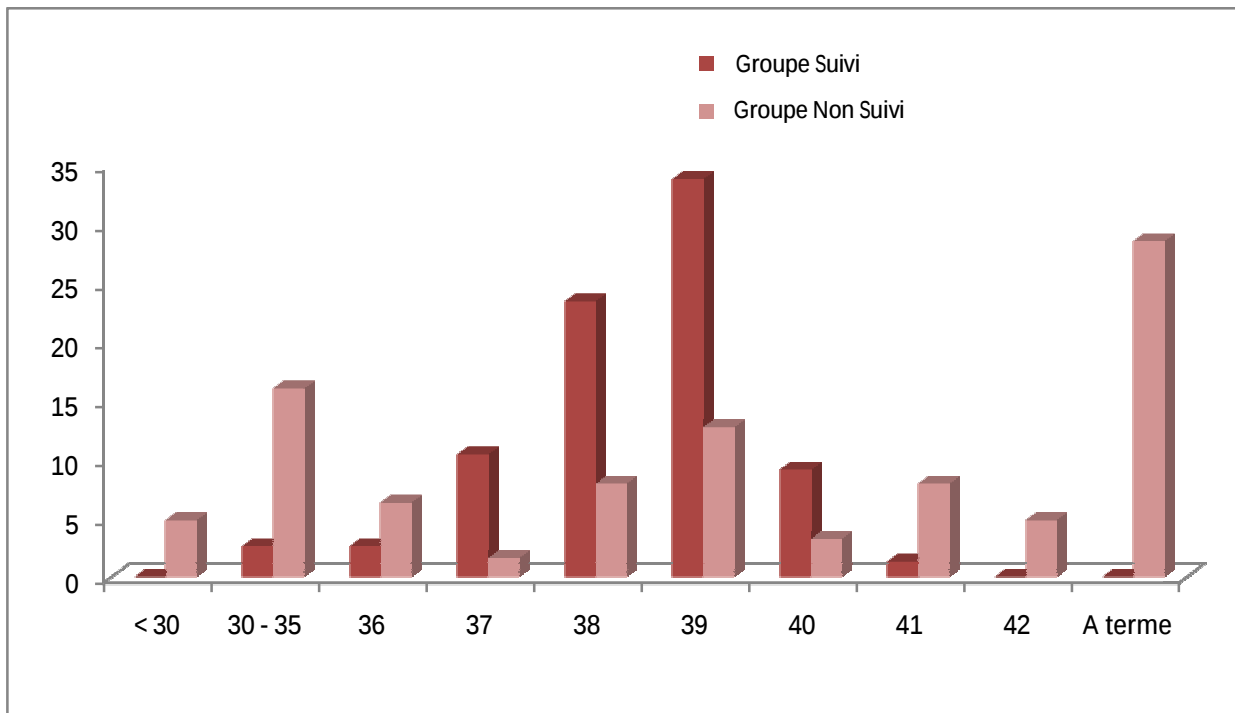
6- Accouchement

Le terme moyen de l'accouchement dans le Groupe Suivi (où toutes les patientes avaient une DDR précise) était de 38,3 SA ($\pm 1,5$).

Chez les patientes avec une DDR précise dans le Groupe Non suivi, cette moyenne était de 36,7 SA, mais ce chiffre était certainement sous-estimée si l'on

prend en considération que 20 femmes de ce groupe se disaient à terme alors qu'elles n'avaient pas de DDR précise.

Figure14: Terme de l'accouchement dans les deux Groupes d'étude



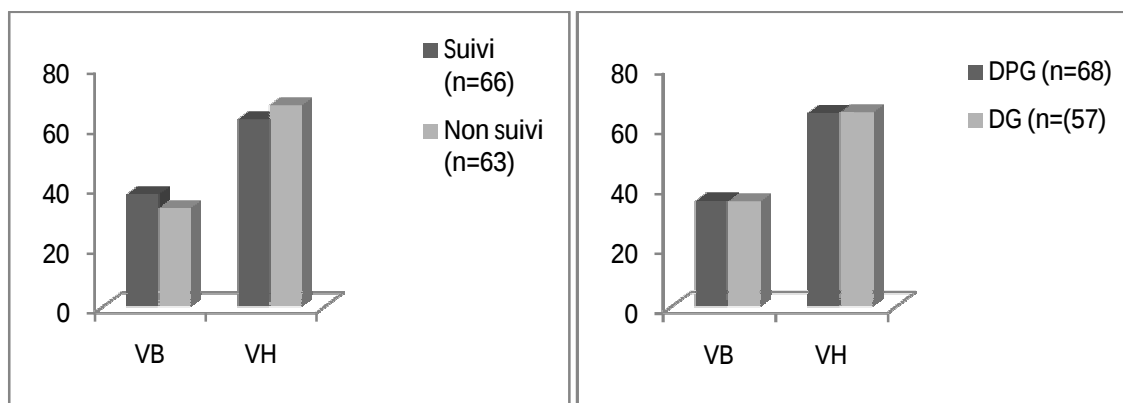
Le travail était spontané chez 51,2% des femmes, et 8% ont été déclenchées.

35,2% des patientes ont accouché par voie basse. L'accouchement était sans manœuvre pour 56,8% d'entre elles, une épisiotomie a été réalisée chez 62,8%, une ventouse chez 88,4%, et un forceps dans un cas. Une seule patiente a bénéficié d'une analgésie péridurale (accouchement en privé).

Une voie haute a été réalisée chez 64,8% des femmes, il s'agissait d'une césarienne programmée dans 32,9% des cas. 76,5% ont été opérées sous rachianesthésie et 23,5% sous anesthésie générale.

Le taux de césarienne était pratiquement le même en cas de DPG ou de DG. Et la différence de ce taux n'était pas significative entre les deux Groupes Suivi et Non suivi (62,5% versus 67,2 respectivement).

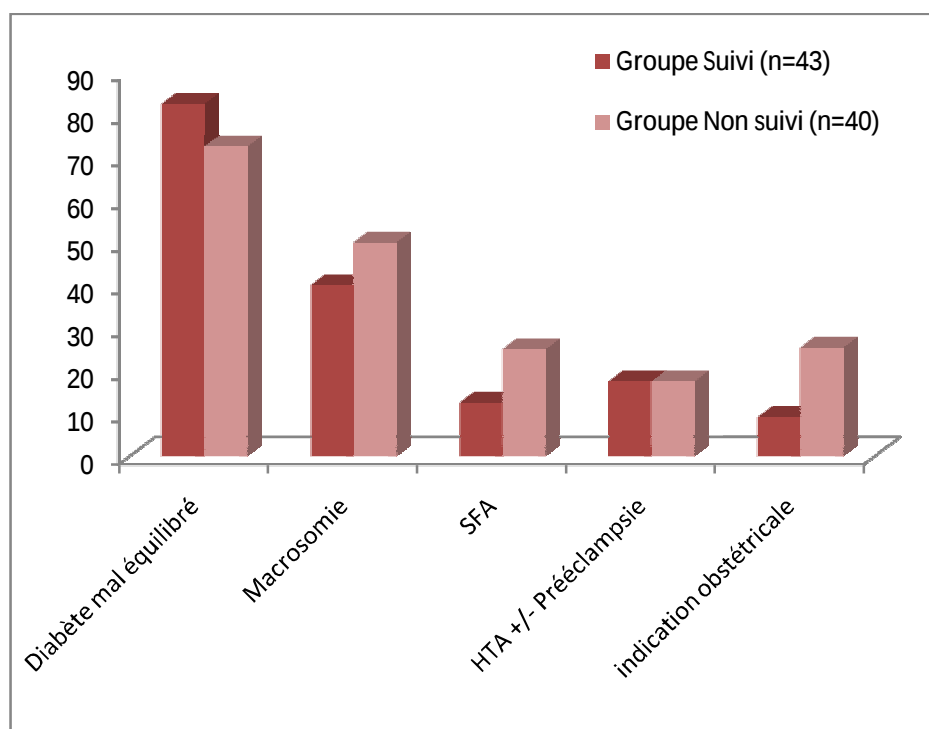
Figure 15 : Voie d'accouchement selon les Groupes et selon le type de diabète



L'indication de la césarienne était :

- Un diabète mal équilibré chez 77,5% des patientes
- Une macrosomie chez 45%
- Une souffrance fœtale aigue chez 18,8%
- Une HTA mal équilibrée +/- prééclampsie chez 17,5%
- Une indication obstétricale dans 16,4% des cas.

Figure 16 : Les indications de césarienne selon le Groupe d'étude



7 - Nouveau-né

7-1- Apgar

L'Apgar à une minute des nouveau-nés vivants variait entre 5 et 10/10 avec une moyenne de 9,1 ($\pm 1,4$). A la 5^{ème} minute, il variait entre 7 et 10/10 avec une moyenne de 9,7 ($\pm 0,7$).

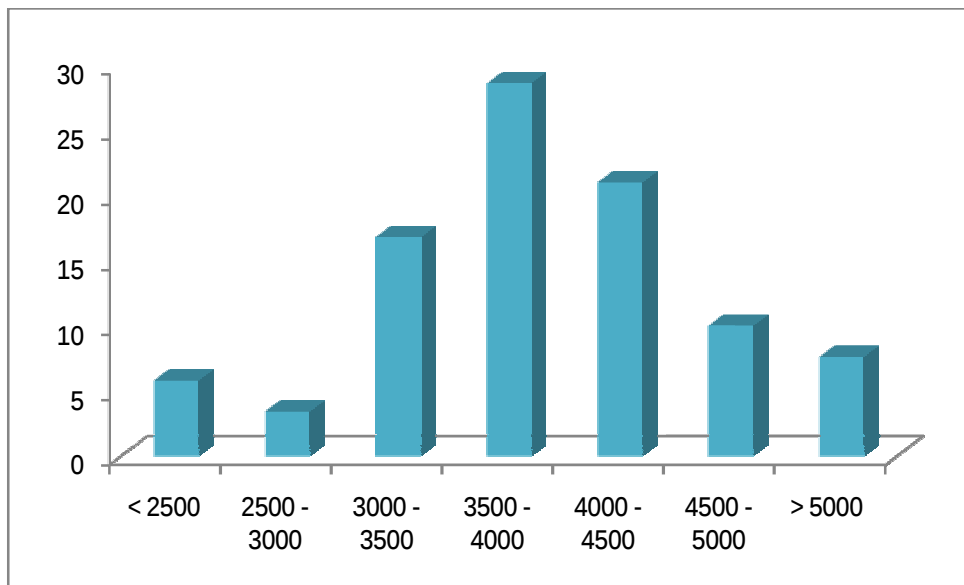
Ces deux scores étaient significativement améliorés chez les nouveau-nés des mères suivies chez nous.

	Suivi	Non suivi	p
Apgar à une minute	9,5 ($\pm 0,9$)	8,6 ($\pm 1,8$)	0,001
Apgar à 5 minutes	9,9 ($\pm 0,4$)	9,5 ($\pm 1,0$)	0,002

7-2- Poids de naissance

Les poids à la naissance des nouveau-nés à terme variaient entre 2000 et 5500g (moyenne = 3902g $\pm$ 664). Chez les prématurés, l'intervalle des poids de naissance allait de 1000 à 4800g (moyenne = 2792g $\pm$ 1100).

Figure 17 : Répartition des nouveau-nés de notre population d'étude selon leur poids à la naissance



Les poids à la naissance des nouveau-nés à terme sont plus bas dans le Groupe Suivi en comparaison au Groupe Non suivi, et la différence est statistiquement significative ($p=0,04$).

	Suivi	Non suivi	p
Poids à la naissance chez les nouveau-nés à terme (g)	3791 (± 539)	4061 (± 789)	0,04

7-3- Détresse respiratoire

La détresse respiratoire a été observée chez 8 nouveau-nés (6,2%). Le score de Silverman était de :

- 1/10 dans 3 cas
- 3/10 dans 2 cas
- 4/10 dans 2 cas
- 5/10 dans un cas ; il s'agit d'un prématuré de 32SA+3j, issu d'un accouchement par voie haute pour prééclampsie chez une patiente âgée de 33 ans, suivie pour un diabète de type 1 depuis 12ans. Le nouveau-né a été

hospitalisé à l'hôpital Ibn-Alkhatib par manque de place, d'où le manque de feed-back sur son évolution.

7-4- Hospitalisation

15 nouveau-nés ont été hospitalisés au service de néonatalogie du CHU Hassan II, 7 ont été référés à l'hôpital Ibn Khatib, et les autres nouveau-nés ont été suivis en ambulatoire.

Les données n'ont pas pu être recueillies chez les nouveau-nés référés.

Les bébés hospitalisés dans notre formation ont tous bénéficié d'un bilan biologique comportant : glycémies, bilan phospho-calcique, NFS, CRP.

Ainsi nous avons noté :

- 6 cas d'hypoglycémie, mais qui ont bien évolué après l'administration de sérum glucosé à 10% à raison de 0,75g/kg/h
- 2 cas d'hypocalcémie traités par du Gluconate de calcium à raison de 50 mg/kg/j
- Une CRP élevée dans 4 cas faisant évoquer une infection materno-fœtale ; ces bébés étaient traités par une antibiothérapie intraveineuse adaptée aux résultats des antibiogrammes
- Aucun cas de polyglobulie n'a été rapporté.

L'évolution était favorable pour les 15 nouveau-nés hospitalisés au CHU, et non précisée pour ceux qui avaient été référés.

7-4- Bilan malformatif

Dans notre série, nous avons noté 8 cas de malformations congénitales chez les bébés vivants, en effet :

- 2 nouveau-nés présentaient une atteinte cardiovasculaire : il s'agissait d'une cardiomyopathie hypertrophique associée à une persistance du canal artériel chez un bébé, et d'une cardiomégalie chez un autre.
- 1 nouveau-né avait un faciès trisomique, avec les échographies cardiaque, abdominale, et transfontanellaire qui étaient normales.
- Un hypospadias a été objectivé dans 3 cas
- Une luxation congénitale de la hanche dans un cas
- Un pied bot dans un autre cas

8- Post-partum

Chez 90,4% des patientes, les suites de couches étaient sans particularité ; dans les autres cas, elles étaient marquées par :

- La persistance d'une HTA chez 4 femmes (3,2%)
- La survenue d'une prééclampsie du post-partum chez 2 patientes (1,6%)
- L'installation d'une fièvre dans 2 cas (1,6%)
- Une infection de paroi chez 3 femmes (2,4%)
- Une péritonite post-opératoire chez une femme
- Une dysautonomie végétative chez une patiente
- Une DAC chez une autre.

Le diabète était bien équilibré dans 15,7% des cas, mal équilibré dans 30,7%, et chez 53,6% des femmes, le profil glycémique au post-partum était non précisé.

L'allaitement au sein était de mise dès les premières heures après l'accouchement à chaque fois que cela était possible.

Une contraception orale, ou à base de dispositif intra-utérin a été prescrite pour 86% des patientes, et 14% avaient bénéficié d'une ligature section tubaire au moment de la césarienne, avec leur consentement ainsi que celui de leurs maris.

En consultation post-natale, seulement 10 patientes du Groupe Suivi (14,7%), et une seule du Groupe Non suivi ont été revues ; 4 femmes ont reconsulté 1mois

après l'accouchement, une à 2mois, 2 à 3mois, et 4 ont été revues au-delà de 6mois.

Parmi ces patientes que nous avons pu recontacter, 5 avaient un diabète découvert pour la première fois lors de cette grossesse, et l'HGPO à 75g à partir du 3ème mois a été réalisée chez 4 d'entre elles. Cet examen a permis de conclure à :

- Un diabète de type 1 chez une patiente
- Un diabète de type 2 chez une deuxième
- Et à un diabète gestationnel chez les deux autres

Ainsi, le reclassement du diabète n'a été effectué que chez 7% des patientes avec « DG » dans notre série.

9- Complications materno-fœtales dans notre population d'étude

9-1- Complications maternelles

Les complications survenues globalement chez les patientes de notre série étaient dominées par les infections et par l'HTA gravidique.

Figure 18 : Complications maternelles enregistrées dans notre population d'étude

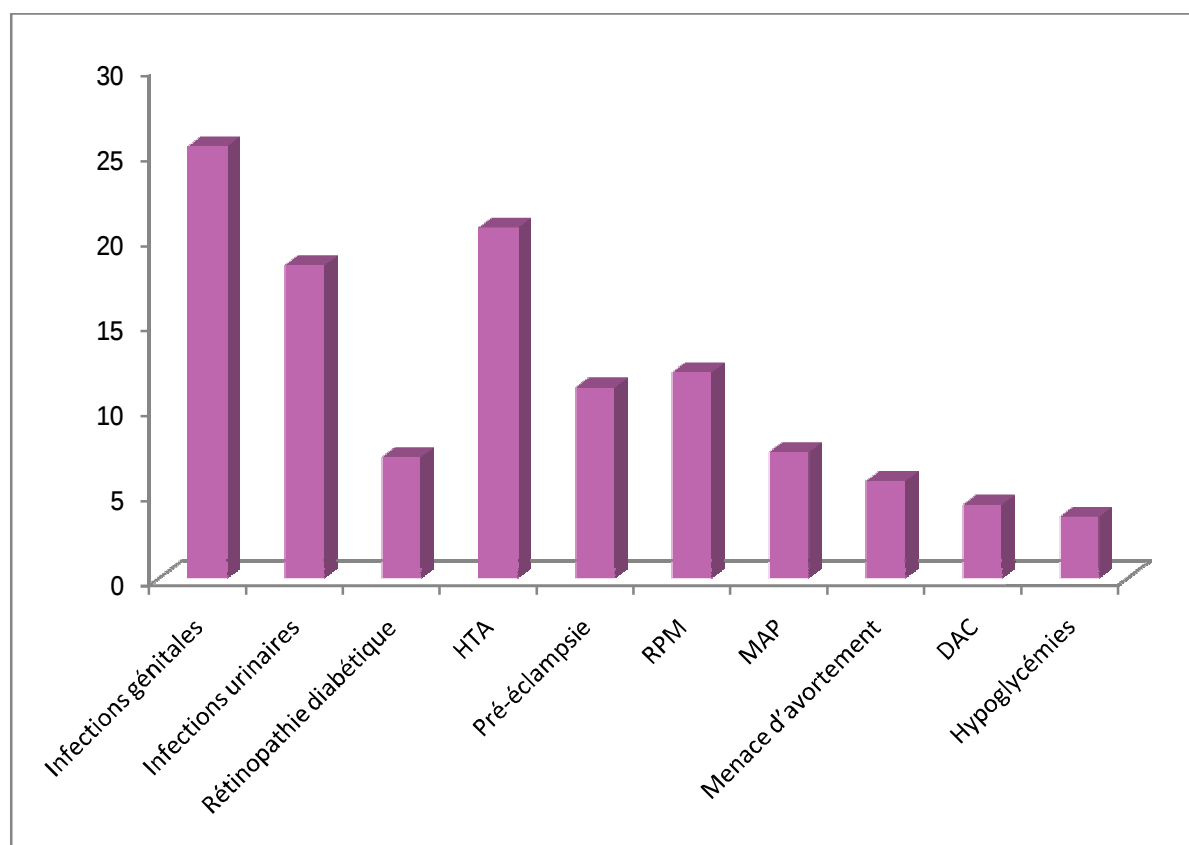


Tableau11 : Fréquence des complications maternelles selon le type de diabète

Complications (%)	DG (n=57)	DPG (n=70)	DT1 (n=16)	DT2 (n=55)
Hypoglycémies	0,0	7,4	28,6	1,9
DAC	1,8	7,4	21,4	3,7
Rétinopathie diabétique	1,8	5,7	20,0	1,8
Menace d'avortement	5,5	5,9	0,0	7,3
MAP	11,1	4,5	7,7	3,7
Infections urinaires	20,7	17,4	23,1	16,1
Infections génitales	17,5	31,9	30,8	32,1
RPM	14,1	10,4	21,4	7,5
HTA	24,6	17,4	21,4	16,4
Pré-éclampsie	15,8	7,4	14,3	5,6

A travers l'étude comparative des taux des différentes complications maternelles au sein de nos deux Groupes d'étude (Suivi et Non suivi), nous avons pu constater que notre protocole de surveillance nous a permis de dépister et de traiter à temps les complications prédominant chez la femme enceinte diabétique, que sont les infections ; en effet, le taux des infections, notamment génitales, était significativement plus élevé chez les patientes suivies chez nous. Quant aux autres complications, nous avons pu remarquer que leur fréquence était réduite dans le Groupe Suivi, sans que la différence soit statistiquement significative.

Tableau12 : Fréquence des complications maternelles dans les deux Groupes

	Suivi		Non suivi		p
	n	%	n	%	
Hypoglycémies	4	6,3	1	1,6	0,19
DAC	2	3,1	4	6,6	0,31
MAP	4	6,3	5	8,8	0,42
Infections urinaires	15	21,4	9	15,8	0,41
Infections génitales	24	34,8	8	14,0	0,008
HTA	9	14,1	17	27,4	0,06
Pré-éclampsie	6	9,4	8	13,1	0,50
Complication du post-partum	4	6,3	8	13,1	0,19

9-2- Complications fœtales et néo-natales

Figure19 : Complications fœtales et néo-natales enregistrées dans notre série

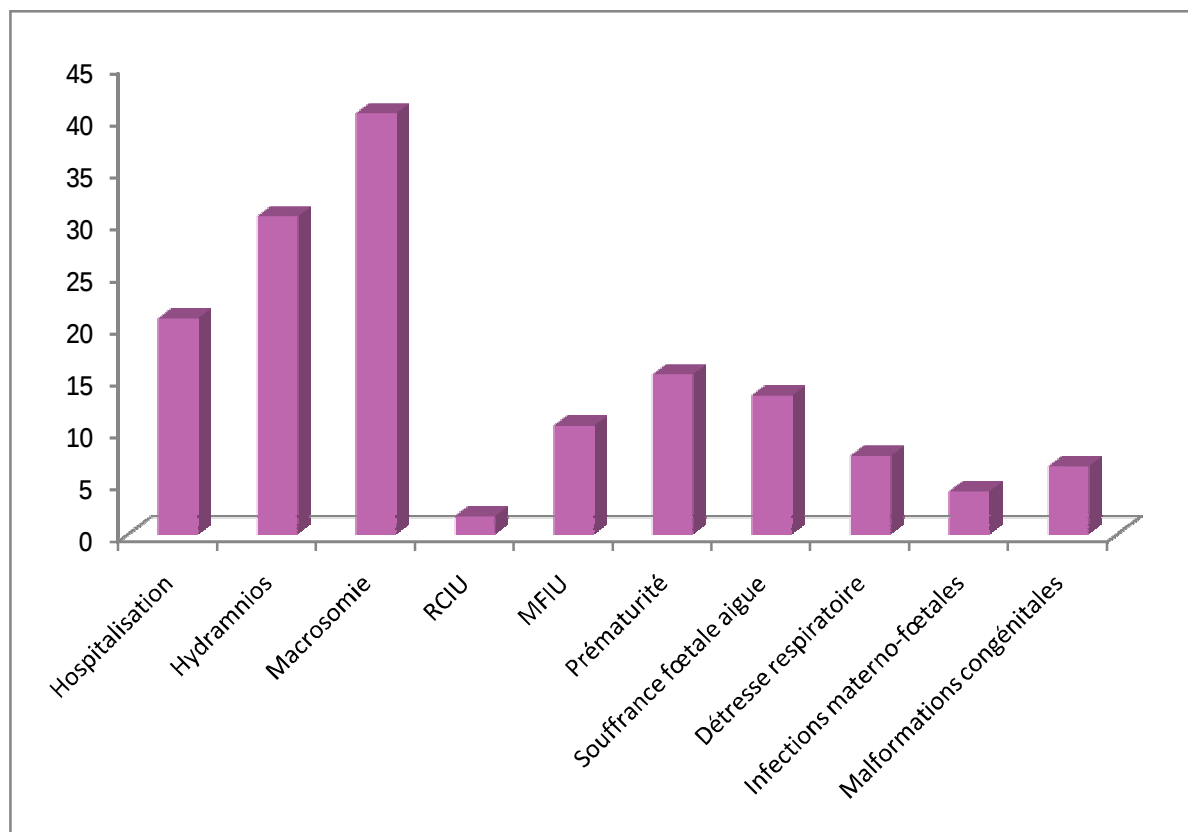


Tableau13 : Fréquence des complications fœtales et néo-natales selon le type de diabète

Complications (%)	DG	DPG	DT1	DT2
Hospitalisation	20,0	21,3	27,3	20,0
Hydramnios	30,2	30,8	21,4	33,3
Macrosomie	35,3	44,4	27,3	48,1
RCIU	1,9	1,6	0	1,9
MFIU	12,3	8,8	21,4	5,6
Prématurité	19,6	11,8	28,6	7,4
Souffrance fœtale aigue	8,0	17,5	9,1	19,2
Détresse respiratoire	8,2	6,9	9,1	6,4
Infections materno-fœtales	2,3	5,5	0	6,5
Malformations congénitales	4,2	8,5	0	10,4

Toutes ces complications étaient moins fréquentes chez les bébés des patientes suivies chez nous, avec une différence statistiquement significative pour certaines d'entre elles, notamment en ce qui concerne la MFIU ($p=0,001$), la prématurité ($p=0,004$) et les troubles métaboliques ($p=0,03$). Le taux d'hospitalisation lui aussi était significativement plus bas dans le Groupe Suivi ($p=0,01$).

Tableau14 : Etude comparative de la fréquence des complications fœtales et néo-natales dans les deux Groupes d'étude

	Suivi		Non suivi		p
	n	%	n	%	
Hospitalisation	8	12,7	15	31,3	0,01
Hydramnios	18	28,1	18	33,3	0,54
Macrosomie	23	35,9	23	46,0	0,27
RCIU	0	0,0	2	3,8	0,20
MFIU	1	1,6	12	19,7	0,001
Prématurité	4	6,3	15	25,0	0,004
SFA	5	7,9	10	20,0	0,06
Détresse respiratoire	5	8,1	3	6,7	0,54
Complications métaboliques	1	1,7	5	12,8	0,03
Infections materno- fœtales	1	1,7	3	7,5	0,18
Malformations congénitales	2	3,3	5	10,6	0,13

DISCUSSION

I - Diabète prégestationnel

1-Epidémiologie

La répartition des deux types de diabète (insulinodépendant et non insulinodépendant) dans la population varie en fonction des caractéristiques ethniques. Dans la population française, le diabète de type 1 représente les deux tiers et de type 2, un tiers [18]. Dans la population américaine c'est plutôt l'inverse, avec les deux tiers de type 2 et un tiers de type 1 [19]. Au Mexique, 90% des diabétiques sont de type 2 et 10% de type 1 [19].

En France, la prévalence du diabète de type 1 est de l'ordre de 0,15 % [9], En Suisse, elle est de 0,2% dans la population générale avec 500 nouveaux cas par année (environ 7 pour 100000 habitants) [4]. Aux USA, le diabète de type 1 affecte entre 300000 et 500000 personnes. Son incidence reste par contre basse en Asie, en Afrique, au sud de l'Europe et chez les Indiens d'Amérique [4].

Concernant le diabète de type 2, la prévalence augmente avec l'âge, et l'incidence augmente de façon linéaire avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle. Aux USA la prévalence moyenne est estimée à 6,6 % de la population entre 20 à 74 ans. En Suisse, elle est d'environ 5 % [4].

Au Maroc, les dernières statistiques officielles sur la maladie remontent à l'année 2000. D'après ces données du Ministère de la santé, 6,6% de la population marocaine comprise dans la tranche d'âge des 20 ans et plus, sont diabétiques, ce qui représente près de 2 millions de personnes sur la population totale marocaine.

Dans notre série, le diabète de type 2 était nettement prédominant (77,2% des cas de DPG)

La prévalence de l'association du diabète prégestationnel et grossesse est très diversement appréciée dans la littérature, elle varie de 0,1% à 2% selon les auteurs [20,21]. Son incidence est augmentée dans certains groupes ethniques

essentiellement asiatiques, sa fréquence est estimée entre 1 et 2% des grossesses dans la population caucasienne et 0,4% au Royaume Uni [22].

2-Influence de la grossesse sur le diabète

2-1-Déséquilibre glycémique

Lors du premier trimestre, on note une tendance à l'hypoglycémie de jeûne du fait de l'hyperinsulinisme auquel se surajoutent les vomissements surtout en présence de la gastro-parésie. Alors qu'au deuxième trimestre s'installe progressivement une altération de la sensibilité à l'insuline, rendant nécessaire une majoration des doses d'insuline. C'est au cours du troisième trimestre que l'instabilité glycémique est la plus grande avec un risque accru d'acidocétose, notamment lors de l'accouchement [9]. En revanche, les besoins en insuline chutent brutalement de 30 % lors de la délivrance, exposant alors au risque d'hypoglycémie maternelle. Toutes les séries font état de la survenue de 12 à 20% d'hypoglycémies sévères. Celles-ci sont fréquentes en tout début de grossesse, et sont maximales aux alentours de la douzième semaine de gestation [23]. Ainsi, les besoins en insuline diminuent durant les premières semaines [24]. Les hypoglycémies observées en cours de grossesse sont la conséquence directe de la recherche d'une normoglycémie. Dans notre série, 5 patientes ont rapporté la notion d'hypoglycémies répétées surtout au premier trimestre, et pour 3 d'entre elles, ces épisodes ont persisté même après et ont donc nécessité une dégression des doses d'insulinothérapie.

Il semble que l'hypoglycémie ne serait pas tératogène chez l'homme [23], mais elle peut avoir des conséquences graves et non négligeables chez la mère. Une programmation de la grossesse mettant en place une prise en charge métabolique optimisée avant la conception, et non pas après le début de la grossesse, réduit significativement le risque d'hypoglycémie sévère [24, 25].

A partir du deuxième trimestre, l'apparition de l'insulinorésistance physiologique (dans le but de répondre aux besoins énergétiques du fœtus) serait responsable d'une part, de l'augmentation de la glycémie postprandiale facilitant le transfert de glucose de la mère vers le fœtus, et d'autre part, on assiste à une levée partielle de l'inhibition de la lipolyse résultant de l'action de l'insuline ce qui permet d'épargner le glucose pour son utilisation préférentielle par le fœtus en période de jeûne [23].

Cette accentuation de la lipolyse va rendre la femme diabétique beaucoup plus susceptible de présenter une acidocétose métabolique, même pour des valeurs de glycémie modérément élevées [23]. Cette complication sévère est caractérisée par une hyperglycémie pouvant varier de 2g/L à des valeurs extrêmes, un pH artériel inférieur à 7,3, un taux de bicarbonates inférieur à 15 mmol/L et une cétonémie [4]. Son incidence semble être à la baisse, avec un chiffre rapporté de 25 % avant 1975, s'abaissant à 5-7 % vers les années 90, probablement en rapport avec l'amélioration de la surveillance des femmes enceintes [4]. Il s'agit d'une urgence métabolique obstétricale, qui peut mettre en danger aussi bien la mère que le fœtus. En effet, la mortalité fœtale est estimée entre 40 à 60% dans la littérature [24]. Elle semble être corrélée à la gravité de la décompensation acidocétosique (taux de glucose élevé, présence d'un coma). Dans notre série, une DAC a été notée chez 6 patientes, et parmi les 5 survenues pendant la grossesse, 2 se sont compliquées de MFIU. Les mécanismes par lesquels l'acidocétose affecte le fœtus ne sont pas complètement clairs. La déshydratation maternelle concourt à une hypoperfusion placentaire [26]. L'hypercétonémie pourrait être incriminée par le biais de l'hypoxémie fœtale qu'elle engendre. De plus, l'hyperinsulinémie fœtale réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle, augmente les besoins d'oxygène du fœtus par une augmentation de son métabolisme oxydatif. L'hypophosphatémie maternelle aurait un rôle à jouer dans la réduction de la délivrance d'oxygène au fœtus. Enfin, l'hypokaliémie et

l'hyperglycémie auraient, quant à elles, un effet sur la contractilité myocardique du fœtus, pouvant conduire à l'arrêt cardiaque [4]. Il a été démontré que l'acidocétose a même des répercussions à long terme, surtout sur le développement neuropsychologique de l'enfant ; en effet, il existerait une relation inversement proportionnelle entre le degré de cétonémie et le quotient intellectuel des enfants [4].

En fin de grossesse, la sensibilité à l'insuline est diminuée de 50% sous l'action essentiellement des hormones placentaires et, particulièrement, de l'hormone lactogène placentaire (HLP). A ce moment, le maintien d'un bon contrôle glycémique nécessitera une majoration des doses [23].

L'insulinothérapie devra donc constamment être revue et adaptée aux besoins spécifiques de la femme en fonction de la période de gestation [23].

2-2-Complications dégénératives

* Rétinopathie diabétique :

Il est classiquement connu que les complications dégénératives, et particulièrement la micro-angiopathie dont la rétinopathie diabétique, surviennent après plusieurs années d'évolution du diabète. C'est pourquoi, contrairement au diabète de type 2, la découverte d'une rétinopathie diabétique au moment du diagnostic du diabète type 1 est rare [27]. Par contre, une rétinopathie déjà installée est manifestement susceptible d'être aggravée par l'état gravidique [23] ; ce risque varie de 25 à 80% selon les séries [24], et il est maximal au deuxième trimestre (entre la vingtième et la trente-cinquième semaine) [24, 27, 28]. 60% des rétinopathies non prolifératives en début de grossesse s'aggravent et pour la moitié d'entre elles vers une forme proliférative justifiant une photocoagulation urgente au laser [24].

Théoriquement, la grossesse augmente même le risque de survenue, voire d'apparition d'une rétinopathie en cas de diabète ancien [9]. En effet, la

fréquence d'apparition d'une rétinopathie au cours de la grossesse chez une femme dont l'examen ophtalmologique était antérieurement normal est de l'ordre de 10 à 20% [24] ; il s'agit le plus souvent de formes minimales ou modérées. Chez nos patientes, nous avons noté 5 cas de rétinopathies diabétiques (soit 7,1%) qui étaient toutes non connues avant la grossesse. Les atteintes les plus sévères étaient constatées chez les diabétiques de type 1 dont une avait nécessité une angiographie pré-thérapeutique vu la sévérité des lésions constatées au fond d'œil sauf que la patiente a été perdue de vue.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer que la grossesse ait un impact sur la rétinopathie. Les hormones produites au cours de la grossesse : hormone lactogène placentaire, estrogènes et progestérone ont des effets vasculaires. Les modifications physiologiques de la grossesse caractérisées par l'augmentation du débit cardiaque sont également incriminées [9]. Il en est de même pour la sécrétion croissante d'IGF-1 sérique au cours de la grossesse [29].

Parmi les facteurs de risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique qui ont été rapportés, on note la durée d'évolution du diabète, l'existence d'une rétinopathie sévère avant la grossesse, le mauvais contrôle glycémique à la conception, ainsi que l'existence d'une hypertension artérielle [9, 23, 30, 29]. Enfin et de façon paradoxale, il a été constaté que l'amélioration rapide de l'équilibre glycémique pourrait favoriser l'évolution de la rétinopathie [9]. En revanche, Klein et al. [31] et l'étude Diabetes Control and Complication Trial [32] ont montré que la grossesse en soi, indépendamment des autres facteurs, induit un risque de progression de la rétinopathie diabétique. Ce risque est chez une femme enceinte 1,6 à 2,5 fois plus élevé que chez une autre femme [29].

En cas de rétinopathie diabétique apparue au cours de la grossesse, une amélioration en post-partum est possible [27]. En l'absence de rétinopathie proliférative, les conséquences sont minimales et, en cas de rétinopathie

proliférative ou préproliférative, une panphotocoagulation avant ou au début de la grossesse limite ce risque [9]. D'où l'intérêt de la programmation de la grossesse chez les patientes diabétiques, et d'une surveillance régulière par un fond d'œil réalisé d'abord en début de grossesse, puis tous les trois mois en l'absence de rétinopathie, mais chaque mois, voire plus souvent, s'il existe une rétinopathie, quel qu'en soit le stade [24].

Ainsi, seule la rétinopathie floride représente actuellement une contre-indication réelle au maintien de la grossesse [9].

* Néphropathie diabétique

La grossesse entraîne une augmentation physiologique du taux de filtration glomérulaire et de la clairance de créatinine [23]. Il est également habituel de constater une augmentation de la protéinurie au fur et à mesure de l'avancée de la grossesse [9, 33]. Cependant, une étude danoise a montré que la grossesse n'a aucun impact défavorable à long terme sur la fonction rénale ainsi que sur la survie des patientes diabétiques de type 1 présentant une néphropathie avec une fonction rénale conservée [9]. Dans cette situation, même lorsqu'on assiste à une détérioration de la fonction rénale, les valeurs reviennent après l'accouchement au même niveau qu'avant la grossesse [23].

En revanche, la néphropathie expose malgré tout au risque d'hypertension artérielle pendant la grossesse [9], pouvant nécessiter une intervention médicale pour déclencher prématurément l'accouchement [23]. Le taux de prééclampsie chez les femmes atteintes de néphropathie diabétique est élevé (53-64 %) [34]. Le risque est encore plus élevé chez les femmes souffrant d'une altération de la fonction rénale et d'une pression artérielle élevée en début de grossesse, ou de protéinurie aiguë [35]. Un accouchement avant le terme a été signalé dans 45% des cas [34].

Il s'est avéré que la grossesse peut être menée à bien pourvu que le taux de créatinine sanguine ne dépasse pas 19 mg/L et la pression artérielle diastolique

90mmHg[23]. Par contre, lorsqu'il existe une atteinte rénale patente, marquée par une macroprotéinurie et, à fortiori, un syndrome néphrotique et une altération de la fonction rénale avec une créatinine dépassant 28 mg/l, moins de la moitié des grossesses peuvent être poursuivies jusqu'à leur terme sans complications majeures ; le pronostic fœtal est plus réservé et il existe un risque élevé d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale maternelle [23, 4].

L'évolution d'une grossesse chez les femmes atteintes de néphropathie diabétique peut être améliorée via un contrôle glycémique strict combiné à un traitement à base d'inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) avant la grossesse [35] et un traitement antihypertenseur précoce et intensif pendant la grossesse par des agents non tératogènes (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont interdits, en particulier au premier trimestre) [23]. C'est ainsi qu'on peut maintenant mener à terme les grossesses des femmes atteintes à la fois de diabète et de néphropathie avec des taux de survie du fœtus atteignant les 95% [35].

Aucun cas de néphropathie diabétique n'a été noté chez nos patientes ; tous les cas de protéinurie positive étaient enregistrés dans le cadre d'une prééclampsie, et la fonction rénale était altérée dans un seul cas : celui d'une patiente admise chez nous pour un coma hyperosmolaire inaugural sur grossesse de 15 SA, elle fut hospitalisée directement en réanimation, l'origine de l'insuffisance rénale n'a pas pu être étiquetée car la patiente est décédée avant de compléter le bilan.

* Coronaropathie

La maladie coronarienne est une contre-indication absolue à la grossesse [29, 36, 9]. Cette complication reste exceptionnelle chez les femmes diabétiques en âge de procréer, du fait de sa survenue après plusieurs années d'évolution du diabète [36]. Elle devrait être recherchée par l'interrogatoire, et par un électrocardiogramme de repos éventuellement complété si besoin par un test à l'effort voire, idéalement,

une échographie d'effort [23]. Dans notre série, aucune patiente n'était connue coronarienne, et l'ECG était normal à chaque fois qu'il était réalisé.

* Neuropathie

La grossesse n'affecte pas l'évolution d'une neuropathie périphérique ou autonome. Toutefois, de toutes les formes de neuropathie diabétique, la neuropathie autonome, et en particulier la gastropathie, sont les plus observées [36].

3 - Influence du diabète sur la grossesse

Tableau 15 : Principales complications materno-fœtales lors de la grossesse diabétique

Premier trimestre de grossesse	Avortement spontané Malformations congénitales Acidocétose Hypoglycémie
Deuxième et troisième trimestres	Acidocétose Hypoglycémie HTA gravidique Prééclampsie Hydramnios Césarienne
Complications néonatales	Macrosomie Hypotrophie MFIU Prématurité Malformations congénitales Détresse respiratoire Hypoglycémie Hypocalcémie Ictère Polyglobulie

3-1-Complications maternelles

* Hypertension artérielle et prééclampsie

Le diabète augmente le risque de l'hypertension artérielle gravidique et de la prééclampsie. En général, 10% des grossesses diabétiques se compliquent d'une hypertension artérielle[37]. Cette fréquence est de l'ordre de 17,4% des cas de DPG dans notre série. Les patientes présentant une maladie vasculaire rénale ou rétinienne sous-jacente présentent un risque sensiblement plus élevé [37].

Les patientes souffrant d'hypertension sont à risque accru de retard de croissance intra-utérin, de prééclampsie, de décollement placentaire, et d'AVC maternel[37].

Le risque de prééclampsie est significativement accru en cas de grossesse chez une patiente diabétique. Une revue récente effectuée par Sibai et al. situe la fréquence de la prééclampsie dans cette population de patientes entre 9% et 66% [38]. Cette grande disparité s'explique surtout par l'hétérogénéité des populations étudiées.

La pathogénie de cet état à haut risque de morbidité pour la mère et le fœtus n'est ni univoque ni clairement établie. Le diabète pourrait altérer la vascularisation fœto-placentaire et les échanges mère-fœtus [39]. Il apparaît clairement que le risque augmente avec la sévérité du diabète [38].

L'existence d'une protéinurie ou d'une microprotéinurie semble être l'élément le plus pertinent dans la survenue d'une prééclampsie [38]. D'autres facteurs de risque peuvent être également identifiés tels que la primiparité, l'existence d'une hypertension artérielle, et un mauvais équilibre glycémique [9]. En effet, Avec une glycémie à jeun supérieure à 1,05g/L, le taux de prééclampsie a été de 7,8% versus 3,8% si elle est inférieure à 1,05g/L [37]. L'indice de masse corporelle avant la grossesse a été également significativement lié au développement de la prééclampsie

[37]. Il en est de même pour l'existence d'une rétinopathie [24], ou d'une néphropathie [38].

Dans ces situations, un retard de croissance intra-utérin doit être dépisté et diagnostiqué par l'étude de la biométrie fœtale couplée au doppler utérin et ombilical, cependant, une biométrie fœtale normale n'est pas nécessairement rassurante dans ce contexte, car l'hypotrophie peut être masquée par la macrosomie due au diabète [29, 35].

Parmi nos patientes connues diabétiques avant la grossesse, 7,4% ont présenté une prééclampsie, et toutes avaient un diabète mal équilibré. L'écho-Doppler obstétrical était pathologique dans un cas, il a montré des artères utérines pathologiques mais sans retentissement fœtal ; en effet, aucun cas de RCIU n'a été noté chez ces patientes prééclamptiques.

Le bénéfice d'un traitement préventif systématique (chez toute femme diabétique) par aspirine à faible dose est controversé. La méta-analyse, réalisée à partir des données individuelles de tous les essais concernant l'aspirine à faible dose étudiée contre placebo pendant la grossesse, n'a pas montré de bénéfice dans le sous-groupe particulier des patientes présentant un diabète antérieur à la grossesse [40]. Lors de la conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie Réanimation, une prescription d'aspirine en prévention de la prééclampsie n'est recommandée que pour les patientes ayant présenté une prééclampsie sévère survenue avant 32 semaines d'aménorrhée [9].

* Complications infectieuses

Parmi les complications infectieuses, il existe un risque plus important d'infections urinaires. Celles-ci sont fréquemment asymptomatiques, d'où la nécessité d'un dépistage systématique. En revanche, le risque de pyélonéphrite aiguë n'est pas augmenté si les infections urinaires basses sont dépistées et traitées au cours de la grossesse. Chez nos patientes suivies, un ECBU était réalisé

systématiquement tous les mois. On a ainsi mis en évidence 15 cas (soit 21,4%) d'infections urinaires, dont 10 (66,6%) étaient des bactériuries asymptomatiques, traitées toutes selon l'antibiogramme, et aucune d'entre elles ne s'est compliquée de pyélonéphrite.

Le taux global d'infections urinaires dans notre série était de 18,4%, il était plus élevé en cas de DG (20,7% versus 17,4% en cas de diabète préexistant).

Les infections urinaires (pyélonéphrites) et l'hydramnios, souvent associé à la macrosomie et/ou à des malformations, favorisent la survenue de menace d'accouchement prématuré [9].

Chez les patientes diabétiques, il existe également une augmentation du taux des endométrites du post-partum [24] et des infections de paroi. Ces dernières sont survenues chez 3 de nos patientes.

Toutes ces infections prédisposent aux décompensations acidocétosiques [37, 24].

3-2-Complications embryonnaires, fœtales et néonatales

a-complications embryonnaires et fœtales

* Malformations congénitales

La fréquence des malformations congénitales est classiquement de deux à quatre fois plus élevée en cas de diabète prégestationnel que dans les grossesses normales [41], il était même multiplié par 9 dans une cohorte récente [004R]. Elles rendent compte de 50 à 60 % de la mortalité périnatale [60].

Le glucose serait le facteur tératogène majeur dans les grossesses diabétiques, mais les mécanismes biochimiques exacts impliqués sont mal connus. Différents mécanismes sont évoqués. Parmi ceux-ci, citons [23] :

1. la production accrue de radicaux libres par les mitochondries immatures de l'embryon soumises à un afflux supra-physiologique de substrats comme le glucose, le pyruvate et l'hydroxybutyrate;

2. les voies métaboliques du myoinositol et de l'acide arachidonique qui pourraient être déficientes et aboutir à un déficit fonctionnel des prostaglandines dans le tissu embryonnaire à un stade critique de l'embryogenèse;

3. un déficit du transfert mère-fœtus du zinc : des concentrations basses de zinc durant l'organogenèse pourraient avoir une action tératogène.

Les malformations congénitales compliquant un diabète maternel sont corrélées à l'effet tératogène des désordres métaboliques dominés par l'hyperglycémie maternelle, présents lors des huit premières semaines de grossesse. Leur fréquence dépend essentiellement de l'équilibre glycémique de cette période d'embryogenèse, les chiffres rapportés dans la littérature varient de 4,1 à 9,7%, et les taux les plus faibles ne tiennent compte que des malformations sévères.

Plusieurs travaux ont analysé le taux de malformations en fonction du taux d'hémoglobine glyquée en période périconceptionnelle. Dans l'étude française multicentrique, le taux de malformations majeures est de 8,3% lorsque l'HbA1c est supérieure à 8% au premier trimestre, et de 2,5% lorsqu'elle est inférieure à 8% [42]. Une étude finlandaise récente a montré que la fréquence des malformations graves est supérieure à celle de la population générale dès que l'hémoglobine glyquée (HbA1c) périconceptionnelle dépasse deux déviations standards au-dessus de la moyenne (soit pour des valeurs d'HbA1c supérieures à 5,6%) [43].

L'amélioration du contrôle glycémique périconceptionnel permet de réduire ce risque ; d'où l'intérêt de la programmation de la grossesse chez les femmes diabétiques. Il a été noté également que l'introduction d'acide folique en période préconceptionnelle et durant tout le premier trimestre permet aussi de réduire le risque de survenue de malformations [44].

Les anomalies morphologiques survenant lors de la grossesse diabétique affectent surtout l'appareil cardiovasculaire (avec une incidence entre 2 et 34 par 1000 naissances), le système nerveux central (entre 1 et 5 par 1000 naissances), le

squelette (2 à 20 cas par 1000 naissances) et l'appareil urogénital (2 à 32 cas par 1000 naissances). (Tableau xx).

Tableau 16: Principales anomalies congénitales chez le nouveau-né de mère diabétique.

Squelette et système nerveux	Defects du tube neural - spina bifida central Hydrocéphalie Holoprosencéphalie Anencéphalie Microcéphalie
Cœur	Dextrocardie Ventricule droit à double issue Truncus arteriosus Transposition des gros vaisseaux Communications interventriculaires Coarctation de l'aorte Communications interauriculaires Ventricule unique/hypoplasie du ventricule Atrésie valvulaire pulmonaire Hypertrophie septale Cardiomyopathie obstructive ou hypertrophique avec ou sans décompensation cardiaque
Appareil uro-génital	Hypospadias Hydronéphrose Agénésie rénale Duplication urétérale
Appareil digestif	Atrésie duodénale Atrésie anorectale Syndrome du petit côlon gauche
Diverses	Artère ombilicale unique

Dans notre série, on a relevé 7 cas de malformations congénitales chez les nouveau-nés vivants, soit 6,5% globalement. Ce taux était de 8,5% en cas de DPG, ce

qui rejoint les données de la littérature (Tableau 17). Les anomalies retrouvées dans notre population d'étude étaient à type d'atteintes urogénitales, squelettiques et cardiovasculaires ; la fréquence de ces dernières reste probablement sous-estimée étant donné que le bilan malformatif, notamment cardiaque, n'a pas pu être complété chez tous les nouveau-nés malgré le fait qu'il a été demandé et ceci par manque de moyens.

Pour les cas de MFIU de notre série, une seule MFIU est survenue chez une patiente suivie chez nous (indisciplinée) chez qui l'échographie morphologique était normale. Toutes les autres patientes n'étaient pas suivies (pas d'échographie morphologique) et nous n'avons pas retrouvé de malformation évidente lors de l'examen du fœtus à l'accouchement cependant ceci n'élimine pas la présence d'une malformation non apparente d'autant plus qu'on n'a pas de foetopathologiste à l'hôpital.

Tableau 17: Fréquence des malformations congénitales en cas de DPG, selon la littérature

	n (grossesses)	Malformations (%)
Boulot et al	435	4,1
Everset al	323	8,8
Casson et al	462	9,7
Plattet al	547	8,4
Sheffield et al	410	6,1
Wender-Ozegowska et al	198	8,6
Aberget al	3 864	9,5
Notre série	79	8,5

Anomalies chromosomiques :

Une augmentation du risque d'anomalie chromosomique en cas de diabète maternel est discutée. Peu de travaux abordent le problème. En 1997, Narchi rapporte une incidence de trisomie 21 de 3,75% dans un groupe d'enfants nés de mère diabétique et de 1,36 % en l'absence de diabète (risque relatif : 2,75), alors qu'il n'y a pas de différence dans les âges maternels entre les deux groupes [45].

Plus récemment, Moore rapporte des résultats similaires dans une étude prospective qui suit la descendance de 231 patientes avec diabète et de 7101 sans diabète, et trouve deux fois plus d'anomalies chromosomiques dans le groupe avec diabète ; il s'agit essentiellement d'anomalies de nombre [46]. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de Martinez-Frias qui, à partir de l'étude espagnole collaboratrice sur les malformations fœtales, ne retrouve pas plus d'enfants trisomiques chez les patientes avec diabète ou diabète gestationnel que chez les patientes sans diabète [47].

Dans notre série, un seul nouveau-né présentait un faciès trisomique, le caryotype a été demandé mais n'a pas été revu par la suite. Il s'agissait d'un bébé de sexe masculin issu d'un mariage consanguin, chez une patiente âgée de 42 ans, connue diabétique de type 2 depuis 3 ans. Ceci suscite la discussion concernant la responsabilité du diabète dans ce cas, étant donnée la présence des autres facteurs d'anomalie chromosomique (l'âge de la patiente et la notion de consanguinité).

* Avortement spontané

Le risque d'avortement spontané précoce est plus fréquent lors des grossesses diabétiques mal équilibrées. Ce risque est de l'ordre de 30% si l'HbA1c dépasse de six à neuf déviations standards la moyenne des valeurs normales, soit des valeurs de l'ordre de 7% à 8% [9]. Dans notre série, 31,4% des patientes avaient au moins une fausse couche dans leurs antécédents, sans qu'il y ait une différence significative concernant cette fréquence par rapport au type de diabète (30% en cas de DPG versus 33% en cas de DG).

* Prématurité

Dans les grossesses diabétiques, la prématurité (âge gestationnel à la naissance inférieur à 37SA) toutes causes confondues est augmentée. Les taux rapportés varient de 22 à 45 % [48]. Cette augmentation concerne aussi bien la prématurité spontanée que la prématurité induite.

L'augmentation de la prématurité induite dans le diabète de type 1 est encore plus importante. Sibaï rapporte un taux de 21,9% pour 3,4% seulement dans le groupe contrôle [49].

Chez nos patientes, nous avons noté 19 cas d'accouchement prématuré (soit 15,3%), avec une fréquence de 11,8% en cas de DPG. Et nos résultats concordent parfaitement avec la constatation de Sibaï dans le sens que le taux de prématurité chez les diabétiques de type 1 était de 28,6% versus 7,4% en cas de diabète de type 2.

Le risque est majoré par un mauvais équilibre périconceptionnel. Dans une étude française, le taux global de naissances avant terme est de 38,2%, mais il est de 57,6% si l'HbA1c au premier trimestre de la grossesse est supérieur à 8% et de 24,8% si elle est inférieure [42]. Le risque paraît également majoré par un mauvais équilibre en cours de grossesse. Dans une étude portant sur 168 grossesses avec diabète de type 1, Lepercq compare l'état des patientes ayant accouché avant et après 37 semaines d'aménorrhée et constate qu'un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 7% à l'accouchement est associé à un risque augmenté d'accouchement prématuré spontané ou provoqué [48].

Dans notre étude, le taux de prématurité était significativement plus bas dans le Groupe Suivi (6,3% versus 25% dans le Groupe Non suivi, $p=0,004$) dont le statut glycémique était meilleur.

La prématurité dépend de l'état vasculaire de la mère et surtout de l'existence d'une hypertension artérielle (risque multiplié par cinq) [9]. Elle peut être favorisée aussi par une macrosomie ou un hydramnios causant une surdistension utérine, ou par une infection urinaire fréquente chez la femme enceinte diabétique. Souvent, aucune cause favorisante n'est retrouvée [5].

10(40%) parmi les 19 cas de prématurité dans notre série étaient accompagnés d'HTA (résultat statistiquement significatif avec $p=0,001$), 7 (19,4%) étaient associés à un hydramnios, et 4 cas (17,4%) à une infection urinaire.

Les bêta-2-mimétiques sont contre-indiqués dans la grossesse diabétique du fait du risque d'acidocétose qu'ils entraînent [9]. Dans les menaces d'accouchement prématuré sévères, on aura recours, en l'absence de contre-indications, aux inhibiteurs calciques ou à l'atosiban [24].

* Mort fœtale in utero

Le diabète, qu'il soit de type 1 ou de type 2, est associé à un risque accru de décès in utero. En cas de diabète de type 1, l'incidence est comprise entre 6 et 26 pour 1000 naissances avec une augmentation de risque estimé entre trois à cinq fois celui de la population générale [50]. En cas de diabète de type 2, il existe aussi une augmentation de ce risque avec une incidence comprise entre 12‰ et 34‰ et un risque relatif compris entre 2,3 et 5,8 [51]. La prévalence en France est de 3,5% sur une enquête multicentrique réalisée en 2000 sur 229 grossesses associées à un diabète préexistant [52].

Dans notre étude, nous avons déploré 6 décès fœtaux (soit 8,8%) en cas de DPG ; avec un taux nettement plus important chez les diabétiques de type 1 (21,4% versus 5,6% en cas de diabète de type 2).

Nous signalons aussi que ces patientes ayant présenté une MFIU avaient toutes un diabète mal équilibré, et que 2 parmi elles présentaient une HTA associée.

Le mauvais contrôle glycémique est un élément majeur dans la survenue des décès in utero [9], mais d'autres facteurs sont impliqués tels que la néphropathie, l'HTA, l'obésité, les malformations congénitales, l'existence d'une césarienne antérieure ou d'un retard de croissance [53]. Le risque est accru (20%) en cas d'acidocétose avec passage transplacentaire des corps cétoniques. Parmi les 5 cas de DAC survenues pendant la grossesse dans notre série, 2 se sont compliquées d'une MFIU.

L'étiopathogénie est inconnue. Les hypothèses avancées sont l'hypoxie tissulaire, une production excessive de lactates par la glycolyse anaérobie, la décompensation d'une cardiomyopathie hypertrophique favorisée par des troubles

du rythme cardiaque brutaux et imprévisibles [9]. Une bonne surveillance des patientes en fin de grossesse, notamment par un enregistrement fréquent du rythme cardiaque fœtal permettrait de prédire ces signes. En effet, dans notre série, nous étions amenés à extraire en urgence les fœtus sur des anomalies du RCF, celles-ci ont pu être détectées grâce à la surveillance armée qui était pratiquée chez toutes nos patientes hospitalisées durant les dernières semaines de la grossesse, ce qui nous a permis d'éviter la survenue d'une MFIU chez un nombre considérable de ces femmes. D'ailleurs cette complication redoutable a été observée chez 19,7% des femmes non surveillées de notre série versus 1,6% du Groupe Suivi ($p=0,001$) soit une seule patiente qui en fait avait refusé l'hospitalisation systématique à 36 SA.

* Macrosomie et ses conséquences

Une des principales caractéristiques du nouveau-né de mère diabétique est la macrosomie. C'est une complication qui s'associe à tout type de diabète. Grâce à la meilleure prise en charge prénatale, son incidence a diminué ces dernières années. Toutefois, elle reste supérieure à celle observée chez les nouveau-nés de mères non diabétiques. Sa fréquence est difficile à chiffrer. Dans les diabètes de type 1, les taux rapportés varient de 10 à 50% (27,3% dans notre série chez les diabétiques de type 1). Une telle variation de fréquence s'explique par les différences des populations étudiées et par les différences de prise en charge de la grossesse, ainsi que par l'absence de définition univoque de la macrosomie. Un poids de naissance supérieur à 4000 ou à 4500g est un index simple, mais qui ne tient pas compte de l'âge gestationnel et méconnaît bon nombre de macrosomies [9]. Un poids de naissance supérieur au 90e percentile pour l'âge gestationnel pallie ce défaut, mais impose l'utilisation de courbes de référence pour chaque population [5].

Dans sa forme caricaturale, le macrosome de mère diabétique est obèse, bouffi et rouge (Fig. 20). Il se distingue des autres enfants par un excès de tissu adipeux avec une disposition préférentiellement thoracique de la graisse et par une

organomégalie. La macrosomie prédomine sur l'extrémité supérieure du tronc, avec une augmentation significative du périmètre scapulaire. L'hypertrophie cellulaire se retrouve dans les principaux organes, foie, cœur, rate, surrénales et pancréas. Seuls le cerveau et les reins restent normaux en taille [3]. Le poids de naissance est élevé, avec un indice de masse corporelle élevé, et une microcéphalie relative [5]. L'augmentation du diamètre biachromial expose à l'accouchement au risque de dystocie des épaules, elle-même associée à un risque accru de complications maternelles : principalement déchirures périnéales (4% à 20%) et hémorragie de la délivrance (11%), et de complications fœtales : augmentation de la mortalité périnatale, troubles anoxo-ischémiques (1% à 12%), fractures de la clavicule (1% à 20%) ou de l'humérus (1% à 4%) et lésions du plexus brachial (1% à 25%) [54]. Le risque d'asphyxie aussi est plus important que chez l'enfant de poids normal [5].



Figure 20 : macrosome de mère diabétique [005R]

Le poids fœtal semble être directement lié à la glycémie maternelle, en fonction de laquelle il augmenterait de façon linéaire [55]. Pedersen avait expliqué

ceci par l'hypothèse que la macrosomie des fœtus de mère diabétique résulte d'un hyperinsulinisme fœtal réactionnel à l'hyperglycémie fœtale, elle-même consécutive à l'hyperglycémie maternelle [56]. Cette théorie a été largement documentée par la suite. Evers a retrouvé un taux d'HbA1c aux premier, deuxième et troisième trimestres légèrement plus élevé mais de façon significative chez les mères dont les nouveau-nés sont macrosomes [57]. Il a été montré également que l'obtention d'une glycémie moyenne inférieure à 0,95 g/l prévenait la survenue d'une macrosomie au cours du diabète de type 1 [58]. une autre étude réalisée chez 66 femmes enceintes non diabétiques a montré que la glycémie moyenne au troisième trimestre était $0,75 \pm 0,05$ g/L et les glycémies postprandiales ne dépassaient jamais 1,05 g/l [59]. Ces valeurs sont inférieures aux objectifs glycémiques habituellement recommandés [60].

Cependant pour d'autres auteurs le bon équilibre diminue mais ne supprime pas le risque de la macrosomie [61], de plus, le seul flux de glucose n'explique pas la distribution anormale de graisse chez le nouveau-né macrosome [9]. En effet, des corrélations entre les concentrations maternelles des triglycérides et acides gras libres et le poids de naissance ont été observées. Le sexe fœtal, l'âge gestationnel et la prise de poids de la mère pendant la grossesse semblent aussi être parmi les facteurs impliqués dans la variance du poids de naissance [60].

La différence des taux de macrosomie entre les deux Groupes de notre étude (35,9% dans le Groupe Suivi versus 46% dans le Groupe Non suivi) n'était pas significative, ceci peut être expliqué par le fait que même dans le Groupe Suivi, le diabète était mal équilibré et les objectifs ci-dessus n'étaient pas atteints. Toutefois, du moment que le statut glycémique était quand même meilleur dans le Groupe Suivi, ceci était suffisant pour diminuer de façon significative la moyenne des poids de naissance (3791 ± 539 g dans le Groupe Suivi versus 4061 ± 789 ; $p=0,04$).

* RCIU

A l'inverse des enfants macrosomes, les nouveau-nés de mères diabétiques peuvent également présenter une RCIU. L'incidence serait de 2 à 20%. En général, le risque de retard de croissance augmente avec la sévérité du diabète maternel et de son ancienneté. Les complications vasculaires de type rétinopathie et néphropathie sont susceptibles d'être associées avec une insuffisance utéroplacentaire responsable d'un défaut de croissance chez le fœtus. Toutefois, on pense actuellement que le retard de croissance peut aussi être attribué aux perturbations métaboliques chez la mère (taux bas de glucose sanguin) pendant l'organogenèse [5]. La mise en évidence pendant la grossesse d'un défaut de croissance du fœtus est un facteur important du risque de mort in utero et pousse à extraire l'enfant prématurément. En période néonatale, ces enfants hypotrophes présentent un risque encore plus élevé d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie et de détresse respiratoire que les macrosomes [5].

En cas de DPG dans notre série, un seul cas de RCIU (1,6%) a été diagnostiqué chez une diabétique de type 2 dont la grossesse s'est compliquée d'une prééclampsie. Le bébé fut extrait prématurément à 32 SA, avec un poids de naissance à 2000g.

Le retard de croissance peut être masquée par une macrosomie relative et peut passer inaperçue. Elle pourrait dans ce cas être responsable d'accidents inexpliqués. Une cassure de la courbe de croissance du fœtus en fin de grossesse doit attirer l'attention et doit évoquer un RCIU[5].

Hydramnios

Le risque d'excès de liquide et d'hydramnios (avec comme conséquence principale un accouchement prématuré) est augmenté en cas de mauvais équilibre glycémique [4]. Il est présent dans environ 20% des cas.

Dans notre étude, nous avons diagnostiqué un hydramnios chez 36 patientes(soit 30,5%). Ce taux était de presque le même en cas de DPG ou de DG (30,8% et 30,2% respectivement). Nos chiffres dépassaient largement les 20% de la littérature, probablement du fait que le pourcentage des femmes ayant un diabète mal équilibré était très élevé dans notre population d'étude. Par ailleurs, nous avons pu constater quand même une diminution de la fréquence de cette complication chez les patientes suivies chez nous (28,1% versus 33,3% chez les femmes non suivies).

* Rupture prématurée des membranes

La rupture prématurée des membranes est fréquente chez la diabétique, favorisée par les infections, l'hydramnios et la disproportion fœto-pelvienne secondaire à la macrosomie. Elle pose un problème de prise en charge en raison du risque accrue de l'infection maternelle et surtout fœtale, et augmente de ce fait le taux de prématurité et de césariennes [4].

b-Complications néonatales

* Détresse respiratoire

Les détresses respiratoires sont plus fréquentes chez les nouveau-nés de mères diabétiques. Leur incidence serait de 25 à 38 % [62], avec un risque relatif de 5,6 chez les nouveau-nés de mères diabétiques [63,64]. Elles sont vraisemblablement liées au retard de maturation du surfactant pulmonaire, du fait de l'hyperinsulinisme fœtal et de la prématurité [9]. En effet, l'hyperinsulinisme inhibe la synthèse des enzymes impliquées dans la fabrication des phospholipides du surfactant (entre autres la phosphatidyl choline et le phosphatidyl glycérol responsable également de la stabilité du surfactant) [3, 41].En fait, quatre facteurs, parfois associés, peuvent expliquer cette complication: à côté du retard de maturation du surfactant lié à l'hyperinsulinisme fœtal, la prématurité, l'extraction avant tout début de travail, la souffrance fœtale aiguë et le syndrome d'inhalation.

L'hyperglycémie ou le mauvais contrôle du diabète sont considérés comme des facteurs prédisposant à la détresse respiratoire chez le nouveau-né [5].

À l'accouchement, certains nouveau-nés peuvent présenter une détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide amniotique surtout en cas de voie haute [9].

Dans notre série, 8 nouveau-nés(7,5%) ont présenté une détresse respiratoire à partir des premières minutes de vie, avec un taux de 6,9% en cas de DPG. Ces chiffres sont sans aucun doute sous-estimés, car nous n'avons pu relever que les cas qui ont nécessité une hospitalisation.

* Cardiomyopathie

L'incidence de la cardiomyopathie est estimée à 10 % des grossesses de mères diabétiques [62]. L'hypertrophie septale isolée est présente dans 35 à 40% des grossesses diabétiques [5].

Elle est provoquée par l'hyperinsulinisme et survient généralement tardivement dans la grossesse, entre 34 et 40 semaines. L'hypertrophie myocardique peut survenir malgré un bon contrôle glycémique maternel [62]. Dans sa forme moins sévère, on n'observe qu'une hypertrophie du septum interventriculaire, ou ventriculaire droite ou gauche, lors d'un examen échocardiographique, et l'enfant est le plus souvent asymptomatique. Dans les formes les plus sévères, l'hypertrophie peut provoquer un obstacle à l'éjection, pouvant mener à une décompensation cardiaque [62].

Dans notre série, une cardiomyopathie hypertrophique a été diagnostiquée chez 2 nouveau-nés seulement, ce qui laisse deviner, en se référant aux chiffres de la littérature, qu'un nombre important de cas asymptomatiques sont restés méconnus par faute de moyens ; en effet, une exploration cardiaque était demandée systématiquement aux nouveau-nés de mères diabétiques, mais moins de 5% des cas sont revus par la suite.

* Troubles métaboliques

Hypoglycémie

Chez le fœtus de mère diabétique, l'hyperglycémie maternelle stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Après la naissance, l'hypersecretion insulinaire peut continuer pendant plus de 24 heures malgré la brutale chute des taux de glucose [65]. Le nouveau-né « normal » va augmenter sa production de glucagon, mobiliser les acides gras libres à partir des tissus graisseux. Chez le nouveau-né de mère diabétique, cette réponse ne survient pas. L'hyperinsulinisme et l'absence de contre-régulation entraînent une diminution de la production hépatique de glucose, une augmentation de la captation périphérique de glucose, et une diminution de la lipolyse, provoquant une hypoglycémie chez le nouveau-né [5].

C'est une complication très fréquente, précoce, survenant dans les premières heures de vie (dans les 30 à 60 minutes qui suivent la naissance) et le risque persiste pendant 48 heures de vie [4].

La définition de l'hypoglycémie chez le nouveau-né reste encore actuellement controversée en raison de l'absence de corrélation entre les concentrations plasmatiques de glucose, les symptômes cliniques et les séquelles à long terme [65]. Cornblath et Schwartz avaient défini l'hypoglycémie par un glucose sanguin inférieur à 0,3 g/L chez le nouveau-né à terme, et inférieur à 0,2 g/L chez le nouveau-né prématuré [66] (ABM protocol). D'autres études récentes ont défini les limites inférieures de glycémie en fonction de l'âge, quel que soit l'âge gestationnel (Tableau xx)[66, 67, 68].

Tableau 18 : Limites inférieures de glycémie en fonction de l'âge

	Age	Définition de l'hypoglycémie
Srinivasan [68]	0-3 heures	< 0,35
	3-24 heures	< 0,40
	> 24 heures	< 0,45
Heck[67]	0-24 heures	< 0,30
	24-48 heures	< 0,40

La triade de «Whipple» inclut donc trois critères pour définir une hypoglycémie :

- présence de signes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie ;
- concentration basse en glucose ;
- résolution des signes cliniques dans les minutes ou heures qui suivent la normalisation de la glycémie [69].

Cette définition exclut cependant les enfants qui présentent des hypoglycémies asymptomatiques, et ce parfois malgré de très bas taux de glucose [5].

Les signes cliniques le plus fréquemment décrits dans les cas d'hypoglycémie sont la pâleur, la sudation, l'apparition d'apnées, d'une cyanose, une hypotonie, des trémulations, voire des convulsions ou un coma [50, 69].

L'incidence de l'hypoglycémie est variable selon les auteurs et les critères diagnostiques, d'autant plus qu'il est courant de donner du glucose aux nouveau-nés de mères diabétiques [4].

Le mauvais équilibre glycémique maternel pendant les derniers mois de la grossesse, l'excès de croissance fœtale et la souffrance néonatale sont retenus comme principales circonstances favorisant l'apparition d'une hypoglycémie néonatale [4]. Pour d'autres auteurs le risque d'hypoglycémie néonatale est

directement lié [61] à l'équilibre glycémique en perpartum. En effet, Landon a montré qu'une moyenne des glycémies maternelles $> 1,10$ g/L augmente le risque de survenue d'une hypoglycémie chez les nouveau-nés (40,6% versus 8,6%) [70], et Latrous a retrouvé que le taux de survenue d'une hypoglycémie est significativement plus élevé chez les nouveau-nés macrosomes (39%) que chez les nouveau-nés eutrophiques (26,6%) [71]. L'âge gestationnel semble également être un facteur déterminant étant donné que l'hypoglycémie survient plus fréquemment chez les prématurés [70].

Le chiffre retrouvé dans notre série (6,2%) est clairement sous-estimé, car il représente uniquement les cas qui ont été diagnostiqués. En effet le bilan biologique n'était pas fait systématiquement ; de plus, tous les nouveau-nés de mères diabétiques bénéficiaient dès la naissance d'une administration orale de 20cc de sérum glucosé à 10% (par manque de glucomètre à la salle) d'accouchement à côté de l'allaitement précoce à chaque fois qu'il était possible, ce qui permettait de prévenir le risque d'hypoglycémie pendant les premières heures.

Hypocalcémie

Pendant la grossesse, le calcium est transféré de la mère au fœtus via le placenta. Après la naissance, l'enfant se trouve en hypocalcémie par l'interruption brutale des apports maternels. Dès les 24 premières heures de vie, on observe une réaction endocrinienne avec augmentation de la parathormone et de la 1,25-0H₂-vitamine D qui permet de corriger la calcémie. L'adaptation métabolique est modifiée chez le nouveau-né de mère diabétique : on a en effet observé que la réponse de la parathormone n'était pas présente chez le nouveau-né hypocalcémique[5].

50 % des nouveau-nés de mères diabétiques sous insuline présentent une hypocalcémie en période néonatale. Elle est définie par une calcémie inférieure à 2,1 mmol/l à terme et à 1,83 mmol/l chez le prématuré [25]. Elle apparaît le plus

souvent entre 48 et 72 heures de vie, mais elle peut survenir plus précocement, dès les premières 24 heures.

Les manifestations cliniques décrites sont une irritabilité, des trémulations, des clonies, voire des convulsions [5], mais souvent elle est asymptomatique.

Cette complication serait attribuée à une mauvaise réponse des parathyroïdes fœtales, à des taux élevés de calcitonine et à l'altération du métabolisme de la vitamine D. D'autres facteurs comme la prématurité, les détresses respiratoires ou l'asphyxie néonatale peuvent aggraver cette perturbation [62]. L'hypocalcémie peut être secondaire à l'hypomagnésémie maternelle. Celle-ci est due aux pertes rénales maternelles associées à la glycosurie, et limite la sécrétion d'hormones par la parathyroïde [62].

Dans notre population d'étude, l'hypocalcémie était prévenue par l'administration de gluconate de calcium chez les nouveau-nés hospitalisés, finalement, un seul cas a été diagnostiqué.

Hyperbilirubinémie

On parle d'hyperbilirubinémie quand le taux de bilirubine est supérieur à 120 mg/l à J1 de vie à terme [25]. L'hyperbilirubinémie est plus fréquente chez les nouveau-nés de mère diabétique [4] présente dans 20 à 25% des cas [5]. La polycythémie et le turn-over accéléré de l'hémoglobine sont probablement les facteurs principaux intervenant dans la pathogenèse de l'hyperbilirubinémie chez ces enfants [5]. Certains auteurs évoquent également une diminution de la clairance de la bilirubine comme élément adjuvant [5]. Cette hyperbilirubinémie est responsable d'un ictère dont le traitement habituel fait appel à la photothérapie [25].

Polyglobulie

La polyglobulie est définie par un taux d'hématocrite supérieur à 65 % sur du sang veineux ou artériel [25]. Elle est présente chez 5 à 30% des nouveau-nés de mères diabétiques selon les auteurs [5].

L'augmentation du métabolisme fœtal, qui résulte du statut hyperglycémique-hyperinsulinique, accélère la croissance de l'enfant, ce qui accroît les demandes métaboliques, essentiellement pendant le troisième trimestre, majorant ainsi les besoins tissulaires en oxygène. En réponse, le fœtus augmente sa concentration en hémoglobine et sa masse de globules rouges. A un certain stade, cela mène à une polyglobulie et à une hyperviscosité qui peut provoquer une diminution de perfusion des organes vitaux [5], et même une mort inexplicée chez ces enfants [72].

Les signes cliniques de la polyglobulie sont non spécifiques et sont liés à l'hyperviscosité dans la microcirculation. Elle peut se révéler par des signes neurologiques (léthargie, irritabilité, hypotonie), des signes respiratoires (détresse transitoire), des signes digestifs (intolérance alimentaire), des signes rénaux (oligurie, insuffisance rénale aiguë, thrombose des veines rénales), par une aggravation des désordres métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie, hyperbilirubinémie), ou aussi par des signes hématologiques (thrombopénie, perturbations du bilan de coagulation, réticulocytose) [5].

* Thromboses

Il s'agit de pathologies sévères mais rares en période néonatale, favorisées chez les nouveau-nés de mères diabétiques. En effet, les cas de thrombose des veines rénales qui ont été observés étaient fréquemment associés à la présence d'un diabète maternel. Il y a eu même quelques cas de gangrène qui ont été décrits dans la littérature. Celle-ci serait associée à la présence de thromboses périphériques[5]. La pathogenèse reste obscure, mais la polycythémie joue probablement un rôle important. Certains auteurs ont évoqué une disproportion entre les facteurs plaquettaires agrégants et les prostaglandines antiagrégantes[5].

II - Diabète gestationnel

1-Epidémiologie

De grandes variations de prévalence du diabète gestationnel sont observées dans le monde, allant de 1% à 14% selon les études [73]. Ceci peut être expliqué par les variations ethniques et génétiques, mais également, par la diversité des stratégies et des méthodes de dépistage utilisées. En effet, la prévalence varie de 2 à 7% des grossesses en France, et de 1,6% à 7,3% aux USA [20]. En Australie, Yue et al. observent une prévalence de 7% à partir d'une base de données hospitalières, mais des différences importantes selon l'ethnie : 3% en cas d'origine caucasienne, 7% en cas d'origine arabe, 10% en cas d'origine vietnamienne, 15% en cas d'origine chinoise et 17% en cas d'origine indienne [73]. En Suisse, la fréquence du diabète gestationnel est de 10,2%. Elle est de 1,2% en Suède et 2% au Danemark [20].

Les études récentes centrées sur l'épidémiologie du diabète gestationnel notent toutes une augmentation de la prévalence depuis une vingtaine d'années. L'âge maternel plus avancé, l'épidémie d'obésité, la diminution d'activité physique et les modifications des habitudes de vie dans les pays développés contribuent vraisemblablement à cette augmentation de fréquence [73].

Il a été constaté également que la prévalence du diabète gestationnel et celle du diabète de type 2 sont étroitement liées entre elles.

2 - Facteurs de risque

Il existe une grande variabilité dans la définition des facteurs de risque de diabète gestationnel dépendant de la volonté d'effectuer un dépistage large ou ciblé [20]. Ils permettent de différencier un risque fort, moyen et faible [74]. Les facteurs habituellement retenus sont l'âge supérieur à 30 ans (25 ans pour certains) [22], le surpoids et l'obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse

supérieur à 25 Kg/m² [75], l'origine ethnique hispanique, africaine ou asiatique, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents personnels de diabète gestationnel, de mort fœtale ou périnatale ou avortements, de malformations congénitales, de macrosomie ou de prééclampsie. lors d'une grossesse antérieure. On note également parmi les facteurs de risque les plus constamment évoqués l'apparition d'une pré-éclampsie, d'hydramnios ou de glycosurie, ainsi qu'une prise de poids excessive durant la grossesse en cours, ce dernier facteur est actuellement remis en question par le CNGOF [6]. Le syndrome des ovaires polykystiques par le biais de l'insulino-résistance, constituerait un facteur de risque souvent méconnu. D'autres facteurs ont été plus rarement cités, notamment la multiparité supérieure ou égale à 3 et le bas niveau socio-économique [4], mais lors de son dernier rapport, le CNGOF a conclu que ces caractéristiques ne semblent pas être des facteurs de risque indépendants de DG [6].

Dans notre série, 70,5% des patientes ayant un DG étaient âgées de plus de 30 ans, 81,8% avaient une surcharge pondérale, 47,5% avaient au moins une personne diabétique dans la famille. 2 patientes étaient porteuses d'ovaires polykystiques, et 2 avaient déjà présenté un diabète gestationnel lors d'une grossesse antérieure. Un avortement spontané ou plus a été relevé dans les antécédents de 33,3% des patientes multipares (14,9% avaient fait au moins deux fausses couches), et une notion de mort fœtale in utéro existait dans 24,1% des cas. Nous signalons aussi que 33,3% des femmes multipares avaient déjà accouché d'un macrosome ou plus.

Tableau 19 : Fréquence des principaux FDR de DG, selon la littérature

	Benchimol (Bondy)	Touzet (Lyon)	Mimouni (Alger)	Sqalli (Fès)	Notre série
Age moyen (ans)		29.9	34.5	32.0	33.6
Age > 30 ans (%)	63.1		76.6	80.0	70.5
Surcharge pondérale (%)	34.9		52.8		81.8
ATCD familial de diabète(%)	29.4	27.8	58.0	47.7	47.5
ATCD personnel de DG (%)	7.1	1.3		4.4	3.7
ATCD d'avortement (%)			30.0	22.2	33.3
ATCD de MFIU (%)	2.8		17.0	31.1	24.1
ATCD de macrosomie	5.6	8.8	32.7	34.1	33.3

En revanche, il paraît que l'âge inférieur à 25 ans avec un poids normal avant la grossesse (IMC < 25 kg/m²), l'appartenance à une ethnie de type caucasien, l'absence de trouble antérieur de l'homéostasie du glucose et d'antécédents obstétricaux, ainsi que l'absence de diabète dans la famille, représenteraient des facteurs plutôt protecteurs [20].

Cependant, un nombre considérable des femmes avec un diabète gestationnel confirmé ne présentent pas de facteurs de risque, ceci était le cas pour 6,6% de nos patientes. Ce qui interpelle et démontre à l'évidence que les facteurs de risque ne sont pas tous connus à l'heure actuelle [20].

3 - Dépistage

3-1- Quels sont les arguments en faveur du dépistage du DG ?

On reproche souvent au dépistage du DG d'être anxiogène pour les patientes, mais aussi pour les médecins. Il peut entraîner une surmédicalisation du suivi de la grossesse, une augmentation du nombre de consultation et parfois une certaine iatrogénie [76, 77].

D'après L'United States Preventive Services Task Force [78], même si les études ont démontré que le dépistage et le traitement du diabète gestationnel diminuaient le taux de macrosomie, les données de la littérature étaient insuffisantes pour prouver qu'ils étaient efficaces sur la prévention de la morbi-mortalité materno-fœtale. Cette position est à rapprocher de celle de la Haute autorité de santé (HAS) publiée en 2005 : « l'état actuel des connaissances ne permet pas de se prononcer sur l'intérêt de la réalisation d'un dépistage du diabète gestationnel étendu à toutes les femmes enceintes. Les bénéfices de ce dépistage en terme de santé morbidité périnatale et plus généralement de santé publique sont à démontrer » [79].

Par la suite, deux études majeures (HAPO et ACHOIS) sont venues apporter un éclairage nouveau au débat. L'étude internationale HAPO, publiée récemment, a étudié de façon prospective observationnelle 23316 femmes enceintes dans neuf pays pendant sept ans [80]. Cette étude a confirmé que la relation entre les glycémies maternelles (à jeun, une et deux heures post-charge glucosée) et la morbidité fœto-maternelle existe dès les niveaux normaux les plus bas ($< 0,75$ g/L) et persiste pour tous les autres niveaux au-delà ; en d'autres termes, la relation est continue [025R]. Les principales complications de l'élévation de la glycémie maternelle après ajustement sur les facteurs confondants étaient la macrosomie (poids supérieur ou égal au 90^e percentile), le risque d'avoir à recourir à une césarienne, l'hypoglycémie néonatale et l'hyperinsulinisme [81]. Mais l'argument nouveau le plus fort pour un dépistage du DG provient des résultats de l'étude Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) [82]. Cet essai randomisé a fait pour la première fois la démonstration de l'utilité d'une prise en charge thérapeutique des formes de sévérité moyenne de DG [83]. Dans le groupe intervention (ayant bénéficié d'une prise en charge dite agressive, avec mise systématique sous régime et insulinothérapie si besoin), par rapport au groupe témoin (sans intervention), il a été mis en évidence une réduction de 4,4% à 1,4% du

taux des complications périnatales sévères définies comme une mort périnatale, une dystocie des épaules, une fracture ou une paralysie nerveuse chez le nouveau-né. L'intervention était également associée à une réduction de 21% à 10% du nombre d'enfants macrosomes. Par ailleurs, bien qu'il existait une augmentation significative du nombre de déclenchement dans le groupe intervention, celle-ci ne s'accompagnait pas d'une augmentation du nombre de césariennes [84].

3-2 - Quels sont les principes de dépistage ?

Deux modalités existent pour le dépistage du DG :

Le dépistage systématique concerne toutes les femmes enceintes, quel que soit leur poids, leur âge, leur ethnie, leurs antécédents médicaux personnels et familiaux et ceci à 24-28SA [73].

Le dépistage sélectif (ou ciblé) consiste à réaliser un test uniquement chez les patientes enceintes à risque de développer le DG dès la première consultation prénatale, à noter que la présence d'un seul facteur de risque est suffisante pour indiquer le dépistage. En de cas négativité, les tests diagnostiques devront être réitérés entre 24 et 28 SA [37].

ÄFaut-il réaliser un dépistage ciblé ou systématique ?

A l'heure actuelle, il semble qu'il n'est pas possible de prendre définitivement parti pour ou contre un dépistage systématique du DG[85, 86].

Le dépistage ciblé a l'avantage théorique d'épargner le test pour les femmes à faible risque : sans antécédent personnel ou familial, jeunes (< 25 ans), d'origine européenne, sans surpoids (IMC < 25 avant grossesse). En pratique, sont concernées moins de 10–20% des femmes enceintes [76]. Un dépistage ciblé qui n'épargne que 10% de la population n'a pas beaucoup d'intérêt et équivaut presque à un dépistage systématique. En outre, des femmes répondant aux critères du

dépistage ciblé peuvent être oubliées en pratique. Et selon certains, le ciblage laisse de côté des femmes n'ayant aucun facteur de risque et qui auraient un DG, ce qui n'est pas exceptionnel [76]. Le risque principal donc du dépistage ciblé est la méconnaissance d'un DG chez les patientes ne présentant pas de facteurs de risque. Toutefois, un dépistage sélectif bien mené serait, selon d'autres auteurs, aussi sensible qu'un dépistage systématique [84]. Une application stricte des critères définis par l'American Diabetes Association pour un dépistage ciblé, dans une population de plus de 6000 femmes enceintes chez qui a été pratiqué un dépistage systématique, n'aurait abouti à la méconnaissance que de deux cas (0,6%) de DG sur les 313 diagnostiqués, évitant ainsi un dépistage à plus de 1000 femmes [84]. De plus, les défenseurs du dépistage ciblé avancent fréquemment que les patientes sans facteur de risque, atteintes d'un diabète gestationnel non diagnostiqué, sont probablement à moindre risque de complications que celles présentant des facteurs de risque et que, par conséquent, la faible augmentation du risque périnatal liée à l'absence de diagnostic ne justifie pas l'augmentation importante du nombre de femmes à dépister. C'est ainsi que le rendement du dépistage systématique a été remis en cause dans une revue de la littérature [84].

Finalement, chaque école adopte l'une ou l'autre des modalités de dépistage en fonction aussi du niveau de risque de leurs populations. L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), ainsi que la Canadian Medical Association recommandent le dépistage sélectif du DG. Il en est de même pour l'American Diabetes Association (ADA) qui, jusqu'à 1997, appelait au dépistage universel [78]. Sur l'autre versant, L'OMS et l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) recommandent le dépistage systématique. En revanche, selon les dernières mises à jour du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), le bénéfice et le rapport coût efficacité du dépistage restent à évaluer, et il n'y a pas d'arguments suffisants pour

recommander un dépistage systématique. Et de ce fait, la stratégie de dépistage retenue doit permettre d'identifier les femmes à haut risque d'évènements pathologiques, les plus à même de bénéficier d'une prise en charge intensive et de préserver les autres d'une intervention excessive [6]. C'est ainsi que le CNGOF, qui depuis 1996 adoptait un dépistage systématique, recommande actuellement (à partir de Décembre 2010) de réaliser un dépistage du DG en présence d'au moins un des critères suivants : âge maternel > 35 ans, IMC > 25 kg/m², antécédents de diabète chez les apparentés au 1er degré, antécédents personnels de DG ou d'enfant macrosome. Et en l'absence de ces facteurs de risque, la décision de dépister ou de ne pas dépister le DG doit faire l'objet d'une évaluation et d'une information individuelles[6].

Ä Quand pratiquer le dépistage ?

De point de vue physiopathologique, l'insulinorésistance est plus marquée entre 24 et 28 SA. C'est donc la période la plus adaptée pour la réalisation du dépistage du diabète gestationnel, tant qu'il est encore tôt pour prévenir les complications materno-fœtales. Cette constatation est validée par tous les auteurs [4].

Cependant, en présence de facteurs de risque, le dépistage doit être proposé en début de grossesse, dès la première consultation, afin de diagnostiquer un diabète de type 2 jusque-là méconnu, et pour une meilleure prise en charge.

Chez les femmes à risque, si le dépistage réalisé en début de grossesse s'avère négatif, il doit être renouvelé, comme pour les autres entre 24-28 SA, et s'il est toujours négatif, certains auteurs préconisent de le refaire vers 32 SA [37].

La survenue au cours de la grossesse d'une complication à type de macrosomie, d'hydramnios, de MFIU, d'HTA et/ou de prééclampsie, ou encore de MAP, impose la réalisation d'un dépistage quel que soit l'âge gestationnel.

ÄComment faire ce dépistage ?

En effet plusieurs méthodes existent :

La glycosurie :

Il est reconnu que le seuil rénal de passage du glucose est abaissé pendant la grossesse. La recherche d'une glycosurie chez la femme enceinte ne peut donc pas être considérée comme une méthode actuelle satisfaisante de dépistage de DG. Sa sensibilité reste très médiocre de l'ordre de 7% [87].

La glycémie capillaire :

Les lecteurs de glycémie capillaire peuvent être utilisés dans la surveillance du diabète gestationnel, leur trop grande imprécision empêche leur utilisation comme test de dépistage [88].

La glycémie à jeun et glycémie postprandiale:

La mesure de la glycémie à jeun présente des avantages en termes d'acceptabilité et de coût si l'on veut mettre en place un dépistage systématique. Dans une étude prospective brésilienne portant sur 5010 femmes et prenant le test HGPO 75g comme référence [73], un seuil de 0,84 g/l permettait d'obtenir les meilleures valeurs diagnostiques avec une valeur prédictive négative de 97%. Dans d'autres études, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,0 g/L ou une glycémie postprandiale supérieure ou égale à 1,26 g/l doivent conduire à la réalisation d'un test diagnostique par une HGPO [73]. La mesure de la glycémie postprandiale dans le cadre du dépistage du DG a été proposée pour simplifier la procédure, l'argument étant que le test de surcharge est pénible pour les patientes à jeun le matin.

Cependant, compte tenu de la physiopathologie du DG, les glycémies initialement perturbées sont les glycémies post-stimulatives [89]. Une glycémie à jeun normale entre 24 et 28 SA ne permet donc pas d'exclure le diagnostic de DG. En effet, si on utilise les critères de Carpenter et Coustan (glycémie 1heure après 50 g de glucose avec comme seuil de positivité une glycémie $\geq 1,3\text{g/l}$) pour faire le

diagnostic de DG, 81% des patientes présentant un DG ont une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L, soit une sensibilité d'à peine 19% [87].

Dans notre série, la glycémie à jeun était utilisée comme test de dépistage chez 39% des patientes, et la glycémie postprandiale chez 8,5% autres.

Les tests de charge standardisés

- Méthode en un temps

Recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Elle consiste en une HGPO à 75 g, avec un dosage de la glycémie à jeun puis à 2 heures après l'ingestion de 75g de glucose [73]. Une seule patiente dans notre série en a bénéficié. Cette méthode a l'avantage d'une meilleure tolérance, d'une réduction du délai de la prise en charge et d'une meilleure observance [6] (test unique et rapide). Son inconvénient réside dans le fait que sa sensibilité est probablement inférieure au test HGPO à 100g et que les valeurs limites pour les deux glycémies varient selon les auteurs, avec plusieurs définitions différentes possibles selon les différentes sources. en effet pour l'OMS une glycémie à jeun $\geq 1,26$ et ou une glycémie à 2heure $\geq 1,40$ g /l posent le diagnostic.

- Méthode en deux temps

Dans un premier temps, on réalise une première sélection par le test de O'Sullivan, qui consiste à une mesure unique de la glycémie 1 heure après l'ingestion de 50g de glucose, à n'importe quel moment de la journée, que la patiente soit à jeun ou non. Le dépistage est considéré comme positif, si la glycémie est supérieure ou égale à 1.3 g/L (7.2 mmol/L) ou à 1,40g/L selon les auteurs [13, 24, 84]. Il convient alors de pratiquer le deuxième temps représenté par une hyperglycémie provoquée par voie orale avec une charge de 100g de glucose, dans un délai ne dépassant pas une semaine [4]. La méthode en deux temps a l'inconvénient d'être plus complexe [90], mais l'avantage d'une meilleure sensibilité ;

cette dernière atteint 79% en choisissant un seuil à 1,40 g/L pour réaliser le deuxième temps (HGPO 100 g), et même 100 % si l'on abaisse le seuil du test de O'Sullivan initial à 1,30 g/L, les spécificités respectives étant de 87% et 78% [73].

Dans notre étude, 50,8% des cas de DG ont été dépistés par un test de O'Sullivan pour lequel nous avons choisi le seuil de 1,30.

3-3- Quelle stratégie pratique pour le dépistage de DG ?

Selon les dernières recommandations du CNGOF (Décembre 2010) [6]:

- Il y a suffisamment d'arguments qui justifient la recherche d'un diabète de type 2 méconnu en présence des facteurs de risque précédemment définis ; et ce par la mesure d'une glycémie à jeun lors de la 1ère consultation prénatale, quoiqu'idéalement, en présence de facteurs de risque de DT2, ce dépistage doit être fait en préconceptionnel.
- Chez les patientes non diagnostiquées préalablement, le dépistage du DG par une hyperglycémie provoquée par voie orale avec une charge de 75g de glucose et la mesure des glycémies à 0, 1 et 2 h est recommandé entre 24 et 28 SA, date à laquelle la tolérance au glucose se détériore au cours de la grossesse.
- Chez les femmes ayant des facteurs de risque qui n'ont pas eu de dépistage du DG, celui-ci peut être fait au 3^{ème} trimestre, au minimum par une glycémie à jeun.
- La mise en évidence de biométries fœtales supérieures au 97^e percentile ou d'un hydramnios chez une femme sans facteurs de risque doit faire rechercher un DG.

4 - Diagnostic

On note une grande variabilité dans les critères et les seuils d'hyperglycémie pathologique proposés dans la littérature pour retenir le diagnostic de DG, et ce pour les différents tests [91].

En ce qui concerne la mesure de la glycémie à jeun, il est largement admis de porter le diagnostic de diabète de type 2 en début de grossesse sur une valeur $> 1,26$ g/L (7 mmol/L). Pour le DG, si lors d'un contrôle, une glycémie à jeun est trouvée supérieure à 1,26 g/L et que cette hyperglycémie est confirmée par un contrôle de la glycémie à jeun ultérieurement, le diagnostic de diabète sucré gestationnel est établi et toute étude par une charge orale en glucose n'a pas lieu d'être pratiquée [73]. Actuellement, le CNGOF propose comme seuil pour le diagnostic de DG la valeur de 0,92 g/L (5,1 mmol/L) de glycémie à jeun définie par un consensus international, l'International Association of Diabetes Pregnancy Study Group (IADPSG). Il faut cependant noter que la pertinence de ce seuil n'a pas été évaluée au premier trimestre [6].

Pour le test de O'Sullivan avec une charge orale de 50g de glucose, le diagnostic de DG est retenu d'emblée lorsque la glycémie à 1h est supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) [92].

Concernant l'HGPO à 75g, sept seuils différents sont proposés sur 11 recommandations internationales [93, 76]. L'IADPSG a proposé, en considérant les valeurs glycémiques associées à un sur-risque de 75% de macrosomie, d'hyperinsulinisme et d'adiposité fœtaux dans l'étude HAPO, comme critères diagnostiques entre 24 et 28 SA : glycémie à jeun $> 0,92$ g/L (5,1 mmol/L) et/ou glycémie 1 heure après une charge orale de 75 g de glucose $> 1,80$ g/L (10,0 mmol/L) et/ou glycémie 2 heures après la charge $> 1,53$ g/L (8,5 mmol/L). Le CNGOF recommande d'appliquer ces critères [6].

Tableau 20 : Critères diagnostiques du DG après HGPO à 75g

Glycémie (g/L)	A jeun	1 heure	2 heures
CNGOF (2010)	0,92	1,80	1,53
ADA (2004)	0,95	1,80	1,55
Sign(2001)	1,0		1,64
OMS (1999)	1,26		1,40
ADIPS Australie (1998)	1,0		1,46
CMA (1998)	0,95	1,92	1,53

L'HGPO à 100g de glucose reste le test le plus complexe et le moins toléré par les patientes. Il dure trois heures, quatre valeurs de glycémie sont déterminées (A jeun, 1h, 2h, puis à 3h après une charge orale de 100g de glucose) [94]. Pour ceux qui le préconisent, il est indiqué lorsque la glycémie 1h après l'ingestion de 50g de glucose, lors du test de O'Sullivan, est comprise entre 1,30 ou 1,40 g/L et 2 g/L. Une HGPO à 100g confirme le diagnostic de DG quand au moins deux valeurs parmi les quatre sont positives [95]. Les valeurs seuils les plus utilisées étant celles de Carpenter et Coustan[55] : 0,95 g/l à jeun, 1,80 g/l à une heure, 1,55 à deux heures, 1,40 à trois heures. Ce sont ces critères qui ont été adoptés dans notre service. Il existe d'autres seuils publiés, mais qui sont généralement moins stricts [55].

Tableau 21 : Critères diagnostiques du DG après HGPO à 100g

	O'Sullivan et Mahan (1964)	NDDG (1979)	Carpenter et Coustan (1982)
A jeun	0,90	1,05	0,95
1 heure	1,65	1,90	1,80
2 heures	1,45	1,95	1,55
3 heures	1,25	1,45	1,40

Dans notre série, le diagnostic de DG était basé chez 50,8% des patientes sur une glycémie à jeun et/ou une glycémie postprandiale, et chez 32,2% sur une HGPO à 100g. Le test de O'Sullivan était supérieur à 2 g/L et donc suffisant au diagnostic dans 13,6% des cas.

5 - Complications

5-1- Complication à court terme

a) Complications maternelles

* Augmentation du taux de césariennes

Chez les patientes atteintes de diabète gestationnel, le taux de césarienne atteint, après ajustement à l'obésité maternelle, 22 à 30 % selon les études, par comparaison à un taux de 17 % en population générale [6, 55].Ce taux était beaucoup plus élevé dans notre série, atteignant 64,8%.Ceci peut être expliqué par le mauvais contrôle glycémique dans notre population en plus du pourcentage important des patientes admises pour accouchement avec macrosomie ou hydramnios ou autre chez qui le diagnostic est fait à la salle d'accouchement.

Tableau 22 : Fréquence des césariennes en cas de DG, selon la littérature

Auteur	Année	Taux de césariennes (%)
Stone [96]	2002	31,9
Xiong[4]	2001	24,9
Vambergue et al (Paris) [7]	1997	19,2
Sendag[12]	2001	41,4
MimouniZerguini (Alger) [96]	2009	48,7
El-Faiz (Rabat) [3]	2006	51,3
Notre série		64,8

* Hypertension artérielle et prééclampsie

Un doublement de la fréquence de l'hypertension artérielle gravidique et de la prééclampsie a été retrouvé par de plusieurs auteurs. Goldman et al. mettent en évidence une fréquence accrue d'hypertension gravidique (7,3 versus 3,3%) et de la prééclampsie (8% versus 3,9%) chez les femmes présentant un diabète gestationnel (n = 150) par rapport à un groupe témoin (n = 305) [55]. Dans notre étude, nous avons enregistré un taux de 24,6% d'HTA gravidique et 15,8% de prééclampsie chez les femmes avec un DG, ces chiffres étaient plus élevés par rapport à ceux retrouvés en cas de DPG.

Toutefois, cette augmentation est remise en question [55], car il est de plus en plus souvent admis que l'élévation du risque d'HTA gravidique et de prééclampsie est le fait de facteurs de confusion. En effet, la prise en compte des facteurs de risque communs à l'hypertension artérielle gravidique (ou à la prééclampsie) et au diabète gestationnel, en particulier l'âge et l'indice de masse corporelle permet de diminuer la force de l'association entre hypertension artérielle gravidique et diabète gestationnel [4]. En revanche, d'autres auteurs retiennent une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle gravidique chez les femmes présentant un diabète gestationnel, même après ajustement sur l'IMC [20].

En revanche, il est courant de se demander sur l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement. A travers l'étude comparative de nos deux Groupes d'étude, nous avons relevé une réduction à la limite de significativité du taux de l'HTA gravidique chez les patientes prises en charge par rapport aux femmes non suivies (14,1% versus 27,4% respectivement). La fréquence de la prééclampsie aussi était plus basse chez les patientes suivies et traitées (9,4% versus 13,1%).

b) Complications fœtales

Les principales complications périnatales du DG, à savoir la macrosomie, l'hypotrophie, la prématurité, le retard de maturation pulmonaire avec la détresse respiratoire, la mort fœtale in utero et la mort périnatale, ainsi que les troubles métaboliques fœtaux, sont des complications communes à tous les types de diabètes sucrés [97, 98].

Les malformations congénitales sont essentiellement le fait de diabètes antérieurs à la grossesse et méconnus. Dans le diabète gestationnel, le risque de malformations est faible car les anomalies de la glycorégulation sont en principe absentes au premier trimestre de la grossesse. Réserve faite des « DG » apparaissant précocement (avant 10SA), qui sont souvent des diabètes type 2 passés inaperçus et doivent être traités comme tels [4]. Ainsi, le rôle de la glycémie à jeun paraît important. Scheffield, à partir d'une série de 2277 diabètes gestationnels, note un taux de malformations de 1,2 % si la glycémie à jeun est normale, et de 4,8 % en cas de diabète gestationnel avec hyperglycémie à jeun, comparé à 1,5 % chez les enfants de mère non diabétique [5]. Dans notre série, où la majorité des patientes avaient un mauvais équilibre glycémique, ce taux était de 4,2%.

Les principales complications du DG sont liées à la macrosomie fœtale. Si l'on considère qu'elle est définie par la naissance d'un enfant dont le poids est supérieur ou égal au 90e percentile pour l'âge gestationnel, ce risque est compris entre 17 et 30 % des patientes présentant un DG alors qu'il n'est que de 10 % dans la population générale [55]. Le taux de macrosomie était de 35,3% chez les femmes ayant un DG dans notre série.

La macrosomie fœtale entraîne une augmentation du taux des césariennes et des complications obstétricales comme les déchirures périnéales, ainsi que des complications périnatales sévères, principalement du fait de problèmes mécaniques

au moment de l'accouchement : dystocie des épaules, fractures claviculaires ou d'autre nature, lésions du plexus brachial [73].

La dystocie des épaules est la complication la plus redoutable du DG. Survenant habituellement dans 0,2 à 2,8% des naissances, elle atteint 3 à 9% des patientes présentant un DG. Ce taux atteint 14 à 25% en cas de DG associé à un poids fœtal de plus de 4000g, et même près de 50% des patientes si le poids fœtal atteint ou dépasse 4500g [55]. Cette augmentation des taux de dystocie s'explique par le fait que la macrosomie touche les tissus sensibles à l'insuline (essentiellement les tissus mous) avec répartition particulière de la graisse au niveau des épaules et par conséquent une augmentation du diamètre biacromial [73].

L'incidence de la prématurité dans la littérature est variable allant de 4 à 15% (19,6% en cas de DG dans notre population d'étude). Elle est d'autant plus fréquente qu'il existe une complication vasculaire ou infectieuse associée [4].

Chez ces nouveau-nés, il existe également une augmentation du risque de détresse respiratoire néonatale. Ce risque a pu être évalué à 5,6 % (2,2 % dans la population générale) [55]. Il était de 8,2% dans notre série. Il est probablement lié à une diminution de la synthèse des protéines du surfactant lorsque les taux circulants d'insuline sont élevés (Surfactant Protein A, Surfactant Protein B) [55].

Les enfants nés de mères atteintes d'un diabète gestationnel présentent en outre un risque d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie et d'hypocalcémie élevé par rapport aux enfants nés de mères non diabétiques [73]. L'incidence de l'hypoglycémie varie de 25 à 40 % selon les études [62].

La mortalité périnatale connaît aussi une augmentation significative en cas de diabète gestationnel (6,4 versus 1,5% pour Sullivan). Même si les études récentes ne retrouvent plus cette association, il est impossible de savoir si cette normalisation du risque est simplement liée aux progrès de l'obstétrique et de la néonatalogie, ou

bien si la prise en charge spécifique des patientes présentant un diabète gestationnel a pu contribuer à cette avancée [55].

5-2- Complications à long terme

a) Chez la mère

* Risque de survenue d'un diabète après diabète gestationnel

Bien que la tolérance glucidique se normalise rapidement après l'accouchement chez la majorité des femmes ayant un DG, le risque de développer ultérieurement un diabète ou une intolérance au glucose est important [99]. Les études de suivi ont identifié une augmentation du risque de DT2 cinq à dix ans après un DG : de 9 % à 43 % en Europe et de 11 % à 21 % en Asie [73]. Après 15 à 20 ans, la prévalence d'un diabète se situe vers 60 à 80% chez des femmes latino-américaines, alors que ce chiffre est de l'ordre de 30% dans une population de femmes à moindre risque mais qui ont présenté un DG à 2 reprises au moins [4]. Ce risque est de l'ordre de 2 ou 4% chez les femmes non-obèses ou obèses qui avaient une glycémie normale durant leur grossesse. A partir de six études de suivi avec population contrôle, il a pu être déterminé que le risque relatif de diabète après un DG est de 6,0 [73]. L'incidence cumulative du diabète de type 2 après DG est encore mal connue, elle varie fortement selon les études (entre 3 % et 65 %) [73]. Elle semble augmenter de façon importante dans les cinq premières années après l'accouchement.

Bien que la majorité de ces femmes révèle un DT2, il n'est pas exceptionnel que le DG puisse révéler un authentique DT1. La prévalence du DT1 identifié un à dix ans après un DG, principalement dans des populations européennes, se situe entre 2,3 % et 9,3 % [73].

Après la grossesse, une modification du mode de vie pourrait diminuer le risque de survenue du diabète de type 2 (éducation nutritionnelle, activité physique, éducation pour la santé) [4].

* Récidive de diabète gestationnel lors de grossesse ultérieure

Plusieurs études ont montré que le risque de récurrence du diabète gestationnel chez les femmes qui en avaient déjà présenté lors d'une première grossesse était de l'ordre de 30 à 50% [4] voire même plus ; lors d'une étude portant sur un collectif de 78 femmes ayant présenté un diabète gestationnel, une récurrence est survenue chez 69% d'entre elles au cours d'une grossesse ultérieure. La présence de facteurs de risque de DG augmente le risque de cette récurrence. Les facteurs les plus retrouvés sont l'ethnie, l'âge de la mère, la prise de poids durant la grossesse, et la nécessité d'une insulinothérapie lors du premier épisode de diabète gestationnel. Un intervalle de moins de 24 mois entre les deux grossesses ainsi qu'une prise de poids de plus de 7 kilos dans cet intervalle augmente significativement le risque. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'après un DG les altérations du métabolisme des hydrates de carbone peuvent persister pendant quelque temps. En ce qui concerne la prise de poids, ceci n'est pas surprenant au vu de l'association reconnue entre l'intolérance au glucose et l'obésité [4].

* Hypertension artérielle et risque cardiovasculaire

Le risque d'apparition d'une HTA à long terme serait doublé en cas d'antécédent de DG. Comme il est admis que l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance sont associés à un risque augmenté d'HTA chronique, cette relation peut être le fait du terrain sur lequel survient le DG plus que le fait du DG lui-même.

En dehors de la notion de risque de diabète, des travaux font état d'une fréquence élevée de facteurs de risque cardiovasculaires chez ces femmes avec antécédent de DG [73]. Lauenborg et al. ont montré qu'il existait trois fois plus de

syndromes métaboliques (défini par l'association d'une obésité, d'une intolérance au glucose, d'une hypertension artérielle et d'une dyslipidémie [100]) chez les femmes ayant eu un DG. La prévalence du syndrome métabolique a été déterminée au sein d'une cohorte danoise de 481 femmes suivies pour un DG traité par diététique et explorées environ dix ans après la grossesse. Un groupe contrôle issu de la population générale constitué de 1000 femmes appariées sur l'âge a servi de référence. Le syndrome métabolique était trois fois plus fréquent en cas de DG que chez les contrôles: 38,8% versus 13,4%. Après ajustement sur l'âge et l'IMC, le risque d'avoir un syndrome métabolique était toujours augmenté d'un facteur 3 chez les femmes ayant eu un DG[101]. Parmi les femmes ayant un antécédent de DG, l'obésité (IMC supérieur 30 kg/m²) augmentait le risque de syndrome métabolique par 7. Cette étude démontre que le suivi après un DG ne doit donc pas se limiter au dépistage du diabète, mais également rechercher les autres facteurs de risque cardiovasculaire [73, 102].

b) Chez l'enfant

* Obésité

L'influence de l'environnement utérin sur la croissance et le développement fœtal et néonatal dans l'hyperglycémie chronique du diabète gestationnel a été démontrée dans des modèles animaux [103]. Chez l'homme, une relation linéaire entre le poids de naissance et l'IMC à l'âge adulte a été mise en évidence, ainsi qu'une corrélation entre le taux d'insuline dans le liquide amniotique et l'IMC à l'adolescence [100]. Des études chez les Indiens Pima, population où l'incidence du DNID et de l'obésité est élevé, ont montré que le risque d'obésité dans l'enfance ou l'adolescence est de 58% pour les enfants nés de mère diabétique, de 17% pour un enfant né d'une mère sans diabète et de 25% si le diabète n'est révélé qu'après la grossesse [100]. Il existe par ailleurs une corrélation entre la glycémie à 2 heures de

l'hyperglycémie provoquée pendant la grossesse et l'apparition de l'obésité chez les enfants [103]. Dans des populations caucasiennes, l'obésité des enfants nés de mères diabétiques apparaît vers 6-8 ans. A l'âge de 7 ans, 42% des enfants de poids de naissance > 4 kg sont obèses contre seulement 7% qui avaient un poids de naissance normal. Cette obésité est liée au mauvais contrôle du diabète et à l'insulinosécrétion fœtale, et corrélée au poids de naissance des enfants [103].

* Développement d'un diabète

Un antécédent de DG maternel modifie le devenir métabolique des enfants. Le rôle de la transmission maternelle du DT2 a été suggéré à partir des études épidémiologiques [73]. Le DG est associé à la survenue plus fréquente et plus précoce du diabète chez l'enfant et chez le jeune adulte [73]. En effet, 45,5 % des enfants nés de mères diabétiques pendant la grossesse sont diabétiques à l'âge de 20 ans, contre seulement 8,6 % si la mère était intolérante au glucose pendant la grossesse et 1,5 % si la mère était non diabétique. Et ceci quel que soit le statut glycémique du père, l'âge de début du diabète chez les parents et le poids de l'enfant [103].

Cependant, il est difficile de faire la part entre le rôle de la génétique et celui de l'environnement intra-utérin dans le développement du diabète. Néanmoins, le risque de développer un DT2 est plus important chez les enfants de mères DT2 que chez les enfants de pères DT2, ce qui suggère une influence de la gestation [73]. Ce risque accru de diabète chez les enfants nés de mère ayant présenté un diabète gestationnel justifie donc un dépistage et une prise en charge précoce au moment de l'enfance et de l'adolescence.

Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si ces risques à long terme peuvent être éventuellement réduits par la prise en charge thérapeutique de la mère pendant la grossesse, ainsi que par une prévention chez ces enfants [73].

* Risque de syndrome X

Le syndrome X ou syndrome métabolique, associant obésité, intolérance au glucose, hypertension et dyslipidémie, expose au risque de diabète et de maladies cardiovasculaires. Une étude récente a montré que les enfants issus d'une grossesse avec diabète gestationnel et macrosomes à la naissance avaient un risque de 50 % de développer un syndrome X entre l'âge de 6 et 11 ans [100]. Une revue récente a conclu que les facteurs de risques de développer un syndrome métabolique dans l'enfance incluaient : le diabète gestationnel, la glycémie maternelle au 3ème trimestre, l'obésité maternelle, la macrosomie et l'obésité dans l'enfance [100].

* Développement intellectuel et neurologique

Certaines études ont évoqué la possibilité d'une relation entre l'équilibre glycémique et le retentissement intellectuel, voire neurologique chez des enfants nés de mères diabétiques [103]. Ceci n'a pas été confirmé par d'autres. Le rôle des corps cétoniques dans la genèse de ces anomalies reste controversé. En effet, Silverman et al. ont mis en évidence une corrélation inverse entre le quotient intellectuel de l'enfant et les concentrations d'acides gras libres et de B hydroxy butyrate [103]. Cependant, des études complémentaires restent nécessaires pour vérifier ces données.

III – Prise en charge de la femme enceinte diabétique

La prise en charge de la femme enceinte diabétique ne peut être que multidisciplinaire entre obstétricien, endocrinologue, diététicien, néonatalogue, réanimateur, et chacun doit être conscient de l'importance de dépasser sa spécialité pour former une équipe multidisciplinaire coordonnée

1 - Prise en charge pré-conceptionnelle (diabète prégestationnel)

1-1 - Consultation pré-conceptionnelle

La consultation préconceptionnelle s'adresse au DPG, c'est un élément capital permettant d'optimiser la prise en charge des femmes diabétiques enceintes. Elle a pour objectifs principaux l'information et l'éducation des patientes et leur sensibilisation vis-à-vis des risques qu'elles présentent et de l'intérêt d'un bon suivi de leurs grossesses, ainsi que la programmation de celle-ci. En effet, grâce au bilan de retentissement, elle permet d'éliminer une éventuelle contre-indication absolue à la grossesse, de rechercher les contre-indications relatives nécessitant un traitement préconceptionnelle, et d'optimiser l'équilibre glycémique avant d'autoriser la grossesse.

Ainsi, les femmes atteintes de diabète qui prévoient une grossesse doivent prendre conscience du fait qu'un bon contrôle glycémique avant la conception et tout au long de la grossesse réduira le risque de materno-fœtales[4]. Il est même recommandé que toutes les jeunes filles atteintes de diabète reçoivent dès la puberté des conseils concernant la grossesse [60].

1-2 Evaluation du risque médical et Programmation de la grossesse

Le risque médical de la grossesse est évalué lorsque la femme est prise en charge avant la gestation et constitue l'élément essentiel de la programmation de la grossesse. Il doit prendre en compte les facteurs qui peuvent s'opposer à un

contrôle glycémique strict tout au long de la grossesse ou signifier l'existence d'un risque maternel sévère en cas de grossesse. Il est jugé en fonction de l'âge de la patiente, l'existence d'un tabagisme, le statut ophtalmologique basé sur une angiofluographie récente datant de moins de 6 mois, la fonction rénale, l'état coronarien et l'équilibre glycémique.

Les soins avant la conception doivent idéalement débuter entre 3 et 6 mois avant la conception [4]. Les examens suivants sont recommandés. La biologie doit comprendre un dosage de glycémie et d'HbA1c, de la créatinine (avec calcul de la clairance), de la TSH (en raison de l'association fréquente diabète de type 1 - thyroïdite auto-immune). L'analyse d'urines doit rechercher systématiquement une microalbuminurie ou une protéinurie. Les patientes avec une protéinurie supérieure à 190 mg /24 heures ont un risque accru d'hypertension durant la grossesse. Lorsque la protéinurie dépasse 400 mg/24heures, il existe également un risque de retard de croissance intra-utérin. Il n'y a, cependant, pas de traitement spécifique puisque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont totalement contre-indiqués durant la grossesse de même que les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine. L'examen du fond d'œil devra être fait systématiquement afin d'exclure une rétinopathie ou d'en évaluer le stade et, éventuellement, d'instaurer un traitement préventif au laser avant le début de la grossesse. L'ECG de repos est également indispensable. Si l'anamnèse et l'examen ECG suggèrent des signes d'atteinte cardio-vasculaire, un bilan complet devra être réalisé avant que la grossesse puisse être autorisée. L'insuffisance coronarienne constitue, a priori, une contre-indication absolue à la grossesse, sauf si une revascularisation peut être proposée avant d'entamer celle-ci.

Le risque de malformations congénitales et de fausses couches est en relation directe avec l'équilibre glycémique maternel, reflété par le taux d'HbA1c, au cours

de la période péri-conceptionnelle et du premier trimestre: ce taux devrait être le plus bas possible (idéalement < 6%), mais il ne doit, en tous cas, pas dépasser les 7%. [23].

Un équilibre glycémique parfait doit être obtenue durant 3 mois, sous contraception efficace, avec comme objectif [61]:

- 3 glycémies préprandiales entre 0.7 - 1.20 g/l;
- 3 glycémies postprandiales variant de 1 à 1.4 g/l;
- un cycle glycémique normal (une fois par mois);
- une hémoglobine glyquée < 7% (10).

Cet équilibre est obtenu grâce à une intensification des injections d'insuline en cas de diabète type 1 ; en effet Il n'y a pas de schéma d'insuline type, mais il est pratiquement toujours nécessaire de recourir à un schéma d'administration de type basal-prandial ou à une pompe à insuline [23]. Deux injections par jour d'insuline prémixée peuvent suffire. Lorsque les objectifs glycémiques sont atteints, une période d'optimisation de trois mois avant « d'autoriser » la grossesse est conseillée.

En cas de diabète de type 2, l'arrêt de l'antidiabétique oral et l'institution d'un régime, associé le plus souvent à l'insulinothérapie même si un début de grossesse sous hypoglycémifiants oraux ne justifie pas une interruption médicale de grossesse [61].

L'objectif du contrôle métabolique optimal peut être atteint par la pompe à insuline chez les patientes qui présentent un diabète type 1 ancien, mal contrôlé par les multi-injections ou un diabète instable. Des mesures diététiques et une activité physique adaptées jouent également un rôle très important [61].

Il est également recommandé de prescrire systématiquement une supplémentation en acide folique deux mois avant le début de la grossesse et pendant le premier mois. À la dose de 5 mg par jour, l'acide folique réduit de 85% le risque de défaut de fermeture du tube neural [60].

La femme diabétique doit donc bénéficier d'une contraception efficace et sûre. Celle-ci ne sera levée que lorsqu'un équilibre glycémique optimal autorise le démarrage d'une grossesse dans de bonnes conditions [104].

Dans notre série, aucune patiente n'avait bénéficié d'une programmation de sa grossesse. Ceci nous a incités à sensibiliser toutes les patientes reçues en notre consultation vis-à-vis de l'intérêt de cette étape pour leurs grossesses ultérieures éventuellement. Ceci met en valeur le rôle important des endocrinologues et des généralistes pratiquant dans les centres de santé, dans la sensibilisation des patientes diabétiques qu'ils suivent quant à l'intérêt de la programmation de la grossesse.

2 – Prise en charge per-conceptionnelle

2-1-Prise en charge diabétologique

- Surveillance diabétologique

Pendant la grossesse, la surveillance diabétologique doit être très fréquente, sans qu'un consensus soit établi sur ce point. Une consultation mensuelle au moins, voire tous les 15 jours est indispensable.

Il appartiendra au diabétologue de planifier les examens complémentaires indispensables au suivi de la diabétique enceinte ; il réalisera mensuellement un dosage de l'HbA1c et de l'uricémie, un examen cytobactériologique des urines, et une recherche d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie. Une consultation ophtalmologique est nécessaire au moins au 6ème et au 8ème mois, comportant en principe un simple examen de fond d'œil. Elle peut être répétée d'une façon plus rapprochée en cas de présence de signes en faveur d'une atteinte rétinienne La réalisation d'une angiofluorographie rétinienne n'est toutefois pas contre-indiquée en cas de grossesse avant de réaliser une éventuelle photocoagulation complémentaire au laser.

L'apprentissage de l'auto-surveillance glycémique et la prescription d'un lecteur de glycémie sont faits lors de la première consultation diabétologique[4]. L'éducation à l'auto-surveillance glycémique quotidienne est capitale [105]. Les mesures sont à effectuer à jeun avant les repas et deux heures après. En cas de diabète gestationnel, la pratique de l'autosurveillance glycémique permet de détecter précocement le moment de la mise en route de l'insulinothérapie, puisque l'insulinorésistance et l'intolérance au glucose tendent à se majorer au cours de la grossesse. Goldberg [106] a démontré que l'utilisation de l'autosurveillance glycémique quotidienne (à jeun et trois postprandiales), comparativement à la surveillance glycémique hebdomadaire (58 patientes versus 58), amène à prendre plus souvent la décision d'insulinothérapie (50% versus 21%). Elle permet aussi une meilleure adaptation du traitement insulinique et une réduction de la fréquence de la macrosomie. Un consensus existe depuis le dernier Workshop on Gestational Diabetes Mellitus sur le niveau glycémique à atteindre dans le DG : glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/L, glycémie postprandiale (à 1 heure) inférieure à 1,40 g/L, glycémie postprandiale (à 2 heures) inférieure à 1,20 g/L[106]. Pour le diabète gestationnel, si le régime est efficace (70-80 % des cas), l'auto-surveillance glycémique initiale est poursuivie, avec une glycémie à jeun et postprandiale au moins une fois par jour, en cas de résultats non satisfaisants, l'insulinothérapie doit être instaurée sans délai et maintenue jusqu'à l'accouchement [55]. L'adhérence de notre population à l'autosurveillance était médiocre, estimé à 15% en moyenne. Ceci était dû principalement au niveau socio-économique bas de nos patientes.

Le dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée pourrait pour certains, constituer également un élément de surveillance chez la femme diabétique [107]. En revanche, dans notre expérience, nous avons remarqué que ce paramètre avait une valeur normale voire même inférieure à 5% chez un grand nombre de patientes qui avaient un diabète très mal équilibré, d'ailleurs 78,2% des cas dans notre série

avaient un taux normal (<7%) d'HbA1c alors que 12,9% des patientes seulement avaient un diabète équilibré. Cette observation nous pousse à remettre en doute la fiabilité et le rôle de cet examen dans la surveillance de nos patientes, néanmoins nous n'avons pas suffisamment de données pour vérifier statistiquement ceci, étant donné que les cycles glycémiques auxquels nous devrions nous référer pour étudier leur corrélation avec les valeurs d'HbA1c étaient de mauvaise qualité chez la grande majorité des patientes.

- Règles hygiéno-diététiques

- L'alimentation

- Les recommandations diététiques doivent être guidées par une enquête alimentaire, en tenant compte du poids prégestationnel et de la prise de poids. En pratique, l'intervention d'un(e) diététicien(ne) est très utile [73].

- La consultation diététique se déroule sous forme d'un entretien individuel. L'enquête alimentaire permet une évaluation qualitative et quantitative des apports alimentaires spontanés de la patiente selon la technique classique de « l'histoire alimentaire », basée sur le rappel des aliments consommés habituellement du matin jusqu'au soir ainsi que leur fréquence de consommation hebdomadaire. La prescription diététique présente un triple objectif concernant la normalisation des glycémies, l'aspect nutritionnel et la prise de poids. Cet objectif est défini avec la patiente en fonction de la prescription médicale, de l'enquête alimentaire, de sa corpulence avant la grossesse et de son mode de vie [108]. Ainsi, le régime alimentaire de la femme diabétique enceinte doit être adapté afin de faciliter l'équilibre glycémique, de réduire au maximum la lipolyse génératrice de corps cétoniques et d'assurer les apports énergétiques souhaitables: 1800 à 2000 kcal/j répartis en au moins quatre prises quotidiennes (en général six), dont une souhaitable au coucher pour réduire la période de jeûne nocturne [9].

Des conseils alimentaires personnalisés doivent être remis à la patiente. Ils comportent des notions de quantités, d'équivalences, de répartition, de régularité. La répartition des nutriments est de 12 à 15% de protides, 30 à 35% de lipides, 50 à 55% de glucides en privilégiant les glucides à faible indice glycémique, ainsi que les fibres. L'apport calcique est de 1 à 1,2 g par jour. Elle doit se répartir en trois repas principaux et deux ou trois collations. Il n'est pas recommandé d'utiliser un régime inférieur à 1800 kcal par 24 heures car la production de corps cétoniques pourrait être délétère pour le développement intellectuel de l'enfant. La recherche de corps cétoniques urinaires ou sanguins peut d'ailleurs être utile lorsqu'on suspecte des apports caloriques trop restrictifs[109].

Lors d'une étude qui a consisté en une prise en charge diététicienne systématique de 333 femmes présentant des anomalies glycémiques liées à un diabète gestationnel, 85 % d'entre elles normalisaient leurs glycémies seulement avec un régime alimentaire équilibré et réparti sous forme de 3 repas et 3 collations glucidiques [108].

Dans notre série, seulement 20% des patientes hospitalisées ont bénéficié d'un avis diététicien, qui a conclu dans tous les cas à une mauvaise observance du régime malgré sa connaissance par la patiente.

L'activité physique

Le maintien d'une activité physique habituelle est souhaitable en l'absence de contre-indications obstétricales, du fait de la diminution d'insulinorésistance induite [110]. L'exercice physique étant connu pour réduire la résistance périphérique à l'insuline[111], Jovanovic et coll. ont démontré l'effet bénéfique d'une activité aérobique régulière sur le contrôle glycémique permettant dans certains cas d'éviter l'insulinothérapie. La bicyclette ergométrique en position couchée ou le pédalage avec les bras en position assise sont les activités physiques considérées sans risques pendant la grossesse, car elles ne provoquent pas de contractions utérines. C'est

pourquoi, la «Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes » a recommandé comme l'une des modalités de traitement du diabète gestationnel, chez les femmes n'ayant pas de contre-indications, un programme d'activité physique en plus du régime [4].

- Insulinothérapie

Lors du diabète prégestationnel de type 1, l'insulinothérapie optimisée consiste soit en un traitement par injections quotidiennes d'insuline humaine (une injection d'insuline d'action rapide avant chaque repas et une ou plusieurs injections d'insuline d'action plus ou moins prolongée), soit en un traitement par pompe à insuline portable diffusant l'insuline par voie sous-cutanée. Comparée à un schéma conventionnel optimisé comprenant plusieurs injections d'insuline par jour, l'infusion continue sous-cutanée d'insuline par pompe externe, outre une meilleure qualité de vie, permet de réduire significativement les variations glycémiques, en particulier les hypoglycémies nocturnes et l'hyperglycémie du réveil (phénomène de l'aube) [112]. En revanche, selon une étude faite au centre hospitalier universitaire de Nice entre 1999 et 2003 comparant traitement insulinaire intensifié conventionnel au traitement par pompe à insuline par rapport à l'équilibre glycémique (HbA1C), le pronostic fœtal (malformations congénitales, prématurité, mortalité périnatale), le taux d'hypertension artérielle gravidique et de césarienne, la pompe ne modifie pas significativement le pronostic fœtal [4]. Dans notre contexte, l'infusion continue sous-cutanée d'insuline par pompe externe n'est pas disponible, et toutes nos patientes sont mises sous un schéma conventionnel optimisé à base d'injections quotidienne multiples.

En cas de diabète de type 2 traité par régime seul ou par antidiabétiques oraux, le relais est fait par l'insulinothérapie [9]. Celle-ci est instaurée habituellement lors d'une hospitalisation de jour en diabétologie. Le choix de l'insuline est important. Il est recommandé d'utiliser une insuline humaine et/ou ses

nouvelles formes [20]. Si la glycémie à jeun s'installe dans les critères de la normale, et que seule la glycémie postprandiale est élevée, il faut utiliser une insuline action rapide avant chaque repas. Si la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont élevées, une injection d'insuline rapide sera faite juste avant le repas et une injection d'insuline d'action intermédiaire au dîner ou au coucher [55]. L'injection du coucher permet alors de maîtriser l'hyperglycémie du réveil ; c'était en fait le schéma préconisé chez la majorité de nos patientes suivies. Un schéma multi-injections comprenant deux injections d'insuline intermédiaire matin et soir et trois insulines rapides peut être prescrit [4]. En raison des difficultés à contrôler les glycémies post prandiales sans augmenter le risque d'hypoglycémies à distance des repas, les analogues rapides de l'insuline peuvent présenter également un grand intérêt, mais leur usage n'est pas systématique [22].

Les doses initiales sont déterminées de façon approximative selon le poids de la femme. Une dose totale de 0.7UI/kg de poids est souvent proposée au départ [20]. Mais les besoins en insuline sont très variables d'une femme à l'autre et ils augmentent au cours de la gestation. Ils doivent être adaptés régulièrement.

L'adaptation du traitement fait appel à une intensification de l'autosurveillance glycémique avec des contrôles de glycémie capillaire. La recherche d'une acétonurie doit être plus fréquente (au moins matin et soir) en cas de traitement par pompe, car elle constitue la meilleure prévention de l'acidocétose par arrêt de perfusion. Un dosage de l'HbA1c et éventuellement de l'index de fructosamine est réalisé à chaque consultation (en moyenne tous les mois) [113].

En cas de diabète gestationnel, l'insulinothérapie est un complément indispensable au régime dans 30 % des cas environ. L'indication du traitement dépend des équipes, mais elle paraît indiscutable si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après deux semaines de diététique [73]. L'insulinothérapie n'est administrée d'emblée que si la glycémie à jeun dépasse 1,3g/l [37].

Divers protocoles sont possibles. Le CNGOF propose une injection d'insuline rapide avant chaque repas si les glycémies postprandiales sont élevées (supérieures à 1,20 g/L). Si la glycémie au réveil est élevée (supérieure à 0,95 g/L), une injection d'insuline d'action intermédiaire est indiquée au dîner ou au coucher [73]. L'insulinothérapie est généralement interrompue à l'accouchement. Dans les cas de DG de notre Groupe Suivi, 23,1% des patientes sont restées sous régime seul, et 76,9% ont nécessité une introduction d'insuline avec une intensification progressive des doses durant la grossesse. Dans le Groupe Non suivi, seulement 31,4% des femmes ayant un DG ont été mises sous insuline, et pour 81,5% d'entre elles, les doses sont restées les mêmes le long de la grossesse par manque de suivi. Ainsi, il s'est avéré qu'un pourcentage important des patientes non suivies était finalement non ou mal traité, ce qui a multiplié le risque de complications.

- Place des antidiabétiques oraux [114, 73]

Les traitements antidiabétiques oraux sont théoriquement intéressants du fait de leur caractère peu coûteux et peu contraignant par rapport à l'insuline. Ils furent longtemps écartés du fait de leur passage transplacentaire, augmentant ainsi le risque théorique d'effets indésirables fœtaux par rapport à l'insuline dont le passage transplacentaire est nul. En 1991, Elliot et al. ont prouvé l'existence d'un passage transplacentaire insignifiant du glyburide et émettaient l'hypothèse que certains DG pourraient être traités par cette classe de médicaments. Plusieurs études prospectives et rétrospectives sont venues étayer cette hypothèse, avec des résultats néonataux identiques à ceux obtenus avec l'insuline. On signale cependant un taux de prééclampsie et de photothérapies sans hyperbilirubinémie supérieur avec le glyburide dans une étude, ainsi qu'un taux d'« échecs » nécessitant la mise en route secondaire d'une insulinothérapie (variant de 4% à 21% selon les études). Même si ces « échecs » ne semblent pas affecter le devenir des enfants, certains suggèrent de ne pas proposer le glyburide aux femmes dont le risque d'échec est le plus élevé :

femme de plus de 34 ans ou chez qui le DG a été diagnostiqué avant 25 SA. Enfin, alors que les études concluent le plus souvent à une efficacité des antidiabétiques oraux dans la prise en charge du DG, une étude randomisée récente, ayant comparé l'efficacité de la metformine à l'insuline chez 750 patientes, a montré des résultats similaires entre les deux groupes, mais, dans environ 50% des cas, le recours à une insulinothérapie en plus de la metformine était nécessaire pour rendre optimal le contrôle glycémique.

Ainsi, même si de nombreuses recommandations imposent le recours à l'insulinothérapie dès lors que le régime seul n'a pas permis d'obtenir une normoglycémie, et même si la place exacte des antidiabétiques oraux reste à définir, ce traitement pourrait être une alternative intéressante à l'insuline en cas de DG. Dans une enquête de pratique aux États-Unis, 13% des gynécologues obstétriciens déclaraient utiliser ce traitement en première intention, juste après le régime diététique [73].

Dans notre série, 2 patientes ont été mises sous ADO par des médecins généralistes ; de plus, les diabétiques de type 2 qui étaient sous ADO avant la grossesse ne les ont arrêtés qu'à 10,5 SA en moyenne, et 48% d'entre elles ont continué à les prendre au-delà de 10 SA voire jusqu'à 28 SA. Pour ces cas, l'éventualité d'un retentissement fœtal reste difficile à préciser vue la multitude des facteurs influents, mais nous pouvons déjà conclure à l'inefficacité de ces médicaments dans l'obtention de l'équilibre glycémique optimal, étant donné que 96% de ces patientes avaient des cycles glycémiques très perturbés.

2-2 –Prise en charge obstétricale

En l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints, elle repose sur une consultation prénatale mensuelle comportant certaines particularités [115, 004R]. La présence de facteurs de risque surajoutés (obésité, mauvais équilibre glycémique, hypertension artérielle chronique) peut justifier une surveillance (pression artérielle, recherche d'une protéinurie) à un rythme plus rapproché que le suivi prénatal mensuel, en raison du risque accru de prééclampsie [6].

Lors du premier trimestre, cette consultation a comme objectifs la détermination de l'âge gestationnel par une échographie réalisée entre 11 et 13 semaines d'aménorrhée mesurant la longueur cranio-caudale de l'embryon et évidemment une mesure de la clarté nucale s'intégrant dans le dépistage de la trisomie 21. Il est important de connaître l'âge gestationnel puisqu'il existe fréquemment une programmation de l'accouchement ; cette consultation vise également à connaître la qualité du contrôle du diabète depuis la conception, qui détermine le risque de malformation fœtale, connaître l'état des lésions dégénératives qui influenceront le pronostic fœtal, notamment l'existence d'une HTA et/ou d'une néphropathie, ainsi, l'auto-dépistage systématique des infections urinaires de l'acétonurie et de la protéinurie sera expliqué. L'obstétricien est amené aussi à rechercher les autres facteurs de risque pour la grossesse, indépendants du diabète, comme pour toute autre femme non diabétique.

Après le premier trimestre, une consultation de façon conjointe ou en alternance avec la consultation de diabétologie est souhaitable, certains auteurs préconisent un rythme d'une fois toutes les deux semaines et ce jusqu'à 32 SA puis hebdomadaire jusqu'à 36 SA : date d'hospitalisation , c'était d'ailleurs le rythme que nous avons adopté au sein de notre consultation. Ainsi, les complications de la grossesse seront dépistées d'une façon encore plus obsessionnelle que pour une

autre grossesse : dépistage d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie, de la menace d'accouchement prématuré. Une bactériurie doit être recherchée systématiquement et traitée vue la fréquence des bactériuries asymptomatiques pendant la grossesse diabétique.

Dans le Groupe des patientes suivies chez nous, nous avons effectivement pu déceler l'apparition d'une HTA gravidique dans 9 cas, et nous avons détecté une protéinurie chez 3 patientes. Nous avons également dépisté une bactériurie asymptomatique dans 10 cas (soit 14,2%) parmi les 15 infections urinaires confirmées dans ce Groupe, ce qui représente un taux d'infections urinaires de l'ordre de 21,4% dans le Groupe Suivi. Dans le Groupe Non suivi, ce taux était de 14% seulement, ce qui donne lieu à l'hypothèse qu'un certain nombre d'infections passe inaperçu quand la grossesse n'est pas suivie, ce qui engendre l'augmentation de la fréquence d'autres complications chez ces femmes, notamment les MAP et la prématurité, la RPM, ainsi que le risque d'une décompensation acidocétosique. D'ailleurs toutes ces dernières complications avaient le taux réduit chez les patientes suivies chez nous par rapport aux femmes qui n'avaient pas de prise en charge.

Le dépistage des malformations se fait par l'échographie obstétricale entre 22 et 24 semaines d'aménorrhée.

La surveillance de la croissance et le dépistage de la macrosomie se font par l'examen clinique répété et les échographies tout en se référant à des courbes de croissance standardisées [116]. La macrosomie est souvent manifeste dès le deuxième trimestre et s'accompagne d'un excès de liquide amniotique. Le meilleur élément échographique pour juger de la macrosomie est la mesure de la circonférence abdominale. En effet, dans notre série, 98% des bébés macrosomes avaient des stigmates évidents sur les courbes de croissance, et l'élévation de la circonférence abdominale était le critère le plus constant. Certains font des

échographies chaque mois pour juger de la croissance. Une échographie à 22 puis à 32 semaines d'aménorrhée, couplée à l'examen clinique, semble suffisante pour prédire la macrosomie. Toujours dans le cadre de la recherche d'une macrosomie, la mesure directe du diamètre biacromial par tomodensitométrie ou IRM [9] semble intéressante, mais n'a pas été validée.

Selon les dernières recommandations du CNGOF, la réalisation systématique du Doppler ombilical n'a pas d'utilité démontrée en l'absence de restriction de croissance ou d'hypertension artérielle associées [6] en plus de la protéinurie pour d'autres auteurs [61].

L'auto-surveillance des mouvements fœtaux est un bon appoint à la surveillance de la vitalité fœtale [4]. A partir de 32 semaines d'aménorrhée, l'enregistrement répété du rythme cardiaque fœtal (RCF) trouve son intérêt. Il n'existe pas de consensus sur la fréquence des enregistrements qui est déduite des performances de cet examen. Le risque de faux négatifs (mort fœtale in utero dans la semaine qui suit un RCF normal a été évalué à 1,4 % [115]). L'enregistrement du RCF n'est cependant pas prédictif de l'acidose fœtale : dans une étude portant sur 41 grossesses diabétiques, le pH ombilical était inférieur au 5e percentile dans 18 cas, sans hypoxie, sans modification du profil biophysique ni du RCF [115]. En intégrant les limites de l'enregistrement du RCF pour prédire une acidose, l'apparition d'un RCF aréactif au cours de la surveillance d'une grossesse diabétique impose l'hospitalisation en urgence. Dans notre expérience, cette attitude a permis de réduire d'une façon très significative le taux de MFIU dans le Groupe Suivi (1,6% versus 19,7% avec $p=0,001$). En effet, des anomalies détectées sur le RCF qui était enregistré d'une façon biquotidienne chez nos patientes hospitalisées nous ont permis d'extraire en urgence des nouveau-nés qui auraient pu évoluer spontanément vers une MFIU. Ceci appuie fortement l'intérêt d'une hospitalisation

systématique dès 36 SA des femmes enceintes diabétiques, surtout dans notre contexte où la majorité des patientes ont un statut glycémique perturbé.

2-3 Cas particuliers

a- Corticothérapie

La reconnaissance de l'intérêt de la maturation anténatale par corticoïdes, décrite par Crowley, pour prévenir les complications de la prématurité est l'un des progrès les plus significatifs pour la prise en charge d'enfants de plus en plus immatures [117]. En effet, les corticoïdes permettent une meilleure adaptation respiratoire par maturation pulmonaire globale, favorisent la fermeture du canal artériel et la stabilisation de la tension artérielle. Cette amélioration de la perfusion néonatale permet une diminution significative de l'incidence des hémorragies intraventriculaires. D'autres effets bénéfiques ont été décrits avec une diminution de 70 % des entérocolites ulcéro-nécrosantes et un renforcement de la barrière cutanée limitant les pertes d'eau chez le grand prématuré[117].

En revanche, le métabolisme glucidique peut être perturbé par les corticoïdes: une intolérance au glucose, avec une insulino-résistance par augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de son utilisation périphérique, a été décrite chez des femmes non diabétiques ayant reçu des corticoïdes. De plus, la grossesse induit par elle-même des perturbations du métabolisme glucidique avec des taux d'insuline élevés, une élévation de la glycémie et une propension à la cétose [117]. En cas de grossesse diabétique, les effets de la bêtaméthasone sont accentués avec possibilité d'acidocétose, entraînant un risque de mort fœtale par déshydratation. Ainsi, une situation de diabète compliqué déséquilibré, déjà grevée d'une lourde morbidité, pourrait voir son évolution négative accélérée par une administration de corticoïdes [117]. D'autre part, il a été démontré que la maturité pulmonaire était significativement liée au contrôle glycémique, et qu'une

hyperglycémie chronique provoquée, avec son hyperinsulinisme induit, inhibait l'action des corticoïdes sur la maturation pulmonaire [117].

Il convient donc de s'interroger sur l'intérêt maturatif même des corticoïdes dans une situation d'hyperinsulinisme. Il est ainsi nécessaire d'aborder ces situations avec prudence et d'évaluer au cas par cas, de façon multidisciplinaire, les risques par rapport aux bénéfices, en fonction de l'âge gestationnel, de l'équilibre du diabète et de ses complications, et de la sévérité de la menace d'accouchement prématuré. Et bien que le protocole d'administration fasse aujourd'hui l'objet d'un consensus (12 mg en 1 injection intramusculaire renouvelée après 24 heures d'intervalle), le nombre optimal de cures et leur répétition en cas de persistance de risque de naissance prématurée reste discuté, en raison d'un risque d'effets secondaires pouvant être délétères sur la mère, sur la poursuite de la grossesse ou sur le fœtus. Il est recommandé de se limiter à 2 cures, et d'augmenter les doses d'insuline du 2^e au 7^e jour après l'administration de corticoïdes [117]. Une étude danoise préconise d'augmenter la posologie de l'insuline de 40 % pendant les 5 jours suivant l'injection. Certains recommandent de compléter les doses habituelles d'insuline sous-cutanée par de l'insuline par voie intraveineuse. L'avenir est probablement un monitoring continu des glycémies en temps réel pendant les 3 jours après la cure de bêtaméthasone, couplé avec les pompes à insuline pour une adaptation automatique des doses d'insuline.

Dans notre série, 36,3% des patientes ont reçu une corticothérapie, la décision étant prise au cas par cas. Cette fréquence était plus élevée dans le Groupe Suivi (46% versus 26,2% dans le Groupe Non suivi), probablement du fait que les patientes suivies bénéficiaient pendant leur hospitalisation d'une surveillance armée avec renforcement des mesures nécessaires pour améliorer leur statut glycémique, ce qui préparait le terrain favorable pour l'administration d'une corticothérapie.

b-Tocolyse

Le traitement de la menace d'accouchement prématuré par β -mimétiques peut entraîner un coma acidocétosique, en quelques heures, et impose une insulinothérapie intraveineuse à la seringue auto-pousseuse ou mieux, l'utilisation des autres tocololytiques (inhibiteur calcique ou atosibon) [61].

c-Prise en charge de la décompensation acidocétosique.

Le traitement de l'acidocétose diabétique est le même qu'en dehors de la grossesse. Cependant, le sérum bicarbonaté n'est administré qu'en cas d'acidose sévère ou de souffrance fœtale [61].

3 – Prise en charge au cours du travail et de l'accouchement

3-1 - Terme de l'accouchement

Concernant la date de l'accouchement, la plupart des unités obstétricales pratiquent l'extraction vers 39-41 SA. Le problème qui se pose est celui du risque de MFIU, surtout au cours des dernières semaines de la grossesse, la prise de poids excessive [61].

Le risque de détresse respiratoire du nouveau-né, nettement diminué à partir de 39 SA + 0 J, fait de cet âge gestationnel l'objectif à atteindre si possible [6]. Selon le CNGOF 2010, il reste souhaitable de ne pas dépasser 38-39 semaines d'aménorrhée ; si les conditions obstétricales sont favorables, un déclenchement peut être programmé. L'attente augmente le taux de dystocies des épaules et le risque de mort fœtale in utero [9]. En cas de diabète mal équilibré ou avec retentissement fœtal, il est recommandé de provoquer l'accouchement à un terme qui devra tenir compte de la balance bénéfice-risque materno-fœtale et dans un centre prénatal adapté peut être justifiée après discussion multidisciplinaire [6].

Dans notre population d'étude, le terme visé pour les patientes hospitalisées en dehors du travail était 39 SA, et c'est ce qui explique que 57,2% des femmes du Groupe Suivi ont accouché entre 38 et 39 SA ; il s'agissait d'un déclenchement dans 8% des cas, et d'une césarienne programmée dans 32,9%.

3-2 - Voie d'accouchement

La décision de la voie d'accouchement dépend de nombreux facteurs dont les antécédents obstétricaux, l'existence d'une macrosomie, la présentation. Classiquement les auteurs contre-indiquent la voie basse en cas d'utérus cicatriciel, de présentation de siège, d'antécédent de MFIU, de prématurité, de diabète difficile à équilibrer, de fœtopathie, de rétinopathie ou de néphropathie [61]. Cependant, les recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) indiquent qu'il n'y a pas lieu de modifier les conduites obstétricales si le diabète est bien équilibré et en l'absence de complications[6].

La difficulté de l'accouchement par voie basse est liée à la macrosomie fœtale. Les difficultés d'engagement de la tête ne posent pas de problèmes thérapeutiques, car elles sont résolues par une césarienne en cours de travail. Mais l'accident redoutable reste la dystocie des épaules chez un fœtus macrosome. L'absence d'engagement des épaules peut entraîner, outre des fractures, une élongation du plexus brachial avec paralysie transitoire ou définitive, une asphyxie avec éventuellement des séquelles neurologiques mais aussi des lésions traumatiques secondaires aux manœuvres obstétricales utilisées pour faire face à cette urgence [9]. Cet accident redoutable ne s'est produit chez aucune de nos patientes.

Aucun élément pré- ou pernatal ne permet de prévoir une dystocie des épaules. Ces considérations expliquent, entre autres, le taux élevé de césariennes qui est de 40 % à 70 % dans la grossesse diabétique contre 17 % dans la population générale [9].(64,8% dans notre série)

Les recommandations françaises élaborées par le CNGOF proposent une césarienne de principe, si l'estimation pondérale fœtale est supérieure à une valeur seuil de 4250 ou 4500g. Les données de la littérature sont insuffisantes pour permettre de faire un choix entre ces deux valeurs. La décision sera à prendre de façon individuelle après information de la patiente de la balance bénéfice-risque de la césarienne dans cette situation. La performance limitée de l'estimation pondérale échographique est rappelée. Aucune formule n'est supérieure aux autres ou à la mesure du périmètre abdominal pour la prédiction de la macrosomie. En cas de DG et d'antécédent de césarienne, il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement une césarienne [6].

3-3 - Surveillance obstétricale pendant le travail

Lorsque le diabète est bien équilibré et en cas d'acceptation de la voie basse, la surveillance du travail ne présente pas de spécificité d'après le CNGOF[6]. Par contre un diabète maternel mal équilibré constitue une situation qui comporte des risques accrus d'asphyxie périnatale [4]. Dans cette circonstance, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal doit être continu pendant le travail. Le pH ou les lactates au scalp peuvent être utilisés pour préciser le risque d'asphyxie périnatale mais leur réalisation ne doit pas retarder une décision d'extraction fœtale en cas d'anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal. En effet cette situation s'accompagne d'un risque de décompensation brutale. Les techniques de surveillance de seconde ligne (oxymétrie, électrocardiographie, ECG fœtale) ont été très peu évaluées. D'ailleurs dans notre contexte, on ne dispose pratiquement que de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, celui-ci a conduit à une extraction fœtale urgente chez 8% des patientes de notre série.

Les données concernant l'analyse du rythme cardiaque fœtal du fœtus de mères diabétiques au cours du travail sont peu nombreuses. L'existence de décélérations et/ou d'une diminution de la variabilité lors d'un enregistrement avant

travail sont prédictifs du besoin de recourir à une césarienne pour « souffrance fœtale» indépendamment des autres critères cliniques : âge gestationnel, poids fœtal, quantité de liquide amniotique ou type de diabète [4].

3-4 - Equilibre glycémique pendant l'accouchement

L'obtention d'un bon équilibre pendant l'accouchement est aussi important [118]. Différentes études ont montré que l'hyperglycémie maternelle per-partum contribue à l'hypercapnie et l'acidose fœtale et l'hypoglycémie. Le placenta métabolise le glucose maternel en lactate, ce qui concourt à aggraver l'acidose fœtale. Cette acidose réduit la délivrance d'oxygène au fœtus et l'hyperglycémie fœtale, via la sécrétion d'insuline, augmente la captation cellulaire de glucose à l'origine d'une consommation accrue en oxygène et d'une hypoxie fœtale. Cet effet est aggravé par une mauvaise vascularisation placentaire et utéro-placentaire qui diminue d'autant la délivrance d'oxygène et de substrats au fœtus [4].

Pour les patientes sous insuline, la veille de l'accouchement, il est recommandé de prescrire une insuline intermédiaire plutôt qu'une insuline lente. Le matin de l'accouchement (travail spontané déclenchement ou césarienne), l'insuline sera arrêtée systématiquement, et les apports en solutions glucosées seront limités aux seuls besoins nécessaires (après vérification de la glycémie évaluée par des glycémies capillaires horaires) [119]. En salle d'accouchement, la surveillance de la glycémie capillaire horaire sera effectuée pendant tout le travail. Si la glycémie capillaire est supérieure à 1,20 g/L (6,5 mmol/L), il est licite de débiter une insulinothérapie à la seringue auto-pousseuse à la dose de 1 U/h d'insuline ordinaire. Cette dose sera alors modulée aux vues des glycémies capillaires ultérieures. L'objectif est de maintenir la glycémie entre 0,90 et 1,20g/L. Il faut se méfier des apports cachés en glucose ou en précurseurs du glucose (Ringer lactate, colloïdes...). Le remplissage vasculaire fera donc appel à du NaCl 0,9% [27].

Après la délivrance, les besoins en insuline chutent brutalement (-60%) en raison d'une baisse de la sécrétion de hGH après l'accouchement, associée à un certain degré d'hypopituitarisme [119]. La surveillance de la glycémie sera poursuivie pendant 24 à 48 heures par glycémies capillaires postprandiales. En cas de non reprise du transit, un apport quotidien de 2000 à 2500 mL de solution poly-ionique à 5 % de glucose sera poursuivi, avec des contrôles glycémiques systématiques jusqu'à la reprise du transit [4].

3-5 - Analgésie et anesthésie du travail et de l'accouchement

En cas de déclenchement : Il s'agit très souvent d'un déclenchement artificiel du travail permettant que l'accouchement ait lieu de jour, en présence de toute l'équipe médicale, améliorant ainsi la sécurité materno-fœtale. L'analgésie péridurale fait partie intégrante de cette méthode d'accouchement qui représente une situation obstétricale à haut risque de manœuvres au moment de l'expulsion (la disponibilité de l'anesthésiste au moment de l'expulsion est recommandée), voire de césarienne urgente tout au long du travail [119, 6].

L'anesthésie péridurale permet de réduire les taux circulants de catécholamines et de cortisol, ce qui améliore la perfusion utéro-placentaire. Par ailleurs, l'anesthésie péridurale procure une excellente analgésie sans dépression néonatale, permet un bon relâchement de la musculature périnéale et les manœuvres obstétricales sont possibles à tout moment, avec la possibilité de transformer cette anesthésie péridurale analgésique en anesthésie péridurale anesthésique pour la réalisation d'une césarienne éventuellement, diminuant ainsi la fréquence des anesthésies générales [119].

Si la technique de péridurale ne diffère pas de la technique habituelle, il existe quelques particularités à respecter [4] :

- réalisation de l'anesthésie péridurale très tôt, en tout début de travail
- mise en place d'une voie veineuse de gros calibre

- uniquement du sérum physiologique pour le remplissage préalable et comme garde veine
- correction préalable d'une éventuelle hypovolémie
- prévention systématique de la compression aorto-cave par le maintien en décubitus latéral gauche ;
- concentration la plus faible possible d'anesthésique local pour éviter un bloc moteur.

Dans notre population d'étude, une seule patiente ayant accouché dans une structure privée a pu bénéficier d'une analgésie péridurale, cette technique n'était pas pratiquée dans notre formation par faute de moyens.

En cas de césarienne : Si les précautions précédemment énoncées sont observées, il n'existe pas plus de risques maternel ou fœtal à réaliser une anesthésie générale plutôt qu'une anesthésie médullaire. Le statut acido-basique des nouveau-nés, après césarienne sous anesthésie générale, n'est pas différent que les mères soient diabétiques ou non. Cependant l'Apgar à la première minute est significativement plus bas (< 7). Des auteurs trouvent un pH ombilical plus bas chez les nouveau-nés dont les mères ont bénéficié d'une rachianesthésie par rapport aux mères ayant bénéficié d'une anesthésie générale [119]. Cependant dans le groupe rachianesthésie il y avait une plus grande fréquence d'hypotension artérielle et un apport en glucose plus important (G 5% utilisé pour le remplissage avant la rachianesthésie. Aucune autre étude n'a confirmé ces données. On peut donc considérer comme négligeable le risque d'acidose néonatale au cours de la césarienne sous anesthésie médullaire à condition de contrôler la glycémie maternelle, de réaliser un remplissage par du NaCl 0,9 %, et de traiter immédiatement toute hypotension artérielle avec de l'éphédrine. Bien qu'aucune étude ne permette de le confirmer, certains auteurs préconisent plutôt une anesthésie péridurale (APD) qu'une rachianesthésie pour la césarienne en présence

d'une souffrance fœtale chronique. Enfin, des auteurs ont observé après anesthésie péridurale pour césarienne une incidence plus élevée d'hypoglycémies néonatales chez des parturientes avec un diabète de type 1 et 2 par rapport aux parturientes non diabétiques (35 % versus 7 %) [4]. Cette étude confirme le risque non négligeable d'hypoglycémie néonatale malgré une prise en charge maternelle adaptée et rigoureuse.

4 – Prise en charge dans le post partum

4-1 post-partum immédiat

a) Prise en charge du nouveau-né

En cas de diabète prégestationnel, le principal risque auquel est exposé le nouveau-né est l'hypoglycémie néonatale. Sa fréquence est directement liée au degré d'hyperglycémie maternelle. Elle est en général asymptomatique, précoce, dès les premières heures de vie, et peut persister pendant 2 à 7 jours. Elle est dépistée par la surveillance horaire de la glycémie capillaire. L'alimentation au lait maternel ou artificiel doit être débutée rapidement dès la naissance. Au besoin, l'alimentation est enrichie en dextrine-maltose. En cas d'hypoglycémie persistante, les apports glucidiques sont administrés par voie entérale continue ou parentérale. Une administration de glucagon peut être proposée en dernier recours [9].

En revanche, le risque d'hypoglycémie sévère est faible en cas de DG. D'après les dernières recommandations pour la pratique clinique du CNGOF concernant la prise en charge du DG[6], la surveillance systématique de la glycémie n'est pas indiquée chez les enfants de mère avec DG traité par régime seul et dont le poids de naissance est entre le 10^e et le 90^e percentile. La surveillance de la glycémie est recommandée pour les nouveau-nés de mère avec DG traité par insuline ou dont le poids de naissance est < 10^e ou > 90^e percentile. Les nouveau-nés doivent être nourris le plus tôt possible après la naissance (environ 30 minutes) et à intervalles

fréquents (au moins toutes les 2-3 h). La surveillance de la glycémie ne doit débuter, en l'absence de signes cliniques, qu'après la 1ère tétée et juste avant la 2ème. La présence de signes cliniques indique une surveillance plus précoce de la glycémie. Le contrôle de la glycémie doit être réalisé par un lecteur le plus adapté aux caractéristiques du nouveau-né et régulièrement étalonné ; il est recommandé de confirmer les hypoglycémies dépistées à la bandelette par un dosage au laboratoire [6].

Le nouveau-né doit bénéficier également de la surveillance habituelle de l'ictère néonatal. Le dosage de la calcémie et la réalisation d'une numération formule sanguine à la recherche d'une polyglobulie sont indiqués en fonction des signes cliniques d'après le CNGOF. L'hypocalcémie est souvent asymptomatique et est traitée par supplémentation intraveineuse lorsque la calcémie est inférieure à 1,80 mmol/L. En cas de polyglobulie majeure, celle-ci doit être traitée par saignée, pour ramener le taux d'hématocrite à moins de 60 %. L'hyperbilirubinémie nécessite une prise en charge habituelle par photothérapie si nécessaire [9].

La réalisation d'examens complémentaires à la recherche d'une malformation cardiaque, osseuse ou cérébrale doit être orientée en fonction des signes à l'examen clinique [6]. Toutefois, la cardiomyopathie hypertrophique est le plus souvent asymptomatique et rarement compliquée d'insuffisance cardiaque. En pratique, moins de 5% des nouveau-nés ont une symptomatologie clinique justifiant un traitement. La régression des signes cliniques se fait en 15-30 jours, celle des signes échographiques en 3-4 mois.

Les indications de transfert des nouveau-nés de mère avec DG en unité de néonatalogie sont les mêmes que pour tout nouveau-né. Il n'y a pas d'indication à transférer les nouveau-nés avec fracture ou atteinte du plexus brachial dans une structure spécialisée au cours des premiers jours de vie, sous réserve d'une évaluation spécialisée au cours de la première semaine [6].

b) Suivi diabétologique

En cas de diabète prégestationnel, les doses d'insuline sont réduites de moitié dès l'accouchement afin de revenir au schéma insulinique antérieur à la grossesse. La surveillance glycémique capillaire est maintenue et permet l'adaptation des doses d'insuline jusqu'à la reprise d'une alimentation normale. Les objectifs glycémiques sont moins stricts, d'autant que le risque d'hypoglycémie est élevé en post-partum, notamment si la patiente allaite [9].

En revanche, après un DG, la tolérance au glucose revient en général à des niveaux normaux après l'accouchement [120], l'insuline doit être arrêtée avec maintien de la surveillance de la glycémie. Il est recommandé également de dépister l'apparition éventuelle d'un trouble ultérieur de la tolérance glucidique. Certains proposent de réaliser une glycémie à jeun, d'autre une HGPO à 75 g avec les mêmes critères OMS pré- définis. Ces tests devraient être pratiqués trois à six mois après l'accouchement, après la fin de l'allaitement, mais avant la prise d'oestroprogestatifs ce qui permet de reclasser le diabète[55]. Certains auteurs conseillent de répéter le test oral de tolérance au glucose de 75g tous les trois ans chez les femmes affichant une tolérance normale au glucose après l'accouchement et tous les ans en cas de pré-diabète. Les femmes chez qui le diabète a disparu après la grossesse doivent faire l'objet d'un dépistage au tout début de la grossesse suivante, le taux de réapparition du diabète gestationnel étant d'environ 67 % [120].

c) Allaitement

L'allaitement présente de nombreux avantages pour les mères atteintes de diabète et leur bébé. Les mères qui allaitent ont besoin de moins d'insuline et bénéficient d'un meilleur contrôle glycémique ; les bébés nourris au sein sont quant à eux moins exposés au risque de développer le diabète [121].

Des études suggèrent que la protéine de lait utilisée dans les laits maternisés peut augmenter le risque pour le bébé de développer un diabète de type 1. Le lien

entre les laits maternisés et le diabète de type 1 est l'une des nombreuses conclusions de recherches qui suggèrent que l'allaitement peut jouer un rôle dans le retardement ou la prévention du développement du diabète, tant chez les bébés que chez les mères. Plusieurs études ont lié le diabète de type 1 à l'utilisation précoce de laits maternisés. Les chercheurs croient qu'une protéine présente dans le lait de vache pourrait altérer le système immunitaire chez les bébés vulnérables, entraînant un risque accru de diabète de type 1 [121]. D'autres données suggèrent que l'allaitement protège les enfants de l'obésité et du diabète de type 2. Des adolescents issus des communautés d'Indiens, d'Amérique et de jeunes adultes de la communauté des Indiens Pima qui avaient été alimentés uniquement avec du lait maternisé étaient plus susceptibles d'être en surpoids et de développer le diabète de type 2 que ceux qui avaient reçu uniquement du lait maternel. Une révision systématique récente a révélé que l'allaitement était lié à une diminution de 40 % du risque de développer le diabète de type 2 plus tard [4]. L'allaitement peut également protéger les mères du diabète de type 2. Dans une étude sur plus de 150000 participantes aux Etats-Unis, chaque année d'allaitement réduisait de 15% le risque de diabète chez les femmes, en tenant compte de plusieurs facteurs, notamment l'alimentation, l'exercice physique et l'indice de masse corporelle. Cette protection se maintiendrait pendant 15 ans après le dernier accouchement.

Le diabète semble ralentir la production de lait [4]. L'insuline joue un rôle clé dans le démarrage et le maintien de l'allaitement. Cela peut expliquer, en partie, pourquoi la production de lait dans les premiers jours suivant l'accouchement est plus lente chez les mères atteintes de diabète. Une étude a observé que des mères atteintes de diabète avaient produit nettement moins de lait au cours de la première semaine suivant l'accouchement que des mères non atteintes ; et que beaucoup moins de mères atteintes de diabète nourrissaient leur bébé uniquement par allaitement après un mois. Les mères en surpoids ont plus de deux fois plus de

problèmes à l'allaitement que les mères de poids normal. Ainsi, les mères atteintes de diabète de type 2 associé à l'obésité peuvent rencontrer des difficultés au début de l'allaitement.

Les mères ont besoin d'être guidées sur la nécessité éventuelle de modifier leur gestion du diabète pendant l'allaitement. La production de lait nécessite une quantité d'énergie considérable et, dans le cas du diabète de type 1, la glycémie de la mère peut chuter brusquement [121].

d) Contraception

Le problème de la contraception doit être abordé systématiquement chez une femme diabétique après l'accouchement [122].

Tableau23 :Principales recommandations de différentes sociétés savantes

ALFEDIAM	1995	Diabète de type 1 • Recommander en première intention le préservatif chez la nullipare, et le stérilet chez la multipare. • Dans les deux cas, si la patiente souhaite une contraception orale, une contraception avec 20 ou 30 µg d'Ethinyl-eostradiol est recommandée. • En cas de contre-indication à l'Ethinyl-eostradiol, une contraception progestative doit être conseillée. Diabète de type 2 : seuls les progestatifs sont recommandés chez la nullipare et le stérilet chez la multipare [121].
OMS	2004	La pilule oestroprogestative est conseillée sous surveillance clinique, sauf en cas de néphropathie, de rétinopathie, de neuropathie, de diabète évoluant depuis plus de 15 ans ou de complication cardiovasculaire et si la femme a moins de 35 ans [123].
ADA	2007	Aucune méthode contraceptive n'est spécifiquement contre-indiquée chez la patiente diabétique [123]. Il est souhaitable de privilégier les méthodes avec un seuil élevé d'efficacité. La prescription d'une contraception oestroprogestative doit prendre en considération les autres facteurs de risque cardiovasculaire que sont l'âge, le tabagisme, le surpoids et la dyslipidémie.

Le choix en cas de DPG doit être personnalisé et doit tenir compte de l'âge, du type de diabète, de son ancienneté, du nombre d'enfants et des antécédents médicaux [61].

La contraception locale peut être suffisante chez une diabétique nullipare ayant des rapports sexuels épisodiques ou désirant une protection contre les maladies sexuellement transmissibles.

Le dispositif intra-utérin (DIU) est la méthode de choix chez la multipare dont le diabète est bien équilibré, sauf s'il existe des antécédents infectieux pelviens ou de grossesse extra-utérine. Une surveillance gynécologique régulière est nécessaire ainsi qu'un traitement précoce de toute infection locale, même d'apparence banale [124].

Le choix d'une contraception hormonale se pose le plus souvent pour une diabétique ne pouvant bénéficier d'un DIU. La contraception par microprogestatifs est la première contraception hormonale indiquée. Elle est largement utilisée car elle est sans contraintes ni effets secondaires. La pilule oestro-progestative minidosée pourra être prescrite dans certains cas, si elle s'avère vraiment nécessaire et sous réserve d'absence de micro et de macro-angiopathies et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (absence de risque documentée). La surveillance régulière des paramètres métaboliques est également recommandée [61].

En ce qui concerne le DG, la contraception par les oestroprogestatifs n'est pas contre-indiquée sous réserve d'une normalisation des glycémies et d'un contrôle sous traitement [55]. Le CNGOF indique que le choix de la contraception doit tenir compte essentiellement des facteurs de risque associés ; les études, même si peu ont concerné spécifiquement les femmes avec antécédent de DG, n'ont pas mis en évidence une perturbation significative du métabolisme glucidique sous contraception hormonale, qu'elle soit oestroprogestative ou progestative [6]. En

revanche, l'existence d'une obésité, d'une hypertension artérielle, d'une dyslipidémie doit inciter à choisir une contraception sans impact cardiovasculaire ; dans ces situations, le DIU est un choix conseillé [6].

4-2- post-partum lointain

Surveillance de la mère

Selon les données de la littérature, près de la moitié des femmes ayant eu un diabète gestationnel présenteront un diabète non-insulinodépendant dans les 10 ans qui suivent ; d'où l'intérêt de mettre en œuvre des mesures préventives : normalisation ou stabilisation du poids, maintien d'une activité physique régulière, limitation des autres facteurs de risque vasculaire [61].

Surveillance de l'enfant

Une surveillance régulière des enfants et une éducation nutritionnelle s'avèrent nécessaires vu le risque accru de diabète type 2 et d'obésité [61].

RECOMMENDATIONS

A la lumière de notre étude et de sa confrontation avec les données de la littérature, il nous paraît opportun d'insister sur un certain nombre de points :

- Toutes les femmes diabétiques en âge de procréer doivent bénéficier dès la découverte de leur diabète et/ou dès la puberté d'une information large et détaillée sur les particularités de la grossesse diabétique.
- Les médecins endocrinologues et généralistes doivent insister auprès des patientes sur la nécessité d'une programmation de la grossesse
- La grossesse de la femme diabétique doit être programmée en euglycémie, après une bonne évaluation du risque médical et son contrôle.
- Une stratégie fiable et sensible de dépistage du diabète gestationnel définissant en détail les facteurs de risque doit être instaurée, et tout médecin (généraliste ou spécialiste) candidat à suivre une grossesse doit en être sensibilisé, afin de diagnostiquer et prendre en charge précocement ces patientes.
- La prise en charge de toute grossesse diabétique, qu'il s'agisse d'un diabète gestationnel ou préexistant, doit passer d'abord par la sensibilisation, l'information et l'éducation de la patiente, qui doit être consciente du fait que le contrôle de son statut glycémique constitue la clé de cette prise en charge.
- La prise en charge de la grossesse diabétique implique une équipe multidisciplinaire comportant médecin généraliste, obstétricien, diabétologue, diététicien, ophtalmologue et néonatalogue.

- La surveillance de la grossesse diabétique doit être armée, surtout dans notre contexte où l'obtention d'un équilibre glycémique optimal s'avère exceptionnelle.
- Un protocole de suivi détaillé doit être établi et accessible à tout le personnel médical et paramédical, notamment dans les centres de niveau 2 et 3.
- Le traitement antidiabétique est basé avant tout sur les mesures hygiéno-diététiques et doit donc impliquer d'abord la patiente.
- L'accouchement doit être programmé à chaque fois que ceci est possible, afin qu'il se déroule dans les meilleures conditions et en présence de toute l'équipe.
- Ces femmes doivent être suivies même en post partum, dans le but de reclasser les cas de diabète gestationnel et d'évaluer les risques au long court.
- Les enfants de mères diabétiques doivent être suivis à long terme, pour guetter la survenue d'éventuelles complications.

CONCLUSION

Les grossesses associées à un diabète soit préexistant, soit apparu au cours de la grossesse «diabète gestationnel», restent des grossesses à risque de complications materno-fœtales.

De nombreuses controverses concernant ce sujet sont soulevées dans la littérature. Mais tous les auteurs concordent sur la possibilité de l'amélioration du pronostic des grossesses diabétiques à travers une prise en charge adéquate des patientes, qui commence dès la période préconceptionnelle par une programmation de la grossesse chez les diabétiques connues, et qui consiste aussi au diagnostic précoce du DG et du bon contrôle glycémique de toute grossesse diabétique.

En effet, la grossesse diabétique nécessite un suivi multidisciplinaire avec une surveillance armée et une intensification thérapeutique continue surtout chez les femmes ayant un mauvais contrôle glycémique, ce qui est le cas généralement dans notre contexte.

Ainsi, la prise en charge de ces grossesses implique tout d'abord la patiente elle-même, qui doit être suffisamment informée, sensibilisée et éduquée pour qu'elle adhère au suivi de sa grossesse, à l'auto surveillance et aux mesures hygiéno-diététiques dont le non-respect constitue la cause principale des échecs thérapeutiques. Le rôle du généraliste et de l'endocrinologue est très important dans la programmation de la grossesse chez les femmes connues diabétiques et par conséquent dans l'amélioration du pronostic

Résumé

Les grossesses associées à un diabète sont parmi les principales grossesses à haut risque de survenue de complications maternelles et foetales, que le diabète soit préexistant ou découvert au cours de la grossesse : « diabète gestationnel »

Dans les deux cas, plusieurs études ont démontré que la majorité de ces complications sont directement liées à un mauvais contrôle glycémique chez la femme pendant la grossesse et même durant la période préconceptionnelle.

Ainsi, l'amélioration du pronostic foeto-maternel implique la nécessité d'une programmation de la grossesse et d'une bonne surveillance de celle-ci depuis son début jusqu'à l'accouchement, ce qui impose l'intervention d'une équipe médicale et paramédicale multidisciplinaire, sans oublier le rôle prépondérant de la patiente elle même à travers son adhérence aux différentes consultations, sa participation par l'auto-surveillance glycémique, et son observance du traitement et particulièrement des mesures diététiques.

Nous rapportons à travers ce travail, consistant en une étude prospective à propos de 140 cas de grossesses diabétiques étalée sur une période de deux ans, entre juin 2006 et Mai 2008, l'expérience du service d'obstétrique du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, dans la prise en charge de ces patientes ; et nous essayons à la lumière de l'analyse de nos résultats, d'insister sur les bénéfices et l'intérêt d'un bon suivi et d'une surveillance stricte des grossesses compliquées de diabète (surtout quand celui-ci est déséquilibré), ainsi que de montrer les limites et les principales difficultés rencontrées dans notre contexte.

Summary

Pregnancies associated with diabetes are among the main high-risk pregnancies of occurrence of maternal and fetal complications, diabetes is pre-existing or discovered during pregnancy: "gestational diabetes mellitus"

In both cases, several studies have shown that the majority of these complications are directly related to poor glycemic control in women during pregnancy and even during the preconception period.

Thus, improvement of maternal-fetal outcome implies the need for the programming of pregnancy and good surveillance of it since its inception to delivery, which requires the intervention of medical and paramedical multidisciplinary team, not to mention the role of the patient itself through its adherence to the various consultations, participation in self-blood glucose monitoring, and compliance with treatment and particularly dietary measures.

We report through this work, consisting of a prospective study about 140 cases of diabetic pregnancies over a period of two years between June 2006 and May 2008, the experience of Obstetrics, in the University Hospital Hassan II of Fez, in the management of these patients, and we try in the light of the analysis of our results, to emphasize the benefits and value of proper monitoring and supervision of pregnancies complicated with diabetes (especially when it is unbalanced), and to show the limits and the main difficulties in our context.

ملخص

تعتبر حالات الحمل المرفوقة بداء السكري من أبرز حالات الحمل ذي خطورة عالية لكونها مهددة بحدوث مضاعفات عند الأم و الجنين معا، وذلك سواء كان داء السكري معروفا قبل الحمل أو اكتشف أثناءه " داء السكري الحملي".

و في كلتي الحالتين ؛ أثبتت العديد من الدراسات و بوضوح أن السبب الرئيسي لهذه المضاعفات يكمن في ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى المرأة الحامل و حتى في فترة ما قبل الحمل مباشرة ؛ و عليه فإنه يمكننا الجزم بأن تحسين الإنذار الجنيني و الأمومي يظل رهينا بمدى مراقبة هذا الحمل من بدايته و حتى الولادة بل ومنذ فترة ما قبل الحمل مع وجود التخطيط لهذا الأخير عند المريضات المصابات قبلا بداء السكري.

كل هذا يحتم علينا ضرورة توفير محيط طبي جيد طيلة فترة الحمل و عند الولادة و كذلك بعدها من أجل جميع الحالات المرفوقة بداء السكري، و ذلك بمشاركة فريق متعدد الاختصاصات، دون أن ننسى الدور المركزي الذي تلعبه المريضة من خلال احترامها لمواعيد زيارة الأطباء المتابعين لحالتها، و مشاركتها عن طريق المراقبة الذاتية لمستوى السكر في الدم، و استجابتها للعلاجات و على رأسها الحمية الغذائية.

و تتمحور هذه الأطروحة حول دراسة تتبعية لـ 140 حالة حمل مرفوقة بداء السكري على مدى سنتين في الفترة ما بين يونيو 2006 و مايو 2008 ، ننقل من خلالها تجربة قسم الولادات بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس في كيفية الاهتمام بالمريضات المصابات بداء السكري أثناء حملهن، محاولين التأكيد، إثر تحليل نتائج هذا البحث، على مزايا و أهمية التتبع الجيد و المراقبة الدقيقة للحمل المرفوق بالسكري، و كذا إبراز الصعوبات الأساسية التي تعرقل الوصول إلى مستوى العناية المطلوب بهذه الحالات.

ANNEXES

ANNEXE 1

Protocole de dépistage du diabète gestationnel au service de gynécologie-
obstétrique au CHU Hassan II de Fès

ANNEXE 2

PRISE EN CHARGE D'UNE GROSSESSE DIABETIQUE

A/ Rythme de surveillance :

1 consultation (obstét. + endocrino) / 15 J jusqu'à 32 SA

1 consultation / semaine jusqu'à 36 SA

B/ modalités de surveillance :

1-auto-contrôle :

- 3 glycémies pré-prandiales / j $\leq 0.95\text{g/l}$
- 3 glycémies post-prandiales $\leq 1.20\text{ g/l}$
- ketodiasix 1 fois/ j
- compte des MAF

2-clinique (à chaque consultation)

- S d'infections urinaires ,S. fls d'HTA
- Courbe pondérale
- Courbe de la TA
- HU ; BCF ; MAF ; CU
- Spéculum : infection cervico-vaginale ; RPM
- S. de lipo-dystrophie

3-Biologique

- créat, Ac urique ,ECBU, purie 24 h / *mois*.
- Hb glycosylée $< 7\%$ (fructosamine si anémie) / 2 *mois*.
- Fond d'œil + ECG+ NFS / 3 *mois*.
- Bilan de prééclampsie $\geq 20\text{ SA}$

4-Radiologique :

- RCF $\geq 32\text{ SA}$: 1 fois / semaine. $\geq 36\text{ SA}$: 2 fois / semaine.
- Echographie obstétricale :
 - o 1^{er} T : datation
 - o 20-24 SA : morphologique
 - o puis mensuelle
- doppler si HTA ou protéinurie

C/ hospitalisation

- systématique à 36 SA
- A n'importe quel moment si complication.

D/ Consultation d'anesthésie à 36 SA

E/ Voie d'accouchement :

1-Césarienne de 1^{ère} intention s / rachi-anesthésie.

- Ø Patiente reçue en travail : présentation non engagée + équilibre glycémique
- Ø Diabète déséquilibré : Hb glyquée > 7 % ; cycle gly de moins de 2 mois perturbé.
- Ø Diabète difficile à équilibrer.
- Ø ATCD d'MFIU
- Ø Fœtopathie
- Ø Acc. prématuré
- Ø Siége
- Ø UC
- Ø rétinopathie, néphropathie

2-Voie basse :

- si

{	Hb glyquée < 7 % ; cycle gly normal (de moins de 2 mois)
	+
conditions obstétricales normales	
- déclenchement ≥ 39 SA si suspicion de macrosomie (≥ 4Kg ; pds calculé par les 2 formules)
- péridurale.

F/ Au cours de l'accouchement

- insuline selon DEXTRO
- objectif : gly 0.8-1.2 g / l

G/ Post partum immédiat

- DID + D gestationnel : diminuer la dose de 1/ 2 . puis consultation endocrino.
- DNID
 - pas d'allaitement : ADO
 - Allaitement : insuline à ½ dose
- Contraception : micro-progestatifs

H/ Fin du 3^{ème} mois du post-partum HGPO à 75 g de glucose

ANNEXE 3



Centre Hospitalier Universitaire de Fès
Service de Gynécologie Obstétrique
et Médecine de la Reproduction Humaine

Etude « Diabète et Grossesse »

Diabète pré-gestationnel

DOSSIER N°

ANNEXE 4



Centre Hospitalier Universitaire de Fès

Service de Gynécologie Obstétrique
et Médecine de la Reproduction Humaine

Etude « Diabète et Grossesse »

Diabète gestationnel

DOSSIER N°

ANNEXE 5

Nom :

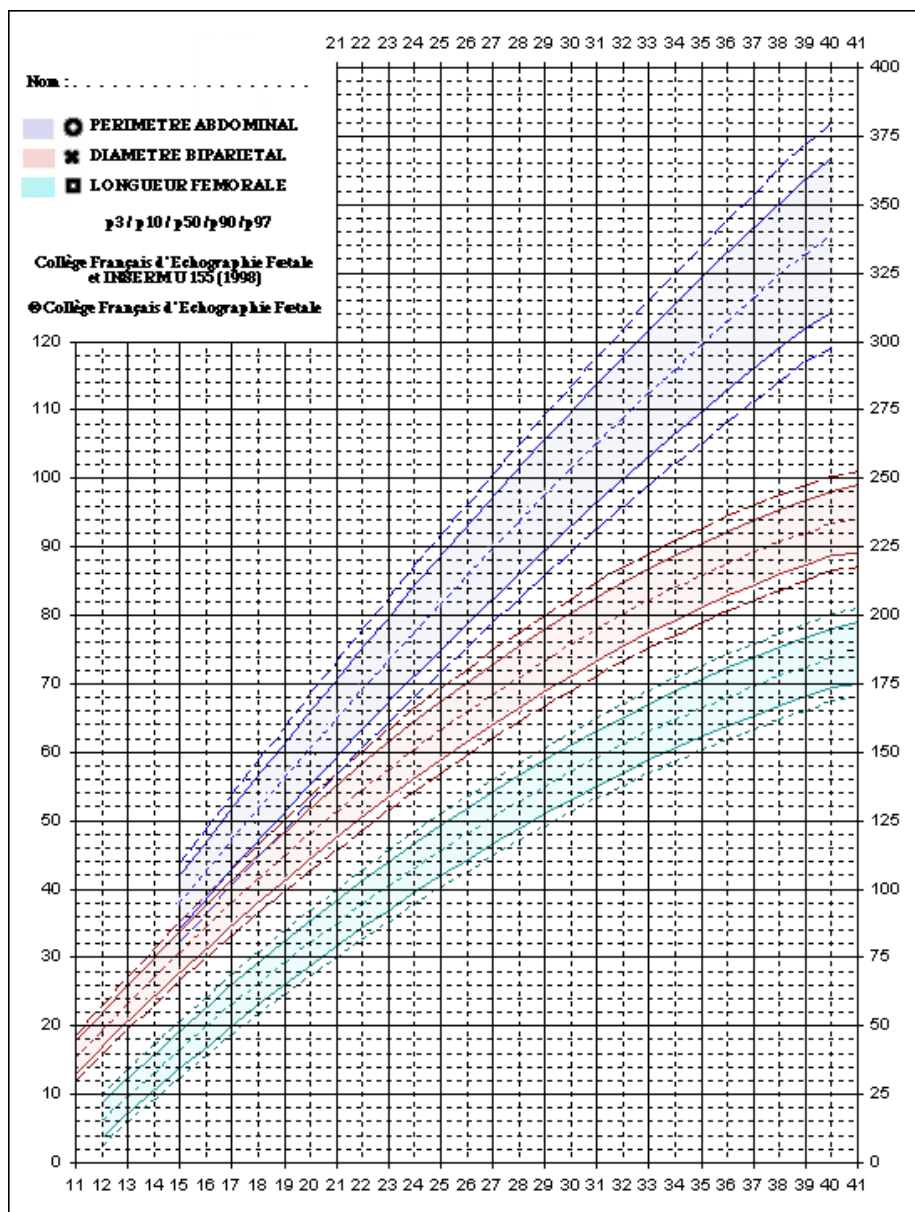
Dossier N° :

Fiche N° :

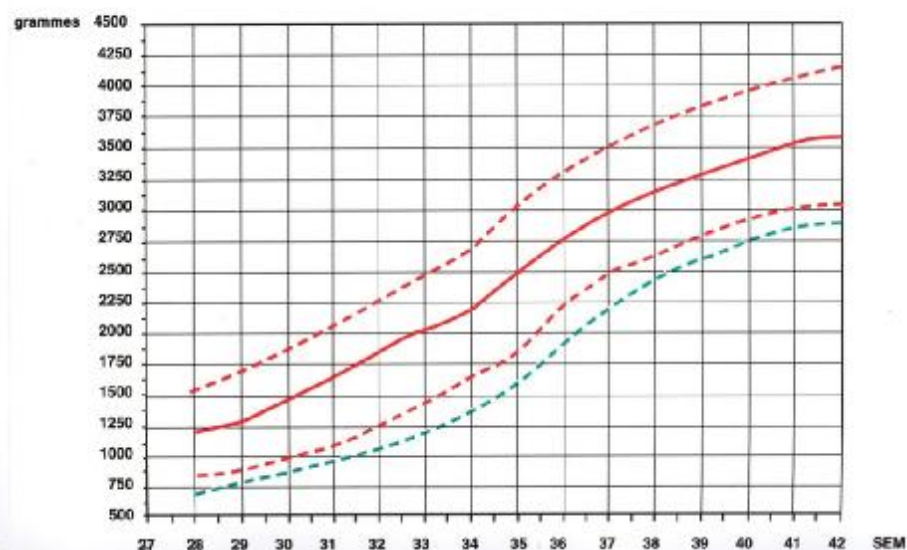
.....

Date	Glycémie pré-prandiale			Glycémie post-prandiale			kétodiastix		TA	MAF
	8 h	13 h	20 h	10 h	15 h	22 h	S	A		

ANNEXE 6



Estimation du poids fœtal



ANNEXE 7

Fiche d'exploitation diabète prégestationnel

Fiche n° Nom : Age :
ans

Diabète dans la famille : ☐ non ☐ oui

Diabète : ☐ Type I ☐ Type II Depuis :

Traitement avant la grossesse : ☐ Régime ☐ Insuline ☐ ADO : Arrêtés depuis :
.....

Complications dégénératives du diabète : ☐ non ☐ oui

Autres antécédents médicaux : ☐ non ☐ oui

Antécédents chirurgicaux : ☐ non ☐ oui

Antécédents gynécologiques : ☐ non ☐ oui

Antécédents obstétricaux :

	Déroulement de la Gsse	Menée à	Voie Acc H / B	Si haute Indication	PN (g)	Age (ans)
G1						
G2						
G3						
G4						
G5						

Grossesse actuelle :

Conception en normoglycémie : ☐ oui ☐ non ☐ non précisé

Grossesse suivie : ☐ non ☐ oui Chez nous depuis
..... SA

Diabète : ☐ Bien équilibré ☐ Mal équilibré ☐ DAC ☐ Non précisé

Date d'introduction d'insuline : SA Doses minimales U/j Doses maximales U/j

Déroulement de la grossesse :

Pathologie au cours de la grossesse : ☐ non ☐ oui

Bilan biologique : ☐ Normal ☐ Pathologique

Echographies obstétricales : Morphologique ☐ Normale ☐ Anomalie

Courbes de croissance : BIP LF PA

Doppler ☐ non fait ☐ normal ☐ pathologique

Hospitalisation : AG = S + J

Corticothérapie : ☐ non ☐ oui : AG = S + J ; Equilibre glycémique

Avis pré-anesthésique

Accouchement : Grossesse menée à S + J

Travail ☐ Spontané ☐ Déclenchement Sinon :

Accouchement ☐ Voie basse

☐ Sans manœuvre

☐ Episiotomie

☐ Ventouse

☐ Forceps

☐ Péridurale

☐ Voie haute

☐ 1^{ère} intention ; Indication

☐ 2^{ème} intention ; Indication

Complications au cours de l'accouchement

☐ Non

☐ Oui

Équilibre glycémique au cours de l'accouchement ☐ oui ☐ non ☐ non précisé

Nouveau-né

Sexe ☐ M ☐ F

Appgar = / 10

Poids = g

Detresse respiratoire ☐ Non ☐ Oui

Malformations ☐ Non ☐ Oui

Hospitalisation ☐ Non ☐ Oui pendant

Bilan biologique ☐ non fait ☐ normal ☐ pathologique

Radiographie thorax : ☐ non faite ☐ normale ☐ pathologique

Echocardiographie : ☐ non faite ☐ normale ☐ pathologique

Echo transfontanellaire ☐ non faite ☐ normale ☐ pathologique

Echo abdominale : ☐ non faite ☐ normale ☐ pathologique

Autres bilans :

Traitement reçu :

Post-Partum

Diabète : ☐ équilibré ☐ non équilibré ☐ non précisé

Suites de couches : ☐ Normales ☐ Pathologiques

Traitements antidiabétique : ☐ Régime ☐ ADO ☐ Insuline :

Autres traitements :

Contraception :

Consultation post-natale : patiente revue ☐ non ☐ oui

Remarques :

Nouveau-né :

Remarques

.....
.....
.....

ANNEXE 8

Fiche d'exploitation diabète gestationnel

Fiche n° Nom : Age :
ans

Diabète dans la famille : £ non £ oui

ATCD (P) : M : £ non £ oui

.....
C : £ non £ oui

.....
G : £ non £ oui

.....
O :

	Déroulement de la Gsse	Menée à	Voie Acc H / B	Si haute Indication	PN (g)	Age (ans)
G1						
G2						
G3						
G4						
G5						

Grossesse actuelle :

Grossesse suivie : £ non £ oui Chez nous depuis
..... SA

Déroulement de la grossesse :

IMC initial = kg/m²

Prise de poids pendant la grossesse =

..... kg

Diabète gestationnel

Facteurs de risque pour le diabète gestationnel

£ non £ oui

AG au moment de la découverte du diabète = S + j

Circonstance de découverte du diabète : (Auteur :

£ Dépistage systématique

£ Devant FDR

£ Complication pendant la grossesse

£ Autres

Diagnostic retenu sur :

£ Glycémie à jeun

£ Glycémie post prandiale

£ O'ssullivan

£ HGPO

Traitements antidiabétique : £ Régime £ Insuline : depuis SA ; Doses

Diabète : £ Bien équilibré £ Mal équilibré £ DAC £ Non
précisé

Autre pathologie au cours de la grossesse :

Bilan biologique : £ Normal £ Pathologique

Echographies obstétricales : Morphologique £ Normale £ Anomalie

.....
Courbes de croissance : BIP LF PA

Doppler £ non fait £ normal £ pathologique

Hospitalisation : AG = S + J

Corticothérapie : £ non £ oui : AG = S + J ; Equilibre glycémique

Avis pré-anesthésique

Accouchement : Grossesse menée à S + J

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vella A, Service FJ, O'Brien PC. Glucose counterregulatory hormones in the 72-hour fast. *Endocr Pract* 2003; 9: 115-8
- [2] Hecketsweiler B, Hecketsweiler P. Voyage en biochimie 3e édition, ELSEVIER, 4/2006, P 11
- [3] El-Faize A. Conduite à tenir au cours de l'association diabète et grossesse expérience du service de la maternité Suissi durant une période de un an entre Mars 2004 et Mars 2005 (à propos de 72 cas). Thèse de Med n° 161/2006 Rabat
- [4] Sqalli Houssaini FZ. Diabète et grossesse (Etude retrospective à propos de 45 cas). Thèse de Med n° 044/2010 Fès
- [5] Jordan I, Audra P, Putet G. Nouveau-nés de mère diabétique. *EMC Pédiatrie* 2007 ; 4-002-S-50
- [6] Collège national des gynécologues et obstétriciens français et Société francophone du diabète. Recommandations pour la pratique clinique : Le diabète gestationnel. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1-S342
- [7] Bach J-F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-20
- [8] Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1994 ; 37 : 25-38
- [9] Bécard M, Vambergue A, Coulon C, Fermont C, Pirard E, Fontaine P, Deruelle P. Diabète prégestationnel et grossesse. *EMC Gynécologie/Obstétrique* 2010 ; 5-042-C-25
- [10] Thivolet C, Nicolino M, Monbeig S, et al. Combination of autoantibody markers and risk for development of type 1 diabetes: results from a large french cohort of family members. *Diabetes Metab (Paris)* 2002; 28: 279-85
- [11] DeFronzo RA, Ferraninni E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-9

- [12] American Diabetes Association Consensus Statement. Diabetes care 1999; 22(suppl 1): S74-S61
- [13] Garvey WT, Maianu L, Zhu J, et al. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes: heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. Diabetes 1993; 42: 1773-84
- [14] Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with previous gestational diabetes. Diabetes 1999; 48: 1807-14
- [15] Guillermin Spahr ML. Facteurs prédictifs d'une intolérance au glucose après un diabète gestationnel. Thèse de med 2004 Genève
- [16] Damm P, Kuhl C, Buschard K, et al. Prevalence and predictive value of islet-cell antibodies in women with previos gestational diabetes. Diabetic Med 1994; 11: 558-63
- [17] Chen Y, Liao W, Roy AC, et al. Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2000; 48: 29-35
- [18] Diabetes and Pregnancy Group. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26:2990-2993.
- [19] Forsbach-Sanchez G, Hector E, Tamez P, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. Archives of Medical Research 36 (2005) 291-299
- [20] Trivin F, Chevenne D, Haute couverture M. Bioclinique et biopathologie du diabète sucré gestationnel. Revue Francaise des Laboratoires, novembre 2003, N°357
- [21] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. Diabetes Metab 2000; 26 (suppl 6):11-24.
- [22] Bovin S, Derdour-Gury H, Perpetue J, Jeandidier N, Pinget M. Diabète et grossesse. Annales d'endocrinologie. Octobre 2002 ; vol 63 ; N5 ; 480-487.

- [23] Geronooz I. Grossesse chez une femme diabétique : recommandations pratiques pour une prévention des complications. Rev Med Liege 2005; 60 : 5-6 : 344-349
- [24] Lepercq J, Timsit J. Traité de Médecine. Flammarion Médecine Science, Paris 2003.
- [25] Boudhraâ K, Ben Saâd M, Ben Aissia N, Faouzi Gara M. Complications métaboliques maternelles et néonatales en cas de diabète gestationnel à propos de 220 cas. La Lettre du Gynécologue - n° 326 - novembre 2007
- [26] Bresson L, Bourgain A, Depret T, et al. Acidocétose compliquée d'une mort fœtale révélant un diabète fulminant au troisième trimestre de grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010; 39: 588-91
- [27] Khaldi N, Essid M, Malek I, Boujemaa C, Bouguila H, Nacef L, Ayed S. Une rétinopathie diabétique proliférante inaugurant un diabète gestationnel. Annales d'Endocrinologie 69 (2008) 449-452
- [28] Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy ? Curr Diab Rep 2002;2:327-30.
- [29] Gauchera D, Saleha M, Sauera A, Averousb L, Bourciera T, Speeg-Schatza C. Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. Journal français d'ophtalmologie (2010) 33, 355-361
- [30] Stalnikiewicz L, Floriotb M, Guercib B, et al. Progression de la rétinopathie diabétique chez les femmes enceintes : étude rétrospective monocentrique d'une série de 77 patientes consécutives. Journal français d'ophtalmologie (2010) 33, 481-486
- [31] Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. Diabetes Care 1990; 13:34-40

- [32] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000; 23:1084-91
- [33] Darcy B, Gretchen L, Gardella C, et al. Diabetic Nephropathy in Pregnancy: Suboptimal Hypertensive Control Associated With Preterm Delivery. *AJH* 2006; 19:513-519
- [34] Lepercq J. la femme enceinte diabétique. *Annales d'endocrinologie*. Vol 64-N3- Juin 2003, p7-11
- [35] Mathiesen E, Damm P. Grossesse et néphropathie diabétique. *Diabetes voice*. Août 2003, Volume 48- Numéro spécial
- [36] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour Novembre 2002
- [37] Jayi S, Bouguern H, Chaara H, Banani A, Melhouf M.A. Diabète gestationnel. *Espérance médicale*. Tome 16.n 155. Février 2009
- [38] Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364-9
- [39] Zygmunt M. Placenta circulation : clinical significance. *Early pregnancy* 5 (2001) 72-733.
- [40] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791-8.
- [41] Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the foetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 2002;26:225-31.

- [42] Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990-3.
- [43] Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000; 43:79-82
- [44] Wentzel P, Gareskog M, Eriksson UJ. Folic acid supplementation diminishes diabetes- and glucose-induced dysmorphogenesis in rat embryos in vivo and in vitro. *Diabetes* 2005; 54:546-53.
- [45] Narchi H, Kulaylat N. High incidence of Down' s syndrome in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1997;77:242-4.
- [46] Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Chromosomal anomalies among the offspring of women with gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 2002;155:719-24.
- [47] Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002;112:335-7.
- [48] Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforge D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2824-8.
- [49] Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, MacPherson C, VanDorsten JP, Klebanoff M, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1520-4.
- [50] Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth. Incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34:293-307.
- [51] Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333:177.
- [52] Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, et al. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2990-3.

- [53] Smith GC. Predicting antepartum stillbirth. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:625-30.
- [54] Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, Lerner H, Gonik B, Goodwin TM. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:657-72.
- [55] Clay JC et al. . Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 724–730
- [56] Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16:330-42.
- [57] Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328:915.
- [58] Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, et al. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23:1494-8.
- [59] Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Thirdtrimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non diabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319–23.
- [60] Lepercq J, Timsit J. Diabètes prélabes à la grossesse: complications périnatales. Perinatal complications in infants of women with diabetes mellitus. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 763-765
- [61] Jayi S, Bouguern H, Chaara H, Banani A, Melhouf M A. Diabète préexistant à la grossesse. *Espérance Médicale* • Février 2009 • Tome 16 • N° 155
- [62] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:S5-S10.
- [63] Cowett RM. The infant of the diabetic mother. *Neoreviews* 2002;3: e 173-e 1 89.
- [64] Uvena-Celebrezze J, Catalano P. The infant of the woman with gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:127-39.

- [65] Kalhan S, Peter-Wohl S. Hypoglycemia: what is for the neonate? Am J Perinatol 2000;17:11-8.
- [66] Academy of breastfeeding medicine. Guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycaemia in term breastfed neonates. november 1999.
- [67] Heck LI, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. J Pediatr 1987;110:119-22.
- [68] Srinivasan G, Philides RS, Cattamanchi G. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. J Pediatr 1986;109:114-7.
- [69] Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:363-8.
- [70] Landon MB. Neonatal morbidity in pregnancy by diabetes mellitus predictive value of maternal glycemic profiles. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1089-95.
- [71] Latrous H. Diabète et grossesse à propos de 274 observations au centre de maternité et de néonatalogie de La Rabta. Thèse de médecine, Tunis, n° 191, 1988
- [72] Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids. Lancet 2006; 367:1913-9.
- [73] Deruelle P, Clay JC, Cazaubiel M, Subtil D, Fontaine P, A. Vambergue. Diabète gestationnel. EMC Gynécologie/obstétrique 2009; 5-042-C-20
- [74] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin pract. 55 (2002) 65-85.
- [75] Chevalier N, Hiéronimus S, Fénichel P. Réflexions sur le dépistage du diabète gestationnel. Médecine des Maladies Métaboliques - Janvier 2009 - Vol.3 - N°1

[76] Mandelbrot L, Legardeur H, Girard G. Dépistage du diabète gestationnel : le temps est-il venu de revoir les recommandations ? Screening for gestational diabetes mellitus: Is it time to revise the recommendations? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 38 (2010) 409–414

[77] Rosenberg E. Le dépistage systématique du diabète de grossesse est-ce vraiment nécessaire? Le Médecin du Québec, volume 40, numéro 7, juillet 2005

[78] Ducarme G, Muratorio C, Luton D. Débat contre le dépistage systématique du diabète gestationnel. Against universal screening of gestational diabetes Mellitus. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 564–566.

[79] Haute autorité de santé. Summary report Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. July 2005

[80] Sauvanet JP. L'étude HAPO: en bref! The HAPO Study: in brief! Médecine des maladies Métaboliques - Janvier 2009 - Vol. 3 - N°1

[81] [024R] Lepercq J. L'étude HAPO : les commentaires d'un obstétricien The HAPO study: an obstetrician' point of view. Médecine des maladies Métaboliques - Janvier 2009 - Vol. 3 - N°1

[82] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477–86.

[83] Emile C. Dépistage du diabète gestationnel : des recommandations en évolution. D'après une communication de L. Mandelbrot, lors des Entretiens de Bichat, septembre 2009, Paris.

[84] Schmitz T. Débat pour le dépistage systématique du diabète gestationnel. For universal screening of gestational diabetes Mellitus. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 567–569.

[85] Françoise M, Lamotte J. Le diabète gestationnel, quel dépistage ? N°84-Vocation sage femme – septembre 2010

- [86] Dreyfus M. Revue de presse. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction (2010) 39, 175-180
- [87] Chevalier N, Hiéronimus S, Bongain A, Fénichel P. Que penser de la stratégie de dépistage du diabète gestationnel en 2009? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 37 (2009) 375–379
- [88] Coustolos M. Diabète gestationnel : du dépistage à l'éducation, les nouveautés de la Région. XXèmes Journées Pyrénéennes de Gynécologie - Tarbes 6 & 7 octobre 2006
- [89] Kauffman R P, Castracane D, et al. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: A preliminary study. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, 1576–84
- [90] Virallya M, Laloi-Michelina M, et al. Occurrence of gestational diabetes mellitus, maternal and fetal outcomes beyond the 28th week of gestation in women at high risk of gestational diabetes. A prospective study. Diabetes & Metabolism 33 (2007) 290–295
- [91] Lepercq J. Le diabète gestationnel ne peut pas encore être restreint à une glycémie anormale isolée. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) 571–573
- [92] Haute autorité de santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, Gynécologie Obstétrique & Fertilité 34 (2006) 167–173
- [93] Grimaldi A. Diabète gestationnel, comment définir la norme ? Médecine des maladies Métaboliques - Janvier 2009 - Vol. 3 - N°1
- [94] Chandna A, Zuberi L M, Munim S. Threshold values for the glucose challenge test in pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics (2006)

[95] McLaughlin G B, Cheng Y W, et al. Women with one elevated 3-hour glucose tolerance test value: Are they at risk for adverse perinatal outcomes? American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, e16–e19

[96] Mimouni-Zerguini S, Smail M, Boudiba A, Derguini M. diabète gestationnel: facteurs de risqué, evolution et consequences périnatales. Médecine des maladies métaboliques- décembre 2009-Vol3-N°6

[97] Rey E, Cumyn A, Michon N, Morin F. Observance à l'hyperglycémie provoquée par voie orale du post-partum après un diabète gestationnel. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 36 (2007) 281–286

[98] Fan Z T, Yang H X, Gao X L, Lintu H, Sun W J. Pregnancy outcome in gestational diabetes. International Journal of Gynecology and Obstetrics (2006)

[99] Dudhbhai M, Lim L, Bombard A, et al. Characteristics of patients with abnormal glucose challenge test and normal oral glucose tolerance test results: Comparison with normal and gestational diabetic patients. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 194, e42–e45

[100] E. Mottea,b, B. Beauvalb, M. Laurentc, I. Melkid, A. Schmite, G. Vottierf, D. Mitanchezg,h. Déterminisme des troubles nutritionnels et méétaboliques : impact de l'environnement diabétique durant la gestation. Archives de Pédiatrie 2010; 17:60-70

[101] González-Clementea J M, Carroa O, Gallacha I. Increased cholesterol intake in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism 33 (2007) 25–29

[102] Chatzi L, Plana E, et al. The metabolic syndrome in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes & Metabolism 35 (2009) 490–494

[103] Vambergue A, Valat AS, Dufour P, et al. Le diabète gestationnel Devenir de la mère et de l'enfant. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31 (suppl. au n° 6) : 4S30-4S38.

- [104] Diabetes and Pregnancy Group, France. Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:443-447
- [105] Gin H ; Vambergue A ; et al. Blood Ketone monitoring : a comparaison between gestational diabetes and non-diabetic pregnant women. *Diabetes Metab* 2006;32:592-597
- [106] Fontaine P. Autosurveillance dans le diabète gestationnel. *Diabetes Metab* 2003, 29,2S37-2S41.
- [107] Bauduceau B, Bordier L, Dupuy O, Garcia C, Mayaudon H. La prise en charge du diabète de type 2 : l'HbA1c reste-t-elle le seul objectif ? *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 560–563
- [108] Escorbiac V, Revel A. Diététique et diabète gestationnel. *Cah nutr diet* 38; 2; 2003
- [109] Chirayath H H. Diabetes management in pregnancy. *Reviews in gynaecological and Perinatal Practice* 6 (2006) 106-114
- [110] Malville E. Grossesse et diabète . *Ann. Endocrinol.*, 2005 ; 66, 2 : 142-143
- [111] Ong MJ, Guelfi K J, Hunter T, Wallman KE, Fournier PA, Newnham JP. Supervised home-based exercise may attenuate the decline of glucose tolerance in obese pregnant women. *Diabetes & Metabolism* 35 (2009) 418–421
- [112] Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;321:1–6.

[113] Hiéronimus S, Cupelli C, et al. Grossesse et diabète de type 1 : pompe insuline versus traitement intensifié conventionnel. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 33 (2005) 389-394

[114] Carlesa G, Germaina L, Alassasa N, et al. Traitement du diabète gestationnel par hypoglycémiants oraux. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39, 139-143

[115] Lepercq J. Prise en charge obstétricale des diabètes préalables à la grossesse.] Gynecol Obstet Biol Reprod 2002 ; 31 (suppl. au n° 6) : 4S11-4S17.

[116] Vambergue A, Deruelle P, Samouelian V, Fontaine P. Diabète gestationnel : où en sommes-nous en 2007 ? Médecine des maladies métaboliques- Mai 2008-Vol.2-N°3

[117] Barondiot C, Morel O, VieuxR, et al. Maturation par bêtaméthasone au cours d'une grossesse de femme présentant un diabète compliqué : le mieux est-il l'ennemi du bien? Antenatal betamethasone during pregnancy with severe diabetes:
is better worse than good? Archives de pédiatrie 14 (2007) 989-992

[118] Lepercq J, Abboua H, et al. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. Diabetes & Metabolism 34 (2008) 33-37

[119] De La Chapelle A, Gleize V, Benoit S, et al. Diabète et grossesse : implications en anesthésie. Conférences d'actualisation 2001, p. 309-324

[120] L. Dang-Kilduff. Après une grossesse avec le diabète : opportunités pour la santé future. Diabetes voice. Mai 2009, Volume 54 (Numéro Spécial)

[121] Alison Stuebe Allaitement et diabète: bienfaits et besoins spécifiques. Diabetes voice. Mars 2007, Volume 52 (Numéro 1)

[122] Christin-Maitre S, Braham R, Plu-Bureau G. La contraception chez la femme diabétique . Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2008 - Vol. 2 - N°4.

[123] Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. Am J Clin Nutr 2006; 84: 1043-54.

[124] Veyrie C, Grimaldi A. Grossesse, contraception, ménopause et diabète. EMC, Traité de médecine Akos, 2008 ; 3-0870