



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Insulinothérapie par pompe versus multi-injections chez les diabétiques de type 1 au cours de la grossesse : évaluation de la morbidité materno-fœtale.

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 2015 à 16h
Au Pôle Recherche
Par Marie Ruscart

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Deruelle Philippe

Assesseurs :

Madame le Professeur Vambergue Anne

Monsieur le Docteur Deleplanque Denis

Monsieur le Docteur Rakza Thameur

Directrice de Thèse :

Madame le Professeur Vambergue Anne

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
FID	Fédération Internationale du Diabète
DS	Déviatiion Standard
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IGF	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
mg	Milligramme
g	Gramme
mmol/l	Millimole par litre
kg	Kilogramme
IMC	Indice de masse corporelle
HbA1C	Hémoglobine glyquée
SA	Semaine d'aménorrhée
OR	Odds ratio

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Revue de la littérature	4
I. Introduction	4
II. Données épidémiologiques	5
III. Complications materno-fœtales associées au diabète de type 1	6
IV. Evolution des complications chroniques du diabète au cours de la grossesse	8
V. Modalités de prise en charge diabétologique	10
A. Consultation préconceptionnelle	10
B. Règles hygiéno-diététiques	11
C. Prise en charge métabolique	11
D. Suivi médical	12
E. Post-partum	14
VI. Modalités de prise en charge obstétricale	15
A. 1 ^{er} trimestre	15
B. 2 ^{ème} trimestre	16
C. 3 ^{ème} trimestre	16
D. Terme de l'accouchement	17
E. Décision de la voie d'accouchement	17
VII. Pompe et grossesse	18
A. Avantages de la pompe	19
B. Pompe lors de l'accouchement et en post-partum	20
Matériels et méthodes	21
I. Population étudiée	21
II. Critères d'inclusion	21
III. Critères d'exclusion	21
IV. Recueil des données	22
A. Données recueillies	22
1. Données maternelles	22
2. Evolution des complications et données obstétricales	23
3. Données métaboliques	23
4. Données néonatales	24
V. Modalités de prise en charge	24
VI. Analyse statistique	25
RESULTATS	26
I. Analyse descriptive :	26
A. La population étudiée :	26
B. Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée :	28
C. Antécédents obstétricaux de la population étudiée	29
D. Equilibre préconceptionnel du diabète	30
II. Analyse comparative :	31

A.	Evolution de l'équilibre métabolique au cours de la grossesse :	31
1.	Equilibre glycémique	31
2.	Besoins en insuline :	34
3.	Evolution des complications chroniques du diabète	36
B.	Données obstétricales.....	37
C.	Morbidité fœtale	38
1.	Poids de naissance, terme et issue de grossesse chez le nouveau-né.....	38
1.	Données métaboliques néonatales	39
2.	Score d'Apgar	40
3.	Malformations néonatales	40
D.	Complications du post-partum	42
Discussion		43
I.	Principaux résultats	43
II.	Comparaison aux autres études	44
A.	Caractéristiques de la population étudiée	44
B.	Complications microvasculaires	44
C.	Données obstétricales.....	45
1.	Pré-éclampsie	45
2.	Prématurité.....	45
3.	Césarienne.....	45
D.	Besoins en insuline	46
E.	Données fœtales	47
1.	Macrosomie.....	47
2.	Dystocie des épaules	48
3.	Hypoglycémie néonatale	49
4.	Malformations néonatales	50
III.	Forces et faiblesses de l'étude	51
IV.	Perspectives	53
Conclusion.....		54
Références bibliographiques		55

RÉSUMÉ

Contexte : La grossesse chez la patiente diabétique de type 1 reste à risque pour la mère et l'enfant. Obtenir une normoglycémie de la période périconceptionnelle à la fin de grossesse est actuellement le seul facteur pronostique identifié afin de réduire la morbidité materno-fœtale, même s'il existe vraisemblablement d'autres facteurs impliqués dans la genèse de ces complications.

L'objectif de l'étude était de comparer le pronostic materno-fœtal et le contrôle métabolique chez des patientes diabétiques de type 1, traitées par insuline en pompe ambulatoire comparativement aux patientes traitées par multi-injections.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique (hôpital Jeanne de Flandre, Lille). Les patientes diabétiques de type 1 traitées par insuline en multi-injections ou pompe, ayant accouché entre 2005 et 2013 ont été incluses. Nous avons analysé et comparé les complications materno-fœtales, les issues de grossesse et l'évolution du contrôle métabolique (hémoglobine glyquée, fructosamine, doses totale, basale et bolus d'insuline par kilogramme) chez les patientes traitées par pompe ambulatoire *versus* les patientes traitées par multi-injections.

Résultats : 103 patientes sous multi-injections et 152 patientes sous pompe ont été incluses. Les groupes étaient comparables au niveau de l'âge, de l'indice de masse corporelle, des antécédents d'hypertension artérielle et de microalbuminurie. Les patientes sous pompe avaient un diabète plus ancien, plus d'antécédents de rétinopathie et une moyenne d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle plus basse ($p=0.02$). L'équilibre du diabète était similaire dans les deux groupes pendant la grossesse. Les patientes sous pompe recevaient en moyenne moins d'insuline en fin de grossesse ($p<0.0001$) et en *post partum* immédiat ($p<0.0001$). On retrouvait plus de macrosomie (37.4% versus 53%, $p=0.02$) et de dystocie des épaules (7.8%

versus 16.1%, $p=0.03$ après ajustement sur les facteurs confondants) chez les nouveaux-nés de patientes sous pompe, mais moins de malformations néonatales (11% versus 3.5%, $p=0.02$).

Conclusion : Cette étude confirme que même si le traitement par pompe à insuline est considéré comme un outil important dans la grossesse des diabétiques de type 1, il n'a pas encore été démontré supérieur à la thérapie par multi-injections.

INTRODUCTION

Le diabète de type 1 est caractérisé par une carence en insuline, secondaire à la destruction auto-immune des cellules β de Langerhans avec comme conséquence une insulino-dépendance

La grossesse des patientes diabétiques est considérée à haut risque pour la mère et l'enfant. Les modifications physiologiques inhérentes à la grossesse sont associées à un équilibre glycémique plus difficile à obtenir. En cas de déséquilibre glycémique, la grossesse chez la patiente diabétique de type 1 est responsable de complications materno-fœtales.

Il existe un risque d'aggravation des complications vasculaires diabétiques (néphropathie et rétinopathie) et un risque de complications périnatales (malformations fœtales, macrosomie, dystocie des épaules, prématurité).

Un bon équilibre glycémique de la période périconceptionnelle jusqu'à la fin de grossesse est le facteur pronostique principal pour réduire la morbidité materno-fœtale. Cependant, il est vraisemblable que le glucose ne soit pas le seul facteur responsable de la macrosomie fœtale, qui reste la complication la plus fréquemment rapportée.

Afin d'obtenir le meilleur équilibre glycémique, deux traitements sont possibles : l'injection sous-cutanée continue d'insuline (pompe) ou les injections multiples d'insuline. La pompe à insuline permet de réduire significativement les variations de glycémie, notamment les hypoglycémies nocturnes et le phénomène de l'aube (hyperglycémie au petit matin) (1).

Dans la littérature, aucune étude n'a permis de démontrer une supériorité sur la morbidité materno-fœtale d'un traitement par pompe sous cutané d'insuline *versus* un traitement par multi injections au cours de la grossesse diabétique (2).

L'objectif principal de l'étude était de comparer le pronostic materno-fœtal, les issues de grossesse et l'évolution du contrôle métabolique des patientes diabétiques de type 1 sous pompe sous cutané d'insuline comparativement à celles sous multi-injections.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Introduction

Le diabète maternel qu'il soit prégestationnel de type 1 ou de type 2 ou gestationnel reste à ce jour associé à des complications materno-foetales à court et à long terme.

Lors de la conférence internationale ayant eu lieu à Saint Vincent (3), en Italie, du 10 au 12 octobre 1989, les représentants des services de santé du gouvernement et les associations de patients de tous les pays européens se sont réunis avec des experts du diabète sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de la Fédération Internationale du Diabète (FID). Un des objectifs consistait à ce que l'issue de la grossesse, chez la femme diabétique, se rapproche de l'issue de la grossesse chez la femme non diabétique.

Vingt-six ans plus tard, il persiste une morbidité materno-foétale accrue en cas de grossesse diabétique. En effet, à ce jour, cet objectif n'a pas été atteint puisque le risque de complications materno-foetales est 2 à 5 fois plus élevé chez les patientes diabétiques de type 1 comparativement à la population non diabétique (4).

Un défi majeur pour l'amélioration des résultats est d'assurer un contrôle glycémique optimal au moment de la conception et de le maintenir tout au long de la grossesse, ceci grâce aux nouvelles insulines (analogues d'action courte et lents) ainsi que grâce à l'utilisation de nouvelles technologies comme les capteurs de glucose et les systèmes de télémédecine.

II. Données épidémiologiques

Selon les données, issues du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information et du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (5), 1257 patientes diabétiques de type 1 ont accouché en France en 2011. Cela correspond à 0.2% des accouchements et 2.3% des accouchements de patientes diabétiques. A partir de ces données, il a été possible d'évaluer le pronostic obstétrical de ces grossesses.

Le tableau 1 présente les principaux résultats de cette étude. Les définitions des variables sont celles classiquement utilisées en obstétrique. La macrosomie a été définie par un poids de naissance supérieur au 90ème percentile pour un âge gestationnel donné.

Tableau 1 : Pourcentage et Odds Ratios de l'association entre le statut diabétique de la mère et la complication materno-fœtale, ajustés sur l'âge gestationnel de la mère et le sexe de l'enfant

	Diabète type 1 n=1257	Absence de diabète n=751 725	Odds ratio (diabète de type 1 <i>versus</i> absence de diabète)
Césarienne	57.7%	19.8%	4.3 (3.8-4.8)
Pré-éclampsie	9.2%	1.5%	6.7 (5.6-8.2)
Macrosomie	42.5%	9.4%	7 (6.1-8)
Décès néonatal			2.2 (1.4-3.4)
Prématurité			6.6 (5.9-7.4)

Ces données sont en faveur d'un sur-risque de complications materno-fœtales en cas de diabète de type 1 et sont en accord avec les données de la littérature (4).

III. Complications materno-fœtales associées au diabète de type 1

L'importance de la contraception et la programmation de la grossesse doivent faire partie intégrante de l'éducation de toutes les jeunes femmes atteintes de diabète. Les grossesses programmées sont associées à un risque moins important de malformations congénitales, de mortinatalité et de décès néonataux.

Une revue de sept études de cohorte entre 1985 et 2006 a examiné 1977 grossesses de patientes diabétiques. L'analyse retrouvait qu'en périconceptionnel, le taux d'hémoglobine glyquée évalué à 0 DS au-dessus de la normale entraînait un risque absolu de grossesse affectée par une anomalie congénitale d'environ 2% (IC à 95% de 0,0 à 4,4). À 2 DS au-dessus de la normale, le risque était de 3% (de 0,4 à 6,1), et à 8 DS il était d'environ 10% (de 2,3 à 17,8). Pour chaque augmentation d'une déviation standard d'hémoglobine glyquée, le risque associé d'apparition de malformation congénitale était augmenté par un odds ratio de 1,2 (IC 95% 1.1 à 1.4) (6).

Lors du deuxième trimestre de grossesse, l'hyperglycémie maternelle est responsable d'une sécrétion d'insuline chez le fœtus. L'insuline fœtale est un important facteur de croissance. L'hyperinsulinémie fœtale amène donc une croissance accélérée se traduisant par une macrosomie fœtale. De plus, les autres facteurs de croissance, tels que l'hormone de croissance placentaire humaine, les facteurs de croissance tels les IGFs et d'autres facteurs comme le TNF, sont également sensibles à l'hyperglycémie maternelle. D'autre part, l'hyperglycémie maternelle pourrait être responsable d'anomalie du développement des îlots pancréatiques pouvant augmenter le risque de développer un diabète à l'âge adulte.

En fin de grossesse, l'hyperglycémie maternelle et l'hyperinsulinémie fœtale qui en résulte, créent un environnement métabolique qui prédispose à l'hypoxie, l'acidose, et à la mort fœtale *in utero*. À la naissance, l'hyperinsulinémie fœtale peut être responsable d'une hypoglycémie néonatale transitoire (7).

Sur le plan maternel, les complications les plus fréquemment rapportées sont une augmentation du risque de césarienne souvent en lien avec l'existence d'une

macrosomie fœtale ainsi qu'un risque plus élevé de pré-éclampsie en lien avec les complications micro-vasculaires du diabète (8).

Risques associés au diabète lors de la grossesse :

- Fausse-couche spontanée précoce : risque augmenté lors d'un mauvais équilibre glycémique (9).
- Mort fœtale *in utero* : risque augmenté par cinq par rapport aux patientes non diabétiques. Les facteurs de risque sont le mauvais équilibre glycémique, l'obésité et l'âge maternel. Les épisodes d'acidocétose augmentent le risque de mort fœtale *in utero* par passage transplacentaire des corps cétoniques (10).
- Macrosomie fœtale : risque augmenté par un mauvais équilibre glycémique et l'obésité. L'hyperglycémie maternelle cause une hyperglycémie fœtale responsable d'un hyperinsulinisme fœtal, qui entraîne un risque élevé de macrosomie.
- Malformations congénitales : anomalies cardiaques et du système nerveux central. L'agénésie du sacrum est rare mais pathognomonique du diabète. Les désordres métaboliques et surtout l'hyperglycémie maternelle lors des huit premières semaines de grossesse (11) sont responsables de formations de radicaux libres ou d'un déficit de l'expression du gène Pax 3 conduisant à l'apparition de malformations congénitales (12)(13).
- Déclenchement ou indication de césarienne : le terme recommandé pour l'accouchement est compris entre 38 et 39 semaines d'aménorrhée.
- Traumatisme maternel ou fœtal : secondaires à la macrosomie qui est responsable de dystocie des épaules entraînant des complications maternelles (déchirures périnéales, hémorragie de la délivrance) et fœtales (augmentation de la mortalité périnatale, fractures de clavicule ou de l'humérus, lésions du plexus brachial) (14).
- Hypoglycémie néonatale : secondaire à l'hyperinsulinisme et au déséquilibre du diabète (15).
- Mortalité néonatale : secondaire aux malformations congénitales et à la prématurité.
- Risque plus élevé chez l'enfant de développer une obésité ou un diabète à l'âge adulte.

IV. Evolution des complications chroniques du diabète au cours de la grossesse

Il existe, en préconceptionnel et au cours de la grossesse, très fréquemment une nette amélioration de l'équilibre glycémique en partie liée aux schémas d'optimisation thérapeutique mais également en raison de la compliance au traitement et à la motivation de ces patientes pendant cette période.

Cependant, il convient d'être vigilant car les améliorations glycémiques rapides pendant la grossesse peuvent causer la progression de la rétinopathie préexistante, en particulier si elle est déjà modérée ou sévère. Mais, des effets néfastes à long terme sont rares. Un bon contrôle glycémique et tensionnel amoindrit la progression de la rétinopathie (16).

Pendant la grossesse, il y a une augmentation physiologique de la clairance de la créatinine et donc du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Chez la plupart des femmes enceintes atteintes de diabète, on ne retrouve pas de dégradation de la fonction rénale lorsque le rapport albuminurie/créatininurie et la créatininémie sont normaux ($< 3,5$ mg/mmol et < 120 mmol/L, respectivement).

Chez les femmes avec une néphropathie modérée à avancée, la fonction rénale peut décliner, même si cela est généralement limité à la durée de la grossesse.

Les femmes présentant une microalbuminurie (rapport albuminurie/créatininurie compris entre 3.5 et 30 mg/mmol) ne sont pas à risque de dégradation de la fonction rénale, mais la grossesse risque d'induire une hypertension gravidique, une pré-éclampsie, ou un accouchement prématuré.

Quand l'excrétion de protéine est supérieure à 2 g/jour ou que la créatininémie est supérieure à 120 mmol/L avant la grossesse, le risque de dégradation accélérée de la fonction rénale et de pré-éclampsie est augmenté nécessitant une concertation entre l'obstétricien et le néphrologue (17) (18).

Les femmes atteintes de diabète sont plus à risque de pré-éclampsie par rapport à la population générale. Les autres facteurs de risque de pré-éclampsie sont l'hypertension artérielle (8), la présence d'une microalbuminurie, une protéinurie supérieure à 2 g/jour, une créatininémie supérieure à 120 mmol/L avant la grossesse et une obésité. (19)

V. Modalités de prise en charge diabétologique

L'intérêt est d'évaluer le risque médical de la grossesse, de définir les modalités du traitement par insuline et sa surveillance, d'analyser les éléments morbides néfastes à la grossesse, et d'être prêt à intervenir chaque fois qu'un événement intercurrent risque de déstabiliser l'équilibre du diabète et notamment au moment de l'accouchement (20).

A. Consultation préconceptionnelle

La programmation de la grossesse est essentielle. Elle permet de rechercher les facteurs pouvant s'opposer à un contrôle glycémique strict tout au long de la grossesse ou l'existence d'un risque maternel sévère en cas de grossesse. Le risque est évalué selon l'âge de la patiente, la présence d'une rétinopathie, d'une microprotéinurie, l'existence d'un tabagisme, l'état coronarien et l'équilibre glycémique. Une néphropathie sévère avec hypertension artérielle rend aléatoire la poursuite de la grossesse. L'existence d'une maladie coronarienne sévère est la seule contre-indication absolue à une grossesse. Lorsque la grossesse n'a pas été programmée, il est important d'optimiser l'équilibre glycémique le plus rapidement possible (20).

Bilan réalisé lors de la consultation préconceptionnelle :

- Recherche de microangiopathie et macroangiopathie,
- Fond d'œil,
- Créatininémie, microalbuminurie,
- Hémoglobine glyquée, la grossesse est possible si le dosage est inférieur à 7%,
- Recherche de foyers infectieux,
- Information sur les modalités de prise en charge et la surveillance,
- Éducation de la patiente.

B. Règles hygiéno-diététiques

Le régime alimentaire de la femme diabétique enceinte a pour but d'équilibrer la glycémie, de réduire la lipolyse génératrice de corps cétoniques et d'assurer les apports énergétiques souhaitables : 1 800 à 2 000 kcal/j répartis en quatre à six prises quotidiennes, dont une souhaitable au coucher pour réduire la durée de jeûne nocturne (20). Les recommandations théoriques conseillent d'augmenter de 150 kcal/jour l'apport alimentaire durant le premier trimestre et de 250 kcal/jour aux deuxième et troisième trimestres(21).

C. Prise en charge métabolique

L'hyperglycémie maternelle est responsable de nombreuses complications materno-fœtale, il est donc nécessaire de parvenir à un contrôle glycémique strict avant la conception, avec une nécessité de maintenir une normoglycémie tout au long de la grossesse en évitant les fluctuations glycémiques.

La grossesse peut être responsable d'hypoglycémies maternelles, notamment lors des 22 premières semaines de grossesse, lorsque la sensibilité à l'insuline augmente avec un risque nettement accru pendant les 12 premières semaines justifiant une anticipation des besoins insuliniques. La sensibilité diminue pendant le deuxième trimestre de grossesse.

D'autre part, le risque d'acidocétose augmente au cours de la grossesse notamment au 3ème trimestre de la grossesse, complication grave pouvant entraîner une mort in utéro (7).

De façon théorique, pour éviter ces complications, le calcul de la dose totale d'insuline doit être basé sur l'âge gestationnel (22). En effet, les besoins en insuline et la résistance à l'insuline augmentent avec l'âge gestationnel (tableau ci-dessous).

Néanmoins, nous savons en pratique qu'il existe une grande variabilité individuelle.

	Equation pour calculer la dose totale d'insuline nécessaire par jour (unités/kg)
1 ^{er} trimestre	Dose totale d'insuline par jour = 0.7 x poids (kg)
2 ^{ème} trimestre	Dose totale d'insuline par jour = 0.8 x poids (kg)
3 ^{ème} trimestre	Dose totale d'insuline par jour = 0.9 x poids (kg)
Terme	Dose totale d'insuline par jour = 1 x poids (kg)
Post-partum	Dose totale d'insuline par jour = 0.55 x poids (kg)

Les objectifs glycémiques pendant la grossesse sont les suivants :

- Glycémie pré prandiale et à jeun : inférieure à 90 mg/dL
 - Glycémie post prandiale 1 heure après le repas : inférieure à 140mg/dL
 - Glycémie post prandiale 2 heures après le repas: inférieure à 120 mg/dL.
- (23)

D. Suivi médical

Ce suivi consiste à au moins une consultation par mois avec un diabétologue jusqu'au 6ème mois, couplé à un contact téléphonique, une fois par semaine, avec le diabétologue pour vérifier l'équilibre glycémique, l'idéal étant une consultation tous les 10 jours pour adapter au mieux l'insulinothérapie. A partir du 6ème mois, des hospitalisations de jour, multidisciplinaires, sont programmées pour faire le bilan de l'état diabétologique et obstétrical de la patiente, d'abord toutes les 3 semaines, puis de façon plus rapprochée à partir de la 32ème SA (semaines d'aménorrhée) afin de bien évaluer la vitalité fœtale, et enfin, près du terme, pour prendre la décision d'accouchement, en général vers 38-39 SA.

Une surveillance du poids et de la tension est réalisée lors de chaque examen médical.

Un dosage de l'hémoglobine glyquée et éventuellement de la fructosamine est réalisé à chaque consultation, ainsi qu'une bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie. Un examen du fond d'œil est réalisé chaque trimestre afin de surveiller l'apparition, voire l'évolution d'une rétinopathie (20).

La surveillance métabolique repose sur les glycémies capillaires réalisées avant les repas et 1 ou 2 heures après, ainsi qu'au coucher (6 à 8 glycémies capillaires par jour).

L'acétonémie ou l'acétonurie doivent être mesurées dès que la glycémie capillaire est supérieure à 2 g/l (21). La recherche d'une acétonémie ou d'une acétonurie doit être plus fréquente (au minimum matin et soir) en cas de traitement par pompe, car elle permet de dépister une acidocétose par arrêt de perfusion(20).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, une hospitalisation est indiquée pour améliorer les glycémies, intensifier la surveillance et si besoin décider d'une extraction avant terme en cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal ou en cas de macrosomie (21). L'hospitalisation se fera en diabétologie ou en obstétrique en fonction du terme (21).

L'accouchement doit se dérouler dans un environnement pédiatrique adapté, encadré par un protocole anesthésique et diabétologique préétabli, comportant une perfusion de glucose et une insulinothérapie intraveineuse dont le débit est adapté à la glycémie capillaire contrôlée chaque heure ; l'objectif est de maintenir une normoglycémie maternelle pour éviter une hypoglycémie néonatale. Enfin, il est important de rester vigilant à la chute brutale des besoins en insuline survenant immédiatement après la délivrance, de manière à anticiper la diminution des apports insuliniques de l'ordre de 30 % à 50 % (20).

E. Post-partum

Dès l'accouchement, les besoins en insuline sont réduits aux besoins pré-conceptionnels. La surveillance glycémique capillaire horaire doit être maintenue jusqu'à la reprise de l'alimentation normale et l'obtention de doses stables d'insuline. Les objectifs glycémiques sont moins stricts compte tenu du risque élevé d'hypoglycémie dans cette période, principalement si la patiente allaite. L'allaitement doit être encouragé car il a été démontré une augmentation du risque de diabète de type 1 chez l'enfant lorsque l'allaitement artificiel a été introduit précocement (21).

VI. Modalités de prise en charge obstétricale

Le dépistage des complications de la grossesse de patientes diabétiques doit être rigoureux à la recherche d'une hypertension artérielle, d'une protéinurie ou d'une menace d'accouchement prématuré. Une bactériurie doit être systématiquement recherchée et traitée.

En l'absence de complications, et si les objectifs glycémiques sont atteints, la surveillance obstétricale repose sur une consultation mensuelle (20).

A. 1^{er} trimestre

Les objectifs sont de :

- déterminer le nombre d'embryons, l'âge gestationnel (primordial car une programmation de l'accouchement est fréquente), mesurer la longueur craniocaudale de l'embryon et la clarté nucale (dépistage de la trisomie 21) par une échographie réalisée entre 11 et 14 semaines d'aménorrhée
- évaluer le contrôle du diabète depuis la conception, déterminant pour le risque de malformation foetale ;
- rechercher une hypertension artérielle ou une néphropathie qui influenceront le pronostic foetal;
- rechercher les facteurs de risque pour la grossesse, indépendants du diabète (20).

Le dépistage de la trisomie 21 par dosage des marqueurs sériques est possible bien que le diabète influence le calcul du risque. Il réduit l'alphafoetoprotéine, ce qui pourrait majorer l'évaluation du risque et nécessite donc un ajustement (20).

B. 2^{ème} trimestre

L'échographie obstétricale effectuée entre 22 et 24 semaines d'aménorrhée permet de dépister les malformations congénitales.

En cas de doute sur l'anatomie du cœur ou des gros vaisseaux à l'échographie, l'examen sera complété par une échocardiographie fœtale. L'étude des dopplers utérins peut aider, en cas de néphropathie préexistante, à repérer un risque accru de pré-éclampsie et de retard de croissance fœtale (21).

La macrosomie est souvent manifeste dès le deuxième trimestre et s'accompagne d'un excès de liquide amniotique. Le meilleur élément échographique pour rechercher la macrosomie est la mesure de la circonférence abdominale (20).

C. 3^{ème} trimestre

Les patientes diabétiques bénéficient fréquemment d'une échographie mensuelle à partir du sixième mois de grossesse.

La 3^{ème} échographie effectuée entre 32 et 34 semaines d'aménorrhée a pour objectifs de mesurer la biométrie fœtale, d'évaluer la quantité de liquide amniotique et de préciser la présentation fœtale et la localisation placentaire.

Une dernière échographie est habituellement proposée vers 37 semaines d'aménorrhée pour mesurer la biométrie fœtale et renseigner sur la voie d'accouchement envisageable (21).

Les critères d'hospitalisation en centre périnatal de niveau adapté sont la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou la menace d'accouchement prématuré. Une extraction prématurée dans un centre prénatal adapté peut être justifiée (20).

En cas de menace d'accouchement prématuré, les β -mimétiques sont contre-indiqués car ils entraînent un risque d'acidocétose. Si une tocolyse est nécessaire, les inhibiteurs calciques ou l'atosiban seront utilisés, en l'absence de contre-indication. En cas de risque de grande prématurité, inférieure à 32 SA, l'utilisation de glucocorticoïdes est possible, sous couvert d'une surveillance diabétologique renforcée et d'une augmentation importante des doses d'insuline pendant quelques jours (de 25 à 50 % pendant 3 à 5 jours). Cette corticothérapie n'est pas indiquée au-delà de 34 semaines d'aménorrhée (21).

D. Terme de l'accouchement

À partir de 38-39 semaines d'aménorrhée, si les conditions obstétricales sont favorables, un déclenchement peut être programmé (20). Attendre au-delà de ce terme augmente le taux de dystocies des épaules et le risque de mort fœtale in utero (21).

E. Décision de la voie d'accouchement

La décision de la voie d'accouchement dépend des antécédents obstétricaux (utérus cicatriciel), de l'existence d'une macrosomie, de la présentation, de la perméabilité du bassin (radiopelvimétrie) et de l'ouverture du col utérin. La difficulté de l'accouchement par voie basse est liée à la macrosomie fœtale pouvant causer une dystocie des épaules. L'absence d'engagement des épaules peut entraîner, outre des fractures, une elongation du plexus brachial avec paralysie transitoire ou définitive, une asphyxie avec séquelles neurologiques possibles. Aucun élément pré- ou périnatal ne permet de prévoir une dystocie des épaules. (20)

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de janvier 2012 proposent donc une césarienne de principe, si l'estimation pondérale fœtale est supérieure ou égale à 4 500 g (24).

VII. Pompe et grossesse

L'exigence du contrôle métabolique au cours de la grossesse implique une insulinothérapie intensifiée. Un traitement par pompe à insuline peut être justifié chez les femmes diabétiques de type 1 que ce soit en pré-conceptionnel ou en cours de grossesse.

Deux types de traitement par insuline sont possibles : l'insulinothérapie avec schéma multi-injections de type basal/bolus ou les pompes à insuline par voie sous-cutanée, sans qu'aucune stratégie ne soit considérée supérieure à l'autre actuellement. Il n'a pas été démontré dans la littérature que le pronostic fœtal était modifié par le traitement par pompe (2). En effet, aucune étude randomisée n'a prouvé la supériorité du traitement par pompe sur la morbidité materno-fœtale pendant la grossesse. Les études randomisées menées dans le diabète de type 1 sont peu nombreuses et anciennes.

En dehors de la grossesse, les analogues d'action lente, dans les schémas basal/bolus, permettent d'assurer une concentration d'insuline relativement constante sur la journée, en diminuant aussi le nombre d'épisodes d'hypoglycémie, surtout nocturnes. Les analogues rapides en multi-injections, asparte ou lispro, permettent d'améliorer l'hémoglobine glyquée, en réduisant les hyperglycémies post-prandiales et le risque d'hypoglycémies. La grossesse induit un retard de la vidange gastrique. Cette gastroparésie peut induire un décalage entre le début d'action de l'insuline rapide et le pic d'hyperglycémie plusieurs heures plus tard. La pompe à insuline permet une libération d'insuline au plus proche de la sécrétion physiologique (25). Comparée à un schéma par multi-injections, la pompe à insuline, 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) (21).

Pendant le troisième trimestre, l'augmentation des taux d'hormone lactogène placentaire humaine, de prolactine, de cortisol et de progestérone créent une situation diabétogène. Le risque d'acidocétose est donc nettement augmenté lors de la grossesse, aggravant le pronostic fœtal (26).

Cependant, en pratique, la décision d'utiliser une pompe externe d'insuline chez une diabétique ne peut être prise qu'au cas par cas, avec l'accord formel préalable de la patiente qui a été auparavant éduquée à cette thérapeutique.

A. Avantages de la pompe

Le traitement par pompe à insuline semble indiqué dans le cadre d'un diabète mal contrôlé sous multi-injections, en période pré-conceptionnelle ou en début de grossesse, pour obtenir une amélioration rapide et constante de l'équilibre glycémique. Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer le surcoût du traitement par pompe afin d'évaluer le «bénéfice-risque» lui accorde une réduction de 0,5 % du taux d'hémoglobine glyquée chez les patientes enceintes. Cette différence (même si elle est peu importante) pourrait agir favorablement sur la survenue de malformations en début de grossesse et sur les complications fœtales, dont la macrosomie en seconde partie de grossesse (17).

Les pompes à insuline ont comme principal avantage d'agir de manière plus souple sur les variabilités de la glycémie et des besoins en insuline propres à la grossesse, de même que sur les fluctuations de la glycémie lors des repas ou des activités physiques. Les modèles les plus récents disposent de recharges d'insuline pré-remplies, de possibilités de programmation et de correction rapides des doses utilisées ainsi que de différents capteurs et alarmes pour signaler les hyper ou hypoglycémies.

Les limites d'un traitement par pompe proviennent principalement des patientes qui peuvent, soit rejeter ce type de traitement, soit ne pas être en mesure d'acquérir les connaissances indispensables à sa bonne gestion.

Pendant la grossesse, les femmes ont un risque accru de développer des infections, parfois au site d'insertion de la pompe. Pour réduire ce risque et les incidents de fonctionnement, les diabétologues préconisent de changer le cathéter toutes les 24 à 48 heures. La paroi abdominale doit être évitée comme site de portage du cathéter parce que l'absorption d'insuline devient imprévisible en raison de l'amincissement du tissu abdominal avec l'avancée de la grossesse (25).

B. Pompe lors de l'accouchement et en post-partum

Le traitement par pompe semble utile durant l'accouchement pour maintenir une glycémie normale. L'hyperglycémie maternelle, en particulier pendant l'accouchement, stimule le pancréas fœtal qui sécrète alors de l'insuline en excès, conduisant à l'hypoglycémie néonatale. D'autre part, les femmes qui allaitent sont plus sujettes à l'hypoglycémie, la pompe peut alors permettre de mieux les contrôler (25).

Si le traitement par pompe s'est montré fiable et confortable pour la patiente au cours de la grossesse, il n'y a, a priori, aucune raison de l'interrompre, lors de l'accouchement ou en post-partum à condition que les équipes soignantes notamment en milieu obstétrical soient formées.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Population étudiée

La population étudiée était les femmes diabétiques de type 1 suivies pendant la grossesse et ayant accouché au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille à l'hôpital Jeanne de Flandre entre 2005 et 2013.

II. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les patientes diabétiques de type 1 traitées par injections multiples d'insuline ou par pompe ambulatoire adressées soit initialement en diabétologie ou en obstétrique.

III. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les patientes diabétiques de type 2, présentant un autre type de diabète (Mody ou autres) ou ayant un diabète gestationnel. Les autres critères étaient les patientes diabétiques de type 1 ayant une grossesse gémellaire, ayant présenté un avortement spontané ou un œuf clair.

IV. Recueil des données

L'analyse a été effectuée rétrospectivement à partir des dossiers obstétricaux, en versions papier et informatisée, conservés aux archives de l'hôpital Jeanne de Flandre.

A. Données recueillies

1. Données maternelles

Les données maternelles recueillies concernaient l'âge au moment de la grossesse, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée d'évolution du diabète, l'hémoglobine glyquée lors de la conception, la présence d'une hypertension artérielle, d'une néphropathie, d'une rétinopathie, d'une neuropathie, d'un angor, la parité, l'antécédent de fausse couche spontanée précoce, de grossesse extra-utérine, d'interruption médicale ou volontaire de grossesse et de mort intra-utérine.

La néphropathie était définie comme une sécrétion d'albumine supérieure ou égale à 30mg/24h et/ou une créatininémie supérieure à la normale.

L'hypertension artérielle était définie comme une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 90mmHg ou la notion d'un traitement anti-hypertenseur.

2. Evolution des complications et données obstétricales

Nous avons recherché l'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie, d'une néphropathie, d'une hypertension artérielle à chaque trimestre et d'une pré-éclampsie.

Le terme, la présence d'une menace d'accouchement prématuré, le nombre de fausses couches ou de morts intra-utérines, la nécessité d'une césarienne, d'un déclenchement, d'une hémorragie de la délivrance ou de complications du post-partum ont été recherchés.

La pré-éclampsie était définie comme une protéinurie supérieure ou égale à 300mg/24h après 20 semaines d'aménorrhée associée à une hypertension artérielle.

La prématurité était définie par un accouchement à un terme strictement inférieur à 37 semaines d'aménorrhée.

L'aggravation de la néphropathie était définie par une augmentation de l'albuminurie ou par la détérioration de la fonction rénale au cours de la grossesse.

L'aggravation de la rétinopathie était définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une rétinopathie proliférative ou non au cours de la grossesse.

3. Données métaboliques

Concernant la grossesse, ont été recueillis les doses d'insuline par kg (basal, bolus et total) à chaque trimestre, ainsi que les dosages d'hémoglobine glyquée et de fructosamines à chaque trimestre, la prise de poids pendant la grossesse.

Sur le plan métabolique, les doses d'insuline ont été calculées en unités par kilogramme.

Les doses basales des patientes sous pompe correspondent à la somme des quantités d'insuline des 24 heures rapportée au poids de la patiente. Pour les patientes sous multi-injections, les doses basales correspondent à la somme des unités d'insuline lente rapportées au poids de la patiente.

Les bolus correspondent aux quantités d'insuline injectées au moment des repas rapportées au poids.

4. Données néonatales

Concernant le nouveau-né, les données recueillies concernaient la vie ou le décès à la naissance, l'Apgar à 1 et 5 minutes, la présence d'un ictère, d'une hypoglycémie, d'une hypocalcémie, d'une dystocie des épaules, d'une macrosomie, d'une hypotrophie fœtale, de malformations néonatales.

La macrosomie a été recherchée selon deux définitions, la première correspondait à un poids supérieur à 4000 grammes, la deuxième était calculée selon Gardosi (poids fœtal supérieur au 90^{ème} percentile des courbes standardisées selon le poids et la taille maternelle, la parité et le sexe).

L'hypotrophie a été recherchée selon Gardosi : poids inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes standardisées.

L'hypoglycémie néonatale était définie comme une glycémie capillaire inférieure à 0.4g/L dans les 24 heures suivant la naissance.

L'ictère néonatal était défini comme un ictère nécessitant de la photothérapie.

V. Modalités de prise en charge

Les patientes étaient prises en charge conformément aux données de la Société Francophone du Diabète et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.

VI. Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de distribution gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement par un test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques avant la grossesse, et les critères d'évaluation ont été comparés entre les patientes traitées par multi-injections ou par pompe. Les variables quantitatives ont été comparées par un test t de Student ou par un test U de Mann-Whitney en cas d'écart à la normalité et les variables qualitatives par un test du Chi-deux (ou par un test exact de Fisher en cas d'effectif théorique faible). Les mesures répétées (doses d'insuline, hémoglobine glyquée et fructosamines) ont été comparées entre les deux groupes par un modèle linéaire mixte. Ce modèle est l'extension de l'analyse de la variance classique qui permet de prendre en compte la corrélation entre deux mesures successives d'un patient. Les effets fixes étaient le temps, le groupe et l'interaction du groupe avec le temps ; l'effet patient étant considéré comme un effet aléatoire.

Les comparaisons sur les critères d'évaluation ont été ajustées sur les caractéristiques avant la grossesse qui différaient entre les deux groupes au niveau de significativité inférieur à 0.20 (à savoir la durée de diabète avant la conception, l'antécédent de microalbuminurie, de rétinopathie et l'hémoglobine glyquée préconceptionnelle). Pour les critères d'évaluation binaires, un modèle de régression logistique a été utilisé.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille. Le niveau de significativité était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.3).

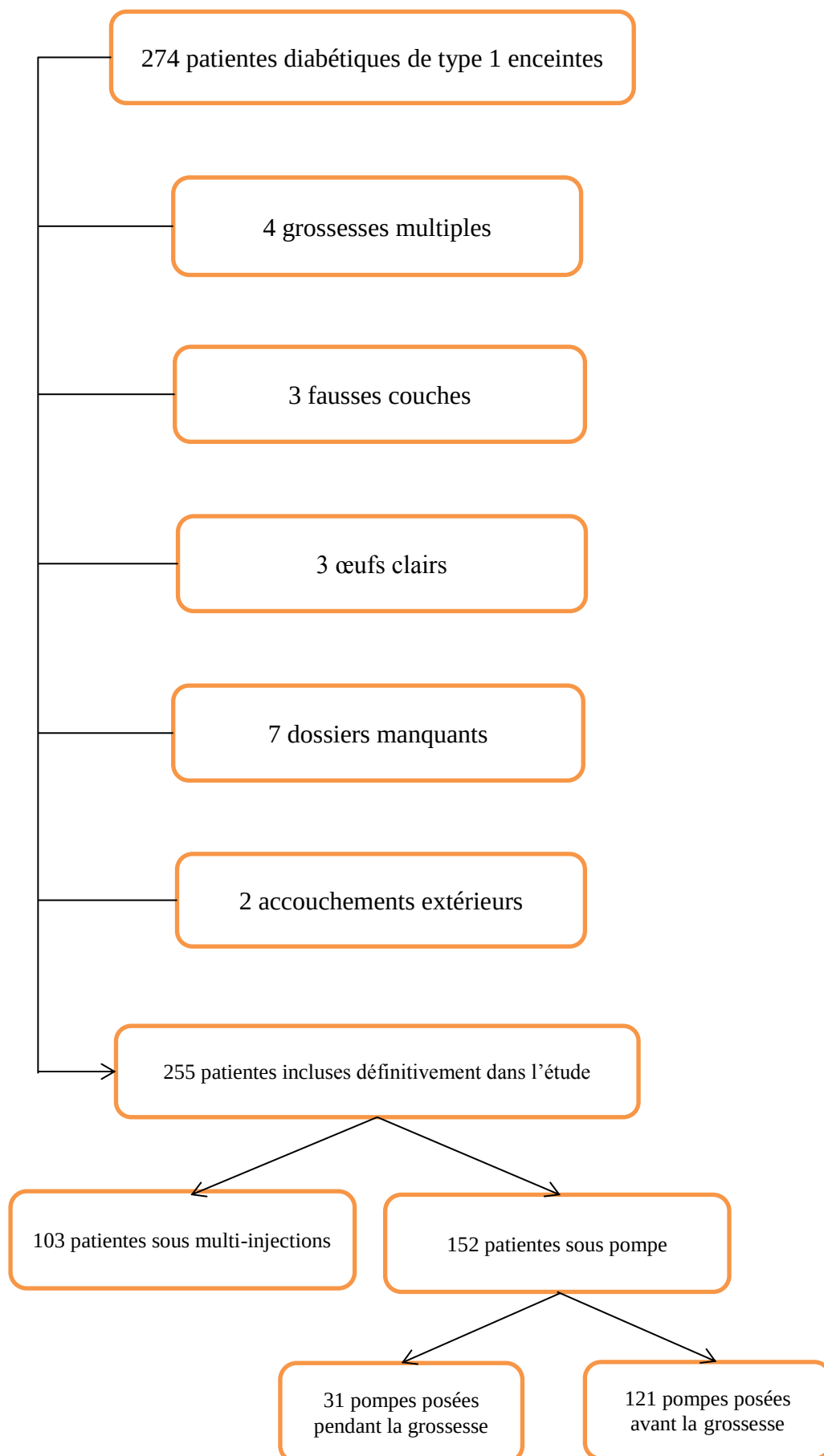
RESULTATS

I. Analyse descriptive :

A. La population étudiée :

274 patientes diabétiques de type 1 ont été incluses entre 2005 et 2013. 19 patientes ont été exclues de l'analyse (dossiers manquants ou critères d'exclusion). 31 patientes ont bénéficié de la mise en place d'une pompe pendant la grossesse et 121 patientes étaient traitées par pompe avant le début de grossesse. 103 patientes sous multi-injections ont été incluses.

Figure 1 : Flow chart de la population étudiée



B. Caractéristiques phénotypiques de la population étudiée :

Les caractéristiques maternelles de la population ont été comparées entre les deux groupes.

Tableau 2 : Caractéristiques maternelles selon le mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Age (années) moyenne+/-DS	29.2+/-5.3	29.1+/-4.7	ns
Indice de masse corporelle (kg.m ⁻²) moyenne +/-DS	23.8+/-4.3	24.5+/-4.6	ns
Durée de diabète (années) moyenne+/-DS	10+/-7.1	14.7+/-7.0	<0.0001
Rétinopathie	12.8%	38.2%	<0.0001
Microalbuminurie	2.9%	9.2%	0.05
Neuropathie	1%	2%	ns
HTA	2%	4%	ns
Infarctus du myocarde	1%	0	ns

La population étudiée différait essentiellement sur deux critères avec des différences statistiquement significatives : la durée de diabète au moment de la grossesse et l'antécédent de rétinopathie.

Les patientes sous pompe avaient une durée de diabète plus importante que les patientes sous multi-injections ($p<0,0001$).

Il existait une différence significative entre les deux groupes concernant la présence d'une rétinopathie ($p<0,0001$). En effet, les patientes sous pompe avaient davantage d'antécédents de rétinopathie. Par ailleurs, il existe une tendance à un antécédent de microalbuminurie plus fréquemment retrouvé chez les patientes sous pompe comparativement aux patientes sous multi injections ($p=0,05$) témoignant d'une population avec des antécédents de complications microangiopathiques.

C. Antécédents obstétricaux de la population étudiée

Les différents antécédents obstétricaux sont rapportés dans le tableau ci-joint avec une comparaison entre les 2 groupes.

Tableau 3 : Antécédents obstétricaux selon le mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Antécédent de fausse couche spontanée :			ns
Aucun antécédent	73.8%	76.3%	
Antécédent d'une fausse couche	18.4%	17.8%	
Antécédent de deux fausses couches ou plus	7.8%	5.9%	
Antécédent de grossesse extra-utérine	1%	0.7%	ns
Antécédent d'au moins une interruption volontaire de grossesse	19.7%	7.9%	ns
Antécédent d'interruption médicale de grossesse	3.9%	2%	ns
Antécédent de mort intra-utérine	2%	1.3%	ns
Antécédent de grossesse extra-utérine	1%	0.7%	ns
Parité			ns
Primipare	50.5%	41.5%	
2 ^{ème} pare	30.1%	38.2%	
3 ^{ème} pare ou plus	19.4%	20.4%	

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes concernant les antécédents obstétricaux.

D. Equilibre préconceptionnel du diabète

La moyenne d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle était de 8.1% +/- 2.1 chez les patientes sous multi-injections contre 7.5% +/- 1.4 chez les patientes sous pompe ($p = 0.02$).

II. Analyse comparative :

A. Evolution de l'équilibre métabolique au cours de la grossesse :

1. Equilibre glycémique

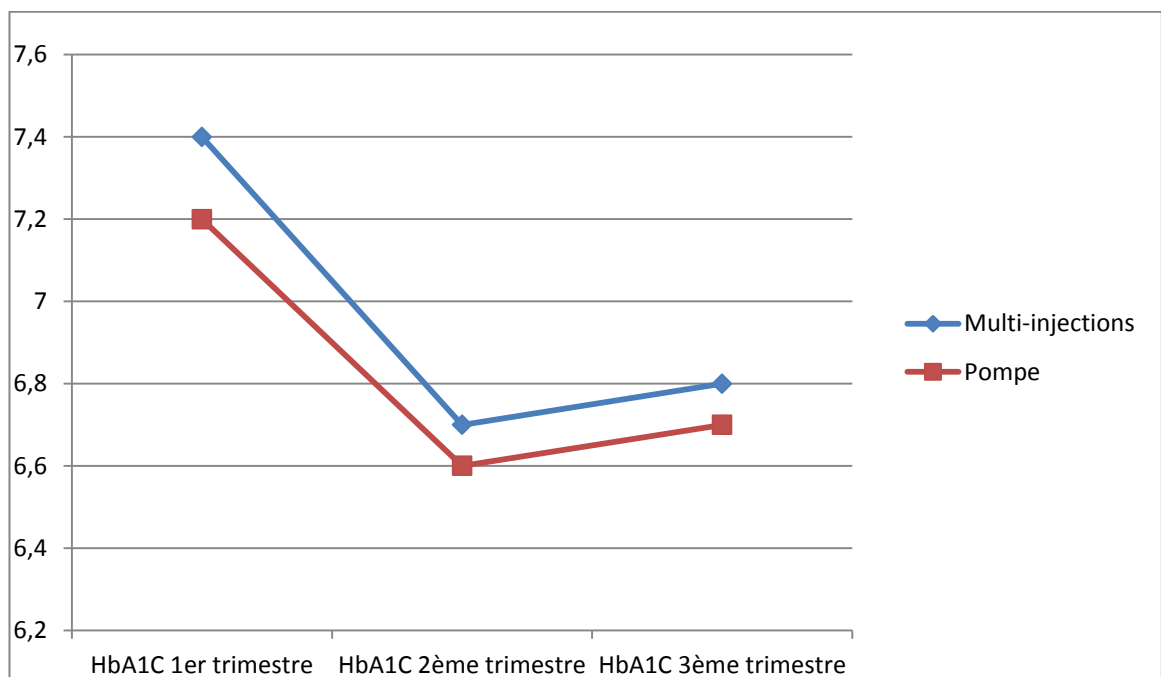
Nous avons évalué l'équilibre métabolique dans les 2 groupes par le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1C) à chaque trimestre ainsi que le dosage de la fructosamine.

Tableau 4 : Comparaison des valeurs d'hémoglobines glyquées (en pourcentage) et fructosamines (en micromoles par litre), à chaque trimestre (T), en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
HbA1C 1 ^{er} T, moyenne +/- DS	7,4+/-2.1	7,2+/-1.2	ns
HbA1C 2 ^{eme} T, moyenne +/- DS	6,7+/-1.5	6,6+/-0.8	ns
HbA1C 3 ^{eme} T, moyenne +/- DS	6,8+/-1.1	6,7+/-0.8	ns
Fructosamines 1 ^{er} T, moyenne +/- DS	270.4+/-60.9	270.9+/-55.5	ns
Fructosamines 2 ^{eme} T, moyenne +/- DS	244.1+/-52.5	245.0+/-38.1	ns
Fructosamines 3 ^{eme} T, moyenne +/- DS	219.5+/-56	214.3+/-27.9	ns

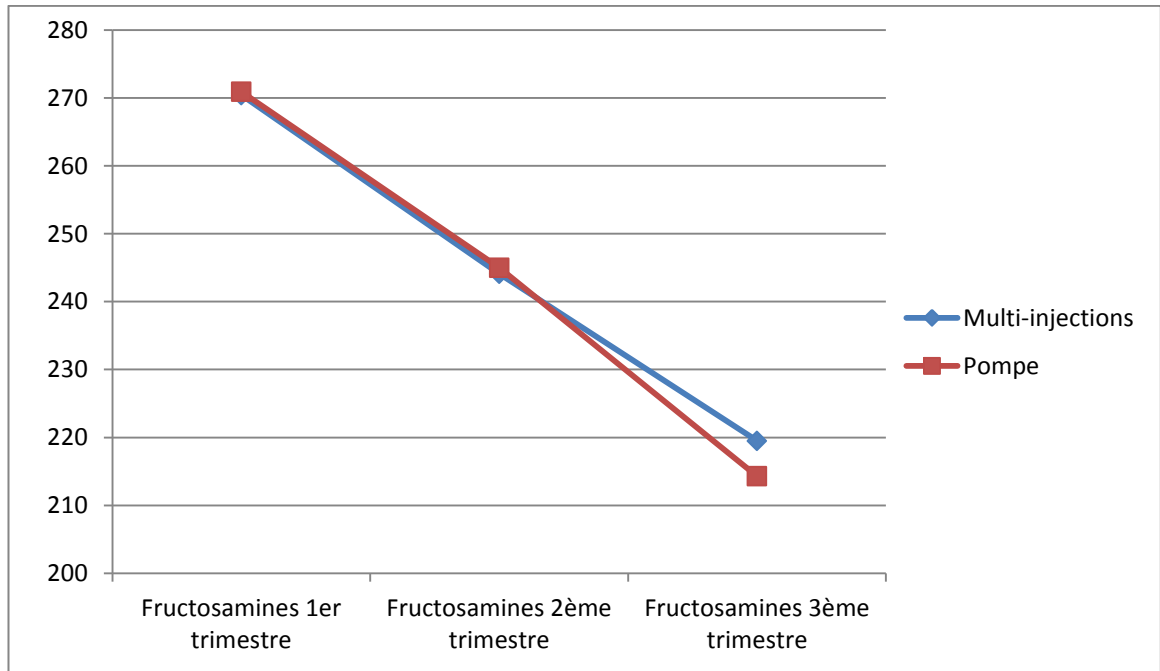
Il n'existait pas de différence significative entre les valeurs d'hémoglobines glyquées et de fructosamines aux premier, deuxième et troisième trimestres entre les deux groupes (cf tableau 4).

Graphique 1 : Evolution de l'hémoglobine glyquée à chaque trimestre de grossesse en fonction du mode de traitement par insuline, en pourcentage



Il n'existait pas de différence significative concernant l'évolution de l'hémoglobine glyquée selon les trimestres, entre les patientes sous multi-injections ou sous pompe ($p=0.9$). Mais il existait une différence significative du taux d'hémoglobine glyquée de chaque groupe selon les trimestres ($p<0.0001$).

Graphique 2 : Evolution des fructosamines à chaque trimestre de grossesse en fonction du mode de traitement par insuline, en micromoles par litre



Il n'existait pas de différence significative concernant l'évolution des fructosamines selon les trimestres, entre les patientes sous multi-injections ou sous pompe ($p=0.8$). Mais il existait une différence significative du taux de fructosamines de chaque groupe selon les trimestres ($p<0.0001$).

2. Besoins en insuline :

Les besoins en insuline ont été comparés entre les groupes en fonction des doses basales, des bolus et des doses totales reçues avant la grossesse, en fin de grossesse et après l'accouchement.

Tableau 5 : Doses d'insuline basale en unités par kilogramme

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Avant la grossesse, moyenne +/- DS	0.39+/-0.25	0.34+/-0.15	ns
En fin de grossesse, moyenne +/- DS	0.49+/-0.29	0.44+/-0.2	ns
Après l'accouchement, moyenne +/- DS	0.29+/-0.14	0.11+/-0.15	<0.0001

Tableau 6 : Doses de bolus d'insuline en unités par kilogramme

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Avant la grossesse, moyenne +/- DS	0.37+/-0.25	0.35+/-0.15	ns
En fin de grossesse, moyenne +/- DS	0.68+/-0.35	0.51+/-0.24	<0.0001
Après l'accouchement, moyenne +/- DS	0.30+/-0.16	0.30+/-0.16	ns

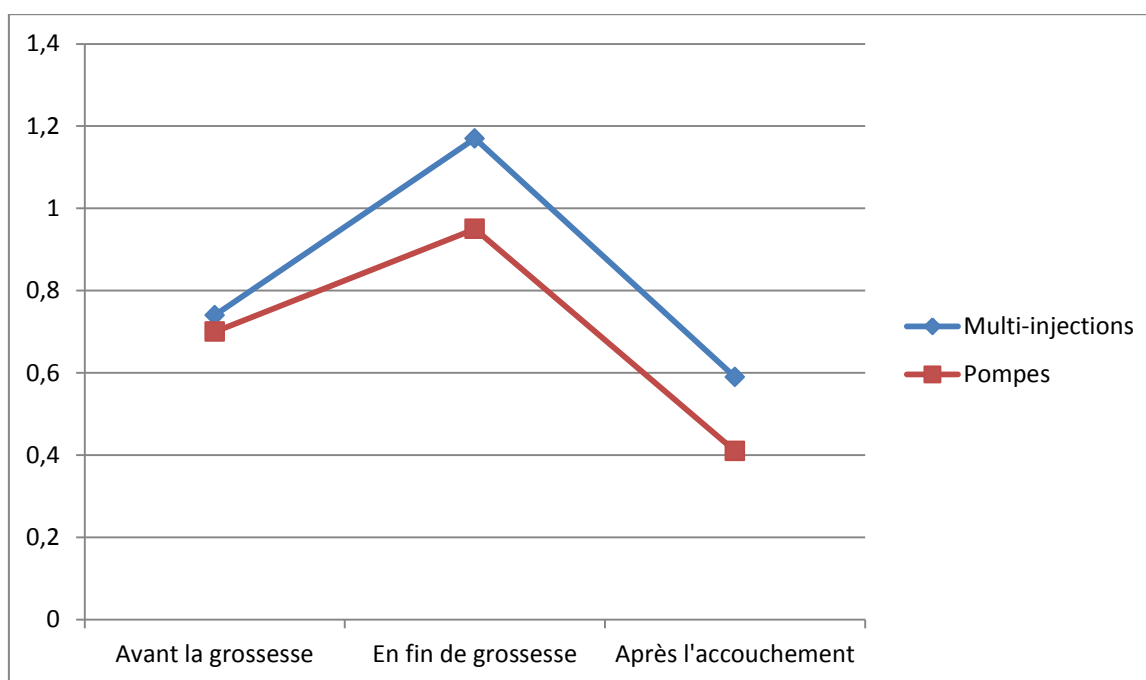
Tableau 7 : Doses totales d'insuline en unités par kilogramme

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Avant la grossesse, moyenne +/- DS	0.74+/-0.33	0.70+/-0.22	ns
En fin de grossesse, moyenne +/- DS	1.17+/-0.45	0.95+/-0.36	<0.0001
Après l'accouchement, moyenne +/- DS	0.59+/-0.25	0.41+/-0.22	<0.0001

Concernant les doses totales d'insuline, les patientes sous pompe étaient significativement moins insulinées que les patientes sous multi-injections en fin de grossesse et après l'accouchement, alors qu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes avant la grossesse (cf tableau 7 et graphique 3).

En fin de grossesse, cette différence de dose totale d'insuline se fait essentiellement au prix de bolus plus importants chez les patientes sous multi-injections comparativement aux patientes sous pompe ($p < 0,0001$), la dose d'insuline basale n'étant pas significativement différente entre les 2 groupes.

Graphique 3 : Evolution des doses totales d'insuline pendant la grossesse, en fonction du mode de traitement, en unités par kilogrammes



Il existait une différence significative concernant l'évolution des doses totales d'insuline selon les trimestres, entre les patientes sous multi-injections ou sous pompe ($p = 0,01$). Et il existait une différence significative des besoins en insuline de chaque groupe selon les trimestres ($p < 0,0001$).

3. Evolution des complications chroniques du diabète

Tableau 8 : Comparaison de l'apparition ou de l'évolution des complications microvasculaires en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Aggravation de la rétinopathie	18.9%	13.9%	ns
Aggravation de la néphropathie	14.1%	13.5%	ns

Il n'existait pas de différence significative concernant l'évolution de l'atteinte microvasculaire (aggravation de la rétinopathie et de la néphropathie) pendant la grossesse chez les patientes sous multi-injections comparativement aux patientes sous pompe.

B. Données obstétricales

Nous avons analysé les principales complications materno-fœtales avec une étude comparative entre les groupes.

Tableau 9 : Données obstétricales en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Prise de poids maternelle en kg, moyenne+/-DS	14+/-6.5	13.7+/-5.6	ns
Menace d'accouchement prématuré	20%	21%	ns
Prééclampsie	7.9%	6.1%	ns
Prématurité	23.3%	16.7%	ns
Déclenchement	65.7%	65.5%	ns
Césarienne	47.1%	44.3%	ns
- avant le début du travail	29.4%	30.9%	ns
- après le début du travail	17.7%	14.1%	ns
Hémorragie de la délivrance	23.5%	18.6%	ns

Il n'existait pas de différence significative entre les patientes traitées par insuline en multi-injections comparativement aux patientes sous pompe à insuline concernant les complications de la grossesse (menace d'accouchement prématuré, prééclampsie, prématurité) et de l'accouchement (déclenchement, taux de césarienne, hémorragie de la délivrance) (cf tableau 9).

C. Morbidité fœtale

1. Poids de naissance, terme et issue de grossesse chez le nouveau-né

Nous avons analysé le taux de macrosomie selon les deux définitions choisies dans nos deux groupes respectivement.

Il existait une différence significative entre les groupes concernant le taux de macrosomie. Selon la définition de la macrosomie sur les courbes de Gardosi, on retrouvait 37.4% de macrosomes chez les patientes sous multi-injections contre 53% chez les patientes sous pompe ($p = 0.02$).

10.1% des nouveaux-nés de mère sous multi-injections avaient un poids de naissance supérieur à 4kg, contre 22.2% dans le groupe pompe ($p=0.01$). (cf tableau 11)

Tableau 11 : Données néonatales en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p (avant ajustement)
Décès néonatal	1%	0.7%	ns
Décès <i>in utero</i>	2%	0%	ns
Poids de naissance en grammes, moyenne +/- DS	3371+/-734	3528+/-644	ns
Macrosomie selon Gardosi	37.4%	53.0%	0.02
Macrosomie (poids>4kg)	10.1%	22.2%	0.01
Hypotrophie	4%	4%	ns
Dystocie des épaules	7.8%	16.1%	0.05
Terme en semaines, moyenne +/- DS	37SA +/- 3SA+3j	37SA+3j +/- 1SA+4j	ns

Après ajustement sur les facteurs confondants qui sont la durée de diabète, l'existence d'une complication microvasculaire et l'équilibre métabolique défini par l'hémoglobine glyquée, les différences restaient statistiquement significatives pour le taux de macrosomie et devenaient significatives pour la dystocie des épaules ($p=0.03$).

1. Données métaboliques néonatales

Au niveau métabolique, on ne retrouvait pas de différence significative entre les nouveaux-nés de patientes sous multi-injections comparativement aux nouveaux-nés de patientes sous pompe, que ce soit concernant l'hypoglycémie néonatale, l'hypocalcémie ou l'ictère

Tableau 12 : Données métaboliques néonatales en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Hypoglycémie néonatale	29%	21.8%	ns
Hypocalcémie néonatale	5%	0.7%	
Ictère néonatal	39.4%	28.9%	ns

2. Score d'Apgar

On ne retrouvait pas de différence significative entre les scores d'Apgar entre les groupes entre une et cinq minutes.

Tableau 13 : Comparaison des scores d'Apgar

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	P
Apgar à 1 minute inférieur à 7/10	7.9%	10.2%	ns
Apgar à 1 minute inférieur à 10	22.8%	26.5%	ns
Apgar à 5 minutes inférieur à 7/10	5.9%	2.0%	ns
Apgar à 5 minutes inférieur à 10	14.9%	14.3%	ns

3. Malformations néonatales

Nous avons répertorié les types de malformations congénitales dans chaque groupe avec analyse comparative entre les deux groupes sans distinction entre les malformations majeures et mineures. Elles sont décrites dans le tableau 14.

Il existe un taux de malformation congénitale significativement plus important dans le groupe multi-injections comparativement au groupe pompe.

Tableau 14 : Malformations néonatales

	Multi-injections n=103	Pompe n=152	p
Présence de malformations néonatales	11%	3.5%	0.02

Type de malformations néonatales retrouvées :

Tableau 14 : Type de malformations néonatales

	Multi-injections	Pompe
Malformations néonatales	• Tétralogie de Fallot • Cardiomégalie, splanchnomégalie, infarctus hémorragique du rein droit responsable d'une thrombose de la veine rénale, infarctus pulmonaire lobaire inférieur droit • Métatarsus varus • Testicule unique • Disparité de calibre entre l'aorte et l'artère pulmonaire • Néphromégalie, hépatomégalie, splénomégalie, hypertrophie du septum interventriculaire limite, canal artériel très large • pied droit varus et métatarsus bilatéral • agénésie rénale gauche • insuffisance tricuspide à 40mmHg (pas de malformation à l'échographie trans-thoracique sauf une très discrète cardiomyopathie hypertrophique en rapport avec le diabète maternel) • Dysplasie rénale multikystique, hypoplasie tubaire et utérine • Anencéphalie vraie et isolée, dysmorphie faciale, fente palatine postérieure	• Cervelet de petite taille, maladie du cri du chat • Cervelet de petite taille ; syndactylie des 2ème et 3ème orteils, hypotonie globale • Angiome de la cuisse droite • Scoliose thoraco-lombaire

D. Complications du post-partum

Tableau 10 : Complications du post-partum en fonction du mode de traitement par insuline

	Multi-injections n=103	Pompe n=152
Hyperthermie	1%	3.3%
Réintervention	1%	0
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire	1%	2%
Hématome, abcès	0	0.7%
Décès maternel	0	0
Transfusion	0	1.3%
Autres	3.88%	0

Les complications du post-partum non décrites précisément dans le tableau ci-dessus, retrouvées chez les patientes sous multi-injections, sont deux cholestases, une thrombopénie et un syndrome dépressif du post-partum.

Nous n'avons pas effectué d'analyse statistique en raison des effectifs très faibles.

DISCUSSION

I. Principaux résultats

L'objectif de l'étude était de comparer le pronostic materno-fœtal et le contrôle métabolique chez les patientes diabétiques de type 1 traitées soit par pompe ambulatoire d'insuline soit par multi-injections.

Les groupes étaient comparables au niveau de l'âge, de l'indice de masse corporelle et des antécédents d'hypertension artérielle. Les patientes sous pompe avaient une durée de diabète plus élevée et plus souvent des antécédents de complications microangiopathiques à savoir plus de rétinopathie et une tendance à un antécédent de microalbuminurie. L'hémoglobine glyquée préconceptionnelle était plus élevée chez les patientes sous multi-injections.

L'équilibre du diabète était similaire dans les deux groupes tout au long de la grossesse avec une amélioration de l'hémoglobine glyquée au cours de la grossesse quel que soit le groupe. Les patientes sous pompe recevaient en moyenne moins d'insuline que les patientes sous multi-injections en dose totale avec une différence non pas en terme de basale mais en terme de doses de bolus à savoir d'analogues rapides avant les repas.

Le résultat non attendu de ce travail était l'augmentation du taux de macrosomie et de son corollaire la dystocie des épaules chez les nouveaux-nés de patientes sous pompe comparativement à celles sous multi injections, mais une réduction significative du taux de malformations congénitales.

II. Comparaison aux autres études

A. Caractéristiques de la population étudiée

Les groupes étaient comparables en début de grossesse excepté pour quelques critères. En effet, les patientes sous pompe avaient une plus longue durée de diabète. Cela peut s'expliquer par le fait que la mise en place d'une pompe à insuline a souvent lieu après une insulinothérapie par multi-injections pendant quelques années se concluant par un mauvais équilibre glycémique, ou sur demande de la patiente. De plus, la présence de complications microvasculaires chez les patientes sous pompe, s'explique en partie par l'ancienneté du diabète. De nombreuses études retrouvent cette différence (27)(28)(29)(2).

Dans notre étude, la moyenne d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle était supérieure à 7% dans les deux groupes, tout comme ce que retrouvent les études de Bruttomesso et al. (27) et Kallas-Koeman et al. (28) incluant plus de 140 patientes chacune. Cela confirme le fait qu'un nombre encore trop important de patientes débute la grossesse alors qu'elles ne sont pas dans les objectifs recommandés et justifie de continuer à informer sur l'importance de la programmation de la grossesse qui est encore insuffisante actuellement.

B. Complications microvasculaires

Une des grandes questions posées est l'aggravation des complications microvasculaires à la fois lors de la mise sous pompe mais également au cours de la grossesse. Nous avons pu démontrer dans notre étude qu'il n'y avait pas d'aggravation des complications microangiopathiques notamment de la rétinopathie avec un suivi très régulier puisque les patientes avaient au moins un fond d'œil chaque trimestre. Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de Chen et al. (30) qui retrouvait des résultats similaires.

C. Données obstétricales

1. Pré-éclampsie

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant le taux de pré-éclampsie, semblablement aux études déjà réalisées (27)(28)(31)(32)(29)(2)(33).

2. Prématurité

L'étude de Mello et al. (33) retrouvait un taux de prématurité à 22.2% chez les patientes sous multi-injections contre 14.3% chez les patientes sous pompe (non significatif). Ces valeurs sont superposables à celles de notre étude. Mais les taux de prématurité sont très variables selon les études, allant de 10% dans la méta-analyse de Mukhopadhyay (34) à plus de 30% dans les autres études (30)(32)(29)(2).

3. Césarienne

Le taux de césarienne n'était pas statistiquement différent entre les groupes et correspondait aux résultats retrouvés dans la méta-analyse de Mukhopadhyay(34) qui retrouvait 51% de césariennes chez les patientes sous pompe contre 43% chez les patientes sous multi-injections (p non significatif). Quelque soient les études (35) (36)(27)(30)(28)(32)(29)(2), le type d'insulinothérapie n'avait pas d'influence sur le mode d'accouchement.

D. Besoins en insuline

Les résultats de notre étude concernant les besoins en insuline semblent correspondre aux doses calculées selon l'étude de Jovanovic et al.(22) c'est-à-dire environ 0.7U/kg en début de grossesse, 1U/kg avant l'accouchement et 0.55U/kg en post-partum mais une différence était notable entre les groupes en fin de grossesse et en post-partum.

L'étude de Bruttomesso et al. (27) retrouvait, comme nous, des doses totales en insuline moins importantes chez les patientes sous pompe par rapport à celles sous multi-injections en fin de grossesse (0.73U/kg +/- 0.26 chez les patientes sous pompe contre 0.95U/kg +/- 0.35 chez les patientes sous multi-injections, $p < 0.01$).

Dans notre étude, la dose totale d'insuline moins importante en cas de pompe comparativement aux multi-injections (mais cependant plus importante par rapport à l'étude de Bruttomesso et al. (27)) est statistiquement différente entre les deux groupes. Comparativement aux données de la littérature, nous avons pu démontrer que cette différence de dose totale était expliquée par une différence en terme de dose de bolus avec peut être un moins bon contrôle des glycémies post prandiales. En effet, il a été démontré que la macrosomie était plutôt dépendante de la glycémie post prandiale que de la glycémie préprandiale (37). Malheureusement, dans notre étude, nous n'avons pas recueilli de moyennes de glycémies pré et post prandiales qui auraient été intéressantes afin de pouvoir conclure.

E. Données fœtales

1. Macrosomie

Malgré une absence de différence retrouvée entre les 2 groupes concernant l'équilibre glycémique pendant la grossesse, le pourcentage d'enfants macrosomes (selon les courbes de Gardosi, ou le poids supérieur à 4 kg) était significativement plus élevé dans le groupe pompe que dans le groupe multi-injections chez des patientes avec une durée de diabète plus élevée et un diabète plus compliqué. Des études antérieures d'observation (36)(27) ne retrouvaient pas de différence de taille chez les nouveaux-nés en fonction du mode de traitement par insuline.

Une méta-analyse réalisée par Mukhopadhyay et al.(34), n'avait pas trouvé de différence de poids chez les nouveaux-nés entre les patientes sous multi-injections ou sous pompe à insuline que ce soit en terme d'hypotrophie pour l'âge gestationnel (5.6% *versus* 4.8%; OR=1.33 {0.31-5.74}; p=0.71) ou de macrosomie selon l'âge gestationnel (10.1% *versus* 7.2%; OR=1.04 {0.36-3.01}; p=0.94) mais avec des taux de macrosomie extrêmement faibles pour une population de diabétiques de type 1.

L'étude réalisée par Kallas-Koeman et al.(28) est la seule étude retrouvant des résultats similaires à la nôtre en terme de macrosomie pour l'âge gestationnel. Elle retrouvait 55% de macrosomes chez les patientes sous pompe contre 39.2% chez les patientes sous multi-injections (p=0.007). La conclusion était la même concernant le poids de naissance supérieur à 4 kg (28.2% chez les patientes sous pompe contre 18% chez celles sous multi-injections, p =0.03). En analyse multivariée incluant le mode d'insulinothérapie, l'âge maternel, la présence d'une rétinopathie et/ou d'une néphropathie, la parité, le tabagisme, l'IMC et la moyenne d'hémoglobine glyquée pendant la grossesse, la parité semblait avoir un impact (OR 2.60 {1.32-5.13}).

L'hémoglobine glyquée semble être un marqueur insuffisamment performant pour évaluer l'équilibre glycémique pendant la grossesse. En effet, elle ne reflète pas les modifications de la glycémie au cours de la journée. Un taux d'hémoglobine glyquée proche de l'objectif peut être obtenu malgré certaines glycémies capillaires

au-dessus des seuils au cours de la journée. L'étude de Barbu et al. (38) démontrait l'insuffisance de contrôle de la variabilité glycémique chez des patients diabétiques de type 1 dont l'hémoglobine glyquée était inférieure à 8% sous pompe à insuline.

L'étude d'Herranz et al. (39) montrait que le pourcentage de glycémies supérieures aux valeurs seuil au 3^{ème} trimestre de grossesse était le meilleur prédicteur de nouveaux-nés macrosomes pour l'âge gestationnel. De plus, seuls les taux d'hémoglobine glyquée du 3^{ème} trimestre étaient significativement plus élevés chez les mères de nouveaux-nés macrosomes pour l'âge gestationnel.

La grossesse peut entraîner une anémie par carence martiale qui aurait tendance à majorer les taux d'hémoglobine glyquée. La présence de réticulocytes après le traitement d'une anémie par fer, érythropoïétine ou vitamine B12, peut quant à elle sous-estimer la valeur de l' hémoglobine glyquée (40).

D'autre part, la glycémie ne semble pas seule en cause. Des corrélations entre les concentrations maternelles d'acides aminés, triglycérides, acides gras libres et le poids de naissance ont été observées. Ces substrats, traversant le placenta, pourraient moduler l'insulinosécrétion, la sensibilité à l'insuline du fœtus et retentir sur la croissance.

D'autres facteurs de croissance interviennent : IGF1 et ses protéines de liaison (IGFBP1, IGFBP3), IGF2, mais leurs rôles respectifs sur la croissance fœtale sont mal connus (41).

2. Dystocie des épaules

Le taux de dystocie des épaules plus important chez les patientes sous pompe, peut s'expliquer par un nombre plus important de nouveaux-nés macrosomes.

3. Hypoglycémie néonatale

Le taux d'hypoglycémie néonatale est très variable dans la littérature.

La méta-analyse de Mukhopadhyay et al.(34) ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes (19.1% chez nouveaux-nés de patientes sous pompe *versus* 14.8% chez les nouveaux-nés de patientes sous multi-injections, $p=0.51$).

L'étude de Kallas-Koeman et al. (28) retrouvait un taux d'hypoglycémie de 45.7% dans le groupe pompe contre 34.8% dans le groupe multi-injections ($p=0.06$). Cette dernière étude retrouvait par contre une hémoglobine glyquée plus basse dans le groupe pompe, il est donc assez étonnant de ne pas retrouver moins d'hypoglycémies néonatales dans ce groupe.

L'étude de Chen et al.(30) retrouvait quant à elle plus d'hypoglycémies néonatales dans le groupe pompe ($p=0.01$) alors que l'équilibre glycémique était similaire entre les groupes.

Ces différences peuvent s'expliquer par un déséquilibre glycémique juste avant l'accouchement, non étudié dans cette étude.

4. Malformations néonatales

L'étude retrouvait une différence significative selon le type de traitement au niveau des malformations fœtales.

Le risque est essentiellement lié à l'effet tératogène de l'hyperglycémie maternelle dans les huit premières semaines de grossesse. La prévalence de ces malformations est estimée entre 4 et 15 % chez les patientes diabétiques. Ce risque varie de 2 % pour une hémoglobine glyquée de 5,5 %, à 6 % pour une hémoglobine glyquée de 9 % (6).

Dans notre étude, les moyennes d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle étaient supérieures à 7% ce qui peut expliquer la présence de malformations. De plus, la moyenne d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle était plus élevée chez les patientes sous multi-injections, raison qui peut expliquer un nombre plus important de malformations néonatales retrouvé dans ce groupe.

Cette analyse des malformations selon la classification eurocat (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) devra être refaite pour conclure de façon plus précise.

III. Forces et faiblesses de l'étude

Comparativement aux données de la littérature, une des forces de ce travail est d'avoir pu recueillir un nombre important de patientes avec une période d'inclusion suffisamment longue. En effet, il y a peu d'études dans la littérature avec un nombre de patientes aussi important (plus de 200 patientes au total).

Par ailleurs, nous avons pu recueillir des données métaboliques notamment en période préconceptionnelle mais également tout au long de la grossesse avec une notion de dose totale d'insuline rapportée au poids en distinguant ce qui revenait au basal et au bolus, en début et en fin de grossesse.

Les faiblesses de ce travail sont d'être, tout d'abord, une étude rétrospective donc, avec un niveau de preuve plus faible, et surtout, de ne pas être une étude randomisée. Cependant, nous savons actuellement qu'il n'est plus possible de proposer d'étude randomisée prospective pompe versus multi-injections dans le diabète de type 1 et ceci pour des raisons éthiques. Malheureusement, ces études auraient dû être réalisées antérieurement.

Sur le plan des comparaisons de groupes, il est important de préciser que le groupe pompe comprend des patientes mises sous pompe pour la plupart avant la grossesse mais un certain nombre de patientes ont été traitées par pompe au cours de la grossesse. Dans cette situation, l'indication de mise sous pompe était proposée pour déséquilibre glycémique.

Lors de l'analyse statistique, il n'a pas été fait de différence entre les patientes mises sous pompe avant la grossesse par rapport à celles en ayant bénéficié en cours de grossesse. Une étude complémentaire a été réalisée et montrait que la significativité des résultats n'était pas modifiée si l'étude était réalisée entre les patientes sous pompe avant la grossesse versus les patientes sous multi-injections ou entre les patientes mises sous pompe pendant la grossesse versus celles sous multi-injections. Il n'était donc pas nécessaire de les différencier pour l'étude.

Par contre, nous n'avons pas recueilli le terme de mise sous pompe au cours de la grossesse, élément qui aurait pu être intéressant dans la réflexion.

Enfin, il est à préciser que, même si la plupart des patientes ont été prises en charge dès le début de la grossesse par la même équipe de diabétologie, un certain nombre de patientes n'ont été pris en charge sur le plan diabétologique qu'à partir du 6ème mois, le suivi diabétologique étant assuré par leur diabétologue de ville. Nous savons que l'adaptation du traitement par pompe ne répond pas à un algorithme précis avec parfois des tendances à l'augmentation des basales ou parfois des bolus.

Pour diminuer les biais de confusions, un ajustement a été réalisé sur les données qui différaient entre les deux groupes en préconceptionnel au niveau de significativité inférieur à 0.20 à savoir la durée de diabète avant la conception, l'antécédent de microalbuminurie, de rétinopathie et l'hémoglobine glyquée préconceptionnelle.

IV. Perspectives

Il serait intéressant de poursuivre cette analyse en continuant à inclure des patientes afin de pouvoir comparer la morbidité materno-fœtale chez les patientes mises sous pompe avant la grossesse versus les patientes mises sous pompe pendant la grossesse et les patientes sous multi-injections.

D'autre part, une étude complémentaire pourrait être réalisée en déterminant le terme de mise sous pompe pendant la grossesse et l'indication de mise sous pompe. Si l'indication était un déséquilibre glycémique ou une macrosomie déjà existante, cela pourrait avoir un impact sur les résultats retrouvés.

Une autre piste de réflexion serait d'analyser les conséquences materno-fœtales en différenciant les patientes prises en charge dès le début de la grossesse par rapport à celles prises en charge à partir du sixième mois. Un suivi par une équipe de diabétologie différente pourrait modifier les résultats.

Enfin, des essais cliniques randomisés, comparant les patientes traitées par pompe avec capteur de glucose versus les patientes traitées par pompe sans capteur, seraient intéressants. Cela permettrait de mesurer la cinétique des glycémies pré et post prandiales et donc d'analyser la variabilité glycémique. Ce type d'étude serait nécessaire afin de tenter de réduire la macrosomie et ses conséquences.

CONCLUSION

Cette étude confirme que, même si le traitement par pompe à insuline est considéré comme un outil important pour gérer le diabète de type 1 au cours de la grossesse, il n'a pas encore été démontré supérieur à la thérapie par multi-injections.

Cependant, on peut se demander si ces patientes traitées par pompe ambulatoire, en raison d'un diabète plus ancien et la présence de complications microangiopathiques, n'auraient pas eu un pronostic plus défavorable en l'absence de traitement par pompe. En particulier, nous n'avons pas démontré d'augmentation du taux de pré-éclampsie, ni de prématurité. Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'aggravation des complications du diabète.

Ceci nous conforme dans l'idée d'utiliser les nouvelles technologies comme l'utilisation continue d'un capteur de glucose couplé à la pompe afin de pouvoir mieux contrôler les variations glycémiques.

Des essais cliniques randomisés, comparant les patientes traitées par insuline en pompe avec capteur de glucose versus les patientes traitées par pompe sans capteur, sont nécessaires pour améliorer la morbidité materno-fœtale et modifier les pratiques cliniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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*. 23 mars 2002;324(7339):705.
2. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol*. sept 2003;40(3):143-9.
3. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mai 1990;7(4):360.
4. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. nov 2013;26(17):1682-6.
5. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Mitanchez D, Hartemann A, et al. O61 Diabète pregestationnel (type 1 et 2) et grossesse : données de la population française 2011. *Diabetes Metab*. mars 2014;40:A15.
6. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care*. juill 2007;30(7):1920-5.
7. Ali S, Dornhorst A. Diabetes in pregnancy: health risks and management. *Postgrad Med J*. 6 janv 2011;87(1028):417-27.
8. Sibai BM. Risk factors, pregnancy complications, and prevention of hypertensive disorders in women with pregravid diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med*. févr 2000;9(1):62-5.
9. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 22 déc 1988;319(25):1617-23.
10. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. avr 1994;170(4):1036-47.

11. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. mars 1989;39(3):225-31.
12. Loeken MR. Advances in understanding the molecular causes of diabetes-induced birth defects. *J Soc Gynecol Investig*. janv 2006;13(1):2-10.
13. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice: role of the Pax-3 gene and apoptosis. *Diabetes*. juill 1997;46(7):1189-97.
14. 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*. oct 2000;23(10):1494-8.
15. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. mars 1998;152(3):249-54.
16. Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, Jampol LM, Freinkel N. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy. Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol*. déc 1986;104(12):1806-10.
17. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*. janv 2002;45(1):36-41.
18. Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol*. juill 1998;15(7):413-21.
19. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2000;182(2):364-9.
20. Bécard M, Vambergue A, Coulon C, Fermont C, Pirard F, Fontaine P, et al. Diabète prégestationnel et grossesse. *EMC - Obstétrique*. janv 2010;5(3):1-9.
21. Bouché C, Bismuth E, Caliman C, Lepercq J, Lubin V, Rougé D, et al. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1: Référentiel de la Société Francophone du Diabète (SFD) 2010. *Médecine Mal Métaboliques*. févr 2011;5(1, Supplément 2):7-19.
22. Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM. Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med*. déc 1981;71(6):921-7.
23. Castorino K, Jovanović L. Pregnancy and Diabetes Management: Advances and Controversies. *Clin Chem*. 2 janv 2011;57(2):221-30.
24. 4 aout 2011 - reco2clics_indications-cesarienne.pdf [Internet]. [cité 26 avr 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/reco2clics_indications-cesarienne.pdf

25. Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandidier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab.* sept 2008;34(4, Supplement 1):401-23.
26. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, Conley MR, Park E, Mills JL, et al. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care.* juill 2001;24(7):1130-6.
27. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine-MDI). *Diabetes Metab.* nov 2011;37(5):426-31.
28. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* avr 2014;57(4):681-9.
29. Leguerrier AM, Aperano-Mas R, Malécot JM, Poirier JY, Guilhem I, Bonnet F. P154 Incidence des complications materno-fœtales chez les femmes diabétiques de type 1 : comparaison entre la pompe à insuline et un schéma à multi-injections. *Diabetes Metab.* 1 mars 2010;36:A75.
30. Chen R, Ben-Haroush A, Weissmann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2007;197(4):404.e1-404.e5.
31. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol.* mars 2007;44(1):34-7.
32. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2000;182(6):1283-91.
33. Mello G, Biagioni S, Ottanelli S, Nardini C, Tredici Z, Serena C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple daily injections (MDI) of rapid-acting insulin analogues and detemir in type 1 diabetic (T1D) pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 14 avr 2014;28(3):276-80.
34. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2007;197(5):447-56.
35. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, Padhiyar JN, Chandarana HK, Shah SJ, et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: A retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* avr 2013;7(2):68-71.

36. Wender-Ozegowska E, Zawiejska A, Ozegowska K, Wroblewska-Seniuk K, Iciek R, Mantaj U, et al. Multiple daily injections of insulin versus continuous subcutaneous insulin infusion for pregnant women with type 1 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1 avr 2013;53(2):130-5.
37. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care.* oct 1992;15(10):1251-7.
38. Barbu I, Raingeard I, Chalançon A, Renard E, Bringer J, Wojtuszczyński A. P306 - Évaluation de la variabilité glycémique chez des patients diabétiques de type 1 dont l'HbA1c est inférieure à 8% sous pompe à insuline. *Diabetes Metab.* mars 2011;37(1):A106.
39. Herranz L, Pallardo LF, Hillman N, Martin-Vaquero P, Villarroel A, Fernandez A. Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2007;75(1):42-6.
40. Cohen RM, Smith EP. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* juill 2008;11(4):512-7.
41. Leclercq J, Timsit J, Hauguel de-Mausson S. Étiopathogénie de la macrosomie fœtale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001 ; 30 : 28-41.

RUSCART

Marie

Date de Soutenance : 28 mai 2015

« Insulinothérapie par pompe versus multi-injections chez les diabétiques de type 1 au cours de la grossesse : évaluation de la morbidité maternofoetale. »

Thèse - Médecine - Lille 2015

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : diabète, prégestationnel, type 1, grossesse, pompe, multi-injections, insuline

Contexte : La grossesse chez la patiente diabétique de type 1 reste à risque pour la mère et l'enfant. Obtenir une normoglycémie de la période périconceptionnelle à la fin de grossesse est actuellement le seul facteur pronostique identifié afin de réduire la morbidité materno-fœtale même s'il existe vraisemblablement d'autres facteurs impliqués dans la genèse de ces complications. L'objectif de l'étude était de comparer le pronostic materno-fœtal et le contrôle métabolique chez des patientes diabétiques de type 1, traitées par insuline en pompe ambulatoire comparativement aux patientes traitées par multi-injections.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective unicentrique (hôpital Jeanne de Flandre, Lille). Les patientes diabétiques de type 1 traitées par insuline en multi-injections ou pompe, ayant accouché entre 2005 et 2013 ont été incluses. Nous avons analysé et comparé les complications materno-fœtales, les issues de grossesse et l'évolution du contrôle métabolique (hémoglobine glyquée, fructosamine, doses totale, basale et bolus d'insuline par kilogramme) chez les patientes traitées par pompe ambulatoire *versus* les patientes traitées par multi injections.

Résultats : 103 patientes sous multi-injections et 152 patientes sous pompe ont été incluses. Les groupes étaient comparables au niveau de l'âge, de l'indice de masse corporelle, des antécédents d'hypertension artérielle et de microalbuminurie. Les patientes sous pompe avaient un diabète plus ancien, plus d'antécédents de rétinopathie et une moyenne d'hémoglobine glyquée préconceptionnelle plus basse ($p=0.02$). L'équilibre du diabète était similaire dans les deux groupes pendant la grossesse. Les patientes sous pompe recevaient en moyenne moins d'insuline en fin de grossesse ($p<0.0001$) et en *post partum* immédiat ($p<0.0001$). On retrouvait plus de macrosomie (37.4% versus 53%, $p=0.02$) et de dystocie des épaules (7.8% versus 16.1%, $p=0.03$ après ajustement sur les facteurs confondants) chez les nouveaux-nés de patientes sous pompe, mais moins de malformations néonatales (11% versus 3.5%, $p=0.02$).

Conclusion : Cette étude confirme que même si le traitement par pompe à insuline est considéré comme un outil important dans la grossesse des diabétiques de type 1, il n'a pas encore été démontré supérieur à la thérapie par multi-injections.

Composition du Jury :

Président : M. le Pr Deruelle

Assesseurs : Mme le Pr Vambergue, M. le Dr Deleplanque, M. le Dr Rakza