

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 044/10

DIABÈTE ET GROSSESSE

(Etude rétrospective à propos de 45 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/03/2010

PAR

Mme. SQALLI HOUSSAINI FATIMAZZAHRA

Née le 13 Décembre 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Diabète pré-gestationnel - Diabète gestationnel - Test de O'Sullivan

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUGUERN HAKIMA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	JUGE
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	
Professeur de Pédiatrie	
M. CHAARA HEKMAT.....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

INTRODUCTION	7
ETUDE THEORIQUE.....	9
I-Classification-Historique	10
II-Rappel : Métabolisme du glucose lors de la grossesse normale	11
III- Diabète prégestationnel.....	13
1-Epidémiologie.....	13
2-Physiopathologie	13
3-Présentation Clinique.....	15
4-Influence de la grossesse sur le diabète	16
4-1-Déséquilibre glycémique	16
4-2-Complications dégénératives	17
5-Influence du diabète sur la grossesse.....	20
5-1-Complications maternelles	20
5-2-Complications embryonnaires et fœtales	21
6-Contre-indications de la grossesse.....	25
7-Prise en charge	25
7-1-Prise en charge obstétricale.....	25
a) Surveillance obstétricale	25
b) Accouchement	27
c) Analgésie et anesthésie du travail et de l'accouchement.....	28
7-2-Prise en charge diabétologique.....	29
a) Programmation de la grossesse	29
b) Surveillance diabétologique	32
c) Traitement	32
7-3- Corticothérapie	34
7-4-Allaitement	35
7-5-Contraception	36
IV- Diabète gestationnel	38
1-Définition	38
2-Epidémiologie.....	38
3- Physiopathologie	39
4- Facteurs de risque	40
5- Dépistage	42
5-1- Tests de dépistage	42
5-2- Principes de dépistage	45
5-3- Moment du dépistage.....	45
6- Diagnostic.....	46
6-1- Test diagnostic	46

6-2- Méthodes diagnostic	47
7- Complications	49
7-1- Complication à court terme	49
a) Complications maternelles.....	49
b) Complications fœtales.....	49
7-2- Complications à long terme.....	50
a) Risque de diabète ultérieur	50
b) Récidive du diabète gestationnel	51
c) Hypertension artérielle	51
d) Obésité	51
8- Prise en charge.....	52
8-1- Prise en charge obstétricale.....	52
a) Surveillance obstétricale	52
b) Accouchement	52
8-2- Prise en charge diabétologique.....	53
a) Surveillance diabétologique	53
b) Traitement	53
9- Post-partum.....	55
9-1- Suivi et dépistage.....	55
9-2- Prévention de risque	56
9-3- Allaitement	56
9-4-Contraception	56
Etude pratique.....	58
I-Objectifs de l'étude	59
II-Matériel et méthodes.....	59
III-Résultats	61
1 -Caractéristiques des patients	62
2- Antécédents	63
3-Caractéristiques du diabète	65
4-Déroulement de la grossesse	72
5-Morbidité à l'accouchement	80
6-Post partum	83
7-Nouveau-nés.....	83
Discussion	88
I-Prévalence.....	89
II-Caractéristiques des patients.....	90
III- Diabète prégestationnel.....	91
1- Intérêt de la programmation de la grossesse.....	91

2- Consultation pré-conceptionnelle	92
3- Evaluation du risque médical de la grossesse	93
IV- Diabète gestationnel	95
1- Facteurs de risque	95
2- Dépistage	97
2-1- Méthodes de dépistage	97
2-2- Auteur du dépistage	98
2-3- Principes de dépistage	98
2-4- Terme du dépistage :	101
2-5- Circonstances de découverte	102
3- Diagnostic	102
3-1- Test diagnostic	102
3-2- Méthodes diagnostic	103
V- Complications	105
1- Complications maternelles	105
2- Complications fœtales	114
3- Complications à long terme	124
VI- Surveillance obstétricale	127
1- Surveillance obstétricale pendant la grossesse	127
2- La surveillance obstétricale pendant le travail	130
VII- Surveillance diabetologique	131
VIII – Traitement	133
1- Mesures hygiène-diététiques	133
2- Insulinothérapie	135
3- Les analogues de l'insuline	137
4- Antidiabétiques oraux	138
IX- Accouchement	141
1- Terme de l'accouchement	141
2- Voie d'accouchement	142
3- Equilibre glycémique pendant l'accouchement	144
4- Analgésie et anesthésie du travail et de l'accouchement	146
5- Morbidité à l'accouchement	148
X- Corticothérapie	149
XI- post-partum	152
1- Suivi et dépistage	152
2- Allaitement	153
3- Contraception	155

RECOMMANDATIONS	157
CONCLUSION	160
RÉSUMÉ	162
ANNEXE	167
BIBLIOGRAPHIE	171

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'étude du diabète et des maladies métaboliques
ALR :	anesthésie locorégionale
AMM :	autorisation de mise sur le marché
APD :	Anesthésie péridurale
ASG :	auto surveillance glycémique
AVC :	accident vasculaire cérébral
BCF:	Bruits cardiaques foetaux
BMI :	body mass index
CA :	circonférence abdominale
CHU :	centre hospitalier universitaire
CNGOF :	collège national des gynécologues et des obstétriciens français
DAC :	décompensation acido-cétosique
DDR :	date des dernières règles
DG :	diabète gestationnel
DPG :	diabète prégestationnel
DT1 :	diabète type 1
DT2 :	diabète type 2
DS :	détroit supérieur
ECA :	enzyme de conversion de l'angiotensine
ECBU :	examen cyto bactériologique des urines
ECG :	électrocardiogramme
EE :	ethynil-oestadiol
GAJ :	glycémie à jeun
GPP :	glycémie post-prandiale
HAS :	haute autorité de santé
HTA :	hypertension artérielle
HbA1c :	hémoglobine glyquée
HGPO :	hyperglycémie provoquée orale

IMC :	Indice de masse corporelle
JDA :	japan diabetes association
MFIU :	mort fœtale in-utéro
NICE :	national institute for health and clinical excellence
OMS:	organization mondiale de la santé
RCF :	rythme cardiaque fœtal
RPM :	rupture prématurée des membranes
SA :	semaine d'aménorrhée
SFA :	souffrance fœtale aigue
Vs :	versus

INTRODUCTION

Les grossesses compliquées d'un diabète soit préexistant, soit apparu au cours de la grossesse « diabète gestationnel », restent des grossesses à risque de complications materno-fœtales. La présence d'un diabète préexistant confère un risque surajouté de malformations fœtales. La pathogénie de ces complications fait largement intervenir l'hyperglycémie mais d'autres facteurs encore mal connus pourraient être impliqués.

La présence d'un diabète au cours d'une grossesse peut correspondre soit à un diabète préexistant et diagnostiqué avant la grossesse ; soit à un diabète diagnostiqué au cours de la grossesse. Ce dernier cas, définit " le diabète gestationnel" qui est un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quelles qu'en soit l'étiologie, l'ancienneté et l'évolution après la grossesse.

Si l'on constate à l'heure actuelle un consensus assez large sur la nature des risques inhérents au diabète au cours d'une grossesse, et sur les thérapeutiques à mettre en œuvre, de nombreuses controverses persistent encore sur les critères de diagnostic du diabète gestationnel et sur les objectifs thérapeutiques à rechercher pour limiter les complications de l'hyperglycémie.

L'amélioration de la prise en charge des grossesses compliquées de diabète passe par une amélioration des connaissances fondamentales et par une prise en charge spécialisée de ces patientes.

Notre travail est une étude rétrospective des cas de diabète et grossesse colligés au service d'obstétrique du CHU Hassan II de Fés durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006.

ETUDE THEORIQUE

I-Classification-Historique

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 d'une diminution de son efficacité biologique (1).

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 qui ne correspondent simplement pas à la définition du diabète de type 1. 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), principalement lié à une destruction d'origine auto-immune ou d'origine inconnue des cellules β des îlots de Langerhans menant à une déficience absolue en insuline, ce qui prédispose à l'acidocétose. Son apparition se fait principalement chez l'enfant ou les jeunes adultes. On peut mettre en évidence des anticorps, entre autres des anticorps anti-îlots de Langerhans et anti-insuline. Ce type de diabète représente moins du 10% des patients diabétiques (5).
- le diabète de type 2 (non-insulino-dépendant), caractérisé par une résistance à l'insuline avec un défaut ou non de sécrétion, est associé le plus souvent

à une obésité et apparaît à l'âge adulte, voire à un âge avancé. Ce type de diabète représente presque les 90% restants des patients diabétiques (5).

- le diabète gestationnel, qui est un trouble de la tolérance glucidique – conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable- débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse , quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (6).
- autres types de diabètes : secondaires à certains médicaments, syndromes endocriniens ou pancréatiques (50).

II-Rappel : Métabolisme du glucose lors de la grossesse normale

Les besoins énergétiques du fœtus sont en majorité assurés par le glucose et les acides aminés dont le passage transplacentaire se fait par diffusion.

Il existe une sécrétion d'insuline par le fœtus dès la 9ème semaine de gestation, et celle-ci est réglée par l'insulinémie maternelle. C'est l'hyperinsulinémie fœtale qui est responsable, du moins en partie, de la morbidité périnatale. En effet, selon la théorie de Pedersen (7), l'hyperglycémie maternelle est associée à une hyperglycémie fœtale et une sur-stimulation du pancréas, une hypertrophie des cellules des îlots et une hyperplasie des cellules bêta de Langerhans chez la mère qui amènent à une hyperinsulinémie maternelle. Cet enchaînement permet d'expliquer la fréquence accrue d'hypoglycémie maternelle dans cette situation (2).

Les modifications hormonales liées à la grossesse (œstradiol, progestérone, hormone lactogène, cortisol, leptine, prolactine), modifient le métabolisme glucosé tout au long de la grossesse (1) (3) : après une phase initiale (premier trimestre) d'augmentation de la sensibilité à l'insuline, se développe une insulino-résistance physiologique progressivement croissante. Les mécanismes responsables de ces

modifications de l'homéostasie glucosée ont été largement analysés et impliquent essentiellement l'hyperoestrogenie très précoce au cours de la grossesse, source d'une hypertrophie –hyperplasie des îlots de Langerhans, et l'hormone placentaire lactogène dont l'effet antagoniste à l'insuline ressemble à celle de l'hormone de croissance (8), (9). L'effet combiné, mais aussi successif, de ces deux hormones conduit à une succession d'états d'anabolismes et de catabolismes, dont l'intensité est plus marquée qu'en dehors de la grossesse.

Durant la période initiale (premier trimestre) de la grossesse, la tolérance au glucose est normale, et la sensibilité périphérique à l'insuline du tissu musculaire de même que la production de glucose par le foie sont dans les limites de la normale. Toutefois, on observe une sécrétion d'insuline plus importante lors d'une charge orale en glucose. Bien que l'on n'en connaisse pas la cause, cette augmentation de l'insulinosécrétion participe avec les autres hormones comme la progestérone, les oestrogènes et le cortisol, à une lipogenèse et un stockage de graisses (10).

Malgré cette insulinosécrétion plus marquée, la glycémie reste quasiment normale, ce qui indique un certain degré d'insulinorésistance. Plus tard dans la grossesse, vers 24-26 SA, les taux d'insulinémie basale et post prandiale augmentent, et va jusqu'à tripler (11),(28),(29). C'est là où la grossesse devient diabétogène (28). Cette réduction de sensibilité à l'insuline s'expliquerait par l'ensemble des modifications hormonales durant la grossesse.

Cette insulinorésistance permet au fœtus de profiter des nutriments de la période post prandiale.

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 (11).

III-Diabète pré-gestationnel :

1- Epidémiologie

1-1-Diabète type1

La prévalence du diabète de type 1 est relativement basse par rapport à celle du diabète de type 2 ; elle varie énormément entre les pays et même au sein des différentes ethnies d'un même pays. Ce sont les pays scandinaves qui ont l'incidence la plus élevée. Par contre l'incidence de la maladie est basse en Asie, en Afrique, au sud de l'Europe et chez les Indiens d'Amérique (9). Aux USA, le diabète de type 1 affecte entre 300000 et 500000 personnes.

En Suisse la prévalence est de 0,2‰ dans la population générale avec 500 nouveaux cas par année (environ 7 pour 100000 habitants) (51).

1-2-Diabète type 2

La prévalence du diabète de type 2 varie énormément entre les pays et les ethnies. Aux USA la prévalence moyenne est estimée à 6,6 % de la population entre 20 à 74 ans. En Suisse, la prévalence est d'environ 5 % dans la population. La prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge jusque vers 70 ans. L'incidence quant à elle, augmente de façon linéaire avec l'augmentation du rapport taille-hanches et/ou le BMI (body mass index).

2- Physiopathologie

2-1-Diabète type1

Il s'agit d'un état insulinoпрive 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.

L'ensemble de ces altérations est réversible avec l'apport d'insuline. l'ensemble des connaissances actuelles permet de dire qu'il est le résultat d'une

agression d'un agent infectieux ou toxique environnemental au niveau des cellules B du pancréas chez des individus génétiquement prédisposés (51), résultant en une destruction immuno-médiée de ces cellules particulières pancréatiques. Ainsi, on a détecté des auto-anticorps circulants dirigés contre les cellules B chez plus de 80% de patients atteints de diabète de type 1, et aussi des anticorps anti-insuline (52).

Il en résulte une carence absolue de l'insulinosécrétion et une insulindépendance stricte qui interdit toute interruption de l'insulinothérapie, sous peine de voir survenir rapidement (quelques heures) une cétose puis une acidocétose(29).

Dans la moitié des cas, le diabète de type 1 survient avant l'âge de 20 ans (29).

2-2- Diabète type 2

Le diabète de type 2 quant à lui comprend un ensemble plus hétérogène de situations cliniques. On l'appelle aussi diabète de la maturité ou diabète gras, et est de loin plus fréquent que le diabète de type 1. On ne connaît pas réellement la cause de cette maladie. Les patients souffrant de diabète de type 2 ne sont pas dépendant d'insuline pour survivre, et un certain degré d'insensibilité périphérique à l'insuline a été mis en évidence chez la plupart de ces malades (53). 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 (53).

Il survient classiquement chez des sujets plus âgés (24).

3- Présentation clinique

3-1-Diabète type 1

Habituellement le diabète se déclare par une polyurie, polydipsie, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte de poids, puis rapidement par une acidocétose (51). Du fait de ce début brutal, on a longtemps pensé que le processus menant à la maladie avérée, était aigu et n'avait lieu que peu de temps auparavant. En fait, il semble que le processus pathologique soit présent souvent plusieurs années avant que le diabète ne se manifeste cliniquement (54).

A un stade évolué, le diabète de type 1 est associé à un tableau clinique d'amaigrissement, de fonte musculaire, de fatigue, de cétoacidose débutante et de déshydratation. A un stade moins avancé, on observe les signes traduisant la carence en insuline que sont la perte de poids assez rapide, la fatigue anormale, polyurie et polydipsie. Ce tableau clinique peut évoquer à tort une hyperthyroïdie (53).

L'histoire naturelle du diabète comporte généralement quatre étapes (55):

1. Un longue période pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années, au cours de laquelle on observe une réduction progressive de la fonction des cellules β résultant de leur destruction auto-immune. Les auto-anticorps sont en général déjà détectables pendant cette période.
2. Apparition clinique du diabète.
3. Rémission transitoire.
4. Diabète établi avec apparition des complications aiguës et chroniques.

3-2- Diabète type 2 :

Cette forme de diabète reste souvent non diagnostiquée pendant de nombreuses années, car l'hyperglycémie se développe progressivement et reste longtemps asymptomatique (53). Du fait qu'il est souvent ignoré, des complications chroniques micro et macrovasculaires peuvent déjà être mises évidence lors du diagnostic(55).

La présentation clinique du diabète de type 2 est habituellement pauci- ou asymptomatique, et le diagnostic se fait sur la présence d'une hyperglycémie (56).

Parfois, cette anomalie biologique est associée à un certain degré de fatigue ou de polyurie, voire à une déshydratation évidente. Citons aussi quelques manifestations cliniques parfois révélatrices de la maladie : une candidose génitale, des lésions de folliculites, ou encore une rétinopathie en rapport avec l'hyperglycémie. (56)

4- Impact de la grossesse sur le diabète :

4-1- Déséquilibre glycémique

a) Hypoglycémies

Se voient chez les patientes atteintes de diabète avant la grossesse (29) .

Les hypoglycémies sont fréquentes en tout début de grossesse, les besoins en insuline diminuant durant les premières semaines (29).

b) Acidocétose

L'acidocétose diabétique est définie comme une décompensation métabolique sévère, caractérisée par une hyperglycémie pouvant varier de 11 mmol/l (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 (5).

L'acidocétose pendant la grossesse est une urgence métabolique obstétricale, qui peut mettre en danger aussi bien la mère que le fœtus. Les patientes atteintes

d'un diabète de type 1 ont plus de risque de développer une acidocétose pendant leur grossesse que les patientes présentant un diabète de type 2 ou un diabète gestationnel (57).

4-2 complications dégénératives

a) *Rétinopathie :*

La rétinopathie diabétique est l'une des complications de la micro-angiopathie diabétique qui survient généralement au bout de quelques années d'évolution du diabète. Certains facteurs favorisent sa survenue plus ou moins précoce dans la grossesse. Cependant, la découverte d'une rétinopathie diabétique dès la découverte d'un diabète gestationnel est exceptionnelle(58).

En effet, le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique et le risque de néovascularisation rétinienne sont d'autant plus grands que la rétinopathie diabétique initiale est sévère (58). En l'absence de rétinopathie diabétique initiale, le risque d'évolution vers la néovascularisation demeure exceptionnel (58).

Le risque d'apparition ou d'aggravation de la rétinopathie diabétique au cours de la grossesse est maximal au deuxième trimestre (entre la vingtième et la trente-cinquième semaine) (29), (58), (59).

En cas de rétinopathie diabétique apparue au cours de la grossesse, une amélioration en post-partum est possible (58), (60). Cette régression est le plus souvent partielle, parfois totale et survient entre le troisième et douzième mois du post-partum (58), (60), (61). En cas de rétinopathie diabétique proliférante apparue au cours de la grossesse, la régression totale en post-partum est possible, mais reste exceptionnelle (58), (61). L'œdème maculaire est rare et apparaît souvent au cours du deuxième trimestre (61).

EN CONCLUSION (62):

la rétinopathie

- peut être aggravée par la grossesse - rarement déclenchée sur une rétine normale au préalable
- facteurs de risque
 - HTA
 - mauvais équilibre glycémique
 - rétinopathie évoluée au départ
 - ancienneté du diabète
 - insuffisance rénale protéinurie
 - hydramnios
 - correction trop rapide d'une hyperglycémie chronique
- dépistée par le FO +/- angiographie avant la grossesse au tout début puis tous les trimestres voire tous les mois si problème
- angiographie et traitement par laser non contre-indiqués
- traitement préalable d'une rétinopathie proliférative
- seule une rétinopathie proliférative floride non traitée représente une contre-indication au maintien de la grossesse
- accouchement facilité (pas d'effort de poussée)

b) Néphropathie :

La survenue d'une grossesse chez une femme atteinte de néphropathie a longtemps constitué un sujet de préoccupation et d'inquiétude(63). Les observations rapportées faisaient état d'une proportion anormalement élevée de mort fœtale in utero, de retard de croissance fœtale et de prématurité, notamment lorsqu'il existait une hypertension artérielle (HTA), un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale(64), (65). En effet, néphropathie et grossesse exercent l'une sur l'autre une interaction : la néphropathie retentit sur le pronostic fœtal, tandis que la grossesse peut modifier le cours de la néphropathie(66).

Il a été démontré qu'une grossesse survenant chez une patiente dont la fonction rénale est normale ou proche de la normale a en règle générale une évolution favorable et ne s'accompagne d'aucune aggravation de la maladie rénale maternelle(67). En revanche, la présence d'une HTA et, plus encore, d'une altération significative de la fonction rénale maternelle exerce une influence défavorable sur le

pronostic fœtal et fait courir un risque d'aggravation de la maladie rénale maternelle(67).

Chez une patiente atteinte de néphropathie sous-jacente, la grossesse entraîne le plus souvent une majoration de la protéinurie et l'extériorisation ou la majoration d'une HTA, pouvant aller jusqu'à un tableau de prééclampsie surajoutée(65). Toutefois, le problème crucial est de savoir si la grossesse peut provoquer une altération irréversible de la fonction rénale maternelle ou une aggravation anormalement rapide d'une insuffisance rénale préexistante chez les femmes atteintes de néphropathie(65). Il apparaît clairement aujourd'hui que l'influence de la grossesse sur le cours de la néphropathie maternelle est principalement déterminée par le niveau de la fonction rénale et par le niveau de contrôle glycémique au moment de la conception(66).

Il convient de distinguer les effets transitoires et réversibles de la grossesse que constituent la majoration d'une protéinurie ou d'une HTA préexistante et la diminution temporaire de la filtration glomérulaire, des altérations irréversibles telles qu'une HTA permanente et surtout une aggravation irréversible et anormalement rapide de l'insuffisance rénale maternelle (65).

Les progrès de la diabétologie et de l'obstétrique ont permis d'obtenir un pronostic fœtal pratiquement analogue à celui des femmes normales, au prix d'un strict contrôle glycémique dès le début de la grossesse, tant qu'il n'existe pas d'atteinte rénale patente(67). Lorsqu'il existe une atteinte rénale patente, marquée par une macroprotéinurie et, a fortiori, un syndrome néphrotique et une altération de la fonction rénale, le pronostic fœtal est plus réservé et il existe un risque élevé d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale maternelle(64).

c) *Coronaropathie*

Vu sa survenue après plusieurs années d'évolution du diabète, la présence de coronaropathie reste exceptionnelle chez les femmes diabétiques en âge de procréer(62).

Elle représente une contre-indication absolue à la grossesse (62).

d) *Neuropathie*

De toutes les formes de neuropathie diabétique, la neuropathie autonome, et, en particulier, gastropathie, peut causer les complications les plus dévastatrices (62).

Parce que la neuropathie est une anomalie fréquente chez les jeunes femmes diabétiques, le dépistage de ce trouble est souhaitable (62). La dysautonomie modérée à sévère peut être considérée comme une contre-indication relative à la grossesse, surtout si la gastropathie fait partie de la présentation clinique(62).

Toutefois, La grossesse n'affecte pas l'évolution d'une neuropathie périphérique ou autonome (62).

5- Influence du diabète sur la grossesse

5-1-Complications maternelles :

a) *Hypertension artérielle :*

Elle complique environ 1 sur 10 grossesses diabétiques en général. Les patientes présentant une maladie vasculaire rénale ou rétinienne sous-jacente présentent un risque sensiblement plus élevé (28).

Les patientes souffrant d'hypertension sont à risque accru de retard de croissance intra-utérine, de pré-éclampsie, de décollement placentaire, et d'AVC maternelle (28).

La détermination de la fonction rénale de base est recommandée chez toutes les patientes atteintes de diabète préexistant. Une évaluation de la fonction rénale

chaque trimestre doit être effectuée chez les patientes qui ont un diabète depuis plus de 10 ans (28).

b) Prééclampsie

Il a été constaté que le taux de pré-éclampsie est lié au niveau de contrôle glycémique. Avec une glycémie à jeun (GAJ) inférieure à 1,05g /l, le taux de pré-éclampsie a été de 7,8%, si glycémie à jeun est supérieure à 1,05g/l, le taux de pré-éclampsie a été de 13,8%. L'indice de masse corporel avant la grossesse a été également significativement lié au développement de la prééclampsie (28).

c) Risque infectieux

Les infections, notamment les infections urinaires et les infections du post partum, sont fréquentes lors des grossesses diabétiques, et prédispose aux décompensations acido-cétosiques (28), (29).

5-2-Complications embryonnaires et fœtales :

a) Malformations congénitales :

Les malformations congénitales sont essentiellement le fait de diabètes antérieurs à la grossesse (14).

L'augmentation du risque de malformations congénitales est un problème non résolu. La fréquence des malformations graves (qui mettent en jeu le pronostic vital ou nécessitent une correction chirurgicale) est multipliée par deux à trois (33). Ces malformations rendent compte de 50 à 60 % de la mortalité périnatale. L'organogenèse s'effectue dans les cinq à huit premières semaines d'aménorrhée (SA), soit dès le retard de règles. Ceci constitue l'enjeu essentiel de la programmation préconceptionnelle (33).

Les anomalies les plus couramment associées au diabète préexistant affectent le système cardiovasculaire, le système nerveux central, ainsi que le visage et les membres (68).

L'ensemble des malformations sont résumés dans ce tableau (68) :

Tableau 2 Malformations associées au diabète préexistant

Système nerveux central	Anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure, holoprosencéphalie, absence de corps calleux, malformation d'Arnold-Chiari, schizencéphalie, microcéphalie, macrocéphalie, agénésie des voies olfactives, hydrocéphalie
Système cardiovasculaire	Transposition des grands vaisseaux, communication interventriculaire, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, coarctation, artère ombilicale unique, hypoplasie du ventricule gauche, cardiomégalie
Système gastro-intestinal	Sténose du pylore, atésie duodénale, microcôlon, imperforation anale / rectale, kyste / fistule omphalo-entérique, hernies
Système génito-urinaire	Agénésie rénale, kystes rénaux, hydronéphrose, duplication urétérale, urétérocèle, agénésie utérine, vagin hypoplasique, micropénis, hypospadias, cryptorchidisme, hypoplasie des testicules, organes génitaux ambigus
Système musculosquelettique	Dysgénésie caudale, craniosténose, anomalies costovertébrales, réduction des membres, pied bot, contractures, polysyndactylie
Autre	Fente palatine

b) Avortements spontanés

Le risque d'avortement spontané précoce est augmenté (29). ce risque est de l'ordre de 30% si l'hémoglobine glyquée dépasse de 6 à 9 déviations standard de la moyenne des valeurs normales, soit des valeurs de l'ordre de 7 à 8% avec les méthodes de dosage de référence (29).

c) Prématurité :

La fréquence de la prématurité, définie par un âge gestationnel inférieur à 37SA, est augmentée dans toutes les études (23 à 46 %) (33), alors que la fréquence de la prématurité en France est de 4,7% en cas de grossesse unique.

La prématurité spontanée et la prématurité induite sont toutes deux augmentées. Les principaux facteurs associés sont un mauvais contrôle glycémique et la survenue d'une prééclampsie (33).

La fréquence de la menace d'accouchement prématuré dans les grossesses diabétiques est augmentée, sans qu'aucune cause favorisante n'ait été déterminée. Les bêtamimétiques sont contre-indiqués dans la grossesse diabétique du fait du risque d'acidocétose qu'ils entraînent (17), (29), (30). Dans les menaces d'accouchement prématuré sévères, on aura recours, en l'absence de contre indications, aux inhibiteurs calciques ou à l'atosiban (24), (29). Le bénéfice des

glucocorticoïdes n'a pas été démontré dans le cas du diabète. En cas de risque de grande prématurité, leur indication est licite, sous couvert d'une surveillance diabétologique renforcée (le diabétologue doit être prévenu) et d'une augmentation de l'insulinothérapie pendant quelques jours (29), (69), (70).

d) Mort fœtale in-utéro :

Complicque surtout les diabètes déséquilibrés. Les facteurs de risque sont : le mauvais contrôle glycémique, la néphropathie diabétique et l'acidocétose (6), (28).

e) Souffrance fœtale :

La souffrance fœtale chronique peut être secondaire aux désordres métaboliques (hyperglycémie, cétose ou acidocétose) ou à la prééclampsie principalement, qui est plus fréquente chez les diabétiques (29),(50).

f) Hypotrophie:

L'hypotrophie est plus fréquente lorsque la mère présente des anomalies vasculaires ou une néphropathie (26), (33).

g) Détresse respiratoire:

Les détresses respiratoires sont vraisemblablement liées à un retard de maturation du surfactant pulmonaire (15), (29), (71).

h) 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 (14).

i) Mortalité périnatale :

La mortalité périnatale moyenne dans certains centres ne dépasse pas celle de la population générale du fait du bon contrôle métabolique obtenu pendant la grossesse ainsi que des progrès de l'obstétrique, de la surveillance prénatale et de la prise en charge néonatale (33).

j) Troubles métaboliques :

Les troubles métaboliques néonataux comportent essentiellement les hypoglycémies néonatales, l'hyperbilirubinémie, l'hypoglycémie, la polyglobulie ou une hyperviscosité sanguine (33).

▼ Hypoglycémie

L'hypoglycémie néonatale est définie par une glycémie inférieure à 0,3 g/l pour un enfant à terme, et à 0,2 g/l pour le prématuré (36). L'interruption brutale des apports glucidiques chez un nouveau-né hyperinsulinique provoque une hypoglycémie (36). La chute exagérée de la glycémie est corrélée à l'hyperinsulinisme néonatal secondaire à l'hyperglycémie maternelle au cours de la gestation, au déficit de sécrétion de glucagon et à l'épuisement de la sécrétion surrénalienne en catécholamines (37). 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 (38).

▼ Hypocalcémie

L'hypocalcémie est définie par une calcémie inférieure à 2,1 mmol/l à terme et à 1,83 mmol/l chez le prématuré (36).

La cause en serait une hyperparathyroïdie transitoire par carence fœtale en magnésium (72).

▼ Hyperbilirubinémie

Elle est définie par un taux de bilirubine supérieur à 120 g/l. Son intensité reste modérée mais son incidence est significativement augmentée ; elle résulterait de l'élévation du taux plasmatique d'érythropoïétine (39).

▼ Polyglobulie

Elle est due vraisemblablement à une hypoxie chronique modérée (28). Elle entraîne une hyperviscosité (qui peut être à l'origine d'une détresse respiratoire) et un ictère (28).

6- contre-indications de la grossesse :

En dehors de la coronaropathie, la grossesse n'est pas contre-indiquée chez la femme diabétique. Elle expose néanmoins le fœtus à des risques importants en rapport soit avec les désordres métaboliques maternels, soit avec la pré-éclampsie. L'obtention d'un strict contrôle métabolique depuis la période pré-conceptionnelle jusqu'à l'accouchement, permet de diminuer le premier type de risque. Une surveillance rigoureuse et pluridisciplinaire dans un centre spécialisé permet de réduire le risque vasculaire (73).

7- Prise en charge :

7-1-Prise en charge obstétricale :

a) Surveillance obstétricale :

La surveillance obstétricale des grossesses diabétiques dépend du niveau de contrôle glycémique. Ainsi, la surveillance sera plus accrue si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints (33).

Pour le diabète préexistant à la grossesse, la surveillance obstétricale repose sur une consultation prénatale mensuelle durant le premier trimestre, et bimensuelle à partir du deuxième trimestre. Pendant ces consultations, une surveillance des BCF, de la TA, de la fonction rénale, et du poids des patientes sera réalisée. Un ECBU sera prescrit à chaque consultation (74).

Une surveillance échographique trimestrielle est recommandée .La première échographie, entre 12 et 14 SA, précise le début et l'évolutivité de la grossesse, le nombre d'embryons, et permet de réaliser une étude morphologique incomplète(24), (28), (74).

La deuxième échographie, entre 22 et 24 SA, a pour objectif de détecter des malformations fœtales (24). Sa sensibilité globale est de 70%, elle n'est que de 30% en cas d'obésité. La sensibilité de l'échographie est de 40% pour les malformations

du cœur et des gros vaisseaux, qui justifie, pour certains, une échocardiographie fœtale (41).

La troisième échographie entre 32 et 34 SA a pour objectif de mesurer la biométrie fœtale et de surveiller la croissance fœtale(24).

Certains font des échographies tous les mois pour juger de la croissance. Une échographie à 20 puis 32 semaines, couplée à l'examen clinique semble suffisant pour prédire la macrosomie. Mais l'échographie est imprécise pour juger du degré de la macrosomie et prévoir le poids de naissance, même la veille de l'accouchement (74). L'intervalle entre deux enregistrements est très discuté. Il doit être de toute façon de plus en plus court au fur et à mesure que la grossesse avance. Dans la grossesse diabétique, un enregistrement deux fois par semaine de 32 à 34 semaines, puis un jour sur deux paraît souhaitable (33).

À partir de 32SA, la surveillance de la vitalité fœtale repose sur l'enregistrement répété du rythme cardiaque fœtal (24), (28).

Le dépistage d'une souffrance fœtale doit conduire à une extraction fœtale dans les plus brefs délais (24).

L'échodoppler est indiquée en cas d'HTA ou de protéinurie (28). Sur le plan strictement médical, il n'y a pas d'indication à une hospitalisation de fin de grossesse en l'absence de complications. Des considérations pratiques (éloignement du domicile) ou socio-économiques (situation sociale précaire, barrière de langue, inadéquation culturelle, absence de motivation pour la grossesse, etc.), peuvent modifier cette attitude (75).

Tableau : rythme de surveillance des différents paramètres lors de la grossesse diabétique

Paramètre de surveillance	Rythme de surveillance
Consultation prénatale	1x/mois le premier trimestre Puis 2x/mois jusqu'à l'accouchement
BCF	Chaque consultation prénatale
ECBU	1x/mois
Echographies obstétricales	12-14 SA 22-24 SA 32-34 SA 1x/mois à partir du 2ème trimestre (évaluation de la croissance)
RCF	2x/semaine entre 32 et 34 SA 1j/2 de 34 SA jusqu'à l'accouchement
Echodoppler	Si HTA ou Protéinurie

b) *Accouchement* :

L'accouchement doit avoir lieu dans un environnement périnatal adapté, encadré par un protocole anesthésique et diabétologique préétabli, comportant une perfusion de glucose et une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique dont le débit est adapté sur une surveillance horaire de la glycémie capillaire (75).

En l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints, la grossesse doit aller jusqu'à son terme, soit 38-39SA (13), (29). Attendre au-delà de ce terme augmente le taux de dystocies des épaules et le risque de mort fœtale in utero.

La voie d'accouchement dépend de critères obstétricaux et de la suspicion de macrosomie. Le taux de césariennes est globalement de 60 contre 17% dans la

population non diabétique (75). Il est lié au risque accru de dystocie des épaules chez un fœtus macrosome. Le diagnostic prénatal de macrosomie reste cependant difficile. À terme, l'erreur moyenne de l'estimation pondérale fœtale par l'échographie est de l'ordre de 15 %. La mesure de la circonférence abdominale (CA) semble un critère utile, en cas de diabète, pour prédire un poids de naissance supérieur à 4000 g (75). Une CA supérieure à 360mm a une valeur prédictive positive de 80% et une valeur prédictive négative de 91% (75).

c) Analgésie et anesthésie du travail et de l'accouchement

Le protocole proposé est le suivant (28), (76) :

- *Pour une césarienne programmée* : l'anesthésie locorégionale (ALR) semble recommandée (selon les habitudes du service, il sera envisagé de pratiquer soit une rachianesthésie soit une anesthésie péridurale). Cette anesthésie locorégionale facilite l'équilibre glycémique et permet un bon relâchement de la musculature périnéale (l'accouchement chez la diabétique étant une situation à haut risque de manœuvres obstétricales). L'anesthésie générale (AG) sera réservée aux contre-indications de l'anesthésie locorégionale (ALR).
- *Pour une césarienne en urgence* : on peut définir une stratégie décisionnelle pour le choix entre anesthésie générale et anesthésie locorégionale, et donc envisager deux situations.

La patiente n'a pas de cathéter de péridurale en place lors de la décision de césarienne

L'attitude dépend alors du degré d'urgence. En cas d'urgence extrême (délai de 5min) , le seul choix possible est l'anesthésie générale.

Si l'extraction est urgente (délai entre 15 et 20 minutes) et selon l'existence ou non de contre-indications à l'anesthésie générale ou à la rachianesthésie, on peut choisir entre ces deux techniques.

Soit l'urgence est différée ou la césarienne est nécessaire mais dans un délai situé au-delà de 30 minutes, c'est en revanche l'indication de choix des techniques d'anesthésie locorégionale. L'anesthésie générale, dont le principal mérite est la rapidité d'installation, ne trouve plus guère de justification dans ce cas en dehors des contre-indications aux techniques d'anesthésie locorégionale.

La patiente a un cathéter de péridurale en place lors de la décision de césarienne

En cas d'urgence absolue, le seul choix possible reste l'anesthésie générale.

L'extraction est urgente, l'existence préalable d'un cathéter de péridurale en place avec une analgésie efficace permet d'augmenter rapidement le niveau de l'anesthésie.

L'urgence différée, laisse toute liberté quant au choix des modalités d'utilisation de l'anesthésie péridurale.

7-2-Prise en charge diabétologique :

a) Programmation de la grossesse :

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 fausse-couche, de malformations congénitales, d'enfants mort-nés et de décès néonataux (77). En plus de les encourager à recevoir des soins avant la grossesse, il est important d'expliquer aux femmes que les risques liés au diabète peuvent être réduits, mais en aucun cas éliminés (77).

Une équipe multidisciplinaire, constituée d'un diabétologue ou d'un endocrinologue, d'un obstétricien et d'un diététicien, doit se voir confier le dépistage des accouchements à haut risque, la promotion de la santé et la mise en œuvre d'interventions efficaces(73). Pour les femmes atteintes de diabète, les soins

avant la conception doivent idéalement débiter entre 3 et 6 mois avant la conception(77).

Toutes les jeunes filles atteintes de diabète doivent par ailleurs recevoir des conseils concernant la grossesse dès la puberté (33).

Avant de programmer la grossesse, il est impératif de :

-Faire un bilan des complications

-Optimiser l'équilibre glycémique

- Le bilan des complications :

Il est souhaitable de réaliser un bilan rénal, ophtalmologique et cardiaque avant d'autoriser la mise en route d'une grossesse(73). Si ce bilan n'a pu être réalisé avant la conception, il convient de le programmer le plus rapidement possible au début de la gestation (77). A noter que la grossesse ne contre-indique absolument pas la réalisation de l'angiographie à la fluorescéine ni une éventuelle photocoagulation (73). Il est tout de même préférable de réaliser les séances laser avant le début de la grossesse. Une rétinopathie stabilisée par laser, n'est plus une contre-indication à une grossesse (77).

Selon l'ancienneté du diabète et les facteurs de risque vasculaire associés, un bilan cardiologique peut être nécessaire (ECG d'effort, bilan TA,) (77).

Dans le cas de diabètes multicompliqués, une réunion multidisciplinaire est organisée, et un courrier est remis au couple, et à ses soignants, comportant l'exposé de la situation clinique, les contre indications éventuelles (temporaires, pour une rétinopathie en cours de traitement par exemple), ou définitives (en principe, les coronaropathies), et les précautions à prendre, le suivi proposé détaillé (33), (73).

- L'optimisation glycémique :

- Ø *Chez une patiente diabétique de type 1*

Il faut s'attacher à optimiser l'équilibre glycémique grâce la plupart du temps à une multiplication du nombre d'injections insuliniques (6 par jour) ou mise en place d'une pompe à insuline portable. L'augmentation de la fréquence des surveillances capillaires à 6 à 7 contrôles par jour est nécessaire. Le régime alimentaire fractionné en 6 prises sera conseillé(33). Les objectifs sont : glycémie à jeun <0,95 g/l et < 1,2 g/l en postprandial (33), (73).

L 'HbA1C doit être inférieure à 6,5 %. La contraception pourra alors être stoppée (77).

Dans certains cas, le « feu vert » peut être donné à un taux d'HbA1c plus élevé, lorsqu'il est très difficile d'obtenir un équilibre parfait (diabètes anciens, neuropathies) (77). Notons cependant qu'un point d'HbA1c représente un doublement de l'incidence des malformations (77);

- Ø *Chez une patiente présentant un diabète de type 2*

L'arrêt des médicaments antidiabétiques oraux (non indiqués actuellement) et le renforcement des mesures diététiques et de l'activité physique peuvent permettre un équilibre glycémique correct dans un diabète type 2 débutant (35). Le plus souvent, une insulinothérapie en 2 ou 3 injections sera débutée et après normalisation de l'équilibre glycémique, la grossesse sera autorisée, selon les mêmes critères que dans le cadre d'un diabète de type 1(35). Le risque d'hypoglycémie étant moins important, on peut être plus exigeant et viser une HbA1c<6% à la conception (77).

Actuellement, un débat existe dans la communauté diabétologique autour des antidiabétiques oraux. Aucun n'a actuellement d'AMM pendant la grossesse en Europe (77). Des études ont été menées avec le Gliburide, qui ne franchit pas le placenta, et qui donne de bons résultats glycémiques (35). La Metformine, dont

l'utilisation serait intéressante chez les patientes obèses, ayant de gros besoins en insuline, franchit le placenta, mais n'est pas tératogène (35), (77). Une récente étude montre son innocuité sur l'enfant à la naissance. Des études de suivi des enfants à 3 ans sont attendues avec impatience pour envisager une utilisation et un élargissement de l'AMM (77).

b) Surveillance diabétologique :

La consultation diabétologique doit être au moins mensuelle. Elle comporte, outre les conseils d'adaptation des doses nécessaires au vu des résultats portés sur le carnet d'autosurveillance glycémique, un bilan sanguin avec dosage de l'HbA1c qui reflète l'équilibre glycémique moyen sur les 3 derniers mois, un ECBU urinaire tous les mois, une recherche de protéinurie, de microalbuminurie, ainsi que la programmation des consultations ophtalmologiques au 6ème et au 8ème mois (73).

c) Traitement :

Compte tenu des complications connues de la grossesse sur le diabète et réciproquement, il est important d'insister sur la nécessité de planifier la conception. La raison principale est l'obtention d'un contrôle optimum des glycémies plusieurs mois avant la conception, réduisant ainsi le risque de malformation, qui devient alors similaire à celui de la population non diabétique(78) , (79).

- Insuline :

Le schéma d'insuline préconisé aux diabétiques de type 1 est un traitement associant une insuline lente matin et soir, avec une insuline rapide avant chaque repas, afin d'obtenir des glycémies à jeun inférieures à 0.9 g/L (5.3mmol/L) et des glycémies postprandiales inférieures à 1.2 g/L (6.7mmol/L). (14)

Chez les diabétiques de type 2, la présence d'une sécrétion d'insuline persistante rend le traitement plus simple et permet d'utiliser une insuline mixte

avant le petit-déjeuner et le souper (78). L'adaptation des doses d'insuline devra être effectuée tout au long de la grossesse puis du post-partum.

La meilleure méthode de substitution est l'utilisation de la pompe d'insuline (80).

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) (81), (82).

- Les analogues de l'insuline :

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(12).

- Les antidiabétiques oraux :

Pour le diabète de type 2, l'attitude actuelle est d'interrompre systématiquement le traitement par antidiabétiques oraux (sulfamides, biguanides , inhibiteurs des alpha-glucosidase), même si un début de grossesse sous hypoglycémiant oraux ne justifie pas une interruption médicale de la grossesse (23), (29), (79).

Bien que les résultats de plusieurs études suggèrent que la metformine et le glibenclamide peuvent être des traitements efficaces et sûrs dans le diabète pendant la grossesse, leur utilisation reste actuellement controversée. Des données supplémentaires s'avèrent nécessaires pour déterminer leur efficacité et leur innocuité à long terme, et en attendant, l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse doit se faire avec circonspection (83).

- Mesures hygiéno-diététiques :

D'un point de vue diététique, le régime alimentaire doit permettre des apports suffisants pour une bonne croissance du fœtus, le maintien de la santé de la mère et un contrôle optimum du diabète. Le régime alimentaire est le même que celui adopté en cas de diabète gestationnel (28).

L'activité physique doit être encouragée. Sa fréquence, son type, sa durée et son intensité devront être adaptés au risque obstétrical (28).

7-3-Corticothérapie :

Les fœtus de mères diabétiques présentent une hyperglycémie chronique associée à des pics hyperglycémiques suivant les taux maternels. Cette exposition entraîne une diminution quantitative et un changement qualitatif du surfactant (69), (70), (84).

L'hyperglycémie provoque aussi un hyperinsulinisme fœtal retrouvé dès le 1er trimestre (85).

Celui-ci est corrélé à certains effets secondaires : macrosomie, cardiomyopathie hypertrophique, anomalies du système nerveux central et défaut de maturation pulmonaire (85). Les anomalies du surfactant de l'enfant de mère diabétique ont donc 2 causes : l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme. Ainsi, l'équilibre du diabète est-il essentiel pour le bien-être fœtal.

Le métabolisme glucidique peut être perturbé par les corticoïdes (84).

Les effets des glucocorticoïdes sur le métabolisme des hydrates de carbone sont bien connus, mais les conséquences de leur utilisation chez les sujets diabétiques demeurent incomplètement étudiées. Les corticoïdes induisent une insulino-résistance. Ils réduisent l'action de l'insuline en accroissant la néoglucogénèse et en diminuant les possibilités de captation et d'utilisation du glucose par les tissus périphériques (muscle surtout). De plus, ils inhibent la sécrétion de l'insuline.

Ainsi, des adaptations thérapeutiques ont été proposées en augmentant les doses d'insuline du 2^e au 7^e jour après l'administration de corticoïdes (70).

L'utilisation de corticoïdes pendant les grossesses diabétiques doit être discutée au cas par cas, 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 (70).

7-4-Allaitement

Les besoins en insuline des mères diabétiques diminuent en cas d'allaitement; les bébés nourris au sein sont quant à eux moins exposés au risque de développer le diabète ultérieurement (86).

Le diabète semble ralentir la production de lait, elle joue un rôle clé dans le démarrage et le maintien de l'allaitement (86). 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.

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 (86).

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 (86).

D'autres données suggèrent que l'allaitement protège les enfants de l'obésité et du diabète de type 2 (87). L'allaitement peut également protéger les mères du diabète de type 2 (86), (88).

7-5-Contraception

La contraception est très importante pour toutes les femmes en âge de procréer. Les patientes présentant un diabète ont encore plus besoin de cette contraception efficace, pour pouvoir planifier leurs grossesses de manière efficace (89).

Les dispositifs intra-utérins et les méthodes locales de contraception peuvent être proposés sans réserve, ils sont prescrits en première intention (89).

L'éthinylestradiol augmente l'insulino-résistance, une élévation des triglycérides et peut favoriser la prise de poids. L'effet diabétogène est dose dépendant, et n'est plus très marqué avec les dosages actuels (15 à 30 μ g d'EE le plus souvent) (89).

Selon les recommandations de l'ALFEDIAM, chez la diabétique de type 1 nullipare, il est souhaitable en première intention de prescrire une contraception par préservatif. Si la patiente souhaite une contraception orale, une contraception avec 20 ou 30 μ g d'EE est recommandée.

Si la patiente diabétique présente une contre-indication à l'EE, une contraception progestative doit être conseillée.

Si la patiente est multipare, la mise en place d'un stérilet doit être proposée en première intention. Les autres situations sont identiques à celles de la nullipare.

En cas de diabète de type 2, seuls les progestatifs sont recommandés chez la nullipare et le stérilet chez la multipare (89).

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sont plus larges, puisque la pilule estroprogestative 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 (50), (89).

L'*American Diabetes Association* (ADA) en 2007 est encore beaucoup plus large dans ses indications puisqu'il est suggéré qu'aucune méthode contraceptive n'est spécifiquement contre-indiquée chez la patiente diabétique (89).

VI- Diabète gestationnel :

1- Définition

Le diabète gestationnel (DG) est un trouble de la tolérance glucidique – conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable- débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse , quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (6),(28),(29). Cette définition de l'organisation mondiale de la santé (OMS) est large puisqu'elle inclut à la fois les diabètes réellement induits par la grossesse et les diabètes préexistants à la grossesse, mais méconnus et diagnostiqués seulement à l'occasion de celle-ci (souvent de type 2, très exceptionnellement de type 1).

2- Epidémiologie

La prévalence du diabète gestationnel et celle du diabète de type 2 sont étroitement liées entre elles. Elle est en augmentation en raison de l'élargissement de sa définition, et la systématisation du dépistage à toutes les femmes enceintes pour certains auteurs. Les grandes fluctuations de prévalence observées dans le monde –allant de 1 à 14% selon les études – sont surtout expliquées par la diversité des stratégies et des méthodes de dépistage utilisées (12).

Le diabète gestationnel représente 90% des grossesses diabétiques, les 10% restant relevant de la grossesse de la femme diabétique (13). En effet la prévalence de cette pathologie varie de 2 à 7% des grossesses en France, 1,6% à 7,3% aux USA, 10,2% en Suisse, 1,2% en Suède et 2% au Danemark (13).

Le manque d'homogénéité des critères diagnostiques et la diversité des méthodes utilisées dans les différentes études, contribuent partiellement à ces différences de résultats (14).

3- Physiopathologie

La première anomalie fonctionnelle rencontrée est l'augmentation de l'insulinémie à jeun. En effet, l'insulinémie à jeun augmente de manière progressive au cours de la gestation. En général, les taux sont multipliés par deux entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse (16).

Certaines études ont montré que les insulinémies à jeun étaient identiques chez les femmes enceintes normo-tolérantes et chez les femmes avec diabète gestationnel (17). D'autres ont noté que les insulinémies des patientes avec diabète gestationnel étaient plus élevées(18). Ces différences sont en partie expliquées par le fait que les populations étudiées n'étaient pas comparables sur le Body Mass index (BMI). Il semble que les insulinémies les plus élevées soient observées chez les patientes obèses avec diabète gestationnel (20).

L'hyperinsulinisme est réactionnel, prédominant en situation postprandiale. Il est également réversible (15).

Kautzky-Willer *et al.* ont montré que malgré l'augmentation de l'insulinémie, la sensibilité des cellules bêta au glucose (permettant le pic précoce de sécrétion insulinaire) est diminuée (15).

Les mécanismes cellulaires qui peuvent en partie expliquer ces anomalies sont l'excès de proinsuline (précurseur de l'insuline). En effet, la proinsuline et ses précurseurs sont augmentés, en concentration absolue, en fin de grossesse chez les femmes normales et chez les patientes diabétiques (15).

L'augmentation de la proinsulinémie de manière importante dans la première moitié de la grossesse des patientes diabétiques semble être un facteur prédictif d'une détérioration de l'équilibre glycémique en fin de grossesse (15). Ce phénomène serait également corrélé à la nécessité d'instaurer une insulinothérapie afin de maintenir un équilibre glycémique correct pendant la grossesse (15).

L'extraction insulinique hépatique est diminuée chez toutes les femmes enceintes, quel que soit leur niveau de tolérance glucidique (15). Cette donnée peut être considérée comme un phénomène adaptatif vis-à-vis de l'insulinorésistance au cours de la grossesse, augmentant ainsi la disponibilité de l'insuline périphérique.

Pour s'adapter à l'augmentation de l'insulinosécrétion à la fois au cours du diabète gestationnel, mais aussi au cours de la grossesse normale, les îlots de Langerhans subissent des modifications structurales et fonctionnelles. Ainsi ont été décrites une hypertrophie et une hyperplasie des cellules bêta (15).

L'insulinorésistance hépatique et musculaire est un phénomène physiologique au cours de la grossesse qui permet l'épargne du glucose disponible par le fœtus. Cette insulinorésistance est progressive au cours de la grossesse et réversible (15).

Les mécanismes de l'insulinorésistance au cours de la grossesse sont encore à l'heure actuelle mal définis. Il a été évoqué la possibilité d'une anomalie de liaison de l'insuline à son récepteur ou des modifications post-récepteur. Il est possible que certaines hormones comme la leptine ou d'autres intervenants comme les acides gras libres puissent prendre part au développement de l'insulinorésistance et/ou aux anomalies de l'insulinosécrétion (15).

4- Facteurs de risque :

Il existe une grande variabilité dans la définition des facteurs de risque de diabète gestationnel selon les études et/ou les recommandations, il n'y a pas de consensus précis, ainsi les facteurs de risque et les seuils utilisés dépendent de la volonté d'effectuer un dépistage large ou plus ciblé (13), (19):

- L'âge : supérieur à 25 ans (30 ans pour certains) ;
- L'indice de masse corporelle (IMC) avant la grossesse : supérieur à 27Kg /m² (surpoids ou obésité) ;

- L'origine ethnique (les femmes d'origine caucasienne sont a plus faible risque, et un fort risque dans les ethnies mongoloïdes et hispaniques) ;
- Les antécédents familiaux de diabète ;
- les antécédents personnels de diabète gestationnel ;
- Les antécédents personnels de mort fœtale ou périnatale, de malformations congénitales ;
- La pré-éclampsie, l'hydramnios, la glycosurie ;
- Les antécédents de macrosomie

Il semble exister des critères de protection. Ce sont (13) :

- un âge inférieur à 25 ans,
- un poids normal avant la grossesse ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$),
- l'absence de trouble antérieur de l'homéostasie du glucose,
- l'absence de diabète dans la famille,
- l'appartenance à une ethnie de type caucasien
- et l'absence d'antécédents obstétricaux

Tableau : Facteurs de risques de diabète
gestationnel

- Age supérieur à 25 ans
- L'indice de masse corporel (IMC)
supérieur à 27Kg /m²
- Antécédents personnels de :
 - Ø MFIU / mort néonatale
 - Ø Macrosomie
 - Ø Malformations congénitales
 - Ø Avortement spontané
 - Ø Pré-éclampsie
- Ethnie à haut risque
- Les antécédents familiaux de
diabète

5- Dépistage :

5-1- Tests de dépistage :

Il existe un débat non résolu aujourd'hui sur les procédures de dépistage et les critères diagnostiques du diabète gestationnel.

a) *Le test de O'Sullivan :*

C'est la méthode de dépistage de référence. Il s'agit le plus souvent du test proposé par O'sullivan en 1973 : le prélèvement veineux est réalisé une heure après l'ingestion de 50g de glucose (20).

Cet examen est souvent réalisé au hasard lors des consultations, sans que l'on sache si la femme est à jeun ou non. Or l'état prandial modifie la réponse au test, les glycémies obtenues étant plus élevées si la femme est à jeun que si elle ne l'est pas,

qu'elle soit normale ou diabétique : la sensibilité du test peut être diminuée s'il est fait à l'état nourri (21).

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),(27). Il convient alors de pratiquer une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (126). Si le résultat est supérieur ou égal à 2 g/L (11.1 mmol/L), le diagnostic est posé et la femme doit être traitée (14).

Le test de O'sullivan remplit la plus part des conditions nécessaires à un test de dépistage, cependant sa sensibilité, sa spécificité et sa valeur prédictive positive sont faibles.

b) Le test d'hyperglycémie provoquée orale :

Certains proposent un dépistage basé sur les facteurs de risque identifiés du diabète gestationnel : on réaliserait alors directement une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) aux patientes présentant ces facteurs de risque.

Malheureusement, la prévalence des facteurs de risque de diabète gestationnel chez les femmes en âge de procréer est très élevée : dans certaines populations et en fonction des seuils retenus, seulement 10% des femmes n'auraient aucun facteur de risque ; ainsi une telle procédure de dépistage amènerait à faire beaucoup trop de test de charge orale en glucose (HGPO) à des patientes ne présentant pas de diabète gestationnel, d'où une spécificité faible (22).

c) La glycémie à jeun :

Le dosage de la glycémie à jeun est facile à réaliser, bien toléré, peu coûteux, reproductible, donc attractif, cependant il a donné des résultats variables dans différentes population et son utilisation en tant que test de dépistage est incertaine.

Lorsqu'il y a un facteur de risque ou une glycémie qui a été supérieure à 5,5 mmol/L (1,00 g/L), une démarche de dépistage est mise en place selon le protocole de dépistage décrit par O'Sullivan (13) ;

- Si, lors d'un contrôle, une glycémie à jeun est trouvée supérieure à 7,0 mmol/L (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 (13).
- Si la glycémie à jeun est entre 5,6 mmol/L (1,01 g/L) et 7,0 mmol/L (1,26 g/L), une HGPO est à pratiquer pour établir le diagnostic (13).

d) glycémies postprandiales :

Cette procédure a été proposée pour simplifier le dépistage, l'argument étant que le test de surcharge est pénible pour les patientes à jeun le matin.

e) 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.

f) La glycosurie :

Tous les auteurs s'accordent pour conclure que la recherche d'une glycosurie pendant la grossesse est un mauvais test de dépistage du DG notamment car le seuil rénal de passage du glucose est abaissé pendant la grossesse et qu'ainsi il existerait une excrétion significative de glucose dans les urines pour 50% des femmes enceintes (14).

En conclusion : Au cours de la grossesse et du fait de l'abaissement fréquent du seuil rénal du glucose, la glycosurie n'est pas un reflet fiable de la glycémie, mais elle fait encore partie des moyens de dépistage utilisés par certains pays (23).

Le test de O'Sullivan est la seule technique de screening acceptée par la plupart des équipes (24), (25). Cependant, le dépistage du diabète gestationnel par la réalisation de glycémies à jeun ou postprandiale est encore utilisé (23).

5-2- Principes de dépistage :

a)- Dépistage systématique :

Il consiste à dépister le diabète gestationnel chez toutes les femmes enceintes, quels que soient leur poids, leurs âges, leurs ethnies, leurs antécédents médicaux personnels et familiaux (23).

Le dépistage doit être réalisé par un test de charge en glucose à 50 g ou 75 g, chez toutes les femmes entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse (25).

Pour les femmes à risque élevé de DG — afin de ne pas passer à côté d'un diabète de type 2 méconnu —, ce dépistage devrait être précédé le plus tôt possible — dès la première consultation prénatale — par des méthodes diagnostiques classiques (glycémie à jeun, recherche de glycosurie) (25).

b)- *Dépistage ciblé* :

Le dépistage sélectif (ou ciblé) consiste à réaliser un test uniquement chez les patientes enceintes dites à haut risque. Les facteurs de risques de DG doivent alors être dépistés lors de la première consultation médicale (26).

Le risque principal du dépistage ciblé est la méconnaissance d'un diabète gestationnel chez les patientes ne présentant pas de facteurs de risque. Toutefois, un dépistage ciblé bien mené serait aussi sensible qu'un dépistage systématique (27).

5-3- Moment du dépistage :

La période qui paraît la plus adaptée pour faire le dépistage est celle où la grossesse est diabétogène (entre 24 et 28 SA) (28), (29). Cependant, plusieurs études ont constaté que les complications liées au diabète sont significativement diminuées en cas de dépistage précoce. En effet, ce dernier permet la prise en charge précoce des cas qui sont les plus susceptibles d'être des diabètes préexistants méconnus (28).

Ainsi, la grande majorité des auteurs recommandent de faire un dépistage systématique pour toutes les patientes (25), (27), (29):

- entre 24 et 28 SA, en absence des facteurs de risque ;
- dès la première consultation prénatale, si la patiente a au moins un facteur de risque.

Si le dépistage réalisé en début de grossesse est négatif, il doit être renouvelé vers 24-28 SA, et s'il est toujours négatif, il doit être refait vers 32SA (28).

6- Diagnostic :

6-1 - Test diagnostique

Le seul test utilisé pour le diagnostic du diabète gestationnel, et qui est validé par tous les auteurs, est le test d'hyperglycémie provoquée orale(17), (25), (27). Deux modalités d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont proposées sans, par ailleurs, avoir fait l'objet d'un accord international (30) :

- La première se fait avec absorption de 100 g de glucose et glycémie (prise de sang) à jeun, à 1 heure, 2 h. et 3h .Le diagnostic de DG est retenu sur deux valeurs atteintes ou dépassées à 4 mesures (à jeun : 0,95 g/L ; à une heure : 1,80 g/L ; à 2 heures : 1,55 g/L ; à 3 heures : 1,40 g/L) (soit respectivement : 5,3 ; 10,1 ; 8,7 ; 7,8 mmol/L) (critères de Carpenter & Coustan) (24).
- La seconde se fait avec 75 g de glucose et avec une glycémie prise à jeun et à 2 heures. L'immobilisation est moins longue, le test est moins onéreux (30).

Tableau : valeurs seuils du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Test	GAJ	H1	H2	H3
HGPO 100g	0,95 g/l	1,80 g/l	1,55 g/l	1,40 g/l
HGPO 75g	1,26 g/l		1,40g/l	

6-2- Méthodes diagnostiques :

Schématiquement, deux méthodes sont proposées.

a)- la méthode en deux temps :

C'est la méthode la plus employée et la mieux évaluée. Elle est par ailleurs astreignante et onéreuse (15), (20), (24), (25).

- Le 1er temps, de dépistage, est le test de surcharge proposé par O'Sullivan. Le prélèvement est réalisé une heure après l'ingestion de 50 g de glucose (31).

La valeur diagnostique de ce test de dépistage dépend du seuil de 1,30 ou 1,40 g/L (7,2 ou 7,8 mmol/L) choisi (13). Du fait du continuum, il n'existe pas de seuil précis montrant une cassure dans le nombre de DG dépistés (13), (24): plus on abaisse le seuil, plus on augmente la sensibilité, mais en augmentant le nombre de faux positifs, donc de prescriptions d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Environ 10 % des DG auraient un résultat au test de surcharge compris entre 1,30 et 1,40 g/L(31). Toutefois, si la glycémie au cours du test d'O'Sullivan est ≥ 2 g/L (11,1 mmol/L), le diagnostic de DG est établi (13).

- Le 2e temps, diagnostique, réalisé si le test de dépistage est positif, est l'HGPO avec 100 g de glucose.

b)- La méthode en un temps

Elle est plus simple, préconisée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (13), (15), (25). Les seuils initialement retenus étaient 1,26 g/L (5,3 mmol/L) à jeun, et 1,40 g/L (7.8 mmol/L) deux heures après 75 g de glucose(144). Le dernier consensus international a proposé empiriquement les valeurs seuil suivantes :

respectivement à jeun et deux heures après 75 grammes de glucose : 0,95 et 1,55 g/L (5,3 et 8,7 mmol/L) (24), (31). Il est vraisemblable, qu'à moyen terme, un consensus se fasse autour de l'HGPO avec 75 g de glucose en un temps, mais avec des valeurs seuils différentes de celles utilisées antérieurement et définies à partir d'études épidémiologiques en cours sur de larges populations (20).

Les différents critères diagnostiques proposés sont résumés dans ce tableau :

Tableau : Les recommandations internationales sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel (93)

	ADA1 2004	ADA2 2004	OMS 1999	ALFEDIAM 1996
Dépistage	Orienté en 2 temps O'sullivan 50g	Orienté en 1 temps	Universel en 1 temps	Universel en 2 temps O'sullivan 50g
Diagnostic	HGPO 100g	HGPO 75g	HGPO 75g	HGPO 100g
Critères HGPO	Carpenter et coustan	ADA	OMS	Carpenter et coustan
A jeun	0,95	0,95	1,26	0,95
1 heure	1,8	1,8		1,8
2 heures	1,55	1,55	1,4	1,55
3 heures	1,4			1,4
Diagnostic de DG	2 valeurs au-dessus des normes	2 valeurs au-dessus des normes	Au moins une valeur au-dessus des normes	2 valeurs au- dessus des normes

ADA =American Diabetes Association

OMS= Organisation Mondiale de la Santé

ALFEDIAM=Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques

HGPO= Hyperglycémie provoquée par voie orale

7- Complications

7-1 - Complications à court terme

a)- Complications maternelles :

k) Hypertension artérielle et prééclampsie :

A court terme, le DG est associé à une incidence augmentée de l'hypertension artérielle gravidique, même après ajustement sur l'IMC (13).

L'hypertension artérielle représente essentiellement la seule morbidité importante de la période anté-partum (32). Il est donc indiqué de surveiller attentivement les valeurs de tension artérielle, la protéinurie et le poids, et ce surtout durant la seconde partie de la grossesse (13).

La prééclampsie est plus fréquente chez les femmes atteintes de diabète gestationnel, survenant chez environ 12% par rapport à 8% dans la population non diabétique. Le risque de prééclampsie est également lié à l'âge maternel et la durée du diabète préexistant (28).

b) Complications fœtales

- *Malformations congénitales :*

Les malformations congénitales sont essentiellement le fait de diabètes antérieurs à la grossesse et méconnus (14), (90).

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 (14), (33), (91).

- *Macrosomie :*

La macrosomie, complication la plus fréquente, est surtout liée à l'hyperinsulinisme fœtal (augmentation de la glycémie postprandiale maternelle) (29).

La macrosomie est définie par un poids de naissance supérieur à 4000 ou à 4500 g selon les études (33).

L'analyse des facteurs impliqués dans la variance du poids de naissance montre que le sexe fœtal, l'âge gestationnel et la prise de poids de la mère pendant la grossesse expliquent 30 % de la variance du poids de naissance (33). La tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline de la mère participent pour 20 % à la variance du poids de naissance (34). Il existe un continuum entre hyperglycémie maternelle et macrosomie (33).

La macrosomie fœtale entraîne une augmentation du taux de césarienne et 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 (25).

Les complications obstétricales du DG sont liées à la macrosomie, elles peuvent laisser des séquelles, comme les déchirures périnéales et les césariennes, plus fréquentes en cas de DG(13).

- Les autres complications du diabète sucré :

Toutes les autres complications vues en cas de diabète gestationnel sont également présentes dans les grossesses des mères connues diabétiques.

L'hypotrophie, la macrosomie, la prématurité, le retard de maturation pulmonaire, la mort fœtale tardive in utero et les troubles métaboliques fœtaux s'observent dans tous les types de diabètes sucrés (9).

7-2- Complications à long terme

a) *Risque de diabète ultérieur*

En cas de DG, une grande partie des femmes développera un diabète de type 2 à distance. L'incidence cumulative du diabète de type 2 après DG est encore mal connue, variant fortement selon les études (40).

Elle semble augmenter de façon importante dans les 5 premières années du post-partum puis ralentir vers un plateau après 10 ans, le plus souvent voisin de 30% (41), (42). Après la grossesse, une modification du mode de vie pourrait diminuer le risque de survenu du diabète de type 2 (alimentation, activité sportive, éducation pour la santé) (40), (42).

L'effet délétère à long terme de l'hyperglycémie chronique pendant la gestation sur la descendance montre que l'environnement intra utérin est un déterminant important du développement de diabète, qui s'ajoute bien sûr aux facteurs génétique (43). Environ, 45% des enfants nés de mère diabétique pendant la grossesse ont un diabète vrai à 20 ans, contre 8.6% si la mère avait une intolérance au glucose, et 1.5% si la mère était euglycémique (92).

Ce risque accru de diabète et d'obésité 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.

b) Récidive de diabète gestationnel lors de grossesse ultérieure :

Le risque de développer un DG chez les femmes qui avaient présenté un DG lors d'une première grossesse est de l'ordre de 30 à 50% (24), (45), (49). La présence de facteurs de risque de DG augmente le risque de cette récurrence(46), (93).

c) Hypertension artérielle :

Le risque d'apparition d'une HTA à long terme serait doublé en cas d'antécédent de DG (48). Comme il est admis que l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance sont associées 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 (32), (41), (94).

d) Obésité

Les enfants nés de mères présentant un diabète seraient plus à risque de surcharge pondérale et d'obésité.

Le poids de naissance constitue un facteur de risque de surpoids à l'adolescence, le DG pendant la grossesse constitue également, de façon indépendante, un facteur de risque de surpoids à l'adolescence(95).

8- Prise en charge :

8-1- Prise en charge obstétricale :

a) *Surveillance obstétricale :*

Pour le diabète gestationnel, la surveillance obstétricale dépend de l'atteinte ou non des objectifs glycémiques. S'ils sont atteints avec le régime seul, les modalités de surveillance sont les mêmes que pour une grossesse normale. Inversement, la surveillance sera renforcée si une insulinothérapie a été instaurée. Elle est alors superposable à la surveillance obstétricale proposée en cas de diabète préalable (6), (24), (25). Les grandes lignes de cette surveillance sont une surveillance bi-hebdomadaire du rythme cardiaque fœtal à partir de 32 SA jusqu'à l'accouchement (24), (29).

b) Accouchement

L'accouchement est programmé selon les résultats du traitement. Si les objectifs glycémiques sont atteints avec le régime seul et le fœtus eutrophe, la prise en charge est identique à une grossesse normale (24). S'il existe une suspicion de macrosomie, une estimation pondérale fœtale $> 4\,250\text{ g}$ est, pour la plupart des auteurs, une indication de césarienne (24). En dessous de ce seuil, le déclenchement est programmé à 38-39 SA, l'expectative n'entraîne pas une diminution du taux de césarienne mais s'accompagne d'un taux plus élevé de dystocie des épaules (24). Si une insulinothérapie a été nécessaire, la prise en charge est analogue aux diabètes préalables : l'accouchement est programmé vers 38-39 SA, et le choix de la voie d'accouchement est fonction de l'estimation pondérale fœtale(24).

8-2- Prise en charge diabétologique :

a) Surveillance diabétologique :

L'auto surveillance glycémique :

Il existe une relation entre l'hyperglycémie maternelle pendant la grossesse et la morbidité fœto-maternelle justifiant la prise en charge thérapeutique des diabètes gestationnels (14). L'autosurveillance glycémique capillaire permet de décider rapidement de l'insulinothérapie, d'obtenir un meilleur contrôle glycémique sous insuline et de réduire le taux de macrosomie (15). Cependant, lors de DG équilibrés par régime seul jusqu'au terme, le bénéfice en termes de morbidité fœtale apparaît moins franc. Après l'accouchement, l'autosurveillance permet de vérifier le retour des glycémies à la normale chez des femmes présentant un risque élevé de diabète de type 2 (14) ,(15).

Les mesures sont à effectuer six fois par jour, à jeun avant chaque repas et deux heures après (14), (24).

L'objectif glycémique est strict. Les glycémies à jeun et avant chaque repas doivent être inférieures à 0.95 g/L (5.3mmol/L) et les glycémies postprandiales inférieures à 1.2 g/L (6.7mmol/L). (14), (28), (29)

Cette surveillance pluriquotidienne permettra une adaptation thérapeutique rapprochée.

Puisque la cétose de jeune est courante pendant la grossesse et néfaste pour le fœtus , la cétonurie doit être également surveillée pour s'assurer que l'alimentation est convenable.

b) Traitement :

a) Régime :

Il se base sur (14), (78):

- une suppression des sucres rapides,
- un fractionnement alimentaire en 6 prises avec collations à 10 h, 16 h et 22h,

- un apport calorique adapté au poids (1600 à 2000 kcalories/jour), et à l'enquête alimentaire,
- un apport en hydrates de carbone d'au moins 50 % de la ration calorique totale.
- Même chez les patientes obèses, la restriction calorique n'est pas de mise (elle est cétogène), et l'amaigrissement n'est pas recherché.
- L'apport calorique sera réparti en trois repas principaux et trois collations en essayant d'éviter des périodes de jeûne de plus de 4-5 heures pendant la journée et de prendre une collation le soir afin de raccourcir la période de jeûne durant la nuit.

b) L'activité physique :

Elle doit être encouragée. Sa fréquence, son type, sa durée et son intensité devront être adaptés aux risques obstétricaux (28).

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(15), (24).

c) Insuline :

En cas de diabète gestationnel, l'insulinothérapie n'est prescrite qu'après persistance de l'hyperglycémie malgré le régime, ce qui représente environ 30% des cas (24).

Les doses sont adaptées en fonction de l'autosurveillance (25), (81).

d) Les antidiabétiques oraux :

Depuis quelques années, certains antidiabétiques oraux, glyburide et metformine, sont présentés comme étant des médicaments ne traversant pas le placenta et pouvant probablement constituer une alternative à l'insulinothérapie qui un traitement astreignant (28) ,(83), (96) .

9- POST-PARTUM

9-1- Suivi et dépistage :

De nombreuses femmes atteintes d'un diabète gestationnel présentent une intolérance continue au glucose. Sans intervention, environ 10 % de ces femmes développeront, chaque année, un diabète de type 2 ; le pourcentage de femmes au stade du pré-diabète (la zone floue entre la tolérance normale au glucose et le diabète) est de 17 % par an (44). Il est important de noter que de récentes recherches ont démontré que le diabète gestationnel était davantage un avertissement qu'une condamnation : le style de vie et les choix personnels d'une femme peuvent en effet réduire le risque(44).

Il est conseillé de répéter le test oral de tolérance au glucose de 75 g 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 (44). Les femmes qui ont développé un diabète gestationnel accompagné d'un degré quelconque d'intolérance au glucose doivent être adressées à un diabétologue ; toutes les femmes présentant des antécédents de diabète gestationnel doivent subir un dépistage avant toute grossesse planifiée afin d'éviter toute malformation potentielle du bébé due à des taux de glycémie élevés (44).

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 % (44). Des grossesses répétées après une première grossesse associée à un diabète gestationnel augmentent le risque de développement d'un diabète de type 2 chez les femmes au cours des 5 années suivantes (98).

9-2- Prévention des risques

a) Activité physique

De récentes études ont démontré qu'une activité physique de 30 à 60 minutes par jour, 5 fois par semaine, constituait la modification du style de vie la plus efficace pour lutter contre le syndrome métabolique (98).

L'excès de poids semble avoir un impact important sur le risque de diabète, le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires et la plupart des complications associées au diabète (98).

b) Éducation nutritionnelle

L'objectif premier de l'éducation nutritionnelle au diabète doit être d'encourager une alimentation saine. Les informations relatives à des choix alimentaires sains affecteront en outre la santé de l'ensemble de la famille (98). Les femmes sont encouragées à manger des fruits et des légumes, à limiter l'apport de cholestérol et de graisses saturées (44). Elles doivent par ailleurs chercher à réduire la consommation de boissons sucrées et d'aliments riches en sucres concentrés et opter pour des aliments à base de céréales complètes et riches en fibres (44).

9-3 L'allaitement

L'allaitement est conseillé, il contribue au retour à la normale de la tolérance au glucose à distance de l'accouchement (28), (86).

Il protège les enfants de l'obésité et du diabète de type 2 (87). L'allaitement peut également protéger les mères du diabète de type 2 (86), (88).

9-4 La contraception

En post partum immédiat, tout type de contraception est utilisable en dehors des oestro-progestatifs et du depoprovéral (en raison de l'activité glucocorticoïde de l'acétate de méthoxy-progesterone contenu dans ce dernier).

Au troisième mois du post partum, le statut glycémique doit être vérifié par une HGPO à 75g de glucose. Afin de retenir un diagnostic définitif (28).

Pour l'ANAES (agence nationale d'accréditation en santé), en accord avec les recommandations de l'OMS, si l'HGPO est normale, la prescription d'une contraception oestroprogestative minidosée est possible (28), (97).

ETUDE PRATIQUE

I- OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Ø Réaliser une étude statistique en précisant le profil épidémiologique, thérapeutique, les facteurs de risque incriminés, les modalités de dépistage et de diagnostic, la morbi -mortalité maternelle et fœtale et le profil thérapeutique chez une population de femmes présentant un diabète colligées au service d'obstétrique du CHU Hassan II pendant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006.
- Ø Evaluer l'implication du médecin généraliste et des sages femmes dans le dépistage du diabète gestationnel.
- Ø Participer à l'amélioration de la prise en charge et du pronostic des grossesses diabétiques.

II- MATERIEL ET METHODES

1-Type d'étude et population d'étude

Le présent travail consiste en une étude rétrospective sur 45 patientes, colligées dans la maternité de l'hôpital Ghassani du CHU Hassan II entre janvier 2005 et juin 2006.

On a inclut les patientes connues antérieurement diabétiques quelque soit le type de diabète et son ancienneté et les patientes ayant présenté un diabète découvert pendant la grossesse (DG) quelque soit l'âge gestationnel au moment du diagnostic, le mode de dépistage, l'auteur du dépistage et le test diagnostic utilisé.

2-Recueil de l'information

Il a été réalisé à partir des fiches d'exploitation (annexe1). Les données recueillies étaient :

- L'âge,
- Les antécédents de :
 - Gestes et parités
 - Diabète gestationnel
 - Hypertension artérielle
 - Fausse couche spontanée
 - Mort fœtale in-utero
 - Macrosomie
 - Prématurité
 - Mort néonatale
 - Malformations congénitales
 - et les antécédents familiaux de diabète...
- L'histoire du diabète :
 - type
 - ancienneté
 - circonstances de découverte
 - mode de dépistage
 - Auteur du dépistage
 - traitement
- Le déroulement de la grossesse :
 - suivi médical
 - l'équilibre glycémique
 - l'accouchement
 - la morbidité à l'accouchement

3-Analyse statistique

On a fait une étude descriptive de toutes les variables (âge, type de diabète, antécédents, terme de la grossesse au moment du diagnostic, circonstances de diagnostic, le traitement et la morbidité à l'accouchement). Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type et les variables qualitatives ont été décrites en termes de pourcentage.

Le codage et le traitement des données ont été faits sur Excel. L'analyse statistique des données ont été faits avec le logiciel Epi 2000 version 3.3.

III- RESULTATS

En introduction à notre étude statistique, il est utile de préciser que le groupe de patientes sur lequel est effectué chaque statistique peut varier selon le critère étudié, qui nécessite d'éliminer tantôt les données des patientes ayant un diabète gestationnel, tantôt les données des patientes ayant un diabète préexistant, ou encore les données inconnues.

Ainsi, les données des patientes ayant un diabète gestationnel seront éliminées lors de l'étude des caractéristiques des patientes connues diabétiques, les données concernant les patientes connues diabétiques seront éliminées lors de l'étude du diabète gestationnel, et lors de l'étude d'une certaine donnée, les dossiers ne contenant pas cette donnée seront éliminés.

1- Caractéristiques des patientes

1-1 Age (n=44)

L'analyse des caractéristiques des patientes ayant un diabète a montré que :

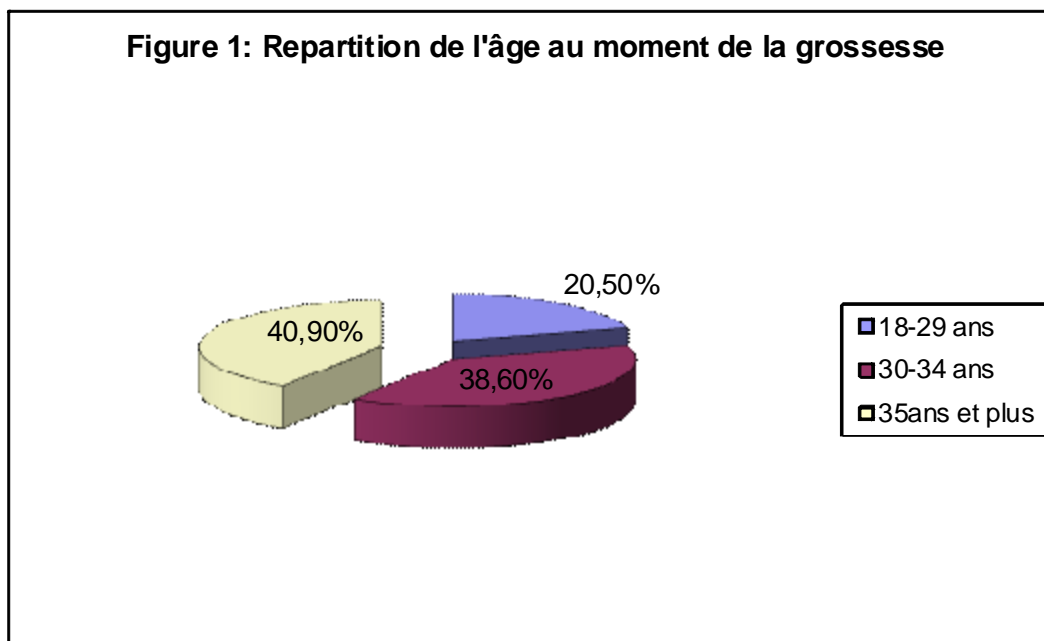
L'âge varie entre 18 et 44 ans,

La moyenne d'âge est de 35ans avec un écart type de 6

9 patientes étaient âgées entre 18 et 29 ans (20,5 %)

17 étaient âgées entre 30 et 34 ans (38,6%)

Et 18 étaient âgées de 35 et plus (40,9%)



1-2 Taille (n=36)

La taille moyenne de nos patientes est de 159cm avec un étendu de 150 à 180cm.

1-3 Obésité

On n'a pas pu calculer l'indice de masse corporel chez nos patientes, vu l'absence des valeurs des poids avant la grossesse.

On note par ailleurs, une notion de prise de poids excessive pendant la grossesse chez 5 patientes (11,1%).

1-4 Parité (n=44)

Le nombre des femmes multipares était de 35, soit 79,54%. Parmi les femmes multipares, 14 ont plus de 2 enfants soit 31,81%

Tableau 1 : parité chez les parturientes diabétiques

Parité	Nombre	Pourcentage
P0	9	20,5%
P1	11	25%
P2	10	22,7%
P3	4	9,1%
P4	2	4,5%
P5	4	9,1%
P6	3	6,8%
P10	1	2,3%

2- Antécédents (n=45)

Un antécédent de diabète a été retrouvé chez 14 femmes, soit 31,8% des cas.

Une proportion de 47,7% des femmes avait un antécédent familial de diabète de type1 ou 2 (n=21).

Un antécédent de fausse couche spontanée était retrouvé chez 10 patientes, soit 22,2% des femmes.

Seulement 2 patientes présentaient un antécédent de diabète gestationnel (4,4%).

2 patientes étaient suivies pour hypertension artérielle (4,4%)

Une patiente avait un antécédent de HTA gravidique (1,1%), 3 avait un antécédent d'ovaires poly kystiques (6,7%) et 2 patientes ont présenté une prématurité dans leurs antécédents (4,4%).

Une notion de macrosomie a été retrouvée chez 15 patientes (34,1%), une mort fœtale in-utero chez 14 patientes (31,1%), une dystocie des épaules chez 4 patientes (8,9%) et une mort néonatale chez 5 patientes (11,1%).

Tous ces antécédents sont considérés comme des facteurs de risque de diabète gestationnel. Mais on note que 5 patientes (11,11%) de la population étudiée ne présentaient pas ces facteurs de risque.

Parmi ces 5 patientes, 2 étaient âgées de plus de 25 ans (33 et 40 ans), 2 étaient âgées de moins de 25ans (18 et 20 ans), et l'âge d'une patiente n'était pas précisé dans le dossier. 3 d'entre elles étaient primipares.

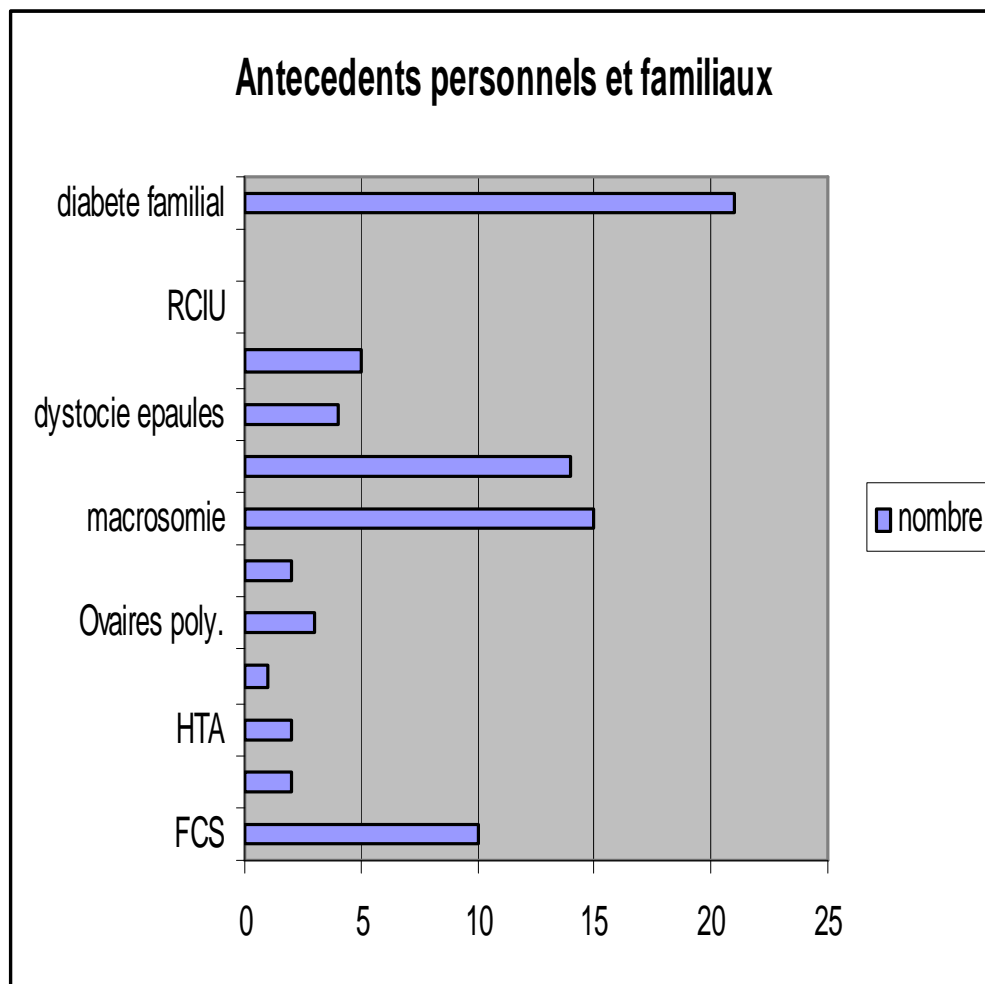


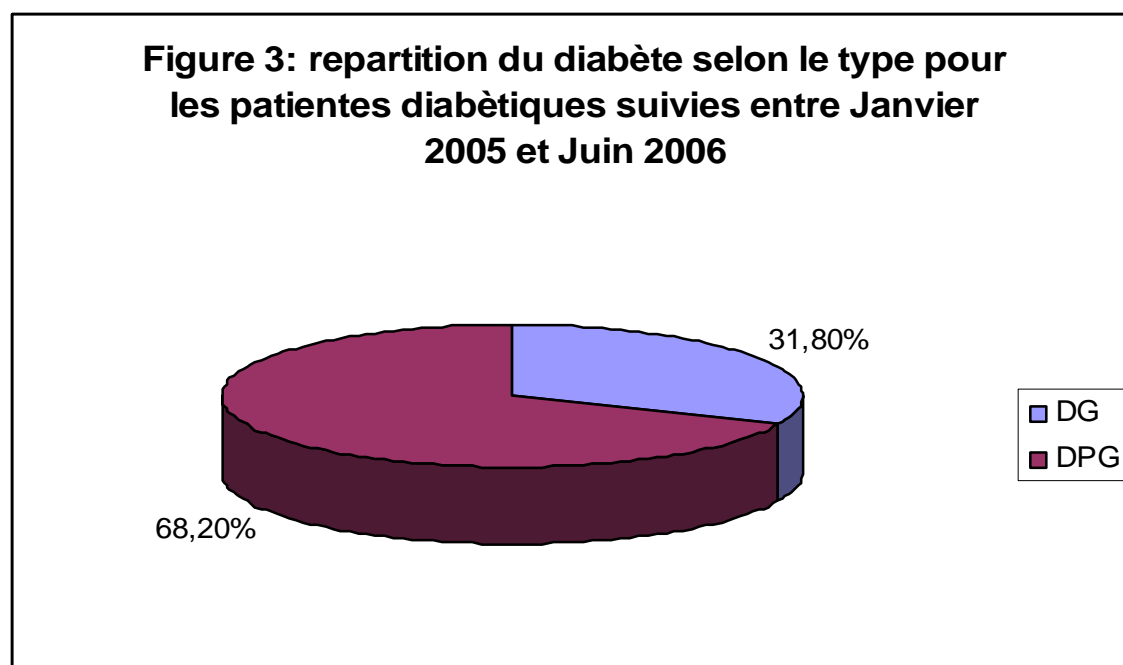
Figure 2 : Nombre de femmes ayant un facteur de risque de diabète au cours de la grossesse (n=45)

Tableau 2 : répartition des antécédents chez les 45 patientes étudiées durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006

Antécédents	nombre	Pourcentage
Diabète familial	21	47,7%
Macrosomie	15	34,1%
MFIU	14	31,1%
FCS	10	22,2%
Mort NN	5	11,1%
Dystocie des épaules	4	8,9%
Ovaires polykystiques	3	6,7%
HTA	2	4,4%
DG	2	4,4%
Prématurité	2	4,4%
HTA gravidique	1	1,1%
RCIU	0	0%
Malformations congénitales	0	0%

3- Caractéristiques du diabète

31,8% des patientes ont présenté un diabète pré-gestationnel alors que 68,2% ont présenté un diabète gestationnel.



3-1 Diabète prégestationnel (n=14):

-Dans notre étude, 14 patientes étaient connues diabétiques avant la grossesse, soit 31,8%.

-Parmi ces femmes ayant un diabète pré-gestationnel, 35,71% avait un diabète de type 1, 57,14% avait un diabète de type 2 et chez 7,15% des patientes le type de diabète été non précisé.

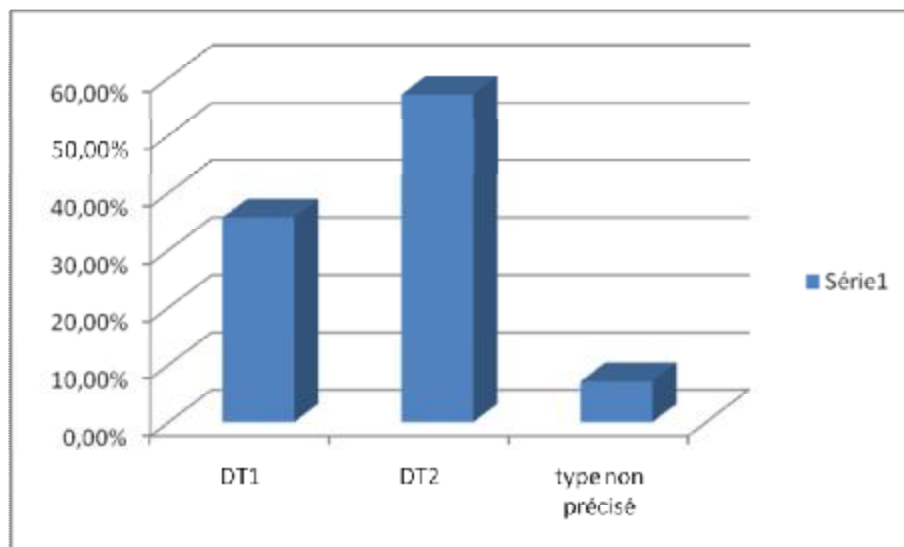


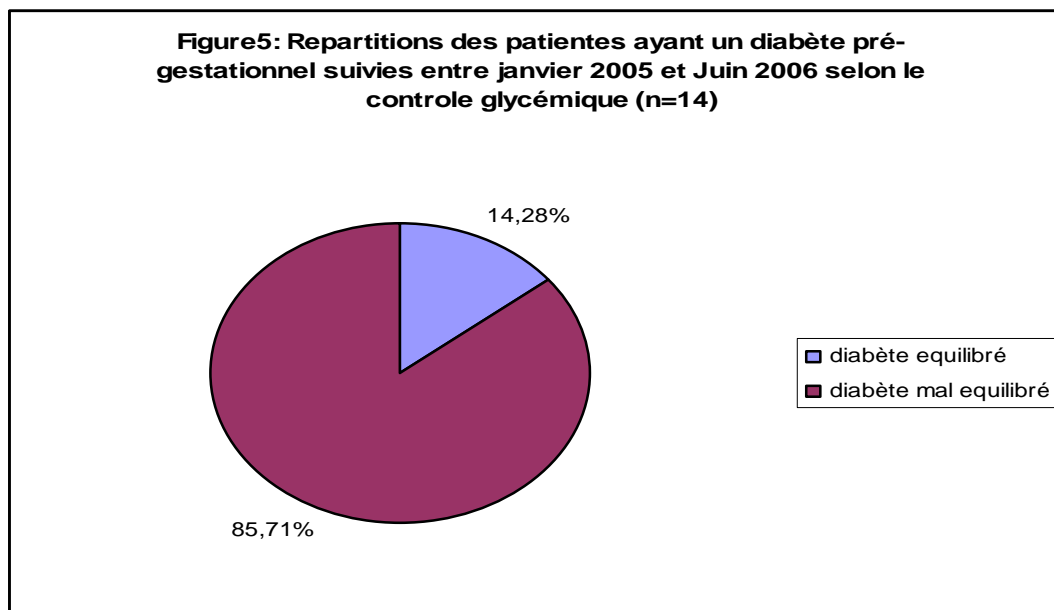
Figure 4 : Répartition du diabète pré-gestationnel en pourcentage sur 14 femmes enceintes durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006

- L'ancienneté du diabète variait entre 1 et 14 ans, avec une moyenne d'ancienneté à 4,5 ans.

Pour les femmes ayant un diabète de type1, l'ancienneté du diabète variait de 1 à 14 ans, avec une moyenne de 10ans.

Pour les diabétiques de type2, la durée moyenne d'ancienneté est de 2 ans, avec des extrêmes entre 1 et 4 ans.

- Les circonstances de découverte du diabète chez ces patientes ne sont pas précisées dans les dossiers médicaux, sauf pour une seule patiente ou le diagnostic a été posé lors d'une grossesse.
- La moyenne d'âge des patientes ayant un diabète pré- gestationnel est de 35 ans avec un écart type de 6.
84,7% de ces patientes sont âgées de plus de 30 ans, dont 75% âgées de 35 ans et plus.
- La moyenne d'âge au moment du diagnostic du diabète est de 30 ans, avec des extrêmes de 15 et 42 ans.
Pour le diabète de type1, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 27,4 ans, avec des extrêmes de 15 et 35 ans.
Pour le diabète de type2, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 32 ans, avec des extrêmes de 30 et 42 ans.
- Sur ces 14 patientes, seulement 2 patientes étaient bien équilibrées (14,28%), les autres patientes avaient un diabète mal-équilibré (85,72%).



- La notion de complications dégénératives n'a été rapportée dans aucun des dossiers étudiés.

- La notion de programmation de la grossesse n'a été rapportée que dans un seul dossier, soit 7,14% des cas.

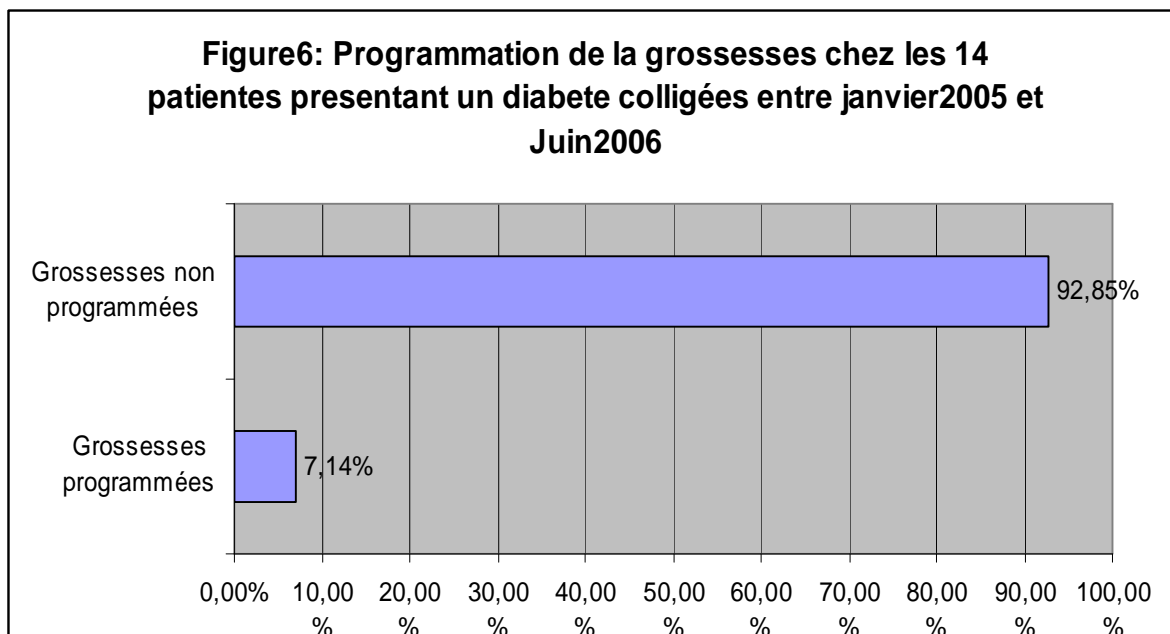


Tableau 3 : caractéristiques des patientes ayant un diabète pré-gestationnel (n= 14) durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006

	Nombre	Pourcentage
Diabète type 1	5	35,71%
Diabète type 2	8	57,14%
Age	35 (6)	
Moyenne (écart type)		

3-2 Diabète gestationnel (n=30)

Le nombre de patientes ayant présenté un diabète au cours de la grossesse et qui n'étaient pas connues diabétiques est de 30, soit 68,2%.

Ces patientes ont une moyenne d'âge de 32 ans, avec un écart type de 6.

80% de ces patientes sont âgées de 30 ans et plus.

Le terme des grossesses au moment du diagnostic variait entre 6 SA et 42 SA.

La moyenne était de 33 SA avec un écart type de 9.

Le diagnostic était posé par un obstétricien dans 78% des cas, par un médecin généraliste dans 22% des cas.

- Chez 40% des patientes (n=12) le diabète a été diagnostiqué après la découverte d'une macrosomie.
- 7 patientes l'ont découvert lors de bilans systématiques (23,34 %),
- 5 à l'occasion d'une prise de poids excessive (16,66%),
- 3 à l'occasion d'une infection urinaire (10%)
- une à l'occasion d'une infection génitale (3,33%).
- Deux patientes (6,67%) l'ont découvert lors d'une mort fœtale in-utéro.

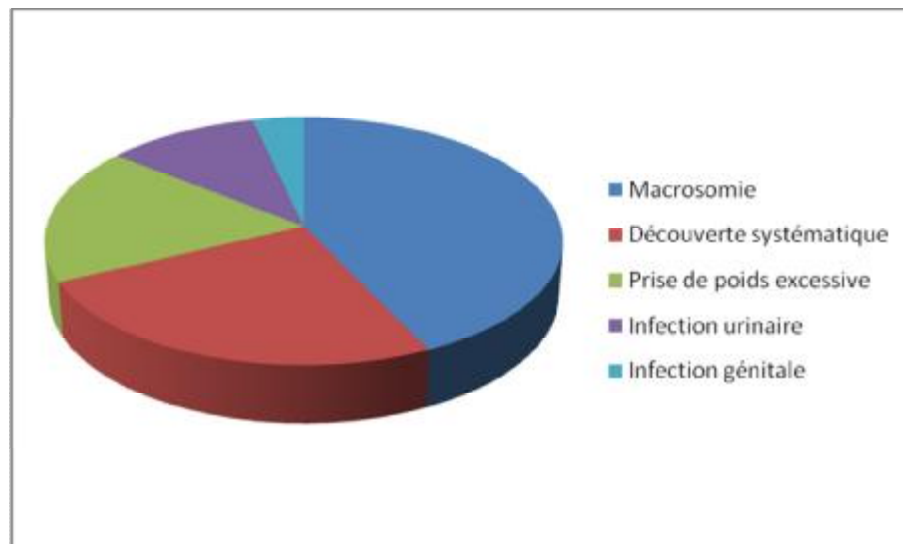


Figure 7 : Circonstances de découverte de diabétiques au cours de la grossesse concernant 30 patientes durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006

Le test de O'Sullivan a été utilisé pour le dépistage du diabète gestationnel chez 8 patientes, soit 26,66%. La glycémie à jeun a été utilisée comme test de dépistage chez 5 patientes, soit 16,66%. Deux patientes (6,66%) ont bénéficié d'un

test d'hyperglycémie provoquée orale (une à 75g, et une à 100g), utilisé comme moyen de dépistage et de diagnostic en même temps.

Le test de dépistage n'était précisé chez 50% des patientes (n=15).

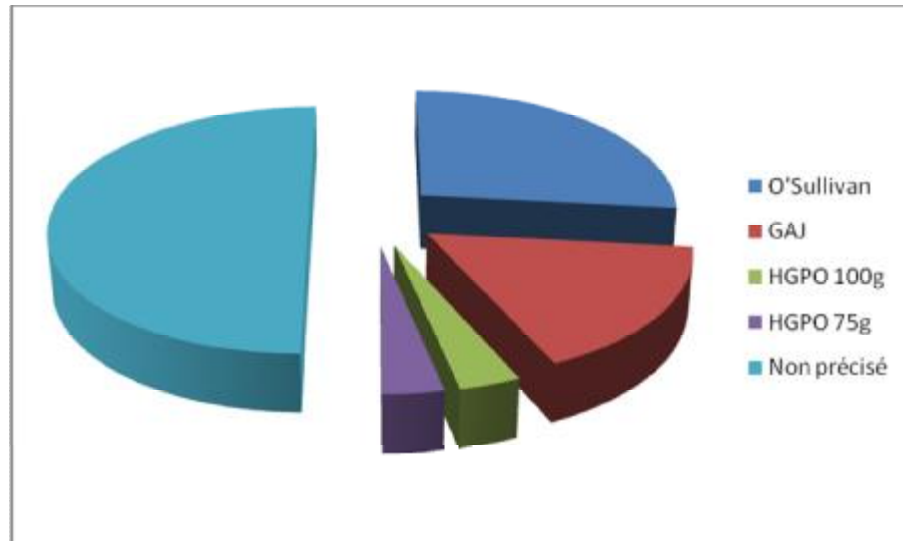


Figure 8 : Test de dépistages utilisés chez les femmes présentant un diabète gestationnel colligées à la maternité du CHU Hassan II entre janvier 2005 et Juin 2006

Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 100g de glucose a été utilisé comme test diagnostique chez 13 patientes (43,33%). Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g a été utilisé comme test de dépistage et de diagnostique chez une patiente (3,33%). Le diagnostic de diabète gestationnel a été posé par une glycémie à jeun (supérieure à 2g/l) chez une patiente (3,33%). Le test diagnostique n'a pas été précisé chez 15 patientes (50%).

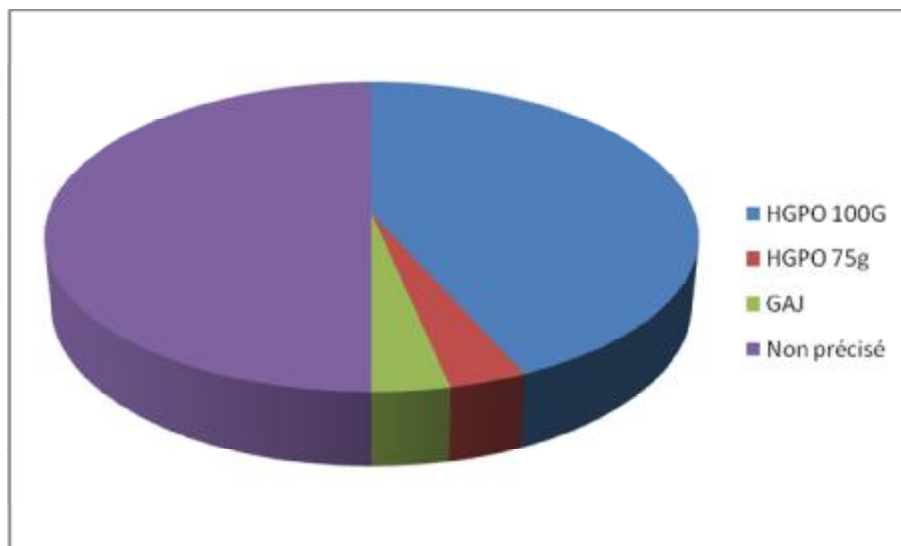


Figure 9 : test diagnostique utilisés chez les femmes présentant un diabète gestationnel colligées à la maternité du CHU Hassan II entre janvier 2005 et Juin 2006

12 patientes ont bénéficié d'un diagnostic en 2 temps (O'Sullivan+ HGPO 100g) (40%).

3 patientes ont bénéficié d'un diagnostic en 1 temps (une par HGPO 100g, une par HGPO 75g et une par GAJ) (10%).

Tableau 4: tableau récapitulatif du diabète gestationnel pour les 30 patientes
admises entre Janvier 2005 et Juin 2006

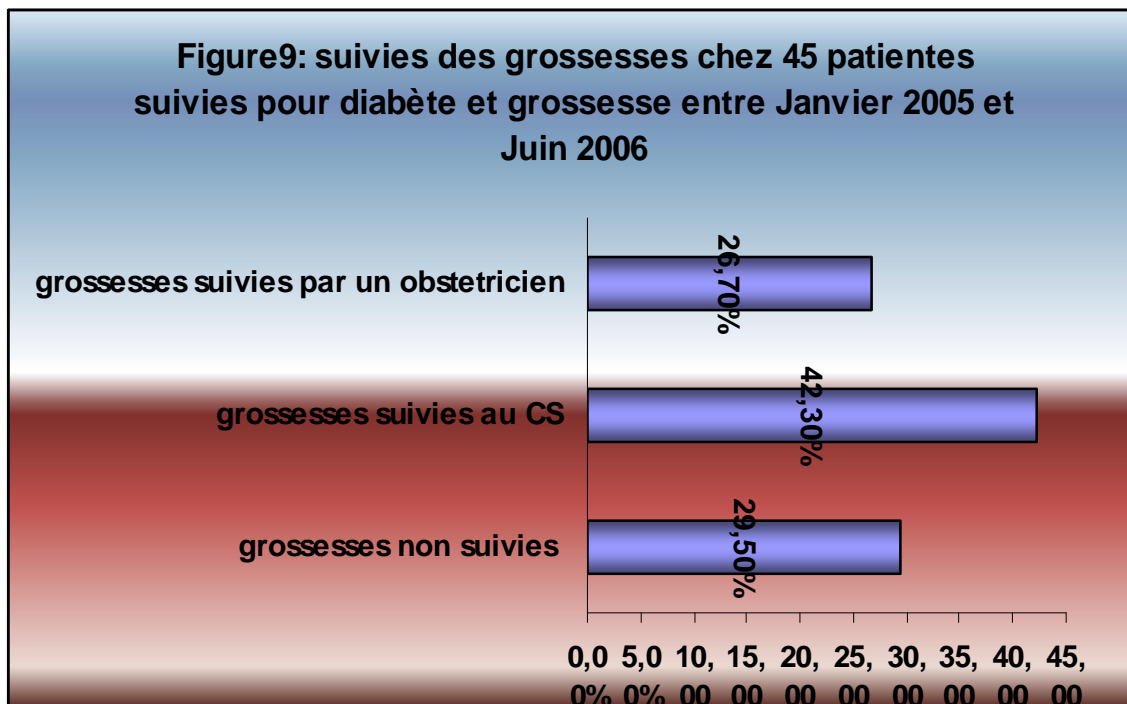
	Nombre	Pourcentage
Age	32 (6)	
<i>Moyenne (écart type)</i>		
Terme au moment du diagnostic	33 (9)	
<i>Moyenne (écart type)</i>		
Auteur du diagnostic		
Gynécologue	23	78%
Généraliste	7	22%
Circonstances de découverte		
Systématique	7	23,33%
Macrosomie	12	40%
Inf. urinaire	1	10%
Inf . génitale	3	3,33%
Prise de poids excessive	5	16,66%
Autre	2	6,66%
Test dépistage		
O'sullivan	8	26,66%
GAJ	5	16,66%
Test diagnostic		
HGPO 100g	13	43,33%
HGPO 75g	1	3,33%
GAJ	1	3,33%

4- Déroulement de la grossesse:

Ø Suivi des grossesses :

70,5% des grossesses étaient suivies par un généraliste, une sage femme ou un obstétricien (n=31). Le reste des grossesses n'était pas suivi.

Chez ces patientes suivies, 38,70% d'entre elles (n=12) étaient suivies par un obstétricien (dont une suivie dans notre service), et 61,30% (n=19) étaient suivies aux centres de santé par un médecin généraliste ou une sage femme.



Ø Première consultation :

Les patientes étaient reçues pour la première fois dans notre maternité à des âges gestationnels différents :

- 7 patientes étaient reçues à 39 SA (24,13%)
- 5 patientes étaient reçues à 38 SA (17,24%)
- 4 patientes étaient reçues à 37 SA (13,79%)
- 4 patientes étaient reçues à 40 SA (13,79%)
- 2 patientes étaient reçues à 42 SA (6,89%)
- 2 patientes étaient reçues à 35 SA (6,89%)
- 2 patientes étaient reçues à 36 SA (6,89%)
- une patiente était reçue à 34 SA (3,44%)
- une patiente était reçue à 33 SA (3,44%)
- une patiente était reçue à 29 SA (3,44%)

N.B : 13 patientes n'avaient pas de DDR précises. Chez 3 patientes ayant une DDR précise, l'âge gestationnel à la première consultation n'était pas mentionnée avec précision)

Tableau 5 : Répartition de l'âge gestationnel lors de la première consultation à la maternité du CHU Hassan II des patientes présentant un diabète entre Janvier 2005 et Juin 2006(n=29)

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage
29	1	3,44%
33	1	3,44%
34	1	3,44%
35	2	6,89%
36	2	6,89%
37	4	13,79%
38	5	17,24%
39	7	24,13%
40	4	13,79%
42	2	6,89%

Ø Hospitalisation :

La moyenne d'âge gestationnel au moment de l'hospitalisation est de 38SA avec un écart type de 3.

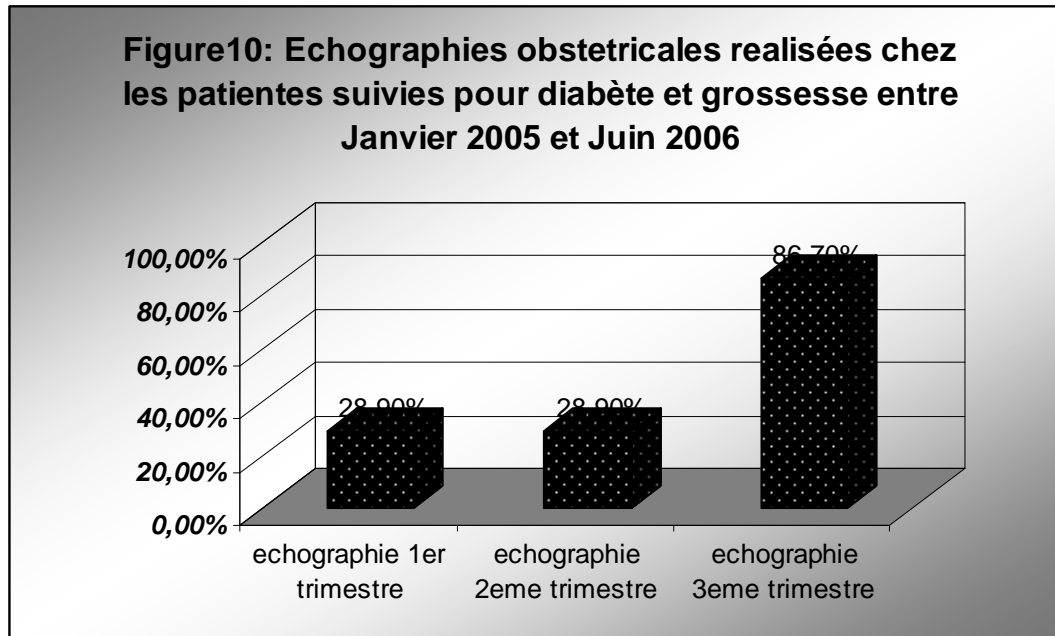
La durée d'hospitalisation avant la grossesse varie de 0 à 20 jours. La durée moyenne d'hospitalisation est de 2,62 jours.

Pendant la durée de l'hospitalisation, une surveillance des patientes a été effectuée :

- Une surveillance de la glycémie à jeun chez 10 patientes (22,22%),
- une surveillance de la glycémie par dextro six fois par jour : avant chaque repas et deux heures après. L'insulinothérapie était adaptée aux résultats de la surveillance glycémique.
- une surveillance des bruits cardiaques fœtaux deux fois par jour
- un enregistrement du rythme cardiaque fœtal deux fois par jour
- un ECBU a été réalisé chez 5 patientes hospitalisées pour dépister une infection urinaire (11,11%).

Ø Echographies obstétricales :

Pendant la grossesse, 13 patientes (28,9%) ont bénéficié d'une échographie du premier trimestre, 13 patientes (28,9%) ont bénéficié d'une échographie du deuxième trimestre, et 39 patientes (86,7%) ont bénéficié d'une échographie au troisième trimestre.

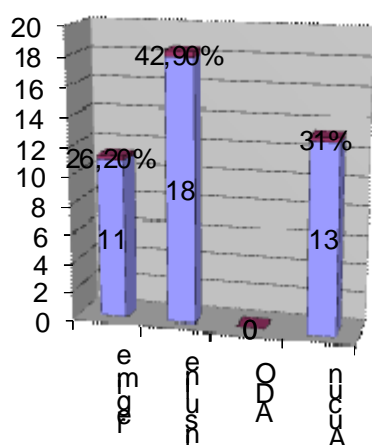


Ø Traitement :

En ce qui concerne le traitement ; 11 patientes (26,1%) étaient sous régime diététique seul, 18 sous insulinothérapie (42,9%) et 13 patientes (31%) ne recevaient aucun des traitements cités.

On note qu'aucune patiente ne recevait de traitement à base d'antidiabétiques oraux.

Figure 11: Les traitement recus par les parturientes diabétiques recues à la maternité Ghassani entre Janvier 2005 et Juin 2006 (n=31)



9 patientes (20,9%) avaient un diabète bien équilibré, 15 (34,9%) avaient un diabète mal équilibré et 19 patientes (44,2%) avaient un statut glycémique non précisé.

Ø Corticothérapie :

Une corticothérapie à base de bêtaméthasone en intra-musculaire a été administrée chez 25% des patientes (n=11) en deux injections de 12mg à 12 ou 24 heures d'intervalle.

6 patientes ont reçu les injections à 24 heures d'intervalle, 4 patientes les ont reçus à 12 heures d'intervalle. Une patiente a reçu une seule injection vu que l'accouchement était imminent.

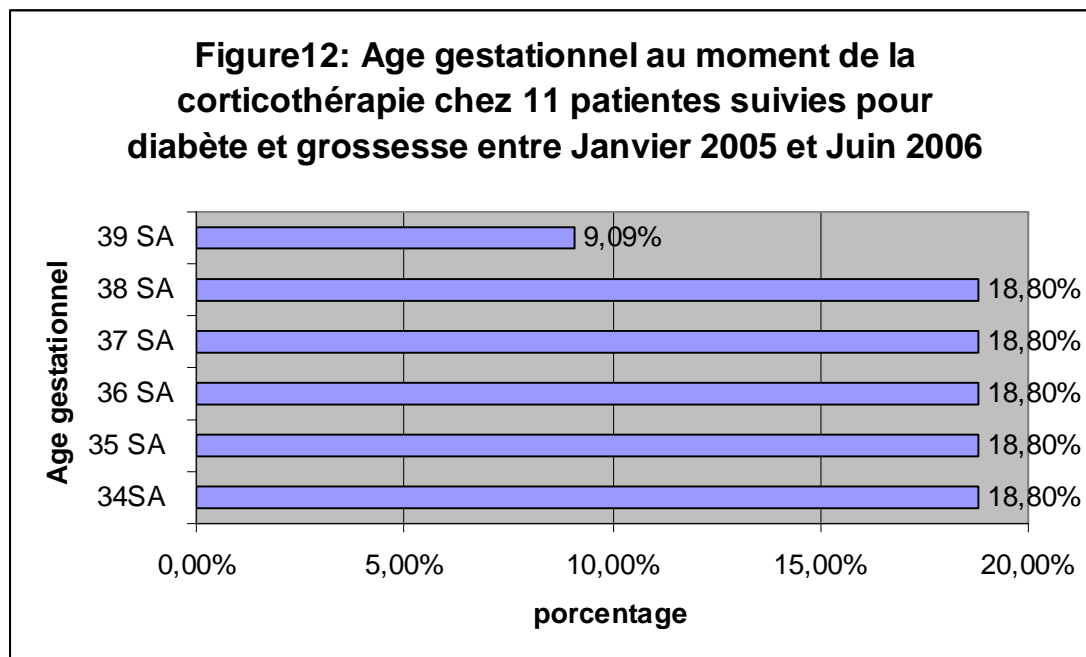
L'âge moyen lors de l'administration de la corticothérapie est de 36SA avec un intervalle allant de 34 à 39SA.

La corticothérapie a été administrée à 34 SA chez une patiente (9,9%), à 35 SA chez 2 patientes (18,18%), à 36 SA chez 2 patientes (18,18%), à 37 SA chez 2

patientes (18,18%), à 38 SA chez 2 patientes (18,18%), et à 39 SA chez une patiente (9,09%).

La date des dernières règles n'était pas précisée chez 3 patientes. L'âge gestationnel était estimé à 34 SA (selon une échographie de datation au 1^{er} trimestre) chez une patiente. Chez les 2 autres patientes, une échographie réalisée à leur admission estimait les poids à 35 SA chez une d'entre elles, et 38 SA chez la seconde.

L'administration de la corticothérapie chez cette dernière patiente avait pour objectif de prévenir une détresse respiratoire néonatale un chez prématuré macrosome.



3 patientes avaient un diabète bien équilibré lors de l'administration de la corticothérapie (soit 27% des patientes ayant reçu la corticothérapie), 5 patientes avaient un diabète mal équilibré (45,5%), et 3 avaient un statut glycémique non précisé (27%).

Ø Accouchement :

Le terme moyen d'accouchement est de 38SA avec un écart type de 2 (n=44).

Tableau6 : âge gestationnel à l'accouchement chez les patientes suivies pour diabète et grossesse entre Janvier 2005 et Juin 2006 (n=44)

Age gestationnel	Nombre	Pourcentage
31	1	2,27%
34	1	2,27%
35	2	4,54%
37	1	2,27%
38	7	15,90%
39	11	25%
40	4	9,09%
42	2	4,54%
Non precise	17	38,63%

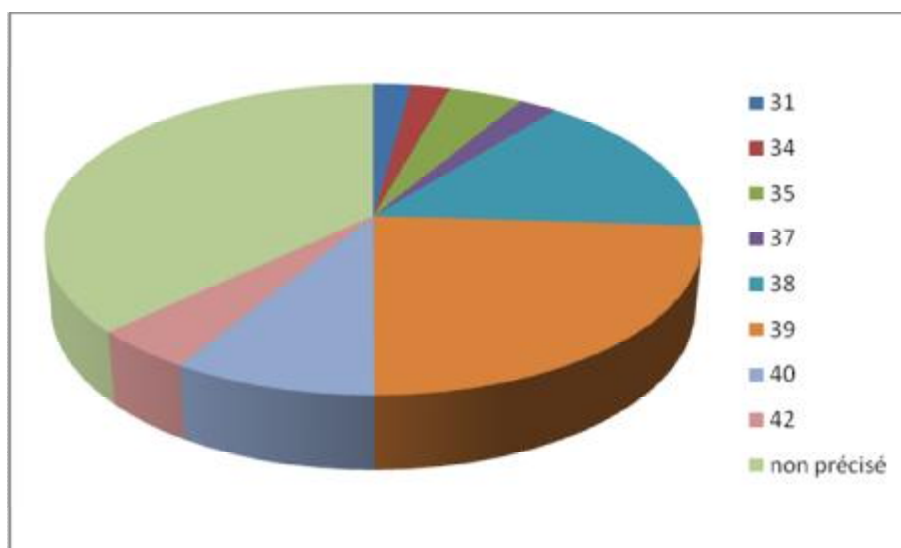
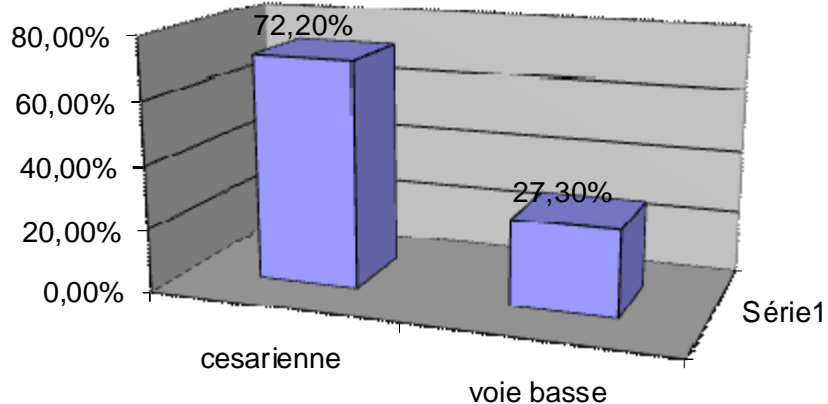


Figure 13: Age gestationnel à l'accouchement chez les patientes suivies pour diabète et grossesse entre Janvier 2005 et Juin 2006

Figure 14: Mode d'accouchement de la population étudiée (n=44)



72,2% des patientes (n=32) ont accouché par césarienne, alors que 27,3% des patientes (n=12) ont accouché par voie basse. Une patiente est sortie contre avis médical avant l'accouchement.

L'indication de césarienne a été une macrosomie fœtale chez 13 patientes (40,62%), un diabète mal équilibré chez 11 patientes (34,37%), une souffrance fœtale chez deux patientes (6,25%) et une cause obstétricale chez 6 patientes (18,75%).

- Parmi les accouchements par voie basse, on a noté un cas d'accouchement instrumental : 2,3% (n=1)

Il s'agit d'une patiente qui avait un diabète pré-gestationnel, qui avait programmé sa grossesse et qui était bien équilibrée sur le plan de sa glycémie. Elle a accouché d'un nouveau-né de 3700g par voie basse après épisiotomie et ventouse.

Tableau 7: les différentes indications de césarienne chez une population de 32 patientes diabétiques suivies entre Janvier 2005 et Juin 2006

Indication	Nombre	Pourcentage
Macrosomie	13	40,62%
Diabète mal équilibré	11	34,37%
Souffrance fœtale	2	6,25%
Causes obstétricales	6	18,57%

5- morbidité à l'accouchement :

5-1 Complications maternelles :

- HTA : 25% (n=11)
- prééclampsie : 9,1% (n=4)
- Rupture prématurée des membranes : 9,1% (n=4)

La durée de la rupture prématurée des membranes variait entre 12 et 72heures.

La rupture prématurée des membranes a provoqué un accouchement prématuré chez 3 patientes (une patiente à 33 SA et deux patientes à 35 SA).

Parmi ces patientes, 3 ont accouché par voie basse et une par césarienne.

- Décompensation acido-cétosique (DAC) : 2,3% (n=1)

Il s'agit d'une patiente ayant un diabète insulino-dépendant depuis 11 ans, mal suivie. A son admission, la patiente était en travail, elle a accouché d'un mort né. Cette patiente a présenté une décompensation acido-cétosique dans le post partum pour laquelle elle a été mise sous insulinothérapie intraveineuse, réhydratation et antibiothérapie. La patiente a été stabilisée, et elle est sortie avec une lettre d'orientation pour un endocrinologue

- Césarienne : 72,7% (n=32)

- Hémorragie de délivrance : 2,3% (n=1)

Il s'agit d'une patiente ayant accouché par voie basse d'un nouveau-né de 4200g. Cette hémorragie a été jugulée par un traitement médical.

5-2 Complications fœtales :

- Macrosomie : 54,5% (n=24)

Le poids moyen des nouveau-nés des patientes étudiées est de 4000g. Les poids variaient de 2250g à 6250g.

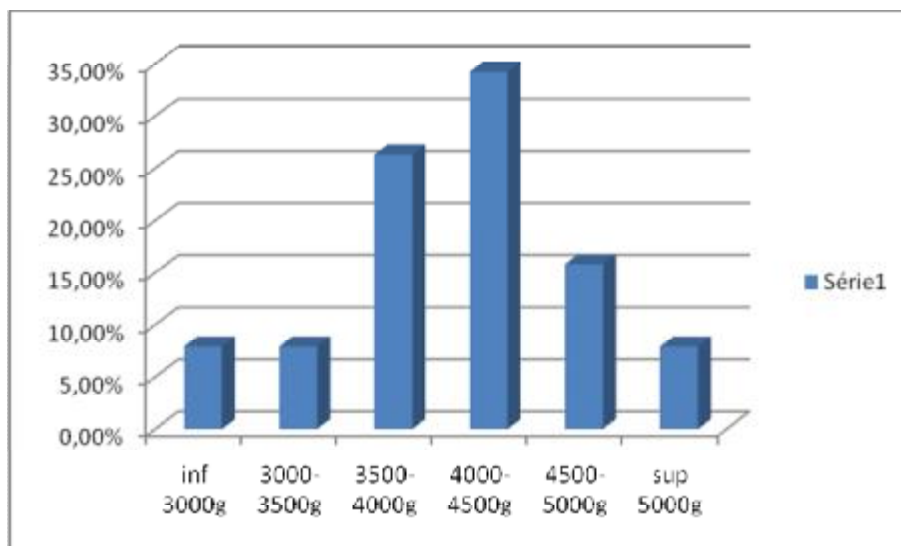


Figure 15 : poids des nouveau-nés de mères diabétiques colligés à la maternité du
CHU HassanII entre Janvier 2005 et Juin 2006

- Hydramnios : 43,2% (n=19)

Parmi ces cas d'hydramnios, :

- un cas été accompagné d'un syndrome polymalformatif fœtal,
- un cas été accompagné d'une anasarque foeto-placentaire

- Prématurité : 13,6% (n=6)

Parmi ces patientes qui ont présenté une prématurité, 3 ont accouché à 35 SA (50%), une a accouchée 31 SA (16,66%), une a accouchée à 34 SA (16,66%), et une a 36 SA (16,66%).

La patiente ayant accouché à 31 SA, le nouveau-né était un mort-né (MFIU à l'admission).

- Dystocie des épaules : 4,5% (n=2)

Parmi ces deux cas :

-Une mort fœtale in-utéro

-Un nouveau-né a été hospitalisé en néonatalogie pour surveillance et bilan, le bilan n'a objectivé aucune anomalie.

Les manœuvres utilisées chez ces patientes n'ont pas été précisées dans les dossiers.

- Mort fœtale in utero : 13,33% (n=6)

5 Patientes (83,33%) ont été reçues avec une mort fœtale in utero au troisième trimestre de grossesse. Une patiente a présenté une mort fœtale in-utéro pendant son hospitalisation. Cette patiente était reçue au troisième trimestre avec un état d'anasarque foeto -placentaire à l'échographie.

Tableau 8: complications materno –fœtales concernant les 45 grossesses
diabétiques admises à la maternité Ghassani entre Janvier 2005 et Juin 2006

Complications	Nombre	Pourcentage
Césarienne	32	72,7%
HTA	11	25%
Péclampsie	4	9,1%
Macrosomie	24	54,5%
Hydramnios	19	43,2%
Prématurité	6	13,6%
MFIU	6	13,33%
Malformations	2	4,5%
Hémorragie de délivrance	1	2,3%
Detresse resp. neo-natale	1	2,3%

6-Post-partum

- Complications infectieuses:

Aucun cas d'infection du post- partum (endométrite, infection de paroi pour les césarisées ...) n'a été rapporté dans les dossiers.

- Allaitement:

Dans notre population, tous les nouveau-nés de mères diabétiques sont mis au sein dès les premières heures. La durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans les dossiers.

- Contraception :

Les données concernant la contraception n'ont pas été rapportées dans les dossiers.

7- Nouveau-nés :

- Macrosomie:

Le poids moyen des nouveau-nés des patientes étudiées est de 4000g. Les poids variaient de 2250g à 6250g.

3 nouveau-nés avaient un poids inférieur à 3000g, soit 7,89%.

3 nouveau-nés avaient un poids entre 3000g et 3500g, soit 7,89% ;

10 avaient un poids entre 3500g et 4000g, soit 26,31% ;

13 avaient un poids entre 4000 et 4500g, soit 34,2% ;

6 avaient un poids entre 4500 et 5000g, soit 15,78% ;

Et 3 avaient un poids supérieur à 5000g (5200g, 6200g, 6250g)

- Malformations : 4,5% (n=2)

Les malformations retrouvées sont à type de :

- un nouveau né a présenté un syndrome poly-malformatif associant :

Syndrome de Pierre Robin (glossoptose, retrognathisme, fente palatine), des malformations des membres (pieds bots), des malformations faciales (épicanthus, hypertélorisme) et des malformations squelettiques (thorax en entonnoir).

C'est un nouveau-né de mère diabétique type 2.

Il a été hospitalisé au service de néonatalogie du CHU HassanII. Il est décédé au cinquième jour de vie dans un tableau de détresse respiratoire.

-l'autre nouveau né a présenté une malformation cardiaque (communication inter-ventriculaire), diagnostiquée à l'échographie cardiaque effectuée lors de son hospitalisation au service de néonatalogie du CHU Hassan II.

C'est un nouveau-né de mère diabétique type 2.

Il a été hospitalisé au service de néonatalogie du CHU HassanII, et sortie à J2 en bonne santé avec un rendez-vous pour le suivi.

L'évolution de ce nouveau-né n'a pas été précisée dans le dossier médical.

- Infection materno -fœtale : 13,6% (n=6)

4 patientes avaient des leucorrhées dont une patiente était fébrile.

2 CRP étaient élevées chez deux nouveau-nés lors de bilans systématiques.

4 de ces nouveau-nés ont été hospitalisés au service de néo-natologie du CHU Hassan II, et ont été traités par une antibiothérapie intra-veineuse adaptée aux résultats des antibiogrammes. Les deux autres nouveau-nés ont été référés à l'hôpital ibn Khatib, leurs dossiers n'ont pas été retrouvés.

- Hypoglycémie néonatale : 13,6% (n=6)

Ces cas d'hypoglycémie sont les cas confirmés, ils ont tous été hospitalisés au service de néonatalogie et ont été traités par du sérum glucosé à 10% à raison de 0,75g/kg/h.

L'hypoglycémie a été prévenue chez tous les nouveaux nés par l'alimentation précoce, et par l'ingestion de 20cc de sérum glucosé à 10% à la naissance.

- Hypocalcémie néonatale : 4,5% (n=2)

Ces deux cas d'hypocalcémie ont été diagnostiqués au service de néonatalogie du CHU Hassan II par des bilans effectués à la naissance. Ces nouveau-nés ont été traités par du Gluconate de calcium à raison de 50 mg/kg/j.

Ces deux cas représentent les cas confirmés, mais un traitement préventif par Gluconate de calcium a été administré chez tous les nouveau-nés hospitalisés.

- Détresse respiratoire néo-natale : 2,3% (n=1)

Ce cas de détresse respiratoire néonatale concerne le nouveau-né présentant un syndrome poly-malformatif (syndrome Pierre Robin).

Ce nouveau-né a été hospitalisé au service de néonatalogie, il a été intubé ventilé et décédé à J5.

- Apgar :

L'Apgar des nouveau-nés à la naissance variait entre 6 et 10/10 à 1min et entre 8 et 10 /10 à 5 minutes (n=31).

A une minute de vie :

- Un nouveau-né avait un Apgar à 6/10 (3,3%),
- 9 avaient un Apgar à 8/10 (29%),
- 3 avaient un Apgar à 9/10 (9,6%),
- 18 avaient un Apgar à 10/10 (58%)

A 5 minutes de vie :

2 nouveau-nés avaient un Apgar 8/10 et 29 avaient un Apgar à 10/10.

Les Apgar des autres nouveau-nés n'ont pas été mentionnés dans les dossiers.

Sur les 38 nouveau-nés vivants, 12 ont été hospitalisés au service de néonatalogie du CHU Hassan II (31,57%), 5 ont été référés à l'hôpital Ibn Khatib (13,15%), et les autres nouveau-nés ont été suivis en ambulatoire (55,26%).

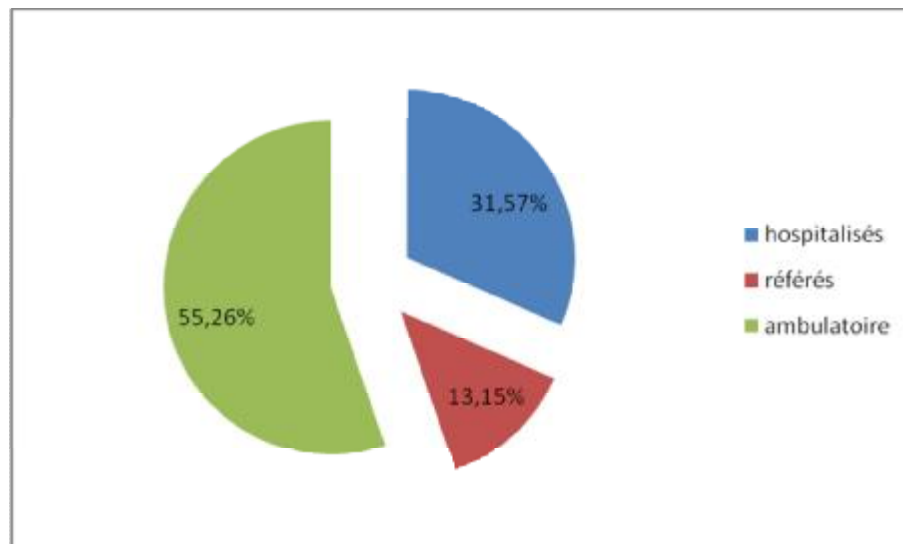


Figure 16 : hospitalisation des nouveau-nés de mères diabétiques suivies entre

Janvier 2005 et Juin 2006

Sur les 12 nouveau-nés hospitalisés à la néonatalogie, seulement 7 ont pu être étudiés. Pour les autres, les dossiers n'ont pas été retrouvés dans les archives.

Pour les 5 nouveau-nés référés, aucun dossier n'a été retrouvé (problème d'archivage).

Sur les 7 nouveau-nés hospitalisés, un est décédé à J5, les 6 autres sont sortis en bonne santé.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 2,57 jours.

Tous les bébés hospitalisés ont bénéficié du bilan suivant : NFS, glycémies, bilan phospho-calcique et CRP.

Discussion

I- Prévalence

La prévalence de la grossesse diabétique est très diversement appréciée dans la littérature, elle varie de 0,1% à 2% selon les auteurs (13), (99), (100).

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 (12).

Dans notre étude, nous avons recruté entre Janvier 2005 et Juin 2006, 9327 femmes enceintes (Région Fés- Boulmane) dont 0,48% étaient diabétiques.

Le diabète pré gestationnel représente 10% des grossesses diabétiques (13), (99), (100). Il s'agit dans la majorité des cas de diabète type 1.

La fréquence du diabète pré-gestationnel dans notre série est de 0,15%, mais on note la prédominance du diabète type 2 (57,41%) par rapport au diabète type 1 (35,71%), contrairement à ce qui est décrit dans la littérature.

La prévalence du diabète gestationnel et celle du diabète de type 2 sont étroitement liées entre elles. Il existe une grande fluctuation de prévalence dans le monde, allant de 1 à 14% selon les études (12), (99). Ces fluctuations sont surtout expliquées par la diversité des stratégies et des méthodes de dépistage utilisées (12).

Dans notre étude, la prévalence du diabète gestationnel est de 0,32%. Ce chiffre est inférieur aux données de la littérature, mais il ne reflète pas réellement la prévalence du diabète gestationnel, du fait que la majorité des femmes enceintes dans notre étude ne sont pas suivies en consultation prénatale, et que le dépistage du diabète gestationnel est rarement prescrit par les médecins généralistes qui sont la première destination des femmes enceintes.

Dans notre étude, seulement 22% des diabètes gestationnels ont été diagnostiqués par des médecins généralistes, alors que, dans notre contexte, la

majorité des grossesses sont suivies aux dispensaires par des généralistes ou des sages-femmes.

Nous insistons sur la nécessité du dépistage du diabète gestationnel par les médecins généralistes et les sages femmes entre 24-28 SA et dès la première consultation prénatale en cas de présence de facteurs de risque.

Dans la littérature, le diabète gestationnel représente 90 % des grossesses diabétiques (55), dans notre étude le diabète gestationnel ne représente que 68,2%.

II- Caractéristiques des patientes

- L'âge de nos patientes s'étend de 18 à 44 ans, avec une prédominance des femmes âgées de plus de 30 ans (79,5%).

La moyenne d'âge est de 35 ans, ce taux est comparable à celui rapporté dans la littérature (35 ans) (13), (19).

Selon l'ALFEDIAM, l'âge des patientes diabétiques ne doit pas dépasser, au moment de la grossesse ,30 ans pour une nullipare et 35 ans pour une multipare.

La majorité des auteurs considèrent l'âge inférieur à 25 ans comme un facteur protecteur de diabète gestationnel (13), (14), (19).

Dans notre étude, 40,9% des patientes connues diabétiques étaient âgées de 35 ans et plus. Et 38,6% étaient âgées entre 30 et 34 ans.

Seulement 13,33% des patientes étaient âgées de moins de 25 ans.

Ceci reflète le manque de sensibilisation et d'information des femmes en âge de procréer, et surtout celles qui ont d'autres facteurs de risque, sur les risque de la grossesse à un âge avancé, ceci d'une part. D'autre part, l'augmentation du nombre des mariages tardifs contribue également à l'augmentation du taux des grossesses à un âge avancé.

-La taille moyenne de nos patientes est de 159,4cm, avec un étendu de 150 à 180cm.

-Le rôle de l'obésité comme facteur affectant le métabolisme des hydrates de carbone a été étudié par Catalano et al. (101). Dans cette étude prospective comparant le métabolisme du glucose chez des femmes obèses qui développaient ou non un diabète gestationnel, on remarquait que les femmes avec diabète gestationnel présentaient un type de réponse au test insulinique semblable aux résultats obtenus chez les diabétiques de type 2. De fait, ces femmes sont effectivement à risque de développer ultérieurement un diabète de type 2 (19).

L'IMC supérieur à 27 kg/m² est donc considéré comme facteur de risque pour le diabète gestationnel dans la littérature (19). Ce paramètre n'a pas été étudié chez nos patientes, vu l'absence des valeurs du poids avant la grossesse dans les dossiers des parturientes.

-Certains auteurs considèrent la multiparité supérieure ou égale à 3 comme facteurs de risque pour le diabète gestationnel (14). Dans notre étude, 79,5% des patientes sont des multipares dont 40% ont une parité supérieure ou égale à 3 (soit 31,8% de l'ensemble des parturientes diabétiques).

III- Diabète prégestationnel :

1- Intérêt de la programmation de la grossesse

Diabète Type 1 :

Le risque de malformations congénitales sévères est multiplié par deux, le risque de mortalité périnatale par sept et le risque de prématurité par huit. Le taux de macrosomie reste incompressible, de l'ordre de 50 % des grossesses. Ces résultats n'ont pas été améliorés en France en 15 ans (24), (102), (103). 80 à 90 % de ces complications surviennent chez des femmes qui n'ont pas programmé leur grossesse. Environ 50 % des femmes programment leur grossesse, et bien que 85 %

d'entre elles déclarent être informées, essentiellement par leur diabétologue, une moitié seulement connaît le risque de malformations congénitales, et 40 % craignent un diabète néonatal pour leur enfant, ce qui sous-entend un déficit majeur d'information (24), (104).

Diabète Type 2 :

Le diabète de type 2 représente actuellement plus d'un tiers des diabètes prégestationnels (105)

Il se caractérise par une surmortalité périnatale (de l'ordre de 4 à 8 %) (106) et un taux de malformations majeures de l'ordre de 3 à 4% (28). Ceci est majoré par les facteurs associés, notamment l'âge, l'obésité, le diabète méconnu et (ou) la prise en charge tardive de la grossesse. Là encore, l'influence positive de la programmation de la grossesse est notée même si moins nette que pour le diabète type1 ainsi que le montre une enquête française réalisée chez 11 grossesses programmées et 61 grossesses non programmées (106), (107). Un taux d'HbA1c supérieur à 8% n'était observé que pour une femme du groupe programmé vs 13 du groupe sans programmation, avec 4 cas de mortalité périnatale dans le groupe sans programmation.

2- Consultation pré-conceptionnelle

Le médecin traitant (diabétologue ou obstétricien) doit informer la patiente des problèmes liés à la survenue d'une grossesse en cas de mauvais contrôle glycémique et des moyens de permettre le déroulement satisfaisant de celle-ci. (73)

Quand la patiente consulte car elle souhaite mettre en route une grossesse, l'entretien initial entre le couple et le médecin est alors essentiel pour fournir les informations et établir le contrat qui définit clairement les " droits et devoirs" du couple et de l'équipe médicale pour le déroulement optimal de la grossesse (73).

Le bilan du retentissement du diabète doit préciser le stade des éventuelles complications (rétinopathie, néphropathie) (104).

Les objectifs glycémiques doivent être précisés à la patiente et se rapprocher autant que possible des valeurs normales de la glycémie au cours de la grossesse (33), (104).

Il est habituel de conseiller une période d'optimisation de trois mois avant « d'autoriser » la grossesse si les objectifs glycémiques sont atteints. Le niveau d'HbA1c le plus bas possible est souhaitable en sachant qu'il n'est pas possible d'obtenir une HbA1c normale chez toutes les femmes et qu'une attitude trop rigide peut conduire au découragement et à une grossesse commencée dans de mauvaises conditions(77), (104).

Une supplémentation systématique en acide folique doit être prescrite 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 (33), (75).

Chez les patientes qui ont un diabète de type 2, les principes généraux de cette prise en charge sont les mêmes. L'attitude est d'interrompre systématiquement le traitement par hypoglycémiants, et d'instaurer une insulinothérapie optimisée (33).actuellement, le traitement par metformine peut être maintenu pendant la période de préparation glycémique ainsi que durant la période de grossesse (35).

3- Evaluation du risque médical de la grossesse : (33), (73), (58), (63)

Il est habituellement 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 strict contrôle

glycémique tout au long de la grossesse ou signifier l'existence d'un risque maternel sévère en cas de grossesse (73). Il sera jugé en fonction de:

- L'âge de la patiente (idéalement inférieur à 30 ans pour une nullipare et 35 ans pour une femme ayant déjà accouché).
- L'existence d'un tabagisme
- Le statut ophtalmologique : une angiofluorographie récente (datant de moins de 6 mois) doit s'assurer de l'absence d'ischémie rétinienne.
- La fonction rénale par la recherche d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie et la mesure de la clairance de la créatinine. Une néphropathie sévère avec hypertension artérielle rend très aléatoire la poursuite de la grossesse. L'existence d'une hypertension artérielle, même modérée, constitue le principal risque associé au diabète.
- L'Évaluation de l'état coronarien par électrocardiogramme (ECG) : l'existence d'une maladie coronarienne sévère constitue la seule contre-indication absolue à une grossesse, cette dernière pouvant conduire à la mort maternelle.
- L'équilibre du diabète : apprécié sur le carnet de glycémies capillaires et le taux d'hémoglobine glyquée.

Le diabétologue devra évaluer également le contexte socio-familial dans lequel débutera la grossesse, et la réelle motivation de la jeune femme et de son entourage (73).

Dans la population étudiée, un seul dossier comportait la notion de programmation de la grossesse. Il s'agit d'une diabétique de type 1, qui avait un taux d'hémoglobine A1c inférieur à 7% avant la grossesse. La notion de programmation de grossesse n'a pas été retrouvée dans les autres dossiers, ceci est dû soit à l'absence de programmation des grossesses soit que les dossiers ne sont pas complets. Mais vue le taux de complications, on peut déduire que la programmation des grossesses chez les diabétiques est rare dans notre contexte.

IV- Diabète gestationnel

1 - Facteurs de risque :

Les facteurs de risque sont nombreux. Ils sont notamment : l'âge, l'ethnie, l'obésité ou la parenté avec un diabétique(13), (19). Ils permettent de différencier un risque fort, un risque moyen et un risque faible (19). En effet, il existe un fort risque dans les ethnies mongoloïdes et hispaniques. De plus, il apparaît que les populations des villes sont plus largement exposées au risque de diabète sucré gestationnel que les populations des campagnes et que l'immigration accentue ce risque. Parmi les autres facteurs de risque, retenons les antécédents familiaux de diabète sucré, un antécédent de diabète gestationnel, l'obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 27 kg/m² et non à 30 kg/m² comme habituellement retenu dans la population générale, des antécédents obstétricaux avec un enfant mort-né, une macrosomie, une hypertension artérielle, un âge supérieur à 25 ans (30 ans pour certains) (12), (19), (108).

En revanche, il semble exister des critères de protection. Ce sont un âge inférieur à 25 ans, un poids normal avant la grossesse (IMC < 25 kg/m²), l'absence de trouble antérieur de l'homéostasie du glucose, l'absence de diabète dans la famille, l'appartenance à une ethnie de type caucasien et l'absence d'antécédents obstétricaux (13).

Le syndrome des ovaires polykystiques par le biais de l'insulino-résistance, constituerait un facteur de risque souvent méconnu (14). D'autres facteurs ont été évoqués comme une multiparité supérieure ou égale à 3, un niveau socio-économique bas (14).

Cependant, il faut être prudent, car il est actuellement considéré qu'un tiers des femmes ne présentant pas de facteurs de risque sera affecté par un diabète

gestationnel, ce qui interpelle et démontre à l'évidence que tous les facteurs ne sont pas correctement maîtrisés (13).

En effet, dans notre étude 2 patientes ne présentaient aucun facteur de risque (4,44%), les autres patientes avaient au moins un facteur de risque.

Dans notre étude ; 47,7% des patientes ont un antécédent de diabète familial. Ce taux est comparable à celui retrouvé dans la littérature (45,5%).

Les antécédents de diabète gestationnel dans notre population (4,4%) est beaucoup plus faible que celui retrouvé dans la littérature (33%). On peut expliquer cette divergence par l'absence du diagnostic de diabète gestationnel lors des grossesses antérieures, d'autant plus qu'il existe plusieurs situations dans les antécédents de ces patientes qui font suspecter un diabète gestationnel (macrosomie, MFIU, mort néonatale....).

Un antécédent de fausse couche spontanée était retrouvé chez 22,2% des patientes, 4,4% des patientes étaient suivies pour hypertension artérielle, 1,1% des patientes avaient un antécédent de HTA gravidique 6,7% avaient un antécédent d'ovaires poly kystiques et 4,4% patientes ont présenté une prématurité dans leurs antécédents.

Une notion de macrosomie a été retrouvée chez 34,1% des patientes, une mort fœtale in-utero chez 31,1% des patientes, une dystocie des épaules chez 8,9% des patientes et une mort néo-natale chez 11,1% des patientes.

Les antécédents de retard de croissance in utero et de malformation congénitale n'ont pas été mentionnés sur les dossiers. Ces deux paramètres ne peuvent pas être appréciés avec précision vu l'absence de diagnostic prénatal des malformations et à l'absence d'échographie obstétricale chez nos patientes qui permet l'évaluation de la croissance fœtale.

L'analyse de ces résultats montre la grande fréquence des facteurs de risque, ce qui justifie le dépistage du diabète gestationnel chez ces patientes dès la

première consultation prénatale. Or, la majorité de nos patientes n'ont consulté qu'à un âge gestationnel tardif.

2- Dépistage :

2-1- Méthodes de dépistage

Plusieurs méthodes sont utilisées partout dans le monde : la recherche de la glycosurie, le test de O'Sullivan suivi d'une hyperglycémie provoquée par voie orale à 100g, l'HGPO à 75g ou le dépistage par la glycémie à jeun et postprandiale (28).

En effet, en absence d'études randomisées prospectives, il est difficile de privilégier une méthode plutôt qu'une autre (28).

Cependant, le test de O'Sullivan reste le plus utilisé et le plus recommandé. Il consiste en la mesure de la glycémie une heure après l'ingestion de 50g de glucose, que la femme soit à jeun ou pas. Quand ce test est positif (glycémie supérieure à 1,3g/l ou 1,4g/l selon le seuil choisi), une HGPO à 100g de glucose est faite dans un délai qui ne doit pas dépasser une semaine (23).

Ainsi, dans notre étude, le test de O'Sullivan a été utilisé pour le dépistage du diabète gestationnel chez 26,66% des patientes. La glycémie à jeun a été utilisée comme test de dépistage chez 16,66% des patientes, souvent prescrite par un médecin généraliste ou une sage femme. Cette méthode est non validée mais elle est toujours utilisée dans notre contexte. D'où l'intérêt de la formation médicale continue.

Deux patientes (6,66%) ont bénéficié d'un test d'hyperglycémie provoquée orale (une à 75g, et une à 100g), utilisé comme moyen de dépistage et de diagnostic en même temps.

Le test de dépistage n'a pas été précisé chez 50% des patientes.

2-2-Auteur du dépistage

Dans la population étudiée, Le diagnostic était posé par un obstétricien dans 78% des cas.

Le médecin généraliste était le prescripteur du test de dépistage dans 22% des cas. Il est alors impliqué de manière non négligeable dans le dépistage de ces grossesses à risque et dans leur suivi.

2-3-Principes de dépistage :

a) Dépistage systématique :

L'organisation mondiale de la santé (OMS), le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), l'Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques (ALFEDIAM) recommandent le dépistage systématique du diabète gestationnel par la réalisation d'un test de charge en glucose à 50 g (CNGOF et ALFEDIAM) ou 75 g (OMS), chez toutes les femmes entre la 24^e et la 28^e semaine de grossesse (25), (29).

Pour les femmes à risque élevé de diabète gestationnel — afin de ne pas passer à côté d'un diabète de type 2 méconnu —, ce dépistage devrait être précédé le plus tôt possible — dès la première consultation prénatale — des méthodes diagnostiques classiques (glycémie à jeun, recherche de glycosurie) (25).

Les recommandations écossaises et anglaises préconisent un dépistage systématique du diabète gestationnel par la réalisation d'une glycémie à jeun ou postprandiale lors de la première consultation anténatale (et à la 28^e semaine de gestation) et la réalisation d'une mesure de la glycosurie à chaque visite. La présence d'une glycosurie doit conduire à la réalisation d'une mesure de la glycémie plasmatique (25). Seules les femmes, présentant une glycémie anormale à la déclaration ou lors du suivi de la grossesse (glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/l ou glycémie $\geq 1,26$ g/l à deux heures suivant un repas), doivent bénéficier d'un test diagnostique (test d'hyperglycémie provoquée par voie orale) (25), (26).

b) Dépistage ciblé :

Le dépistage sélectif (ou ciblé) consiste à réaliser un test uniquement chez les patientes enceintes dites à haut risque. Les facteurs de risques de diabète gestationnel doivent alors être dépistés lors de la première consultation médicale (26). Selon l'American Diabetes Association (ADA) (79), une patiente est considérée à haut risque de diabète gestationnel en cas de surpoids important (Indice de masse corporelle IMC supérieur à 25), d'antécédent personnel de diabète gestationnel d'intolérance au glucose ou de glycosurie, d'antécédents familiaux de diabète de type 2 et si elle appartient à une ethnie à haut risque (origine hispanique, africaine, asiatique, amérindienne ou originaire des îles du Pacifique) (26). A contrario, une patiente est considérée à bas risque si elle a moins de 25 ans, un poids normal avant la grossesse (Indice de masse corporelle IMC inférieur à 25 ou 27 selon les études), appartenant à un groupe ethnique à bas risque (caucasien), sans antécédent personnel ni familial de diabète, sans antécédent obstétrical potentiellement lié au DG (macrosomie, mort in utero inexpliquée. . .) (26). Enfin, une patiente sera considérée selon l'American Diabetes Association (ADA) à risque intermédiaire si elle ne présente aucune des caractéristiques des groupes à haut ou bas risque énoncées ci-dessus.

Les patientes à haut risque doivent avoir un dépistage du diabète gestationnel le plus tôt possible au cours de la grossesse (26). En cas de négativité, les tests diagnostiques devront être réitérés entre 24 et 28 SA. Les patientes présentant un risque intermédiaire doivent être dépistées entre 24 et 28 SA. Selon l'American Diabetes Association (ADA), les patientes à bas risque ne nécessitent pas de dépistage biochimique (26).

Le dépistage sélectif du diabète gestationnel épargne ainsi aux femmes enceintes à faible risque de diabète gestationnel de réaliser un test et donc les inconvénients des faux-positifs inhérents au dépistage (anxiété, accroissement du

nombre de consultations et d'examens complémentaires, accroissement du taux de césarienne, même en l'absence de macrosomie fœtale lié à l'accroissement du taux de déclenchement artificiel du travail et accroissement du taux de passage en réanimation néonatale des nouveau-nés) .

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (49) ainsi que la Canadian Medical Association (79) recommandent le dépistage sélectif du diabète gestationnel entre 24 et 28 SA, alors que l'American Diabetes Association (ADA) (17), qui appelait au dépistage systématique du diabète gestationnel, recommande depuis 1997 le dépistage sélectif en s'appuyant sur l'étude de Naylor et al. (109).

Dans cette étude rétrospective de 3131 femmes enceintes soumises à la fois au dépistage du diabète gestationnel et aux tests diagnostiques, Naylor et al. (109) ont réparti les patientes en deux groupes équivalents : un groupe d'étude et un groupe de validation. Dans le groupe d'étude, les femmes ont été classées selon un score établi sur trois facteurs de risque de diabète gestationnel : âge, indice de masse corporelle avant grossesse et ethnie. Trois stratégies ont été définies en fonction des scores obtenus : risque faible : pas de dépistage ; risque moyen : dépistage classique entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée (SA) ; haut risque : seuil de positivité plus bas au test de dépistage (1,30 g/l).Après validation par le groupe témoin, les auteurs concluaient à la validité de cette stratégie de dépistage sélectif qui permettait de réduire de 34,6 % le nombre des femmes soumises à un test de dépistage, sans altérer le taux de détection (81,2 % versus 78,3 %, NS), mais en réduisant le taux de faux-positif (15,4 % versus 17,9 %, $p = 0,001$). De plus, les auteurs concluaient que leur étude permettait d'envisager un dépistage sélectif du diabète gestationnel s'épargnant les problèmes du dépistage à plus d'un tiers des femmes, sans diminuer les taux de détection. Cette étude a entraîné un changement radical de position de l' American Diabetes Association ADA, qui recommande désormais le dépistage sélectif du diabète gestationnel sur les facteurs de risque.

Contrairement aux recommandations de l' American Diabetes Association ADA, l'United States Preventive Services Task Force (93) conclut en 2003 que si les études ont démontré que le dépistage et le traitement du diabète gestationnel diminuaient le taux de macrosomie fœtale, les données de la littérature étaient insuffisantes pour prouver que le dépistage et le traitement du diabète gestationnel 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 ».

Dans notre contexte, les patientes dépistées lors d'un dépistage systématiques ou ciblé ne représentent que 23,33%. Les autres patientes n'ont été diagnostiquées qu'au stade de complications, malgré la présence de facteurs de risque.

On insiste sur la nécessité de la formation médicale continue pour les sages-femmes, médecins généralistes, obstétriciens et endocrinologue. Ainsi que sur l'importance de l'information des femmes en âge de procréer sur les différents facteurs de risque du diabète gestationnel, et sur les risques liés à cette pathologie.

2-4-Terme du dépistage: (29), (93), (110)

La période la plus adaptée –validée par tous les auteurs– se situe entre 24 et 28 SA car l'insulinorésistance physiologique est marquée à ce stade (forte sensibilité des tests de dépistage). Cependant, en présence de facteurs de risque, un dépistage doit être proposé en début de grossesse, un diagnostic précoce de ces diabètes « gestationnel » permettant une prise en charge plus efficace (diabète type2 antérieurement méconnus). Chez les femmes qui ont des facteurs de risque, le dépistage doit être refait ultérieurement s'il est négatif en début de grossesse.

Dans la population de patientes étudiée, le terme moyen de diagnostic a été de 33 semaines d'aménorrhée, avec des extrêmes allant de 6 à 42 SA. Une majorité (72,8%) de patientes est diagnostiquée au troisième trimestre.

Nous insistons sur la nécessité du dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 28 SA chez toutes les femmes enceintes. Ce délai est assez tard pour l'apparition des troubles de la tolérance glycémique, et assez tôt pour prévenir les complications materno-fœtales. En présence de facteurs de risque, le dépistage doit être proposé en début de grossesse, afin de diagnostiquer un diabète de type 2 jusque là méconnu.

2-5-Circonstances de découverte:

Dans notre étude, la découverte du diabète gestationnel lors de bilan systématique ne représente que 23,33%.

La majorité des cas (40%), le diabète gestationnel a été diagnostiqué à l'occasion de la découverte de macrosomie ou d'autres complications : infection génitale (3,33%), infection urinaire (10%), prise de poids excessive (16,66%).

On peut dire que dans notre contexte, le diagnostic n'est posé qu'après l'apparition de complications. Ce qui remet en question la qualité des consultations prénatales dans les dispensaires, lieu de suivi des grossesses de la majorité des patientes.

3-Diagnostic :

3-1- Test diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur la mesure de la glycémie (par prise de sang) avant et après absorption de glucose (par voie orale). Deux modalités d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sont proposées sans, par ailleurs, avoir fait l'objet d'un accord international (30) :

- La première se fait avec absorption de 100 g de glucose et glycémie (prise de sang) à jeun, à 1 heure, 2 h. et 3h .Le diagnostic de diabète gestationnel est retenu sur deux valeurs atteintes ou dépassées à 4 mesures (à jeun : 0,95 g/L ; à une heure : 1,80 g/L ; à 2 heures : 1,55 g/L ; à 3 heures : 1,40 g/L) (soit respectivement : 5,3 ; 10,1 ; 8,7 ; 7,8 mmol/L) (critères de Carpenter & Coustan) (24).

Ce test n'est pas aisé (immobilisation longue de la patiente, quantité trop importante à avaler à jeun).

- La seconde se fait avec 75 g de glucose et avec une glycémie à jeun et à 2 heures. L'immobilisation est moins longue, le test est moins onéreux (143). Les seuils initialement retenus étaient 0,95 g/L (5,3 mmol/L) à jeun, et 1,40 g/L (7.8 mmol/L) deux heures après 75 g de glucose (16). Certains auteurs ont proposé en 2007 les valeurs suivantes : respectivement à jeun et deux heures après 75 grammes de glucose : 0,95 et 1,55 g/L (5,3 et 8,7 mmol/L) (24).

Dans notre étude, le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 100g de glucose a été utilisé comme test diagnostique chez 43,33% des cas. Le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale à 75g a été utilisé comme test de dépistage et de diagnostique chez une patiente (3,33%). Le diagnostic de diabète gestationnel a été posé par une glycémie à jeun (supérieure à 2g/l) chez une patiente (3,33%).

Le test diagnostique n'a pas été précisé chez 15 patientes (50%).

3-2-Méthodes diagnostic:

Le diagnostic repose sur des tests de charge orale en glucose :

--Les stratégies en deux temps :

Elles sont basées sur la réalisation d'un test de dépistage sur la population cible (test de O'sullivan) puis d'un test diagnostique (HGPO 100g) qui confirme ou non le diagnostic de diabète gestationnel chez les femmes dépistées positives. Le test de O'sullivan a l'avantage de pouvoir être fait au sortir de la consultation, ne nécessitant pas d'être à jeun (20).

--Les stratégies en un temps :

Elles sont basées sur la réalisation, dans la population cible, d'un test de charge orale en glucose (HGPO) après charge en glucose de 75g.

Ce test a plusieurs avantages : il est plus simple, plus court, mieux supporté par les patientes (nausées, vomissement, sensation de malaise dus à l'HGPO 100g), la quantité de glucose ingérée est plus faible, et il peut permettre de limiter le nombre de femmes qui, dépistées positives, ne réaliseraient pas le second test diagnostique (31).

Certains le proposent comme un test de dépistage et diagnostique réalisé directement sans test de dépistage préalable.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) propose en 1999 une charge orale en glucose de 75 g avec mesure de la glycémie à T0 et à T 120'. Les seuils retenus étaient 0,95 g/L (5,3 mmol/L) à jeun, et 1,40 g/L (7.8 mmol/L) deux heures après 75 g de glucose. Il faut noter que ces valeurs seuil sont différentes de celles du diabète sucré classique, qui rappelons-le, sont une glycémie à jeun > à 1,4 g/L ou une glycémie > à 2,00 g/L 2 h après une charge orale de 75 g de glucose (13).

La (Japan diabetes association) JDA s'appuie sur les glycémies après une charge orale de 75 g de glucose, comprenant une glycémie à T 0, T60, T120 (13). Les auteurs considèrent que deux glycémies sur trois supérieures aux valeurs limites admises pour une tolérance normale au glucose : à jeun :< ~. 5,5 mmol/L (1,00 g/L), à T60 < à 10,0 mmol/L (1,80 g/L), à T120 < à 8,3 mmol/L (1,50 g/L), signent un diabète sucré gestationnel (13).

Ils estiment de plus que toute patiente ayant eu une glycémie supérieure à 5,5 mmol/L (1,00 g/L) au cours de sa grossesse devrait être soumise à une charge orale de 75 g de glucose (13).

Dans notre étude, 40% des patientes ont bénéficié d'un diagnostic en 2 temps (O'Sullivan+ HGPO 100g), 10% ont bénéficié d'un diagnostic en 1 temps (une par HGPO 100g, une par HGPO 75g et une par GAJ). La méthode de diagnostique n'a pas été précisée chez 50% des patientes.

V- Complications du diabète :

1- Complications maternelle

1-1 Hypoglycémies (6), (29), (36), (111)

Les hypoglycémies sont fréquentes en tout début de grossesse, les besoins en insuline diminuant durant les premières semaines.

Ultérieurement, les besoins en insuline augmentent progressivement, au moins jusqu'à 32-34 SA. L'augmentation des besoins en insuline est de l'ordre de 50% mais il existe de grandes variations individuelles. Les hypoglycémies observées en cours de grossesse sont la conséquence directe de la recherche d'une normoglycémie. Toutes les séries font état de la survenue de 12 à 20 % d'hypoglycémies sévères. Il est important de souligner qu'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.

Dans notre étude, aucun dossier n'a rapporté la notion d'hypoglycémie maternelle.

1-2 - Acidocétose diabétique

La fréquence de l'acidocétose survenant chez des femmes diabétiques enceintes varie de 2% à 25 % selon les études (105). L'incidence semble pourtant être à la baisse, avec un chiffre rapporté de 25 % avant 1975, s'abaissant à 5-7 % vers les années 90, expliqué par une amélioration de la surveillance des femmes enceintes (112). La mortalité de l'acidocétose chez les patients diabétiques de type 1, en dehors de la grossesse est estimée entre 5 à 10%. Le taux de mortalité maternelle pendant la grossesse n'est pas connu, mais certains auteurs estiment qu'actuellement elle est très faible si la femme est adéquatement traitée (107). Par contre, la mortalité fœtale est estimée entre 40 à 60% dans la littérature (29),(57) et semble corrélée à la gravité de la décompensation acidocétosique (taux de glucose élevé, présence d'un coma).

La grossesse prédispose les femmes diabétiques à l'acidocétose en raison d'une augmentation des besoins en insuline et le processus appelé par Freikel «jeûne accéléré ». La cétogénèse se développe rapidement, de même que l'acidose en raison de la diminution de l'effet tampon du sang maternel lié à la grossesse (39). L'acidocétose survient à des glycémies plus basses ; elles peuvent être en effet proches de la norme (39).

Contrairement aux facteurs habituellement retrouvés à l'origine de l'acidocétose chez tout diabétique de type 1, qui sont avant tout l'infection ou une maladie aiguë, ce sont les vomissements liés ou non à une gastroparésie diabétique, l'utilisation de β -mimétiques (113) (ritodrine et terbutaline) associés ou non aux glucocorticoïdes et la non compliance des patientes au traitement voire l'anomalie de fonctionnement de la pompe à insuline –souvent une mauvaise résorption de l'insuline au point d'insertion du cathéter sous cutané) qui sont retrouvés comme facteurs favorisant l'acidocétose parmi les patientes diabétiques (29).

Les mécanismes par lesquels l'acidocétose affecte le fœtus ne sont pas complètement clairs ; plusieurs explications ont été avancées. L'une d'elles serait l'action de l'acidocétose sur l'oxygénation fœtale par une composante vasculaire, provoquant une réduction du flux sanguin utérin comme résultat de l'hypovolémie, de l'acidose et de l'augmentation du taux de catécholamines. Les corps cétoniques pourraient également être incriminés, car des études faites sur les animaux ont montré que l'hypercétonémie induit également une hypoxémie fœtale. De plus, l'hyperinsulinémie fœtale réactionnelle à l'hyperglycémie maternelle, augmente les besoins d'oxygène du fœtus par une augmentation de son métabolisme oxydatif. Enfin, l'hypophosphatémie maternelle aurait un rôle à jouer dans la réduction de la délivrance d'oxygène au fœtus, par le déficit qu'elle entraîne de 2,3 diphosphoglycérate au niveau de l'hématie. L'hypokaliémie et l'hyperglycémie auraient, quant à elles, un effet sur la contractilité myocardique du fœtus, pouvant conduire à l'arrêt cardiaque (113).

Il a été démontré que l'acidocétose affecte à long terme le développement neuropsychologique du fœtus. En effet, il existerait une relation inversement proportionnelle entre le degré de cétonémie et le quotient intellectuel des enfants (57).

Dans notre étude, on a noté un seul cas de décompensation acidocétosique, soit 2,3% des cas.

Il s'agit d'une patiente ayant un diabète insulino-dépendant depuis 11 ans, mal suivie. A son admission, la patiente était en travail, elle a accouché d'un mort né. Cette patiente a présenté une décompensation acido-cétosique dans le post partum pour laquelle elle a été mise sous insulinothérapie intraveineuse, réhydratation et antibiothérapie. La patiente a été stabilisée, et elle est sortie avec une lettre d'orientation pour un endocrinologue.

1-3 Rétinopathie diabétique :

Il est classiquement connu que les complications dégénératives, et particulièrement la microangiopathie dont la rétinopathie diabétique, surviennent après plusieurs années d'évolution du diabète(58).

L'évolution de la rétinopathie au cours de la grossesse a été étudiée essentiellement chez des patientes ayant un diabète type1, mais les dangers sont au moins équivalents dans le diabète type2 (29). 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% (29) ; il s'agit le plus souvent de formes minimales ou modérées. En revanche, l'aggravation d'une rétinopathie préexistant à la grossesse est très fréquente, de 25 à 80% des cas selon les séries (29), d'autant plus grave que la rétinopathie était avancée en début de grossesse (58), (95) : 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 (29). Les rétinopathies prolifératives s'aggravent systématiquement avec un risque élevé de complications sévères (hémorragies du vitré) et de séquelles (29). C'est donc avant la grossesse qu'un examen doit être fait par un ophtalmologiste expérimenté, et que les formes prolifératives ou pré prolifératives doivent être traitées. Plusieurs facteurs interviennent dans le risque d'aggravation : la grossesse en elle-même, par des mécanismes encore mal connus, l'ancienneté du diabète, l'existence d'une HTA, la gravité de rétinopathie initiale et surtout l'importance du déséquilibre glycémique en début de grossesse et sa correction très rapide (6), (114).seule une prise en charge préconceptionnelle efficace permet d'éviter cette situation dangereuse.

Ce phénomène est heureusement transitoire et le pronostic rétinien à long terme est le même que les femmes aient eu ou non une grossesse.

L'existence d'une rétinopathie n'est donc pas une contre-indication à la grossesse mais impose un traitement préconceptionnel des formes à risque (29). Un examen ophtalmologique doit être réalisé en début de grossesse, puis tous les trois mois en l'absence de rétinopathie, tous les mois, voire plus souvent, s'il existe une rétinopathie, quel qu'en soit le stade (29).

Dans notre série, la notion de rétinopathie diabétique n'a pas été rapportée.

1-4 Néphropathie

Il y a vingt ans, la poursuite d'une grossesse chez les femmes atteintes de néphropathie diabétique était médicalement contre-indiquée(63). Grâce aux nouvelles technologies et à l'expérience acquise, le sort de ces femmes et de leurs enfants s'est fortement amélioré. Au cours des dix dernières années, on a observé une baisse substantielle des décès de femmes atteintes de néphropathie diabétique au cours de leur grossesse, à l'accouchement ou dans les mois suivants. 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% (63), (67).

Chez les femmes dont la créatininémie se situe dans la moyenne, la grossesse n'accélère pas l'altération de la fonction rénale ou ne menace pas la survie à long terme de la mère(66). Cependant, les femmes affichant une créatininémie élevée présentent un risque accru de détérioration de la fonction rénale au cours de la grossesse (63). La survie à long terme d'une mère atteinte de néphropathie diabétique s'est considérablement améliorée au cours des dernières années (63). Toutefois, les chances que la mère continue à vivre avec une vision normale et sans nécessité de transplantation rénale, alors que son enfant grandit, restent minces (66).

Les femmes atteintes de néphropathie diabétique sont plus susceptibles d'être confrontées à des malformations fœtales graves que les femmes atteintes de

diabète dont la fonction rénale est normale (63),(67),(105). Cela s'explique probablement par le fait que ces femmes souffrent d'un mauvais contrôle glycémique en début de grossesse (63),(105).

Le risque de décès au moment ou aux alentours de l'accouchement pour les femmes atteintes de néphropathie diabétique est identique à celui pour les femmes atteintes de diabète de type 1 sans néphropathie diabétique (63). Le taux de pré-éclampsie chez les femmes atteintes de néphropathie diabétique est élevé (53-64 %) (64), (106). 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 (63).

Un accouchement avant le terme a été signalé dans 45 % des cas(64), (106).

La gravité des handicaps dont souffrent les enfants nés de mères atteintes de néphropathie diabétique a été décrite. Un suivi de 35 enfants nés entre 1982 et 1992 (63), examinés à l'âge moyen de 4,5 ans, a révélé que la majorité d'entre eux s'étaient développés normalement, mais que sept enfants (20 %) présentaient des signes de lésions cérébrales (retard psychomoteur) (64). Le risque de développer ce type de problème cérébral était plus élevé chez les enfants nés prématurément dont le poids à la naissance était inférieur à 2000 g (63).

Un traitement avant la grossesse à base d'inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) qui permettent de réduire la pression artérielle, combiné à un contrôle métabolique strict pendant au moins six mois, a permis d'atteindre un taux élevé de grossesses réussies avec peu de complications en cours de grossesse (67).

Un contrôle strict de la glycémie pendant la grossesse est essentiel mais peut s'avérer difficile car les femmes atteintes de diabète de type 1 et de néphropathie diabétique ont souvent un risque accru d'hypoglycémie aiguë (63).

Une surveillance étroite de la pression artérielle et de l'excrétion urinaire d'albumine est également nécessaire (63).

Un traitement précoce et strict visant à réduire la pression artérielle (antihypertenseur) peut améliorer les résultats (63).

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 et un traitement antihypertenseur précoce et intensif pendant la grossesse (éventuellement combiné à de l'aspirine) (63).

Dans les dossiers de nos patientes, la notion de néphropathie n'a pas été rapportée.

1-5 Coronaropathie

La maladie coronarienne est une contre-indication absolue à la grossesse (29), (62). Elle est exceptionnelle mais gravissime (62).

A dépister en cas de diabète ancien avec des complications microvasculaires (Electrocardiographie +/- Épreuve d'effort) (62).

1-6 Neuropathie

La grossesse n'affecte pas l'évolution d'une neuropathie périphérique ou autonome (62).

L'absence de notion de complications dégénératives dans notre série, est probablement due à :

- Un manque de suivi des parturientes en consultation prénatale ;
- leur arrivée à notre formation après le début du travail sans aucun dossier médical ;

-et le manque de précision dans l'interrogatoire et dans le remplissage des dossiers médicaux.

1-7 - HTA et prééclampsie

Chez la mère au cours de la grossesse, le risque majeur est celui d'une hypertension (13). La régulation de la tension artérielle est modifiée par la grossesse. Au premier trimestre, il y a tendance à l'hypotension (13). Puis rapidement, une ambiance hypertensive s'installe. Cette hypertension peut tout à fait rester dans les limites de la fourchette haute. Elle peut aussi être supérieure à 90-140 (13).

Le diabète augmente le risque et la fréquence d'une hypertension artérielle et de sa complication, la pré-éclampsie, marquée en plus par une protéinurie et un œdème (13). Ce dernier état est bien sur à haut risque de morbidité pour la mère et le fœtus ou le nouveau-né à l'accouchement. Mais la pathogénie de cet état n'est ni univoque ni clairement établie. Le diabète pourrait altérer la vascularisation fœto-placentaire et les échanges mère-fœtus (32).

L'hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie sont plus fréquentes chez les femmes ayant un diabète gestationnel. Les données de la littérature ne permettent pas de conclure définitivement sur l'existence d'un lien de causalité (93). En revanche, l'analyse des études contrôlées suggère la prépondérance d'un terrain commun qui pourrait expliquer cette association statistique. La prise en compte des facteurs de risque communs à l'hypertension artérielle gravidique (ou à la pré-éclampsie) et au diabète gestationnel, en particulier l'âge et l'indice de masse corporel permet de diminuer la force de l'association entre hypertension artérielle gravidique et diabète gestationnel (93).

Aucune étude n'a permis d'évaluer l'efficacité de la prise en charge du diabète gestationnel pour réduire l'hypertension gravidique et ses complications, et inversement (93).

La prévalence de la pré-éclampsie dans les grossesses des mères diabétiques est de 20% (29), (117). Ce risque augmente en cas de rétinopathie (29), (118), de protéinurie (119), ou de néphropathie préexistante (117). Dans ces situations, un retard de croissance intra-utérin doit être dépisté par les doppler utérins et ombilical (29), (63). Une biométrie fœtale normale n'est pas nécessairement rassurante dans ce contexte, car l'hypotrophie peut être masquée par la macrosomie due au diabète. Le bénéfice d'un traitement préventif par aspirine à faible dose est controversé (29).

Dans notre étude, nous avons noté 11 cas d'HTA et 4 cas de prééclampsie, soit une fréquence de 38% des cas.

1-8- Complications infectieuses

Parmi les complications infectieuses, le risque de pyélonéphrite aigüe n'est pas augmenté si les infections urinaires basses sont dépistées et traitées au cours de la grossesse. Il existe une augmentation des endométrites du post-partum (29).

Dans notre population, un dépistage des infections urinaires par ECBU a été réalisé chez 4 patientes hospitalisées. Les résultats de ces ECBU étaient négatifs.

A l'interrogatoire des patientes, 3 d'entre elles (6,66%) présumaient avoir présenté une infection urinaire pendant la grossesse, mais ces patientes n'avaient aucun document précisant la nature des germes retrouvés ni les traitements administrés.

Aucun cas d'endométrite du post partum n'a été identifié parmi nos patientes.

Aucun cas d'infection de paroi n'a été retrouvé chez nos patientes césarisées.

2- Complications fœtales

2-1 Macrosomie

La fréquence de la macrosomie varie de 10 à 45 % (29), (33). De telles variations reflètent la variabilité des définitions de la macrosomie (poids de naissance supérieur à 4000 ou à 4500 g, supérieur au 90e percentile pour l'âge gestationnel) (33).

La physiopathologie de la macrosomie est partiellement comprise. Il y a 50 ans, Pedersen a émis 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 (33). Cette théorie a été largement documentée par l'utilisation de modèles animaux et chez les enfants de mères diabétiques (33).

Les niveaux glycémiques à atteindre pour la prévenir sont très bas : l'étude des profils glycémiques capillaires 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 (120). Ces valeurs sont inférieures aux objectifs glycémiques habituellement recommandés (33). La même équipe a montré qu'il est nécessaire d'obtenir une glycémie capillaire moyenne inférieure à 0,95 g/l pour éviter la survenue d'une macrosomie au cours du diabète de type 1 (DT1) (121).

La macrosomie complique 15 à 30 % des grossesses avec diabète gestationnel (93). Entre 4 et 11 % des macrosomies sont compliquées : césariennes, dystocies de l'épaule et lésions du plexus brachial. Le risque de complication croît avec le poids de naissance (93).

Mais, la plupart des macrosomies surviennent chez des femmes indemnes de diabète : moins de 10 % des macrosomies seraient attribuables à un diabète (93).

La dystocie des épaules est la complication la plus redoutable. Survenant habituellement dans 0,2 à 2,8 % des naissances, elle atteint 3 à 9 % des patientes présentant un diabète gestationnel (25). Ce taux atteint 14 à 25 % en cas de diabète associé à un poids fœtal de plus de 4000 g, et même près de 50 % des patientes si le poids fœtal atteint ou dépasse 4500 g (25). 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) (25).

Dans notre étude, le taux de macrosomie était de 57,88%. Le taux de dystocie des épaules est de 4,5%.

Parmi les deux cas de dystocie des épaules, on note un cas de MFIU.

2-2 Malformations

Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie et des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines qui sont associées à des insuffisances absolues ou relatives en ce qui concerne la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (122). L'embryopathie diabétique (un éventail de malformations congénitales ou de perturbations considérées comme étant causées par le diabète sucré maternel) constitue un diagnostic d'exclusion (123). Bien que la pathogenèse des malformations fœtales associées au diabète préexistant soit mal comprise, il est possible qu'elle soit multifactorielle et liée à des carences nutritives ou à des métabolites toxiques (68). L'hyperglycémie, l'hypoxie, les anomalies affectant les cétones et les acides aminés, et la glycosylation des protéines ont été signalées comme des agents tératogènes potentiels pouvant altérer les voies de transmission des signaux moléculaires et exercer un effet indésirable sur l'embryogenèse (75). Les données sur la tératogénicité du diabète ont été tirées de modèles animaux et d'études menées chez l'homme. Les études menées chez l'animal ont démontré que l'hypoglycémie nuisait au déroulement normal de la cardiogenèse et qu'elle altérait

la morphologie, la fonction, le métabolisme et l'expression de certaines protéines au sein du coeur en développement (34), (90), (124).

L'hyperglycémie, le bêta-hydroxybutyrate (la principale cétone produite par l'acidocétose) et les inhibiteurs de la somatomédine ont été associés aux anomalies du tube neural (75).

L'hyperglycémie pourrait être délétère sur le développement embryonnaire par le biais d'une augmentation des mécanismes apoptotiques (125), d'une augmentation de la production des radicaux libres, par une perturbation de la voie des polyols, ou via un déficit fonctionnel en acide arachidonique ou en myoinositol (91).

L'insuline, les acides gras libres et les acides aminés à chaîne ramifiée, lesquels s'accumulent également dans le sérum des diabétiques, ne sont pas toxiques envers les embryons en culture(75).

Le risque de malformations majeures est sensiblement accru chez les nouveau-nés issus de mères diabétiques (127). Il se situe entre 4 % et 10 % (127), ce qui est de deux à trois fois plus élevé que celui que l'on constate au sein de la population générale (127) ; les risques absolus et relatifs associés à des malformations particulières, telles que les anomalies du tube neural (risque : 1 %), sont encore plus élevés (126).

Les anomalies particulièrement associées aux grossesses diabétiques affectent le système cardiovasculaire (telles que la transposition des gros vaisseaux, la communication interventriculaire, le *situs inversus*, le ventricule unique et l'hypoplasie du ventricule gauche), le système nerveux central (telles que l'anencéphalie, l'encéphalocèle, le myéloméningocèle, le spina-bifida et l'holoprosencéphalie), le système musculosquelettique (telles que la régression caudale), le système génito-urinaire (telles que l'agénésie rénale et la dysplasie multikystique) et le système gastrointestinal (telles que l'imperforation anale /

rectale et le syndrome du petit côlon gauche) (90), (99). Chez la progéniture des femmes qui présentent un diabète préexistant, l'incidence des anomalies se situe entre 2 et 34 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système cardiovasculaire; entre 1 et 5 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système nerveux central; entre 2 et 20 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système musculosquelettique; entre 2 et 32 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système génito-urinaire; et entre 1 et 5 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système gastro-intestinal (90), (127).

Anomalies chromosomiques : Les études s'étant penchées sur le risque d'aneuploïdie associé au diabète laissent entendre qu'il est probable que les anomalies chromosomiques survenant en présence d'un diabète préexistant soient associées aux risques que présente l'âge maternel avancé (128), (129). Cependant, ces résultats pourraient être biaisés par la rareté des données comprenant les interruptions de grossesse au deuxième trimestre en raison d'anomalies chromosomiques (68).

Dans notre étude, une notion de malformations congénitales été retrouvée chez 4,5% des patientes. Ce taux correspond au taux retrouvé dans la littérature, mais ce chiffre ne comprend que le taux des malformations retrouvées chez les nouveau-nés vivants.

Les malformations retrouvées sont à type de : Syndrome de Pierre Robin (glossoptose, retrognatisme, fente palatine), des malformations des membres (pieds bots), des malformations faciales (épicanthus, hypertélorisme), des malformations squelettiques (thorax en entonnoir) et de malformation cardiaque (communication inter-ventriculaire).

2-3 Prématurité

La naissance avant 37 semaines d'aménorrhée définit l'accouchement prématuré (130).

J. LEPERCQ ET J. TIMSIT ont cherché à identifier les facteurs associés à la prématurité en cas de diabète de type1 (DT1). 174 femmes enceintes ayant un diabète de type1 (DT1) ont été suivies à partir de 22 semaines d'aménorrhée .Les résultats, montrent que le taux de prématurité en cas de diabète de type1 (DT1) est 6 fois plus élevé que dans la population générale(133).

Dans la littérature, son incidence dans le diabète gestationnel est variable (4 à 15%), elle est d'autant plus fréquente qu'il existe une complication vasculaire ou infectieuse associée (130).

Le taux de prématurité retrouvé dans notre étude est de 13,6%.

Pour le diabète pré-gestationnel, la fréquence est de 28,57%, et elle est de 6,66% pour le diabète gestationnel. Ces taux correspondent aux taux retrouvés dans la littérature.

2-4- Mort fœtale in utéro

La mort fœtale in utero survient essentiellement au cours de diabètes déséquilibrés. La prévalence en France était de 3,5%en 2000-2001(24), (33). Le mauvais contrôle glycémique et la néphropathie diabétique, sont des facteurs de risque de mort in utero (33). Le risque est accru en cas d'acidocétose (29).

L'étiopathogénie est inconnue. Les hypothèses avancées sont l'hypoxie relative de certains tissus, une production excessive de lactate par la glycolyse anaérobie, la décompensation d'une cardiomyopathie hypertrophique favorisée par des troubles du rythme cardiaques brutaux et imprévisibles (29).

La mort fœtale in utéro a diminué progressivement pour être actuellement de l'ordre de 1 à 2% dans les centres spécialisés (55), fréquente dans notre série (15,9%).

Elle survient encore en cas de diabète mal contrôlé, de macrosomie, d'hydramnios, et se voit surtout dans les dernières semaines de la grossesse.

- Dans notre étude, 11,11% des patientes ont été reçues avec une mort fœtale in utero au troisième trimestre de grossesse. Une patiente a présenté une mort fœtale in-utéro pendant son hospitalisation (2,22%). Cette patiente était reçue au troisième trimestre avec un état d'anasarque foeto -placentaire à l'échographie.

2-5 La mortalité périnatale :

La mortalité périnatale correspond au nombre de mort-nés et de décès survenus avant 8 jours rapportés aux naissances vivantes et aux mort-nés de la période considérée (132).

Le diabète gestationnel a longtemps été associé à une augmentation significative de la mortalité périnatale (6,4 versus 1,5 % pour Sullivan) (25). Il est remarquable de constater que les études récentes ne retrouvent plus cette association, mais 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 (25).

La mortalité périnatale reste une préoccupation du suivi du diabète gestationnel. Les principales causes évoquées sont les malformations dans le cadre de diabètes antérieurement méconnus, la détresse respiratoire ou la mort inexpliquée (14).

Dans notre étude, on n'a pas pu apprécier le taux de mortalité périnatale, car le suivi des nouveau-nés nés n'est pas mentionné dans les dossiers médicaux des parturientes.

Un cas de mort néonatale a été noté dans les dossiers des nouveau-nés hospitalisés au service de néonatalogie du CHU Hassan II.

Il s'agit d'un nouveau-né atteint d'un syndrome poly-malformatif (Syndrome de Pierre Robin, des malformations des membres, des malformations faciales et des malformations squelettiques).

2-6 Détresse respiratoire

En cas de diabète, il existe une augmentation du risque de détresse respiratoire néonatale (25). Ce risque a pu être évalué à 5,6 % (2,2 % dans la population générale (25)). 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 [SP-A], Surfactant Protein B [SP-B] (25)).

C'est une des causes les plus fréquentes de transfert de l'enfant en réanimation (130).

Le taux de détresse respiratoire dans notre étude (2,3%) est inférieur au taux retrouvé dans la littérature qui est de 5,6%.

Ceci peut être expliqué par la corticothérapie reçue par nos patientes, même après 34 semaines.

2-7- Troubles métaboliques

a) Hypoglycémie néonatale

L'incidence de l'hypoglycémie est variable selon les auteurs et les critères diagnostiques, d'autant qu'il est courant de donner du glucose aux nouveau-nés de mères diabétiques (133).

Certains auteurs ont étudié les circonstances favorisant l'apparition d'une hypoglycémie néonatale. Ils ont retenu le mauvais équilibre glycémique maternel pendant les derniers mois de la grossesse, l'excès de croissance fœtale et la souffrance néonatale comme facteurs déterminants (134). L'étude de Latrous (135) 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 %. Landon (111) trouve qu'une moyenne des glycémies maternelles > 110 mg/l augmente significativement le risque de survenue d'une hypoglycémie chez les nouveau-nés de mères diabétiques (40,6 % contre 8,6 % pour une glycémie moyenne, < 110 mg/l). Ces résultats sont comparables à ceux de Ben Miled (137), son étude a mis en évidence une corrélation significative entre le degré d'équilibre glycémique et le taux d'hypoglycémie : 48,8 % si la glycémie moyenne est supérieure à 1,5 g/l et 29,9 % si elle est inférieure à 1,5 g/l -157).

Plusieurs auteurs ont noté que l'incidence des morbidités néonatales (hypoglycémie, hypocalcémie, ictère, polyglobulie) dépend non seulement du contrôle métabolique maternel, mais aussi de l'âge gestationnel. En effet, elles sont fréquentes chez les prématurés (111).

b) L'hypocalcémie néonatale

On parle d'hypocalcémie si la calcémie est inférieure à 2,1 mmol/l à terme et à 1,83 mmol/l chez le prématuré (36), (111), (138),(139).

Elle est presque toujours asymptomatique et peut être aggravée par l'asphyxie périnatale et la prématurité (36). La cause en serait une hyperparathyroïdie transitoire par carence fœtale en magnésium (111). En effet, le diabète s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire en magnésium responsable d'un déficit maternel et fœtal (138). Hod et al. (140) ont mis en évidence une différence significative avec 55 % d'hypocalcémie en cas de diabète gestationnel et 2,7 % chez les témoins.

Dans notre étude l'hypocalcémie fœtale a été retrouvée chez 4,5% des bébés.

Ces deux cas d'hypocalcémie ont été diagnostiqués au service de néonatalogie du CHU Hassan II par des bilans effectués à la naissance. Ces nouveau-nés ont été traités par du Gluconate de calcium à raison de 50 mg/kg/j.

Ces deux cas représentent les cas confirmés, mais un traitement préventif par Gluconate de calcium a été administré chez tous les nouveau-nés hospitalisés.

c) L'hyperbilirubinémie néonatale

On parle d'hyperbilirubinémie quand la bilirubine est supérieur à 120 mg/l à J1 de vie à terme (36). L'augmentation de la bilirubine résulte de l'augmentation du taux plasmatique d'érythropoïétine du fait de l'hypoxie fœtale liée à l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme (36). L'érythropoïèse est donc élevée et peut entraîner une polyglobulie et donc une hyperbilirubinémie responsable d'un ictère dont le traitement habituel fait appel à la photothérapie (36). En revanche, l'indication d'une exsanguino-transfusion à terme est exceptionnelle (37). L'hyperbilirubinémie est plus fréquente chez les nouveau-nés de mère diabétique (108).

d) La polyglobulie

Elle est définie par une hématocrite supérieure à 65 % sur du sang veineux ou artériel (36). Elle est fréquente chez les nouveau-nés de mères diabétiques. Ces enfants ont un stock de fer qui est moins important du fait de l'érythropoïèse accrue (36). Ce déficit est particulièrement marqué chez les enfants de mères diabétiques présentant des complications angiopathiques. Il est aussi associé à l'élévation de l'hémoglobine A1c et à la macrosomie (36). La polyglobulie s'accompagne d'une hyperviscosité et d'une augmentation de l'agrégation plaquettaire qui pourrait rendre compte de certaines morts inexplicables chez ces enfants (166). Elle peut être en partie responsable de problèmes cardiorespiratoires comme une cardiomégalie ou une détresse respiratoire transitoire, ou une intolérance digestive, voire une

entérocolite nécrosante, ou une thrombose des veines rénales, complication rare mais grave (138).

Le taux des troubles métaboliques fœtaux dans notre étude (18,1%) correspond aux taux retrouvés dans la littérature (2 à 25%) (36).

2-8 Hydramnios

Nous avons noté 43,2% des cas d'hydramnios, ce chiffre est supérieur aux chiffres décrits dans la littérature (15 à 30%) (34).

Cette complication est fréquente dès 26 SA même si l'équilibre glycémique est presque correct et expose au risque de prématurité.

2-9 Rupture prématurée des membranes

La rupture prématurée des membranes : fréquente chez la diabétique, favorisée par les infections, l'hydramnios et la disproportion foeto-pelvienne secondaire à la macrosomie. Elle pose un problème de prise en charge en raison du risque accru de l'infection maternelle et surtout fœtale, et augmente de ce fait le taux de prématurité et de césariennes (55).

Dans notre étude 9,1% de nos patientes ont présenté une rupture prématurée des membranes.

Parmi ces patientes, 75% ont accouché par voie basse et 25% ont accouché par césarienne.

Les complications élevées dans notre étude (macrosomie, hydramnios, RPM, prééclampsie) sont dues à un suivi défaillant et à l'absence de diagnostic du diabète gestationnel dans notre contexte.

3- Complications à long terme

3-1 maternelles :

a) Récidive de diabète gestationnel lors de grossesse ultérieure :

Plusieurs études ont montré que le risque de développer un diabète gestationnel chez les femmes qui avaient présenté un diabète gestationnel lors d'une première grossesse était de l'ordre de 30 à 50% (45). Les facteurs retrouvés étaient l'ethnie, l'âge de la mère, la prise de poids durant la grossesse, ou la nécessité d'une insulinothérapie lors du premier épisode de diabète gestationnel. De surcroît, une étude portant sur un collectif de 78 femmes ayant présenté un diabète gestationnel montrait que 69% d'entre elles présentaient une récidive de diabète gestationnel lors d'une grossesse ultérieure (46). 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 étant significativement associé à cette récidive. Cette association significative entre la récidive de diabète gestationnel et une courte période entre les grossesses peut trouver une explication dans le fait qu'après un DG les altérations du métabolisme des hydrates de carbone peuvent persister quelque temps (47). 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 (48).

Ces résultats montrent donc que la récidive de diabète gestationnel est fréquente, et qu'elle est influencée en partie par des facteurs métaboliques et nutritionnels que l'on observe dans le diabète de type 2.

b) Le risque ultérieur de diabète pour la mère :

Outre le risque maternel et fœtal du diabète gestationnel, la question du risque de développer un diabète de type 2 après un épisode de diabète gestationnel est d'une grande importance, quand on connaît le caractère indolent de cette maladie et l'influence d'une prise en charge précoce sur le pronostic (52).

Le risque de développer un diabète de type 2 après la découverte d'un diabète gestationnel varie selon les critères diagnostiques imposés et les populations étudiées. Ainsi, la prévalence d'un diabète 15 à 20 ans après se situe vers 60 à 80% chez des femmes latino-américaines (40), 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 (41). 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.

Il existe des éléments corrélés à l'apparition ultérieure d'un diabète chez les femmes ayant présenté un diabète gestationnel. On peut agir sur certains d'entre eux, alors que d'autres ne sont pas accessibles à un traitement préventif.

a) facteurs potentiellement modulables : l'obésité ou prise de poids après la grossesse ; l'exercice physique et l'hygiène alimentaire ; la survenue d'une nouvelle grossesse semble être un facteur de risque important (3x) à développer un diabète ultérieurement (42)

b) facteurs non modulables : appartenance ethnique ; anamnèse familiale de diabète; degré d'obésité au cours de la grossesse ; importance de la perturbation du métabolisme glucidique durant la grossesse (y compris nécessité d'une insulinothérapie) ; métabolisme glucidique dans le postpartum.

Dans la majorité des cas, les patientes ayant eu un diabète gestationnel vont développer un diabète de type 2, qui est le résultat d'une défaillance relative de la sécrétion d'insuline qui ne peut plus compenser la résistance chronique. Il semble que se soient des mécanismes physiopathologiques similaires qui prévalent dans ces deux types de diabète (136). Toutefois une petite partie des patientes vont présenter un diabète de type 1, si l'apparition du diabète gestationnel est liée à une destruction auto-immune des cellules β . Celui-ci se manifeste rapidement après l'accouchement car malgré la disparition de la résistance physiologique de l'insuline

pendant la grossesse, la capacité de sécrétion du pancréas est déjà fortement effondrée (136).

3-2 Foetales

a) *Obésité*

Le risque accru de devenir obèse pour un enfant né de mère diabétique trouve une explication dans l'influence de l'environnement fœtal sur sa croissance et son équilibre glycémique. Ceci a été démontré chez l'animal né de mère rendu en quelque sorte « diabétique » par une alimentation riche en hydrates de carbone et qui développait ultérieurement un diabète et une obésité malgré un poids de naissance normal (43). Chez l'homme, des études chez les indiens Pima ont également montré que risque de devenir obèse à l'adolescence était plus grand chez les enfants nés de mère diabétiques et qui avaient un poids de naissance élevé par rapport aux mères non diabétiques (58 vs 17%) (141). Dans une population plus générale, les mêmes auteurs ont observé une corrélation entre la glycémie à 2 heures de l'HGPO pendant la grossesse et l'apparition d'une obésité chez les enfants (43), (92), (141).

b) *Diabète chez l'enfant*

L'effet délétère à long terme de l'hyperglycémie chronique pendant la gestation sur la descendance montre que l'environnement intra utérin est un déterminant important du développement de diabète, qui s'ajoute bien sûr aux facteurs génétique (43). Une étude chez les indiens Pima, chez qui l'incidence de diabète est élevée, montre une survenue fréquente et précoce de diabète chez les enfants de mère ayant eu un diabète gestationnel. Ainsi, 45% des enfants nés de mère diabétique pendant la grossesse ont un diabète vrai à 20 ans, contre 8.6% si la mère avait une intolérance au glucose, et 1.5% si la mère était euglycémique (92). Le poids de l'enfant à la naissance n'était pas un facteur déterminant.

Ce risque accru de diabète et d'obésité 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.

Les complications à long terme n'ont pas été étudiées dans notre travail, car il n'existe aucun suivi ni des patientes ni des nouveau-nés dans les dossiers médicaux.

VI- SURVEILLANCE OBSTETRICALE

1- Surveillance obstétricale pendant la grossesse

Le suivi obstétrical sera d'autant plus lourd que le diabète est mal équilibré car la base du traitement de la femme diabétique enceinte est le contrôle du diabète. Les résultats seront d'autant meilleurs que la prise en charge sera précoce et faite par une équipe entraînée de diabétologues, obstétriciens et pédiatres (33).

Pour le diabète prégestationnel, en l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints, la surveillance obstétricale repose sur une consultation prénatale mensuelle comportant certaines particularités (29).

Premier trimestre :

- Lors de la consultation initiale : recueil des éléments anamnestiques pour préciser les facteurs de risque pour la grossesse, l'ancienneté du diabète, les complications ophtalmologiques, néphrologiques, cardio-vasculaires et l'équilibre glycémique (74).
- L'auto-dépistage systématique des infections urinaires et de la protéinurie sera expliqué (29).
- Une échographie obstétricale doit être réalisée entre 7 et 12 SA afin de déterminer l'âge gestationnel (mesure de la longueur cranio-caudale de

l'embryon). Connaître l'âge gestationnel permettra de programmer l'accouchement (29), (74).

Après le premier trimestre :

- une consultation tous les 15 jours est souhaitable (74).
- Une échographie obstétricale avec doppler utérin et ombilical sera réalisée entre 22 et 24 SA, puis entre 32 et 34 SA afin de dépister les malformations fœtales (29), (74).
- une échocardiographie fœtale est recommandée entre 32 et 34 SA à la recherche d'une hypertrophie septale et d'un trouble de la fonction cardiaque (29), (74). l'hypertrophie septale est un trait de la macrosomie fœtale, mais n'est qu'exceptionnellement obstructive (29).
- A partir de 32 SA, la surveillance de la vitalité fœtale repose sur l'enregistrement répété du rythme cardiaque fœtal (RCF). Il n'y pas de consensus sur la fréquence des enregistrements(24). Dans la grossesse diabétique, un enregistrement deux fois par semaine de 32 à 34 semaines, puis un jour sur deux paraît souhaitable (33). Le risque de faux négatifs (mort fœtale in utéro dans la semaine qui suit un rythme cardiaque fœtale (RCF) normal) a été évalué à 1,4% (29). L'enregistrement du RCF n'est cependant pas prédictif de l'acidose fœtale (29).

L'apparition d'un rythme cardiaque fœtal (RCF) aréactif au cours de la surveillance d'une grossesse diabétique impose l'hospitalisation en urgence (24).

L'enregistrement peut se faire en ambulatoire ou par télé-monitoring (auto enregistrement à domicile et télétransmission) (24).

- La détermination du profil biophysique une fois par semaine est recommandée par certains auteurs (74). Elle consiste, en plus de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, en l'étude échographique de 4 paramètres: mouvements actifs, mouvements respiratoires, tonus, volume du liquide amniotique.

- L'auto-surveillance des mouvements fœtaux est un bon appoint à la surveillance (74).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, une hospitalisation est nécessaire pour améliorer les glycémies, intensifier la surveillance et éventuellement décider d'une extraction avant terme en cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal RCF (24), (29).

En cas de rythme aréactif, le test à l'ocytocine garde ses indications dans les cas incertains, ou bien, l'extraction peut également être indiquée (24), (84).

Le recours à un test d'évaluation pulmonaire fœtale peut avoir un intérêt comme aide à la décision d'attente ou d'extraction dans certains cas particuliers (29), (23).

Il n'existe pas de seuil justifiant l'hospitalisation, le risque de mort fœtale augmentant si les glycémies à jeun dépassent 1,05 g/L et si les glycémies moyennes dépassent 1,5 g/L (24).

L'hospitalisation est systématique en cas de pré-éclampsie, de retard de croissance in-utéro (RCIU), de menace l'accouchement prématuré, ou de rupture prématurée des membranes (24), (29).

Pour le diabète gestationnel, la surveillance obstétricale dépend de l'atteinte ou non des objectifs glycémiques. S'ils sont atteints avec le régime seul, les modalités de surveillance sont les mêmes que pour une grossesse normale. Inversement, la surveillance sera renforcée si une insulinothérapie a été instaurée. Elle est alors superposable à la surveillance obstétricale proposée en cas de diabète préalable (24).

On n'a pas pu juger les modalités de surveillance chez nos patientes, parce qu'on n'a pas trouvé d'éléments de la surveillance dans les dossiers étudiés.

On note toutefois que 28,9%des patientes ont bénéficiés d'une échographie du premier trimestre, 28,9% ont bénéficiés d'une échographie du deuxième trimestre, et 86,7% ont bénéficiés d'une échographie au troisième trimestre.

Les patientes qui ont été hospitalisé dans notre service après 32 SA ,ont bénéficié d'une surveillance par RCF deux fois par jour durant toute la période de l'hospitalisation .

2- La surveillance obstétricale pendant le travail

Le diabète maternel est une situation qui comporte des risques accrus d'asphyxie périnatale (142).

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 (143). En effet cette situation s'accompagne d'un risque de décompensation brutale (143). Les techniques de surveillance de seconde ligne (oxymétrie, électrocardiographie ECG fœtale) ont été très peu évaluées.

Les données concernant l'analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF) du fœtus de mères diabétiques au cours du travail sont peu nombreuses. Deux études ont montré une augmentation du risque de survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) (14), (24), (29), (143). L'existence de décélérations et/ou d'une diminution de la variabilité lors d'un enregistrement avant travail étaient 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 (143).

Autres méthodes de surveillance : Szilagyi et Szabo ont montré une amélioration significative de la mortalité périnatale chez les nouveau-nés de mère

diabétique en proposant un strict contrôle des glycémies et une surveillance intensive anténatale et per-partum incluant une surveillance bihebdomadaire et l'utilisation de l'oxymétrie fœtale au cours du travail (143). Ces données ne permettent pas de conclure à une éventuelle supériorité de l'oxymétrie en cas de diabète en raison des nombreuses hypothèses pouvant expliquer les bons résultats dans ce travail. D'autres données apparaissent nécessaires pour analyser l'intérêt de l'oxymétrie et son éventuelle meilleure prédictivité en comparaison à l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) (143).

Dans notre étude, les méthodes utilisées pendant le travail sont la surveillance de la glycémie, la surveillance des bruits cardiaques fœtaux et la surveillance par enregistrement du rythme cardiaque fœtal (qui n'a été retrouvé que chez deux patientes). Les autres méthodes suscitées n'ont pas été utilisées.

VII- Surveillance diabetologique :

Pendant la grossesse, la surveillance diabétologique doit être très fréquente, sans qu'un consensus soit établi sur ce point. Une consultation tous les 15 jours au moins est indispensable, complétée si besoin par des consultations téléphoniques et/ou la télétransmission des résultats de l'auto-surveillance glycémique (29). Les patientes doivent pouvoir joindre le diabétologue 24h/24.

La surveillance métabolique ne repose que sur les glycémies capillaires (29).

Le diabétologue réalisera mensuellement:

- Un dosage de l'HbA1c et de l'uricémie
- Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU urinaire)
- La recherche d'une protéinurie ou d'une microalbuminurie
- Il s'assurera également que les examens habituels de suivi d'une femme enceinte ne sont pas oubliés (sérologie de la toxoplasmose par exemple).

Il lui appartiendra de planifier les examens complémentaires indispensables au suivi de la diabétique enceinte :

- Consultation ophtalmologique (au 6ème et au 8ème mois), en principe simple examen de fond d'œil. La réalisation d'une angiofluographie rétinienne n'est toutefois pas contre-indiquée en cas de grossesse avant de réaliser une éventuelle photocoagulation complémentaire au laser.

Il lui appartient aussi d'être en contact permanent avec l'obstétricien, afin de s'assurer de la croissance harmonieuse du fœtus et de préparer, avec ce dernier, l'information prénatale à fournir à l'équipe pédiatrique qui assurera le suivi de l'enfant dans la période néonatale. (73)

L'apprentissage de l'auto-surveillance glycémique et la remise d'un carnet d'auto-surveillance comportant les consignes thérapeutiques, les coordonnées des médecins joignables en cas de déséquilibre et la prescription d'un lecteur de glycémie sont fournies lors de la première consultation diabétologique (24).

L'éducation à l'auto-surveillance glycémique quotidienne est capitale. Les mesures sont à effectuer à jeun avant les repas et deux heures après (14).

L'objectif glycémique est strict. Les glycémies à jeun et avant chaque repas doivent être inférieures à 0.95 g/L (5.3mmol/L) et les glycémies postprandiales inférieures à 1.2 g/L (6.7mmol/L). (14)

Cette surveillance pluriquotidienne permettra une adaptation thérapeutique rapprochée.

Pour le diabète gestationnel, si le régime est efficace (70-80 % des cas), l'auto-surveillance glycémique initiale est poursuivie, ou la 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 (25).

Les éléments de la surveillance diabétologiques n'ont pas été rapportés dans les dossiers de nos patientes.

VIII – Traitement :

Les objectifs glycémiques à atteindre ne font pas l'objet d'un consensus, en raison notamment des différences méthodologiques entre les études disponibles. Un contrôle glycémique trop strict (moyenne des glycémies capillaires quotidiennes inférieure ou égale à 0,86g/l) augmente le risque d'hypotrophie fœtale, alors qu'une moyenne glycémique supérieure ou égale à 1,05 g /l augmente le risque de macrosomie (144).

Pour certains auteurs, un objectif glycémique entre 0,70 et 0,95 g/l à jeun, à 1,30 g/l une heure après le début du repas ou 1,20 deux heures après le repas semble un compromis entre les risques de macrosomie et d'hypotrophie (29).

1 - Mesures hygiéno-diététiques

1-1 Régime

Pour faciliter le contrôle glycémique post prandial, les apports alimentaires peuvent être fractionnés en repas principaux et collations. La collation du coucher présente par ailleurs l'intérêt de limiter la durée du jeun nocturne.

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 (25).

Le régime doit se situer entre 1 800 à 2 000 kcal/j, mais pas moins de 1 500 kcal/j, même chez les obèses, car la production de corps cétoniques pourrait être délétère pour le développement intellectuel de l'enfant d'une part(25), (145). D'autre

part, les restrictions nutritionnelles peuvent induire une hypoplasie pancréatique chez les fœtus in vitro (146) (147).

L'alimentation doit comporter 50 % de glucides (150 à 200 g/j) (145), en privilégiant les glucides à faible indice glycémique ainsi que les fibres, 20-25% de protéines (75 g/j) et 30 à 35% des lipides (14). Elle doit se répartir en trois repas principaux et deux ou trois collations (29), (145).

En cas de diabète gestationnel, les objectifs de valeurs moyennes de la glycémie doivent être atteints en quinze jours. Si ce résultat n'est pas obtenu, le traitement à l'insuline est systématiquement mis en place. En effet, il est démontré que sa pratique précoce, pour atteindre une normo glycémie, réduit la fréquence de la macrosomie et le risque, pour la mère et l'enfant, de développer ultérieurement un diabète sucré (113).

1-2 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 (24).

L'exercice physique étant connu pour réduire la résistance périphérique à l'insuline, 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 (14). 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 (14).

2 Insulinothérapie

L'insuline est le traitement de premier choix pour les femmes diabétiques pendant la grossesse (78). L'insuline peut causer une macrosomie fœtale qui est un facteur de risque pour les morts fœtales in-utéro (MFIU), probablement en raison des besoins accrus en oxygène (71), (78). La macrosomie fœtale a été observée chez les femmes avec un taux élevé d'insuline dans le sang du cordon ou dans le liquide amniotique (78), (94).

Pour les femmes diabétiques, l'objectif du traitement par l'insuline est la substitution de sa sécrétion endogène. L'imitation de cette sécrétion endogène est une tâche qui demande une bonne collaboration entre le patient et le personnel médical (81).

Ce niveau d'exigence métabolique implique le recours à une prise en charge et une insulinothérapie intensives (148).

Pour le diabète pré-gestationnel, l'insulinothérapie intensifiée conventionnelle est basée sur une ou deux injections sous cutanées d'insuline d'action intermédiaire et de trois (préprandial) injections d'insuline de courte durée d'action (insuline rapide) (78).

La meilleure méthode de substitution est l'utilisation de la pompe d'insuline (80).

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) (81), (82). Si la grossesse peut constituer pour certains une indication privilégiée du traitement par pompe (150), pour d'autres elle demeure une indication contestée (150) Les données récentes permettant de confronter les résultats de l'insulinothérapie intensive par pompe à

ceux des multi-injections, en terme d'efficacité métabolique et de pronostic foeto-maternel sont cependant peu nombreuses (148).

Selon une étude faite au centre hospitalier universitaire de Nice entre 1999 et 2003 comparant traitement insulinique 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 (148).

La pompe permet l'obtention d'un équilibre glycémique globalement comparable à celui des multi-injections.

En cas de diabète gestationnel, l'insulinothérapie n'est prescrite qu'après persistance de l'hyperglycémie malgré le régime, ce qui représente environ 30% des cas (24).

L'insulinothérapie est instaurée, habituellement lors d'une hospitalisation de jour en diabétologie, puis une consultation bimensuelle pour adapter les doses est programmée.

L'insulinothérapie est interrompue à l'accouchement (24).

Le choix de l'insuline est important. Il est recommandé d'utiliser une insuline humaine et/ou ses nouvelles formes (13).

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 (25). L'injection du coucher permet alors de maîtriser l'hyperglycémie du réveil. Bien sûr, un schéma multi-injections comprenant deux injections d'insuline intermédiaire matin et soir et trois insulines rapides peut être prescrit (14).

Le suivi hebdomadaire des résultats glycémiques est important afin d'éviter une dérive glycémique (14).

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 (13). 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 (14).

3 Les analogues de l'insuline

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(12).

Lispro : la pharmacocinétique du Lispro est similaire à celle de l'insuline chez les sujets sains (148). L'élévation de la concentration d'insuline est plus rapide qu'avec l'insuline ordinaire, et les pics de concentration sont plus élevés (148). L'insuline lispro peut mieux gérer l'hyperglycémie postprandiale que l'insuline humaine sans pour autant augmenter le risque d'hypoglycémie (148). Elle peut améliorer le contrôle glycémique (148) et diminuer l'hypoglycémie nocturne (12), ce dernier étant l'atout majeur.

L'insulin aspart : Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ressemble à celle de l'insuline lispro, bien que des différences mineures existent (148). L'affinité pour le récepteur IGF-1 est similaires à celle de l'insuline humaine (148).

Dans les études cliniques, l'insuline aspart administrée immédiatement avant le repas a été meilleure que l'insuline ordinaire 30 minutes avant le repas dans la

réduction de l'hyperglycémie postprandiale et du nombre d'épisodes d'hypoglycémie nocturne (148).

Le troisième analogue rapide de l'insuline, glulisine, a des propriétés métaboliques similaires à celle de l'insuline humaine (148). Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du glulisine sont comparables à celle de l'insuline lispro (148).

4 Antidiabétiques oraux :

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 indiscutable passage transplacentaire, augmentant ainsi le risque théorique d'effets indésirables fœtaux par rapport à l'insuline (dont le passage transplacentaire est nul) (25).

Pour le diabète de type 2, l'attitude actuelle est d'interrompre systématiquement le traitement par antidiabétiques oraux (sulfamides, biguanides, inhibiteurs des alpha-glucosidase), même si un début de grossesse sous hypoglycémiant oraux ne justifie pas une interruption médicale de la grossesse (29).

Des données indiquent toutefois que, chez les femmes diabétiques de type 2, les bénéfices de la metformine en termes de contrôle glycémique contrebalancent les risques liés à son utilisation pendant la grossesse, et selon les recommandations de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), la metformine peut être utilisée en association ou comme alternative à l'insuline pendant la période préconceptionnelle ainsi que pendant toute la durée de la grossesse (dans les notices des spécialités à base de metformine, la grossesse figure actuellement comme contre-indication). Tous les autres hypoglycémiant oraux doivent être interrompus avant la grossesse et substitués par de l'insuline (83).

En 1991, Elliot et al. prouvaient l'existence d'un passage transplacentaire insignifiant du glyburide (25) et émettaient l'hypothèse que certains diabètes gestationnels 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 (25).

Même si les échecs ne semblent pas affecter le devenir des enfants, certains proposent de ne pas prescrire le glyburide aux femmes dont le risque d'échec est le plus élevé : femme de plus de 34 ans ou dont le diabète gestationnel a été diagnostiqué avant 25 SA (25).

Au total, même si la place exacte du glyburide reste à définir, ce traitement pourrait être une alternative intéressante à l'insuline en cas de diabète gestationnel (25). Dans une enquête de pratique aux États-Unis, 13 % des gynécologues-obstétriciens déclaraient utiliser ce traitement en première intention, juste après le régime diététique (25).

Les résultats d'une étude randomisée ouverte récente, ayant inclus 751 femmes présentant un diabète gestationnel entre 20 et 33 semaines de grossesse, indiquent que l'utilisation de metformine (seule ou en association à l'insuline) n'était pas associée à un risque accru de complications chez la mère et chez l'enfant, par rapport aux femmes traitées uniquement par l'insuline (96).

Les données d'une revue systématique récente des études disponibles (la plupart de celles-ci étaient des études non randomisées ou des études d'observation) ne suggèrent pas d'augmentation des risques périnataux chez les enfants dont la mère a été traitée par le glibenclamide pendant la grossesse (96).

Bien que ces résultats suggèrent que la metformine et le glibenclamide peuvent être des traitements efficaces et sûrs dans le diabète gestationnel, leur utilisation pendant la grossesse reste actuellement controversée. Des données supplémentaires s'avèrent nécessaires pour déterminer leur efficacité et leur

innocuité à long terme, et en attendant, l'utilisation de ces médicaments pendant la grossesse doit se faire avec circonspection. Il n'existe actuellement aucune étude ayant comparé la metformine et le glibenclamide dans le traitement du diabète gestationnel (83).

Selon les recommandations de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), dans le diabète gestationnel, le traitement hypoglycémiant peut consister en l'administration d'insuline et/ou de metformine ou de glibenclamide, si le contrôle glycémique reste insuffisant sous mesures diététiques (dans les notices des spécialités à base de metformine ou de glibenclamide, la grossesse figure actuellement comme contre-indication) (83).

Dans notre étude, seulement 26,2% des patientes ont bénéficié d'un traitement par le régime seul, alors que l'insulinothérapie a été utilisée chez 42,9% des patientes dont 77% avaient un diabète pré-gestationnel.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un traitement par antidiabétiques oraux.

Sur les patientes étudiées, seulement 20,9% des patientes étaient bien équilibrées pendant la grossesse, les autres étaient mal-équilibrées ou avaient un statut glycémique imprécis. Ceci s'explique par le fait que 31% des patientes ne recevaient pas de traitement, et que les patientes traitées sont indisciplinées (ne suivent pas leur traitement). Aussi parce que la majorité des patientes ont dépisté le diabète près du terme, ou au stade de complications.

IX- Accouchement

L'accouchement doit avoir lieu dans un environnement pédiatrique adapté, encadré par un protocole anesthésique et diabétologique préétabli, comportant une perfusion de glucose et une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique dont le débit est adapté sur une surveillance horaire de la glycémie capillaire. L'objectif est de maintenir une glycémie normale, car le risque d'hypoglycémie néonatale est directement corrélé à l'hyperglycémie maternelle au cours du travail (151).

1- Terme de l'accouchement

Pour le diabète pré-gestationnel, en l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints, la grossesse doit aller jusqu'à son terme, soit 38-39 SA (24). Attendre au-delà de ce terme augmente le taux de dystocies des épaules et le risque de mort fœtale *in utero* (24).

Si le diabète est déséquilibré malgré une hospitalisation et une intensification de l'insulinothérapie, discussion au cas par cas en fonction du terme et du risque de mort fœtale in-utéro (MFIU) (29). Valeur pour certains de la surveillance pluriquotidienne du rythme cardiaque fœtal (RCF) comme aide à la décision d'extraction ou d'expectative (29).

En cas de diabète gestationnel, l'accouchement est programmé selon les résultats du traitement. Si les objectifs glycémiques sont atteints avec le régime seul et le fœtus est eutrophe, la prise en charge est identique à une grossesse normale (24). Si une insulinothérapie a été nécessaire, la prise en charge est analogue aux diabètes préalables : l'accouchement est programmé vers 38-39 SA, et le choix de la voie d'accouchement est fonction de l'estimation pondérale fœtale (24).

En cas de complications (menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin), une extraction prématurée peut être justifiée (29).

Le terme moyen d'accouchement chez nos patientes était de 38SA.

Cette attitude est conforme aux données de la littérature.

2- Voie d'accouchement

La voie d'accouchement dépend des antécédents obstétricaux (utérus cicatriciel), de l'existence d'une macrosomie, de la perméabilité du bassin (scanopelvimétrie éventuelle), de la présentation et des conditions locales (24).

Le taux de césariennes est globalement de 60 %, contre 17 % dans la population non diabétique (24), (29). Il est lié au risque accru de dystocie des épaules et d'élongation du plexus brachial chez un fœtus macrosome (152). Il existe également un risque plus élevé de lésions génitales et d'hémorragie de la délivrance (24).

La dystocie des épaules est une complication redoutable, dont la fréquence augmente en cas de diabète (24). Le risque de dystocie des épaules souligne l'importance du diagnostic prénatal de la macrosomie pour choisir la voie d'accouchement (24). Ce diagnostic reste cependant difficile (154). La mesure de la circonférence abdominale (CA) semble un critère utile, en cas de diabète, pour prédire un poids de naissance supérieur à 4 000 g (29). Une circonférence abdominale supérieure à 36 cm a une valeur prédictive positive de 80 % (153). En cas de diabète, 84 % des dystocies des épaules concernent des enfants de plus de 4 000 g (24). En l'absence de diabète, 60% des dystocies des épaules concernent des enfants macrosomes (24).

Ainsi, en cas de diabète, une césarienne préventive permet d'éviter la majorité des dystocies des épaules (24). Le seuil d'estimation pondérale fœtale (EPF) de 4000g paraît «raisonnable» pour proposer une césarienne en cas de diabète type1(153).

En l'absence de consensus, l'attitude suivante peut être proposée :

Si l'estimation du poids fœtal (EPF) est > 4 000 g, une césarienne est programmée.

Dans le cas contraire, la voie basse peut être acceptée, si les autres paramètres obstétricaux l'autorisent (152).

On trouve dans la population étudiée un taux de césarienne de 72,2%.Le taux de césarienne dans notre maternité durant la période étudiée était de 20%.

Les indications des césariennes sont résumées dans ce tableau :

Tableau : les différentes indications de césarienne chez une population de 32 patientes diabétiques suivies entre Janvier 2005 et Juin 2006

Indication	Nombre	Pourcentage
Macrosomie	13	40,62%
Diabète mal équilibré	11	34,37%
Souffrance fœtale	2	6,25%
Causes obstétricales	6	18,57%

Ce taux élevé de césariennes (dans la littérature et dans notre étude) est lié au risque accru de complications, notamment la dystocie des épaules et d'élongation du plexus brachial chez le fœtus macrosome, et au risque élevé de lésions génitales et d'hémorragie de la délivrance (152), (153).

3- Equilibre glycémique pendant l'accouchement

Si durant la grossesse (et même avant la conception), la « normalisation » de la glycémie est indispensable pour réduire le risque de complications materno-fœtales, cet objectif est aussi important pendant l'accouchement.

Différentes études ont montré que l'hyperglycémie maternelle per-partum contribue à une hypercapnie et une acidose fœtales (154), (155). Le placenta métabolise le glucose maternel en lactate, ce qui concourt à aggraver l'acidose fœtale (154), (156). 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 (157). 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 (154).

La veille de l'accouchement, il est recommandé de prescrire une insuline intermédiaire plutôt qu'une insuline lente (154). Le matin de l'accouchement (début de travail 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) (154). En salle d'accouchement, la surveillance de la glycémie capillaire horaire sera effectuée pendant tout le travail. Si la glycémie capillaire est supérieure à $1,20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($6,5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), il est licite de débiter une insulinothérapie à la seringue auto-pousseuse à la dose de 1 U/h d'insuline ordinaire (154). Cette dose sera alors modulée aux vues des glycémies capillaires ultérieures (tableau). L'objectif est de maintenir la glycémie entre 5 et $6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (154). 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 % (58).

En post-partum, 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 (154). 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 2 000 à 2 500 mL de solution poly-ionique à 5 % de glucose sera poursuivi, avec des contrôles glycémiques systématiques jusqu'à la reprise du transit (76).

Protocole d'apport en insuline chez la parturiente diabétique (154).		
Glycémie (mmol· L ⁻¹)	Insuline (unités· h ⁻¹)	Apports glucosés
< 5,5	0	G 5 % (125 mL· h ⁻¹)
entre 5,5 et 6,5	1	G 5 % (125 mL· h ⁻¹)
entre 6,5 et 7,5	1,5	G 5 % (125 mL· h ⁻¹)
entre 7,5 et 10	2	NaCl 0,9 %

La glycémie sera mesurée chez le nouveau-né (glycémie > 0,35 g· L⁻¹ chez un enfant à terme) puis à 1 heure de vie, puis toutes les 2 heures durant les 24 premières heures (154). L'alimentation sera démarrée dès la naissance (154).

Dans notre contexte, les glycémies de nos patientes étaient surveillées pendant l'accouchement par des mesures horaires de la glycémie capillaire. L'insulinothérapie sous-cutanée a été adaptée selon les valeurs de la glycémie capillaire. Ainsi, une injection de 10U d'insuline a été administrée quand la glycémie était supérieure à 1,80 g/l, 5U quand la glycémie était entre 1,20 et 1,80g/l. Les patientes ne recevaient rien quand la glycémie était inférieure à 1,20g/l.

4- 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 ainsi 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 (154).

L'anesthésie péridurale est particulièrement indiquée dans ce contexte. Elle permet de réduire les taux circulants de catécholamines et de cortisol (142). Cet effet est doublement bénéfique chez la parturiente diabétique. Elle facilite l'équilibre glycémique car les catécholamines sont les starters de la réaction hyperglycémiant et le cortisol amplifie et prolonge l'hyperglycémie. La réduction des taux circulants de catécholamines améliore la perfusion utéro-placentaire (154).

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 ; permet de transformer cette anesthésie péridurale analgésique en anesthésie péridurale anesthésique pour la réalisation d'une césarienne ; et diminue la fréquence des anesthésies générales (154).

Si la technique de péridurale ne diffère pas de la technique habituelle, il existe quelques particularités à respecter (76) :

- 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.

Il s'agit d'une bonne indication à l'utilisation des morphiniques par voie péridurale.

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 acidobasique des nouveau-nés, après césarienne sous anesthésie générale, n'est pas différent que les mères soient diabétiques ou non (154). 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 (RA) par rapport aux mères ayant bénéficié d'une anesthésie générale (154). Cependant dans le groupe rachianesthésie il y avait une plus grande fréquence d'hypotension artérielle et un apport en glucose plus important (G5 % utilisé pour le remplissage avant la rachianesthésie (154). 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 %, de traiter immédiatement toute hypotension artérielle avec de l'éphédrine (154). 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 %) (160). Cette étude confirme le risque non

négligeable d'hypoglycémie néonatale malgré une prise en charge maternelle adaptée et rigoureuse.

Sur les 32 patientes césarisées, 19 patientes (59,37%) ont bénéficié d'une anesthésie générale, alors que 13 patientes (40,32%) ont bénéficié d'une rachianesthésie.

Pour les patientes qui ont accouchés par voie basse, aucune anesthésie n'a été utilisée, vue le nombre réduit d'anesthésiste dans notre établissement.

5- Morbidité à l'accouchement

La complication la plus redoutable est la dystocie des épaules.

La définition de la dystocie des épaules est variable selon les études (161). C'est la situation obstétricale dans laquelle la fin du dégagement céphalique n'est pas possible associée à l'absence d'une ou des deux épaules fœtales dans l'excavation pelvienne (161). Elle survient lorsque, la tête ayant franchi la vulve, l'engagement des épaules s'avère impossible et que l'une ou les deux épaules sont retenues au-dessus du détroit supérieur (DS) par incompatibilité entre le diamètre bi-acromial et le diamètre d'engagement du bassin maternel (161).

L'absence de consensus sur la définition de la dystocie des épaules est responsable d'une grande variabilité de son incidence dans les différentes publications (161). Certains auteurs incluent dans leur définition la seule nécessité de pratiquer une manœuvre obstétricale (McRoberts, Wood, extraction du bras postérieur) et rapportent une incidence de 0,13 à 2,1 % (162).

Sur le plan fœtal, la macrosomie est corrélée à la survenue de cette complication (163).

La dystocie des épaules s'accompagne d'une morbidité périnatale importante : hémorragie de la délivrance, lésions périnéales de haut degré, lésion du plexus

brachial, fracture de la clavicule, fracture de l'humérus, hypoxie néonatale et décès néonatal (161), (164).

Dans la plupart des études, les manœuvres obstétricales réalisées pour la gestion de la dystocie des épaules sont peu détaillées et peu évaluées. Les plus fréquemment utilisées sont la manœuvre de McRoberts (l'appui supra pubien) et la manœuvre de Jaquemier (161).

X-Corticothérapie :

La maturation anténatale par stéroïdes a été décrite par Crowley (139) et son intérêt confirmé (159). Le nombre optimal de cures reste discuté en raison d'un risque d'effets secondaires (166), et il est recommandé de prescrire 12 mg/j de bêthamétasone pendant 2 jours (165).

Les fœtus de mère diabétique présentent une hyperglycémie chronique associée à des pics hyperglycémiques suivant les taux maternels. Cette exposition entraîne une diminution quantitative et un changement qualitatif du surfactant (69) par réduction de la synthèse de phosphatidylcholine et glycosylation des protéines spécifiques. L'hyperglycémie provoque aussi un hyperinsulinisme fœtal retrouvé dès le 1er trimestre (85).

Celui-ci est corrélé à certains effets secondaires : macrosomie, cardiomyopathie hypertrophique, anomalies du système nerveux central et défaut de maturation pulmonaire (85). Les anomalies du surfactant de l'enfant de mère diabétique ont donc 2 causes : l'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme. Ainsi, l'équilibre du diabète est-il essentiel pour le bien-être fœtal.

La reconnaissance de l'intérêt de la maturation anténatale par corticoïdes (85) pour prévenir les complications de la prématurité (159) est l'un des progrès les plus significatifs pour la prise en charge d'enfants de plus en plus immatures (166).

Les corticoïdes permettent une meilleure adaptation respiratoire par maturation pulmonaire globale (84), 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 (85). D'autres effets bénéfiques ont été décrits avec une diminution de 70 % des entérocolites ulcéronécrosantes et un renforcement de la barrière cutanée limitant les pertes d'eau chez le grand prématuré.

Les effets secondaires de l'administration de bêtaméthasone en anténatal, dans son utilisation habituelle, sont absents ou peu décrits (70), (84). 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), certaines questions restent posées. Ainsi, la répétition des cures en cas de persistance de risque de naissance prématurée prête à discussion tant sur le nombre de cures à administrer que sur la durée d'efficacité (167), (168). Ce traitement, même ponctuel, peut également avoir dans certains cas des effets secondaires délétères sur la mère, la poursuite de la grossesse ou le fœtus. Ainsi une situation de diabète compliqué déséquilibré, déjà grevée d'une lourde morbidité (139), pourrait voir son évolution négative accélérée par une administration de corticoïdes (168).

Le métabolisme glucidique peut être également 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 (84).

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 prédisposition à la cétose (84). En cas de grossesse diabétique, les effets de la

bêtaméthasone sont accentués avec possibilité d'acidocétose (70), entraînant un risque de mort fœtale par déshydratation (70).

Ainsi, des adaptations thérapeutiques ont été proposées en augmentant les doses d'insuline du 2^e au 7^e jour après l'administration de corticoïdes (70). Une étude danoise préconise d'augmenter la posologie de l'insuline de 40 % pendant les 5 jours suivant l'injection (167). Certains recommandent de compléter les doses habituelles d'insuline sous-cutanée par de l'insuline par voie intraveineuse (168). 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 (169).

Il a été démontré que la maturité pulmonaire était significativement liée au contrôle glycémique (84), et qu'une hyperglycémie chronique provoquée, avec son hyperinsulinisme induit, inhibait l'action des corticoïdes sur la maturation pulmonaire (69).

Enfin, l'intérêt maturatif même des corticoïdes dans une situation d'hyperinsulinisme doit être réévalué. 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. Dans une situation instable, le mieux, la maturation par corticoïdes, pourrait être l'ennemi du bien, l'équilibre du diabète (70).

Dans notre étude, 25% des patientes ont reçues une corticothérapie. Ce taux élevé est expliqué par le manque de précision de l'âge gestationnel de nos patientes, vu qu'environ 30% des patientes n'ont pas de DDR précise, et que l'échographie de datation est rare dans notre contexte. Ainsi, la corticothérapie a été administrée afin de prévenir les troubles respiratoires chez des prématurés macrosomes.

XII- LE POST -PARTUM

1- Suivi et dépistage :

Chez la plupart des femmes atteintes de diabète gestationnel, la tolérance au glucose revient à des niveaux normaux après l'accouchement (44). Certaines femmes continuent toutefois d'afficher une glycémie élevée. De nombreux auteurs recommandent de poursuivre l'auto-surveillance glycémique après l'accouchement (24).

Chez nos patientes, des glycémies à jeun ont été réalisées dans le post partum, mais nous avons perdu tout contact avec elles après leur sortie de l'hôpital, et de ce fait, on n'a pas pu savoir si l'auto-surveillance glycémique a été poursuivie après la sortie de l'hôpital.

Après l'accouchement, il est recommandé de dépister l'apparition éventuelle d'un trouble ultérieur de la tolérance glucidique par une HGPO 75 g pratiquée trois à six mois après l'accouchement (25).

Il est conseillé de répéter le test oral de tolérance au glucose de 75 g 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 (44). 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 % (44).

Chez toutes nos patientes, qui n'ont pas été connues diabétiques avant la grossesse, une prescription d'une HGPO à 75g après 3 mois a été réalisée. Mais on ne sait pas si ce bilan a été réalisé ou pas, vu que les dossiers ne contenaient pas les résultats.

2- 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 (86).

Le diabète semble ralentir la production de lait (86). L'insuline joue un rôle clé dans le démarrage et le maintien de l'allaitement (86). 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 (86). Les mères en surpoids ont plus de deux fois plus de problèmes à l'allaitement que les mères de poids normal (170). 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 (86).

Les bébés nés d'une mère atteinte de diabète peuvent aussi subir une altération de leur glycémie (86). Avant l'accouchement, la glycémie du fœtus suit celle de la mère. Si sa glycémie est élevée, le corps du bébé compensera en produisant plus d'insuline. Après la naissance, le bébé continue à produire plus d'insuline mais n'est plus approvisionné en glucose par la mère, ce qui entraîne une chute de la glycémie chez le bébé. Il est très important de surveiller attentivement la glycémie du bébé et de l'allaiter fréquemment (86).

La *US Academy of Breastfeeding Medicine* a publié un guide destiné à gérer l'hypoglycémie chez le nouveau-né allaité. 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 (86), (171).

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 (86).

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 (87). 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 (145).

L'allaitement peut également protéger les mères du diabète de type 2. Dans une étude sur plus de 150 000 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(86), (145).

Dans notre population, les nouveau-nés de mères diabétiques sont mis au sein dès les premières heures après la naissance. La durée de l'allaitement n'a pas été précisée dans les dossiers.

3- Contraception

Selon les recommandations de l'ALFEDIAM de 1995, chez la diabétique de type 1 nullipare, il est souhaitable en première intention de prescrire une contraception par préservatif. Si la patiente souhaite une contraception orale, une contraception avec 20 ou 30 µg d'Ethinyl-eostradiol est recommandée.

Si la patiente diabétique présente une contre-indication à l'Ethinyl-eostradiol, une contraception progestative doit être conseillée.

Si la patiente est multipare, la mise en place d'un stérilet doit être proposée en première intention. Les autres situations sont identiques à celles de la nullipare. En cas de diabète de type 2, seuls les progestatifs sont recommandés chez la nullipare et le stérilet chez la multipare (87).

Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2004 sont plus larges, puisque la pilule estroprogestative 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 (145). L'*American Diabetes Association* (ADA) en 2007 est encore beaucoup plus large dans ses indications puisqu'il est suggéré qu'aucune méthode contraceptive n'est spécifiquement contre-indiquée chez la patiente diabétique (145). L' *American Diabetes Association* (ADA) indique toutefois qu'il est souhaitable de privilégier les méthodes avec un seuil élevé d'efficacité.

La prescription d'une contraception estroprogestative doit prendre en considération les autres facteurs de risque cardiovasculaire que sont l'âge, le tabagisme, le surpoids et la dyslipidémie. Cependant, le principal risque de la

contraception estroprogestative est, plus que le risque artériel, le risque veineux (145). En effet, l'Ethinyl-eostralial augmente le risque de phlébite et d'embolies pulmonaires (145). Les patientes diabétiques, comme les autres femmes de même âge, à l'instauration de la contraception doivent avoir une évaluation de leur risque thrombotique, par l'interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels, mais surtout familiaux de thrombose (145).

Les données concernant la contraception n'ont pas été retrouvés dans les dossiers de nos patientes.

RECOMMENDATIONS

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

- La grossesse de la femme diabétique doit être programmée en euglycémie.
- L'importance de la prise en charge préconceptionnelle , afin d'optimiser avant la grossesse l'équilibre glycémique , en ce basant sur l'éducation et l'information de la patiente , et sur une prise en charge diabétologique adéquate.
- Les lésions dégénératives doivent être recherchées et traitées en pré conceptionnel, pour prévenir l'aggravation, ou la survenue d'autres complications secondaires pendant la grossesse.
- Les facteurs de risques doivent être bien définis, et recherchés, afin d'orienter le dépistage du DG
- Une stratégie de dépistage fiable et sensible doit être instaurée pour prendre en charge précocement les patientes avec DG.
- Les médecins généralistes doivent être sensibilisés de l'importance du dépistage du DG et de sa prise en charge pour éviter les complications maternelles et fœtales en cas de mauvais contrôle.
- Des protocoles de prise en charge des grossesses diabétiques, accessible à tout le personnel médical et paramédical, doivent être instaurés dans les centres de niveau 2 et 3.
- La prise en charge doit être multidisciplinaire pendant toute la grossesse : Médecin généraliste, sage femme diabétologue, obstétricien, néonatalogie, cardiologue, ophtalmologue et néphrologue.

- Le traitement des femmes enceintes diabétiques doit se baser essentiellement sur les règles diététiques avec auto-surveillance glycémique. La metformine peut être utilisée chez ces patientes.
- L'utilisation de la corticothérapie permet de diminuer le risque de détresse respiratoire néonatale.
- Ces femmes à risque doivent être suivies en post- partum, et les éléments du suivi doivent être notés dans les dossiers médicaux de ces patientes afin d'évaluer les risques au long court.
- Les enfants de mères diabétiques doivent être suivis à long terme, afin de prévenir l'apparition d'un diabète ou d'une obésité.

CONCLUSION

Les progrès thérapeutiques acquis ces vingt dernières années ont considérablement amélioré le pronostic des grossesses diabétiques.

Cependant, ces grossesses restent plus risquées qu'en cas de tolérance glucosée normale.

Ces grossesses sont à risque accru de complications maternelles et fœtales. Une programmation des grossesses chez les patientes connues diabétique, le dépistage précoce du diabète gestationnel et le bon contrôle glycémique durant la grossesse permettent de réduire le risque de survenue de ces complications.

Malheureusement, nos patientes sont rarement suivies en consultation prénatale, et sont souvent reçues à un stade avancé de la grossesse où les complications sont déjà présentes.

Les complications les plus redoutables sont les malformations congénitales chez les patientes présentant un diabète pré-gestationnel avec un mauvais contrôle glycémique, et la dystocie des épaules en cas de macrosomie.

Dans notre contexte, il faut sensibiliser les médecins généralistes et les sages femmes sur l'importance de la prise en charge adéquate de ces grossesses afin d'améliorer leur pronostic. Cette prise en charge passe par une information destinée à obtenir une programmation des grossesses en cas de diabète pré-gestationnel, par une meilleure organisation du dépistage des femmes à risque de diabète gestationnel et par une référence des patientes aux centres hospitaliers niveau 2 ou 3 où la prise en charge est multidisciplinaire.

Le dépistage précoce d'un diabète type 2 antérieurement méconnu est un enjeu important compte tenu de l'incidence en augmentation de cette affection chez les sujets jeunes.

RESUME

RESUME

Les grossesses compliquées d'un diabète soit préexistant, soit apparu au cours de la grossesse « diabète gestationnel », restent des grossesses à risque de complications materno-fœtales. La présence d'un diabète préexistant confère un risque surajouté de malformations fœtales. La pathogénie de ces complications fait largement intervenir l'hyperglycémie, d'autres facteurs encore mal connus pourraient aussi être impliqués.

De part sa fréquence et ses risques encourus par la mère et l'enfant à naître, la grossesse diabétique constitue un problème de santé publique.

Les risques liés à la grossesse diabétique sont bien définis, ainsi que les thérapeutiques à mettre en œuvre. Mais de nombreuses controverses persistent encore sur les critères de diagnostic du diabète gestationnel et sur les objectifs thérapeutiques à rechercher pour limiter les complications de l'hyperglycémie, ce qui justifie une prise en charge multidisciplinaire (médecin généraliste, obstétricien, diabétologue et néonatalogue).

Chez les femmes qui ont développé un diabète gestationnel, il est recommandé de faire un test oral de tolérance au glucose de 75 g trois à six mois après l'accouchement afin de dépister un diabète de type 2. Ce test doit être refait 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.

Le présent travail, est une étude rétrospective sur 45 cas de diabète et grossesse colligés au service d'obstétrique du CHU Hassan II de Fés durant la période entre Janvier 2005 et Juin 2006.

A travers cette étude, nous avons pu identifier les caractéristiques épidémiologique, thérapeutique, les facteurs de risque incriminés, les modalités de dépistage et la morbi -mortalité materno- foétalece qui nous a permis de déduire les difficultés rencontrées lors du dépistage, du diagnostic, de la prise en charge et du suivi de ces patientes à risque.

SUMMARY

The complicated pregnancies of diabetes preexistent, or appeared during the pregnancy "gestational diabetes mellitus", remain pregnancies at the risk of materno-foetal complications. Hyperglycemia is implicated in the pathogenesis of these complications. Other factors still badly known could also be implied.

The risks related to the pregnancy diabetic are well defined, as well as the therapeutic ones to implement. But many controversies still persist on the criteria of diagnosis of the "gestational diabetes mellitus" and on the therapeutic objectives to limit the complications of the hyperglycemia.

For women who developed gestational diabetes mellitus, it is recommended to do oral glucose tolerance test with 75 g three to six months after delivery to detect diabetes mellitus type 2. This test should be repeated every three years in women with a normal glucose tolerance after delivery and every year when pre-diabetes.

Our work is a retrospective study of 45 cases of pregnancy diabetes followed in obstetric service of CHU Hassan II, Fez, during the period between January 2005 and June 2006.

We tried to make a statistical study indicating the epidemiological profile, therapy, risk factors, procedures for screening and materno-foetal morbidity among the female population studied. We deduce the difficulties encountered during the testing, diagnosis, management and monitoring of these patients at risk.

ملخص

تعتبر حالات الحمل المرفوقة بداء السكري سواء كان هذا الداء قبل الحمل أو اكتشف أثناءه "داء السكري الحملي"، حالات مهددة بحدوث مضاعفات بالنسبة للام و الجنين.

وجود داء السكري قبل الحمل يمثل خطرا إضافيا قد يؤدي إلى تشوهات.

يعتبر ارتفاع نسبة السكري في الدم أحد أهم الأسباب لهذه المضاعفات، لكن هناك عوامل أخرى لم يتم كشفها بدقة قد تكون مسببة لهذه المضاعفات.

من خلال انتشار هذه الأخطار التي تصيب الأم و الطفل، فإن الحمل المرفوق بداء السكري يعتبر مشكلة للصحة العمومية.

إن المخاطر التي تهدد هاته النساء الحوامل و أجنتهن وكذا طرق العلاج قد تم كشفها و تفصيلها من طرف الباحثين لكن معايير التشخيص و الأهداف من العلاج لم تحدد بعد و تبقى نقطة للجدال.

تنصح النساء التي تحملن داء السكري الحملي بالقيام باختبار تحمل الكليكوز 75 كرام ثلاثة إلى ستة أشهر بعد الولادة من اجل البحث عن داء السكري من النوع 2 . هذا الفحص يجب أن يعاد كل ثلاثة سنوات عند النساء اللواتي كان الاختبار الأول عاديا لديهن، و كل سنة بالنسبة لمن كان الاختبار لديهن ايجابيا بالنسبة لأحد القياسين.

و لتوضيح هذه الحالة، قمنا في هذه الأطروحة بدراسة استعادية ل 45 حالة سكري لدى الحوامل في قسم الولادة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني ما بين يناير 2005 و يونيو 2006.

لقد حاولنا إجراء دراسة إحصائية، وبائية و علاجية مع تحديد عوامل الخطر، وسائل التنقيب و كذا المشاكل و الوفيات بالنسبة للام و الجنين عند هذه الفئة من النساء. وقد استخلصنا الصعوبات التي تم لاحظناها في التنقيب و التشخيص و العلاج وكذا في متابعة هاته المريضات اللواتي تعتبرن في حالة خطر.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

Nom :

Prénom :

Numéro d'entrée :

Age :

Poids initial :

Taille :

IMC :

Patiente connue diabétique avant la dernière grossesse : oui non

Si oui : Type1 : Type2 :

Complications dégénératives :

ANTECEDENTS :

Antécédents personnels :

-nombre de grossesse :

-Parité :

-ATCD d'ovaires polykystiques : oui non

-ATCD personnel de diabète gestationnel : oui non

-HTA : oui non

-ATCD de HTA gravidique : oui non

-ATCD de fausse couche spontanée : oui non

-ATCD de MFIU : oui non

-ATCD de RCIU : oui non

-ATCD de macrosomie : oui non

-ATCD de prématurité : oui non

-ATCD de dystocie des épaules : oui non

-ATCD de mort néonatale : oui non

-ATCD de malformations congénitales : oui non

Antécédents familiaux :

-ATCD familiaux de diabète : oui non

Déroulement de la grossesse :

-Suivi de la grossesse : oui non

-DDR :

-Prise de poids pendant la grossesse :

-Terme de la grossesse au moment du diagnostic :

-Circonstances de découverte :

- Systématique : oui non
- Infection urinaire : oui non
- Prise de poids excessive : oui non
- Prééclampsie : oui non
- Macrosomie : oui non
- Hydramnios : oui non
- MAP : oui non

-Mode de dépistage :

-Auteur du dépistage :

-Traitement : régimeseul régime+insuline régime+ADO aucun non précisé

-diabète : bien équilibré mal équilibré DAC non précisé

-AG à l'hospitalisation :

-Corticothérapie : oui non

Accouchement :

-AG :

-Mode d'accouchement :

Si voie basse : accouchement instrumentale sans intervention

Morbidité a l'accouchement :

- Prématurité : oui non
- HTA : oui non
- pré-éclampsie : oui non
- RPM : oui non
- Hydramnios : oui non
- Déchirure du périnée : oui non

Nouveau-né :

- Dystocie des épaules : oui non
- Hémorragie de la délivrance : oui non
- Détrese respiratoire néo natale : oui non
- Hypoglycémie foétale : oui non
- hypocalcémie: oui non
- Infection materno-foétale : oui non
- malformations : oui non
- MFIU : oui non
- macrosomie : oui non

Post-partum :

- Glycémie après l'accouchement :
- Infection au post partum :
- Allaitement :
- contraception :
- HGPO (3 à 6 mois) du post partum :

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Vella A, Service FJ, O'Brien PC, Aberg A, Westbom L, Kallen B. « Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes », *Early Human Develop*, vol. 61, 2001, p. 85-95. Glucose counterregulatory hormones in the 72- hour fast. *Endocr Pract* 2003; 9: 115-8
- (2) B.hecketsweiler, P.hecketsweiler, *Voyage en biochimie* 3^e édition, ELSEVIER, 4/2006, P 11
- (3) Bach J-F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-20
- (4) 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 Care* 20:1183-1197, 1997
- (5) Jiwa F : Diabetes in the 1990s-an overview. *Statistical Bulletin* Jan-Mar : 2-8, 1997
- (6) The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet gynecol*, 1996, 174: 1343-1353
- (7) McFarlane CM, Tsakalakos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 1988; 6: 68-73
- (8) Dorner M , Pinget M. Diabete et grossesse. EMC , 10366G 10 , 10-1985, 7p.
- (9) Pinget M, Treisser A, Lett MC, De Geeter B , Kessler L, Buckenmeyer V. grossesse et contraception chez la femme diabetique . EMC 1993 ; 1925 : 1-6.
- (10) Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy : normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 71 (Suppl) : 1256S-61S
- (11) Catalano PM. Carbohydrate metabolism and gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 1994 ; 37 : 25-38
- (12) S.Bovin , H.Derdour-Gury, J.Perpetue, N.Jeandidier, M.Pinget . Diabete et grossesse . *Annales d'endocrinologie*. Octobre 2002 ; vol 63 ; N5 ; 480-487.
- (13) F Trivin ",*, D Chevenne ~, M Hautecouverture . BIOCLINIQUE ET BIOPATHOLOGIE DU DIABETE SUCRI GESTATIONNEL. *Revue Francaise des Laboratoires*, novembre 2003, N ° 357
- (14) M.S. Busch-Brafin, M. Pinget. Le diabete gestationnel. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique* - 2001 - vol.25 - n°2
- (15) A. Vambergue , A.-S. Valat , P. Dufour, M. Cazaubiel , P. Fontaine , F. Puech. Physiopathologie du diabète gestationnel. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Vol 31, N° SUP 6 - octobre 2002 pp. 3-10
- (16) Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SM, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 : 1667-72.

- (17) Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Ludvik B, Nowotny P, Rabensteiner D, Waldhausl W, et al. Elevated islet amyloid pancreatic polypeptide and proinsulin in lean gestational diabetes. *Diabetes* 1997; 46 : 607-14.
- (18) Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA, Brechtel G, Baron AD, Denne SC. Glucose and amino acid turnover
- (19) 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.
- (20) O'Sullivan J.B., Mahan C.M., Charles D., Danbrow RV. 1973. Screening criteria for highrisk gestational diabetic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116:895900.
- (21) Coustan D.R., Wid Ness J.A., Carpenter M.W., Rotondo L., ChinPratt D., Oh W. 1986. Should the fihygram, one hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state ? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:103135.
- (22) Lavin J.P. 1985. Screening of highnsk and general populations for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis. *Diabetes*, 34 (suppl. 2):2427
- (23) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes in pregnancy. A national clinical guideline. Aberdeen: SIGN; 2001
- (24) J. Lepercq, Diabète et grossesse : quoi de neuf pour l'obstétricien ?, *Médecine des maladies Métaboliques* - Septembre 2007 - Vol. 1 - N°3
- (25) J.-C. Clay et al. . Quinze questions pratiques concernant le diabète gestationnel . *gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 724-730
- (26) G. Ducarme et al. / Contre le dépistage systématique du diabete Gestationnel *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 564-566
- (27) T. Schmitz, Pour le dépistage systématique du diabète Gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 567-56
- (28) S.Jayi, H .Bouguern, H.Chaara, A.Banani, M.A.Melhoulf. Diabète gestationnel. *Espérance medicale*. Tome 16.n 155.Fevrier 2009.
- (29) J. Lepercq , J. Timsit. *Traité de Médecine*. Flammarion Médecine Science, Paris 2003.
- (30) M. BERLAND. Diabète gestationnel :Un test de dépistage efficace et simplifié. *TONIC* 111, 4ème trimestre 2004
- (31) World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO; 1999.
- (32) M.Zygmunt, placenta circulation : clinical significance , *Early pregnancy* 5 (2001) 72-733.

- (33) J. Lepercq, J. Timsit / diabètes préalables à la grossesse : complications périnatales. Archives de pédiatrie 12 (2005) 763–765
- (34) Catalano PM, Thomas AJ, Huston LP, Fung CM. Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition. Diabetes Care 1998;21(Suppl 2):B85–B90.
- (35) S. Christin-Maitre¹, R. Braham¹, G. Plu-Bureau². Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2008 - Vol. 2 - N°4 390-394
- (36) K. Boudhraâ, M. Ben Saâd, N. Ben Aissia, M. Faouzi Gara. Complications métaboliques maternelles et néonatales en cas de diabète gestationnel à propos de 220 cas. La Lettre du Gynécologue - n° 326 - novembre 2007
- (37) Moriette G. Le nouveau-né de mère diabétique. Traité de diabétologie. ParisEd Pradel 1990;70:799-802.
- (38) Weiner CP. Effect of varying degrees of "normal" glucose metabolism on maternal and perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1988;159:862-70.
- (39) Bertolino JG : Diabetic ketoacidosis and pregnancy. J Am Board Fam Pract 3:207-215, 1990
- (40) Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early post-partum glucose tolerance testing. Diabetes 1995; 44: 585-91
- (41) Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Hormonal choices after gestational diabetes. Subsequent pregnancy, contraception, and hormonal replacement. Diabetes Care 1998; 21 (suppl 2): 50-57
- (42) Peters RK, Kjos SL, Xiang A, et al. Longterm diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes. Lancet 1996; 347: 227-30
- (43) Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 2111-15
- (44) L. Dang-Kilduff. Après une grossesse avec le diabète : opportunités pour la santé future. Diabetes voice. Mai 2009 | Volume 54 | Numéro Spécial
- (45) Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes mellitus in subsequent pregnancies. Diabetes Care 1996; 19: 1348-1350
- (46) Major CA, deVeciana M, Weeks J, et al. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1038-42
- (47) Kjos SL, Buchanan TA, Greespoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus : the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93-8

- (48) Lam KS, Li DF, Lauder IJ, et al. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 12:181-6
- (49) American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001; 98:525-38.
- (50) S.Jayi, H .Bouguern, H.Chaara, A.Banani, M.A.Melhoul. Diabète préexistant à la grossesse. *Espérance médicale*. Tome 16.n 155.Fevrier 2009.
- (51) Cavan D, Bain S, Barnett A. The genetics of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *J Med Genetics* 1992; 29: 441-9
- (52) 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
- (53) 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
- (54) J. Lepercq, Diabète et grossesse : quoi de neuf pour l'obstétricien ?, *Médecine des maladies Métaboliques* - Septembre 2007 - Vol. 1 - N°3
- (55) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- (56) Tchobroutsky G. Diabète sucré, in: *Traité de Médecine*, 2ème ed. Flammarion Médecine Science, Paris 1987
- (57) Zion JH : Diabetic ketoacidosis in pregnancy : etiology, physiopathology and managment. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 37:39-49, 1994 N
- (58) N. Khaldi et al. / Une rétinopathie diabétique proliférante inaugurant un diabète gestationnel Proliferative diabetic retinopathy inaugurating gestational diabetes . *Annales d'Endocrinologie* 69 (2008) 449-452
- (59) Sheth BP. Does pregnancy accelerate the rate of progression of diabetic retinopathy ? *Curr Diab Rep* 2002;2:327-30.
- (60) Hellstedt T, Kaaja R, Teramo K, Immonen I. The effect of pregnancy on mild diabetic retinopathy. *Graefes Arch clin Exp Ophthalmol* 1997;235:437-41.
- (61) Ohrt V. The influence of pregnancy on diabetic retinopathy with special regard to the reversible changes shown in 100 pregnancies. *Acta Ophthalmol* 1984;62:603-16.
- (62) Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. Mise à jour Novembre 2002
- (63) E.Mathiesen ,P. Damm. Grossesse et néphropathie diabétique . *Diabetes voice*. Août 2003, Volume 48- Numéro spécial

- (64) Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowski B, Berger M. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: Long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38: 227-35.
- (65) Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* . Jan 1990;85(1):1-9.
- (66) Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving HH. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45: 36-41.
- (67) Bar J, Chen R, Schoenfeld A, Orvieto R, Yahav J, Ben-Rafael Z, Hod M. Pregnancy outcome in patients with insulin dependent diabetes mellitus and diabetic nephropathy treated with ACE inhibitors before pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1999; 12: 659-65.
- (68) Victoria M. Allen, B. Anthony Armson, MD, Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant, Directive clinique de la SOGC, N° 200, novembre 2007
- (69) Gewolb IH, O'Brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Exp Lung Res* 1997;23:245
- (70) C. Barondiot al. / Maturation par bêtaméthasone au cours d'une grossesse de femme présentant un diabète compliqué : le mieux est-il l'ennemi du bien ? *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 989-992
- (71) (88) Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Khoury J, Tsang RC. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988;113:345-353.
- (72) Cotteel M. Diabète et Grossesse. *EMC Obstet* 1986;5042:10.
- (73) V. Lassmann-Vague, A. Basdevant, G. Cathelineau, P. Fenichel, D. Laborde, D. Mouroux, M. Pinget, C. Tchobroutsky, D. Unal, A. Vambergue. Grossesse et Contraception chez la Femme Diabétique. *Diabète Gestationnel* . Recommandation de l'ALFEDIAM . 1996, vol 22 ; N6 459-469.
- (74) Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1954;16:330-42.
- (75) Zaw W, Stone DG. « Caudal regression syndrome in twin pregnancy with type II diabetes », *J Perinatol*, vol. 2, 2002, p. 171-4.
- (76) Jorrot JC. Quelles sont les modalités obstétricales ? Prise en charge anesthésique lors de l'accouchement. *Diabetes Metab* 1997 ; 23 : 38-39.
- (77) Seyda Ozcan et Nevin Sahin. La santé génésique des femmes atteintes de diabète ou la nécessité d'offrir soins et éducation avant la conception. *Diabetes voice*. Mai 2009 | Volume 54 | Numéro Spécial
- (78) B. Novak, I. Pavliæ-Renar. TREATMENT OF DIABETES DURING PREGNANCY. *Diabetologia Croatica* 33-1, 2004

- (79) Canadian Medical Association. Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Can Med Assoc J 1998; 159(suppl. 8) S-29.
- (80) Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes multiethnic community. Diabetes Care 2001;24: 2078-2082.
- (81) Balsells M, Corcoy R, Mauricio D, Morales J, Garcia-Patterson A, Carreras G, Puig-Domingo M, de Leiva A. Insulin antibody response to a short course of human insulin therapy in women with gestational diabetes. Diabetes Care 1997;20:1172- 1175.
- (82) 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.
- (83) S. Christin-Maitre¹, R. Braham¹, G. Plu-Bureau². Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2008 - Vol. 2 - N°4 390-394
- (84) Mastrobattista JM, Patel N, Monga M. Betamethasone alteration of the one-hour glucose challenge test in pregnancy. J Reprod Med 2001;46: 83-6.
- (85) Warburton D. Chronic hyperglycemia with secondary hyperinsulinemia inhibits the maturational response of fetal lamb lungs to cortisol. J Clin Invest 1983;72:433-40.
- (86) Alison Stuebe Allaitement et diabète: bienfaits et besoins spécifiques. diabetes voice. Mars 2007 | Volume 52 | Numéro 1
- (87) Pettitt DJ, Forman MR, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Breastfeeding and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Pima Indians. Lancet 1997; 9072: 166-8.
- (88) Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, et al. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. JAMA 2005; 294: 2601-10.
- (89) S. Christin-Maitre¹, R. Braham¹, G. Plu-Bureau² La contraception chez la femme diabétique Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2008 - Vol. 2 - N°4
- (90) Aberg A, Westbom L, Kallen B. « Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes », Early Human Develop, vol. 61, 2001, p. 85-95.
- (91) Reece EA, Ho,ko CJ, Wu YK. Multifactoril basis of the syndrome of diabetic embryopathy . Teratology 1997 ; 54 : 171-82.
- (92) Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima indian women with diabetes during pregnancy. N Engl J Med 1983; 308: 242-5

- (93) Haute autorité de santé. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, service des recommandations professionnelles; 2005.
- (94) Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001;24:1259-1263.
- (95) Chew EY, Mills JL, Metzger BE, Remaley NA, Jovanovic-Peterson L, Knopp RH, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 1995;18:631-7.
- (96) *N Engl J Med* 2008; 358: 2003-15 avec un éditorial : 2061-3.
- (97) G, Massart P, Graizeau F, Guerin B. La contraception du post partum : état des connaissances. *Gynecologie obstetrique & fertilité* 2008 : 36 :603-615.
- (98) Gunderson EP, Lewis CE, Chiang V, et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the coronary artery risk development in young adult women (CARDIA) study. *Diabetes* 2007; 56: 2990-6.
- (99) Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla, Prieto L, Frias JL. « Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers », *Am J Med Genetics*, vol. 78, 1998, p. 140-5.
- (100) Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26 (suppl 6):11-24.
- (101) J. Lepercq. la femme enceinte diabétique . *Annales d'endocrinologie*. Vol 64-N3- Juin 2003, p7-11
- (102) Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-3.
- (103) Gestation and Diabetes in France Study Group. Multicenter survey of diabetic pregnancy in France. *Diabetes Care* 1991;14:994-1000.
- (104) Diabetes and Pregnancy Group, France. Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:443-7.
- (105) F.Lamiche-Lorenzini O, Parent, V, Salles de Gauzy. Grossesse chez les diabétiques de type 2n : résultats de 5 ans de suivi en maternité de niveau 3. diabète et métabolisme. Vol33-N SPE 1 -mars 2007, p 117
- (106) J. Lepercq. la femme enceinte diabétique . *Annales d'endocrinologie*. Vol 64-N3- Juin 2003, p7-11
- (107) J. Lepercq au nom de l'association "diabète et grossesse-ALFEDIAM". Complications périnatales associées aux diabètes pré-gestationnels : enquête multicentrique française 2000. *diabetes metab* 2002 ; 28 : 1S28
- (108) Cotteel M. Diabète et Grossesse. *EMC Obstet* 1986;5042:10.

- (109) Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;337:1591-6.
- (110) T. Schmitz, Pour le dépistage systématique du diabète Gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 567-569
- (111) Landon MB. Neonatal morbidity in pregnancy by diabetes mellitus predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1089-95.
- (112) Rodgers BD, Rodgers DE: Clinical variables associated with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Journal of Reproductive Medicine* 36:797-800, 1991
- (113) Bernstein IM, Catalano PM : Ketoacidosis in pregnancy associated with parenteral administration of terbutaline and bethametasone. *Journal of reproductive medicine* 35:818-820, 1990
- (114) Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001 ; 18 (7) : 573-7.
- (115) Reece EA, Leguizaman G, Homko C. Stringent control in diabetic nephropathy associated with optimization of pregnancy outcomes. *J Maternal-Fetal Med* 1998; 7: 213-16.
- (116) Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Mølviig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in Type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 24: 1739-1744, 2001.
- (117) BM. Sibai, S.Cartis, J.Hauth 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 (2): 364-369.
- (118) EA.Reece, E.Sivan , G.Francis, CJ.Homko. pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* , 1998, 15 (9) :549-555.
- (119) CA.Combs, B.Rosenn, JR McLaughlin, et al. Early-pregnancy proteinuria in diabetes related to preeclampsia . *Obstet Gynecol*, 1993, 82 (5) :802-807
- (120) Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non diabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319-23.
- (121) 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.
- (122) American Diabetes Association. « Diagnosis and classification of diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 28, 2005, p. S37-42.

- (123) Kousseff BG. « Diabetic embryopathy », *Curr Opin Pediatr*, vol. 11, 1999, p. 348.
- (124) Punareewattana K, Sharova LV, Li W, Ward DL, Holladay SD. « Reduced birth defects caused by maternal immune stimulation may involve increased expression of growth promoting genes and cytokine GM-CSF in the spleen of diabetic ICR mice », *Int Immunopharmacol*, vol. 3, 2003, p. 1639-55.
- (125) Moley KH. Hyperglycemia and apoptosis : mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends endocrinol*, ed 2001 ; 12(2) : 78-82.
- (126) Meltzer SJ, Ryan EA, Feig DS, Thompson D, Snyder J. « Preconception care for women with diabetes », Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines, 2003.
- (127) Sheffield JS, Butler-Koster, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. « Maternal diabetes and infant malformations », *Obstet Gynecol*, vol.100, 2002, p. 925-30.
- (128) Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. « Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study », *Birth Defects Res*, vol. 73, 2005, p. 605-11.
- (129) Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla ES, Bermejo E, Prieto. « Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome », *Am J Med Genetics*, vol. 112, 2002, p. 335-7.
- (130) Persson B, Hanson V . Neonatal Morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998 : 21 (Suppl 2) B79- B84.
- (131) J. Lepercq, J. Timsit. Grossesse et diabete. *Ann. Endocrinol.*, 2005 ; 66, 2 : 142-143
- (132) Manning F. Fœtal biochemical and biophysical assesement . In : Reece AE, Coustan DR, eds. *Diabetes mellitus in pregnancy*, 2nd edition. New York : Churchill Livigstone 1995 : 251.
- (133) Morel P, Annedee MO. Le nouveau-né de mère diabétique. *Med Infantile* 1981;88:393-9.
- (134) Gauguier D, Bihorea MT, Ktorza A. Inheritance of diabetes mellitus as consequence of gestational hyperglycemia in rats. *Diabetes* 1990;39:734-9.
- (135) 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.
- (136) S Trimeche Ajmi and al/ . Diabète gestationnel et facteurs prédictifs d'un diabète ultérieur. *Diabète et métabolisme*. Vol 33, N SPE 1- Mars 2007, p119.
- (137) Ben Miled S. Le nouveau-né de mère diabétique. *Annales Pediat* 1988;35:181 7

- (138) Vambergue L. Diabète gestationnel et trouble de la tolérance glucidique pendant la grossesse :dépistage et complications foetales et maternelles dans la région Nord-Pas-de-Calais. Thèse de doctorat en médecine, Lille, 1993.
- (139) Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized controlled trials, 1972-1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 322-35
- (140) Hod M, Mertob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational diabetes mellitus: a survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991;40:74-8.
- (141) Satyaprasad SV, Satish CK, Mulchand SP. Persistence of metabolic consequences in the progeny of rats fed a HC formula in their early post natal life.*Am J Physiol* 1995; 269: 731-738
- (142) Shnider SM, Abboud TK, Artal R, Henriksen EH, Stefani SJ, Levinson G. Maternal catecholamines decrease during labor after lumbar epidural anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1983 ; 147 : 13-7.
- (143) V. Houfflin-Debargea,b,*, E. Closseta, P. Deruellea, Surveillance du travail dans les situations à risque. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* (2008) 37S, S81—S92
- (144) Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:646-53
- (145) 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.
- (146) Hoet JJ, Ozanne S, Reusens B . Influences of pre- and postnatal nutritional exposures on vascular / endocrinologic systems in animals ? *Environ Health prospect* 2000 ; 108 (suppl 3) : 563-8.
- (147) Iglesias- Barreira V, Ahn Mt, Reusens B , Dahri S, Hoet JJ, Remacle C. Pre- And postnatal low protein diet affect pancreatic islet blood flow and insulin release in adult rats. *Endocrinology* 1996 ; 137 (9) : 3797-801.
- (148) S. Hiéronimus et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 389-394
- (149) Lassmann-Vague V, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Leblanc H, Renard E, Thervet F, et al. Recommandations de l'ALFEDIAM. Pompes à insuline. *Diabet Metab* 1995;:41-8.
- (150) Leveno KJ, Fortunato SJ, Raskin P, Williams ML, Whalley PJ. Continuous subcutaneous insulin infusion during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;4:257-68.

- (151) Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 2002;99:537- 41.
- (152) Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective caesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6.
- (153) Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:831-7.
- (154) A. De La Chapelle¹, V. Gleize¹, S. Benoit¹, A. Bongain², M. Raucoules-Aimé¹. Diabète et grossesse : implications en anesthésie. Conférences d'actualisation 2001, p. 309-324
- (155) Lawrence GF, Brown VA, Parsons RJ, Cooke ID. Feto-maternal consequences of high-dose glucose infusion during labour. *Br J Obstet Gynecol* 1982 ; 89 : 272-6.
- (156) Haugel S, Desmaizieres V, Challier JC. Glucose uptake, utilization, and transfer by the human placenta as functions of maternal glucose concentration. *Pediatr Res* 1986 ; 20 : 269-73.
- (157) Carson BS, Phillips AF, Simmons MA, Battaglis FC, Meschia G. Effects of a sustained insulin infusion upon glucose uptake and oxygenation of the ovine fetus. *Pediatr Res* 1980 ; 14 : 147-52.
- (158) Kenepp NB, Shelley WC, Kumar S, Gutsche BB, Gabbe S, Delivoria-Papadopoulos M. Effects on newborn of hydration with glucose in patients undergoing caesarean section with regional anesthesia. *Lancet* 1980 ; 1 : 645-9.
- (159) Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. Effects of corticosteroids administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25
- (160) Ramanathan S, Khoo P, Arismendy J. Perioperative maternal and neonatal acid-base status and glucose metabolism in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1991 ; 73 : 105-11.
- (161) A. Collin et al. La dystocie vraie des épaules : analyse de 14 cas traités par la manoeuvre de Jacquemier. *J. Gynecol Obstet Bio Reprod* 2008;37:283—290.
- (162) Sheiner E, Levy A, HersHKovitz R, Hallak M, Hammel RD, Katz M, et al. Determining factors associated with shoulder dystocia: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:11—5.
- (163) Jevitt CM. Shoulder dystocia: etiology, common risk factors, and management. *J Midwifery Womens Health* 2005;50:485—97.
- (164) Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, Neumann K, Ouzounian JG, Paul RH. The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it ? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:656—61.

- (165) Hamon I, Hascoët J-M. La corticothérapie périnatale: actualité. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2001;30(suppl.6):2S50-2S53.
- (166) Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids. *Lancet* 2006; 367:1913-9.
- (167) Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(9):835-9.
- (168) Kaushal K, Gibson JM, Railton A, Hounsome B, New JP, Young RJ. A protocol for improved glycaemic control following corticosteroid therapy in diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2003;20(1):73-5.
- (169) Lafusco D, Stoppoloni F, Salvia G et al. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type I diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:23
- (170) Hilson JA, Rasmussen KM, Kjolhede CL. Maternal obesity and breast-feeding success in a rural population of white women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 1371-8. (Erratum in: *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 494.)
- (171) Peng H, Hagopian W. Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 3: 149-62.