



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Pompe à insuline avant ou pendant la grossesse ?***

***Evaluation des complications métaboliques et materno-fœtales chez les diabétiques de type 1***

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2015 à 16H00

Au Pôle Formation

**Par Marion PRUD'HOMME épouse LEROY**

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur P. Fontaine**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur P. Deruelle**

**Madame le Professeur A. Vambergue**

**Madame le Docteur F. Lorenzini**

**Directrice de Thèse : Madame le Professeur A. Vambergue**

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire

Ds : écart-type

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DT1 : Diabète de type 1 ou diabétique de type 1

g : grammes

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : indice de masse corporelle

Kg : kilogrammes

LGA : Large for Gestational Age

mg/dl : milligrammes par décilitre

mg/j : milligrammes par jour

mmHg : millimètres de mercure

PFE : Poids Foetal Estimé

RD : Rétinopathie Diabétique

SA : Semaines d'Aménorrhée

SGA: Small for Gestational Age

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
I. Conséquences de la grossesse sur le métabolisme glucidique .....	5
II. Interaction diabète et grossesse .....	6
A. Retentissement de la grossesse sur le diabète .....	6
1. Variations glycémiques pendant la grossesse .....	6
2. Complications dégénératives .....	7
a) Rétinopathie diabétique.....	7
b) Néphropathie diabétique.....	8
c) Neuropathie diabétique.....	8
d) Hypertension artérielle .....	9
B. Retentissement du diabète sur la grossesse .....	9
1. Chez la mère :.....	9
a) HTA gravidique .....	9
b) Pré éclampsie.....	10
2. Chez le fœtus .....	11
a) Malformations congénitales.....	11
b) Macrosomie.....	11
c) L'hypotrophie fœtale .....	12
d) La mort fœtale in utero.....	13
C. Retentissement du diabète sur l'accouchement .....	13
a) Césarienne .....	13
b) Dystocie des épaules .....	13
D. Retentissement du diabète sur le nouveau-né .....	14
a) L'hypoglycémie du nouveau-né.....	14
b) Détresse respiratoire.....	15
c) Hyperbilirubinémie.....	15
d) Hypocalcémie néonatale.....	15

III. Conséquences du traitement intensif .....	16
<b>Patients et méthodes.....</b>	<b>18</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>20</b>
<b>Discussion.....</b>	<b>27</b>
1. Sur le plan métabolique .....	27
2. Morbidité maternelle.....	29
3. Morbidité fœtale.....	30
4. Données néonatales.....	30
5. Association macrosomie et hémoglobine glyquée.....	31
6. Forces et faiblesses .....	32
<b>Conclusion.....</b>	<b>34</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>36</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>42</b>
<b>Article .....</b>	<b>53</b>

## RESUME

**Contexte** : Malgré l'amélioration des pratiques, la grossesse reste associée à une morbidité materno-fœtale élevée chez la DT1. Notre objectif a été d'évaluer l'équilibre métabolique et le devenir materno-foetal chez des DT1 traitées par pompe à insuline.

**Méthode** : Nous avons étudié rétrospectivement 241 grossesses DT1 issues des CHRU de Lille et Toulouse entre 2006 et 2012, toutes prises en charge dans le cadre d'une structure multidisciplinaire selon le référentiel de la SFD. Nous avons comparé deux groupes : groupe « pompe avant » (n=180) : traité par pompe avant la conception et groupe « pompe pendant » (n=61) initiant ce traitement en cours de grossesse.

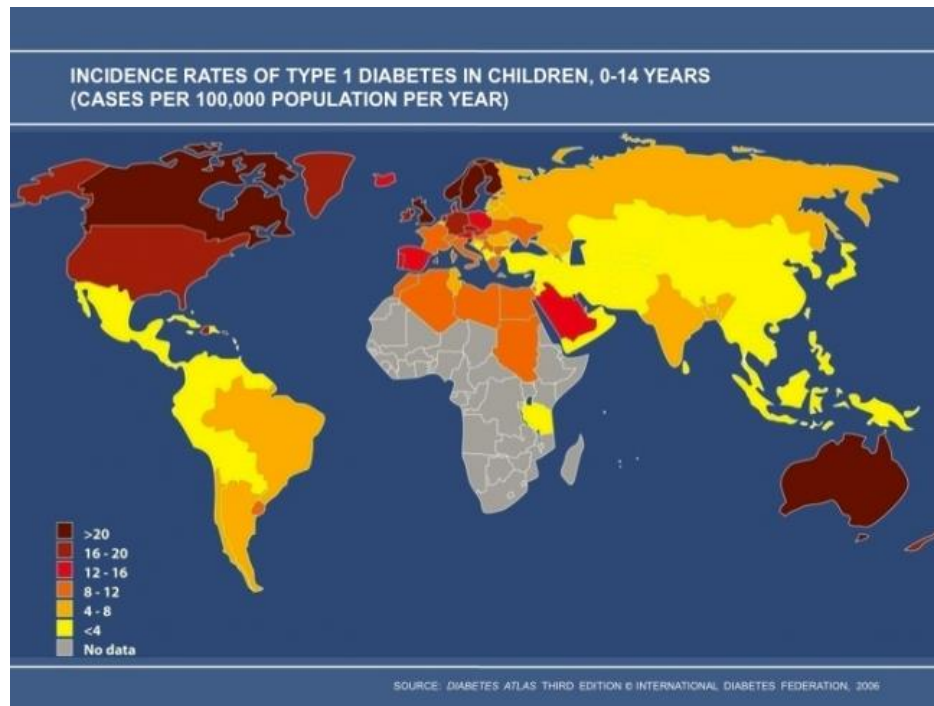
**Résultats** : Les patientes « pompe avant » étaient plus âgées ( $30,4 \pm 5,0$  vs  $28,4 \pm 5,3$ ans,  $p < 0,01$ ), et avaient un diabète plus ancien ( $16,4 \pm 7,6$  vs  $13,6 \pm 7,5$  ans,  $p < 0,01$ ). En préconceptionnel, la prévalence des complications (rétinopathie, néphropathie ou HTA) était identique entre les deux groupes. Par contre, le taux de programmation était plus élevé ( $64,0\%$  vs  $29,5\%$  ;  $p < 0,0001$ ) et l'HbA1c plus basse dans « pompe avant » ( $7,0\%$  vs  $7,5\%$ ;  $p < 0,00001$ ). La pompe était en moyenne instaurée à 16SA. En cours de grossesse, l'HbA1c s'améliorait dans les deux groupes mais était significativement meilleure dans le groupe « pompe avant » aux 1er et 2ème trimestres. Aucune différence n'a été observée en termes de prise de poids et d'incidence des complications (rétinopathie, HTA gravidique, néphropathie, acidocétose). Le terme, le taux de prématurité, le mode d'accouchement (césarienne :  $46,3$  vs  $51,8\%$ , ns), le taux de macrosomie avec poids  $>4$ kg ( $17,2$  vs  $14,3\%$ , ns) ou selon Gardosi ( $44,6$  vs  $48,8\%$ , ns), l'hypoglycémie néonatale ( $31,4$  vs  $26,9\%$ , ns) n'étaient pas différents entre les groupes tout comme le taux de malformations ( $3,3$  vs  $4,6\%$ , ns).

**Conclusion** : L'utilisation de l'insulinothérapie par pompe avant la grossesse permet une amélioration de l'équilibre métabolique sans augmenter le risque d'acidocétose. Cependant, notre étude n'a pas mis en évidence de réduction significative de la morbidité materno-fœtale. L'HbA1c n'est peut être pas un bon marqueur d'équilibre

glycémique pendant la grossesse. L'utilisation du Holter Glycémique pendant la grossesse semble intéressante afin d'étudier plutôt les variations glycémiques.

## INTRODUCTION

Si l'on parle aujourd'hui de pandémie mondiale du diabète, c'est parce que sa progression actuelle est considérable. En effet, on compte à l'échelle mondiale en 2013, 382 millions de diabétiques, chiffre qui pourrait atteindre les 592 millions en 2035(1). Le diabète de type 1 représente 5 à 10 % des diabètes dans le monde, et sa prévalence est, elle aussi, en progression constante, au rythme de 3 à 4% par an depuis une vingtaine d'années (2). Les auteurs prédisent une augmentation du nombre de DT1 de 94000 en 2005 à 160 000 en 2020 en Europe(3). La raison de cette progression croissante reste en suspens. La principale hypothèse actuelle est celle de facteurs environnementaux nouveaux, à l'origine de l'auto-immunité. Par ailleurs, son apparition semble, de plus en plus précoce et touche en pratique de nombreux enfants de moins de cinq ans. En France, actuellement, la prévalence du DT1 est d'environ 13.5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Ce chiffre varie d'un pays à l'autre, avec en Europe, un gradient Nord-Sud. La Finlande est le pays le plus touché avec 65 cas pour 100000 habitants. A l'échelle mondiale, la tendance est la même, bien que certains pays, comme l'Amérique centrale, l'Inde ou la Chine, semblent exemptés de cette évolution (6,10).

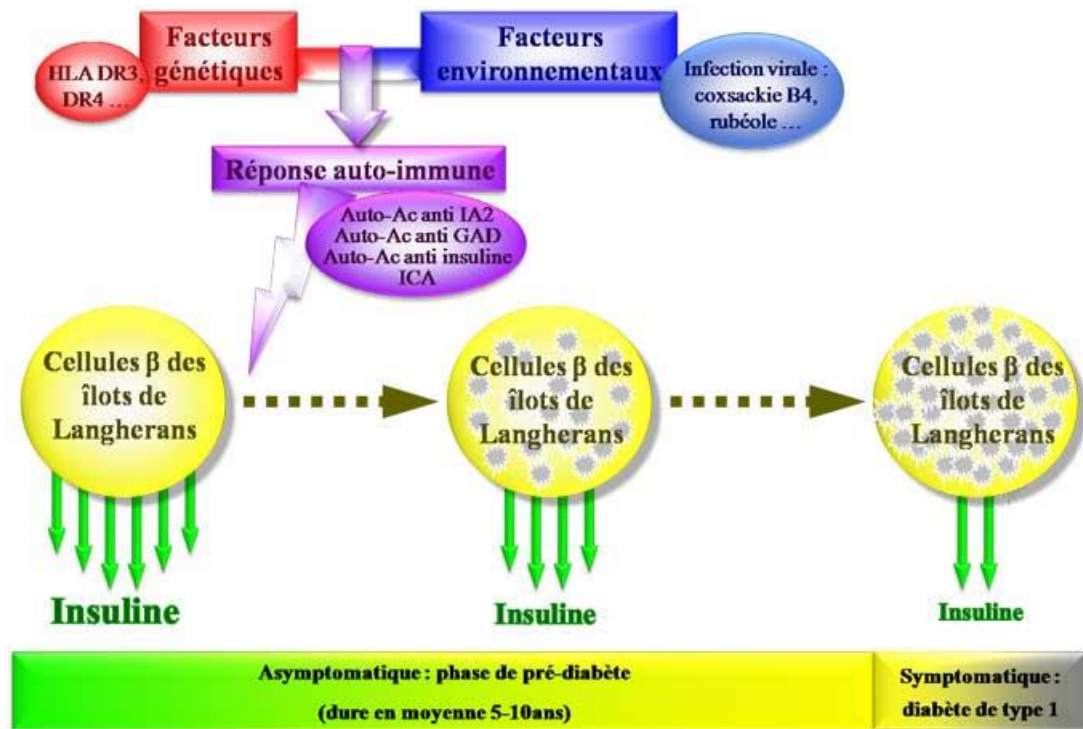


### Incidence du diabète de type 1 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans

Le diabète est caractérisé par une élévation prolongée de la concentration de glucose dans le sang, responsable à plus ou moins long terme, d'une atteinte multi viscérale, dont la gravité est représentée par l'atteinte du système cardiovasculaire et/ou rénal.

Ses étiologies sont multiples, parmi elles, l'origine auto-immune, responsable du diabète de type 1. Ces patients présentent une susceptibilité génétique, qui associée à des facteurs environnementaux, conduit à un processus auto-immun, amenant au phénomène d'« insulite ». Celle-ci aboutit à la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans, spécialisées dans la production d'insuline. Avec le temps, une carence en insuline, d'abord relative, puis absolue s'installe(4). Les symptômes classiques appelés syndrome cardinal (syndrome polyuro-polydypsique, amaigrissement, polyphagie) apparaissent lorsque que plus de 80 % de ces cellules sont détruites. C'est le plus souvent à ce moment qu'est posé le diagnostic de la maladie diabétique.





### Physiopathologie du diabète de type 1

Au cours de la grossesse, le métabolisme glucidique joue un rôle central, le glucose étant le substrat énergétique majeur impliqué dans la croissance fœtale. L'organisme maternel s'adapte, afin de privilégier l'unité foeto-placentaire et si la fonction pancréatique est normale, s'associent alors un hyperinsulinisme croissant puis une insulino-résistance maternels (5).

Chez la DT1, l'augmentation de la sécrétion insulinique ne peut se faire et l'insulino-résistance périphérique concomitante compromet l'homéostasie glucidique maternelle. La précocité et la qualité de la prise en charge multidisciplinaire sont donc primordiales, depuis la période préconceptionnelle jusqu'à l'accouchement(6).

Le nombre de ces grossesses à risque reste non négligeable. La caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) a recensé en France en 2011, 1257 accouchements de DT1, en moyenne âgées de 30.3 ans, sur 806 579. Malgré l'amélioration considérable durant ces deux dernières décennies du pronostic des grossesses diabétiques, elles constituent toujours un risque materno-foetal non négligeable. En 1989, la déclaration de Saint Vincent visait à obtenir des résultats materno-fœtaux similaires chez les femmes enceintes diabétiques et non diabétiques (7). Certains centres ont certes montré une amélioration des résultats des grossesses diabétiques de type 1, notamment en terme de complications périnatales (8,9) mais ils ne représentent malheureusement pas la majorité. Malgré l'amélioration

de la prise en charge multidisciplinaire, 25 ans plus tard, les objectifs ne sont pas totalement atteints et la grossesse chez ces patientes demeure à haut risque pour la mère et son enfant.

Il existe en effet chez ces patientes un risque accru de complications maternelles et néonatales (6,10), dont le pronostic pourrait être lié au degré du contrôle glycémique de la conception jusqu'à l'accouchement (11).

### I . Conséquences de la grossesse sur le métabolisme glucidique :

La grossesse entraîne des modifications métaboliques transitoires que l'on peut séparer en deux phases distinctes : la phase anabolique puis la phase catabolique (12,13).

La phase anabolique, qui débute dès le début de grossesse jusqu'à environ 22 SA, correspond à une accentuation de la sensibilité à l'insuline par les tissus périphériques (muscles, tissu adipeux). La finalité étant que la mère puisse constituer des réserves et stocker des nutriments. C'est donc une période à risque d'hypoglycémies maternelles.

S'en suit la phase catabolique, où les réserves maternelles ainsi constituées sont mobilisées au profit de l'unité foeto-placentaire afin de favoriser la croissance fœtale. A l'inverse, s'installe alors un état d'insulino-résistance, principalement hépatique et musculaire, afin de permettre l'épargne du glucose maternel disponible pour le fœtus. L'insulino-résistance est la conséquence d'anomalies de signalisation de l'insuline et est favorisée par la production d'hormones placentaires ( hormone lactogène placentaire (HLP)) qui possède une activité anti-insuline, et d'hormones de contre régulation glycémique comme la progestérone, les oestrogènes ou le cortisol ...

En conséquence à cet état d'insulinorésistance, il existe une compensation de l'organisme par un hyperinsulinisme, notamment par l'adaptation fonctionnelle des îlots de Langerhans, qui augmentent en volume et en nombre, sous l'effet de l'imprégnation en œstrogènes et en progestérone.

Au moment de la délivrance, les hormones diabétogènes, liées au placenta, créant l'insulinorésistance, disparaissent brutalement. L'insuline retrouve alors sa pleine action et il existe un risque accru d'hypoglycémies.

Chez la femme diabétique, l'adaptation de la sécrétion d'insuline ne peut se faire et le déséquilibre glycémique s'aggrave de façon quasi constante.

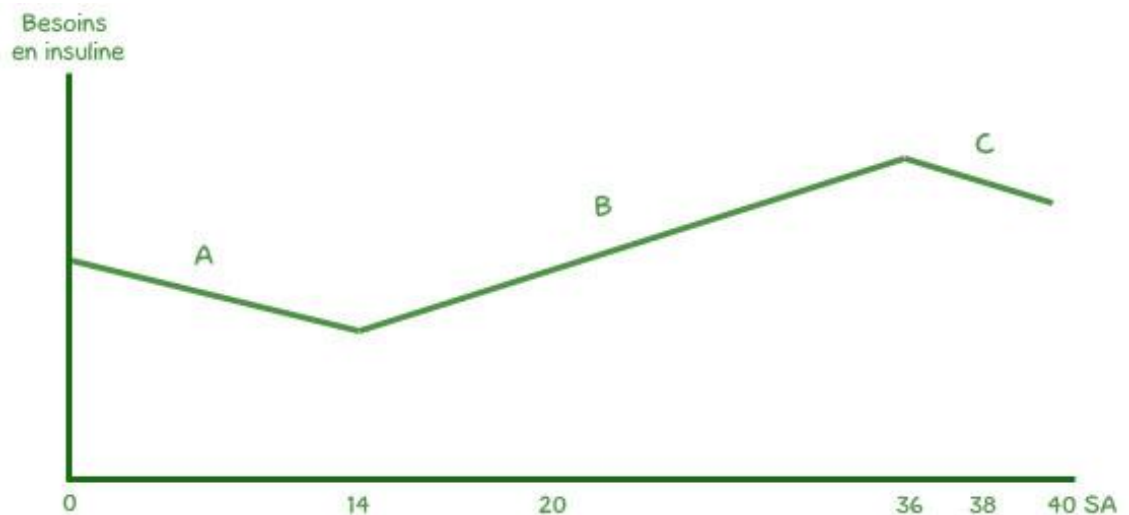
## II. Interaction diabète et grossesse :

### A. Retentissement de la grossesse sur le diabète :

#### 1. Variations glycémiques pendant la grossesse :

Bien que les variations glycémiques durant la grossesse diffèrent d'une patiente à l'autre, il existe un profil évolutif assez commun. Pendant le premier trimestre de grossesse, les besoins en insuline diminuent d'environ 20% par rapport aux besoins préconceptionnels (14). Cette baisse est expliquée par la physiopathologie décrite ci-dessus mais peut également être en lien avec les nausées et vomissements, fréquemment rapportés durant cette période. C'est donc une période à risque d'hypoglycémies. Dès le deuxième trimestre, on constate une augmentation des besoins, pouvant aller jusqu'à 50%, qui perdure jusqu'environ 30 à 34 SA (15).

Les besoins se stabilisent en fin de grossesse jusqu'à l'accouchement. En post partum, les besoins en insuline se rapprochent des besoins prégestationnels et peuvent même être moindre en cas d'allaitement.



Variation théorique des besoins en insuline chez la femme enceinte diabétique de type 1

- A. Période d'hypoglycémies
- B. Augmentation des besoins en insuline due aux hormones placentaires
- C. Vieillesse du placenta qui peut entraîner des hypoglycémies sévères et une indication de déclenchement à 38 SA (semaines d'aménorrhée)

## 2. Complications dégénératives :

### a) Rétinopathie diabétique :

Nombreux sont les DT1 qui développeront une rétinopathie plus ou moins sévère dans les vingt premières années de leur maladie. La prévention et la prise en charge de cette complication est donc indispensable. Il y a encore moins de cinquante ans, les grossesses diabétiques compliquées de rétinopathie, n'étaient pas toujours menées à terme. Bien que l'apparition d'une rétinopathie en cours de grossesse reste peu fréquente (12 %), le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique augmente avec la grossesse.

Cinq facteurs de risque de progression de la rétinopathie ont été individualisés :

- la grossesse à elle seule (16), en excluant les facteurs de risque liés à celle-ci, peut majorer la progression de la rétinopathie diabétique.
- le stade de sévérité de la rétinopathie préconceptionnelle (17,18). Plus le stade initial de la rétinopathie est sévère, plus le risque d'aggravation de la rétinopathie diabétique est important.

- la durée d'évolution du diabète (17). Chez les patientes diabétiques depuis moins de dix ans, il n'a pas été montré de progression de la rétinopathie.
- l'équilibre glycémique rapide avant ou pendant la grossesse (16,17). Le risque est d'autant plus important si cet équilibre a lieu durant les 14 premières semaines de grossesse.
- l'hypertension artérielle (18) et pré éclampsie (19).

b) Néphropathie diabétique :

Au cours de la grossesse normale, le débit de filtration glomérulaire (DFG) augmente de manière physiologique. Les patientes ne présentant pas de néphropathie avant la grossesse, peuvent présenter une microalbuminurie transitoire (20) jusqu'à trois mois après l'accouchement. Pour celles présentant une néphropathie incipiens préconceptionnelle, il n'est pas rare que la néphropathie s'aggrave (21), jusqu'au stade de protéinurie ou même de syndrome néphritique. En général, tant que la fonction rénale est normale, ces anomalies restent transitoires le temps de la grossesse.

Le diagnostic de néphropathie diabétique se fait avant 20 SA, par le dosage de la microalbuminurie (>300 mg/j) ou de la protéinurie (> 500 mg/j), en l'absence de bactériurie. L'apparition d'une protéinurie en deuxième partie de grossesse, est le plus souvent attribuée à une prééclampsie. Quoi qu'il en soit, la présence d'une néphropathie diabétique avec insuffisance rénale, représente un facteur de risque de prééclampsie(16), de menace d'accouchement prématuré, ou de mort néonatale. Le contrôle de l'hypertension artérielle est donc indispensable.

c) Neuropathie diabétique :

Peu d'études se sont intéressées à l'évolution de la neuropathie durant la grossesse. Certains auteurs ont montré qu'il existait une augmentation de l'incidence

de la neuropathie dans les deux ans après la grossesse (22). Quelques cas d'exacerbation de la neuropathie autonome durant la grossesse ont été rapportés, cependant, il semble que la grossesse ne modifie pas le cours naturel de la neuropathie autonome(23,24).

d) Hypertension artérielle :

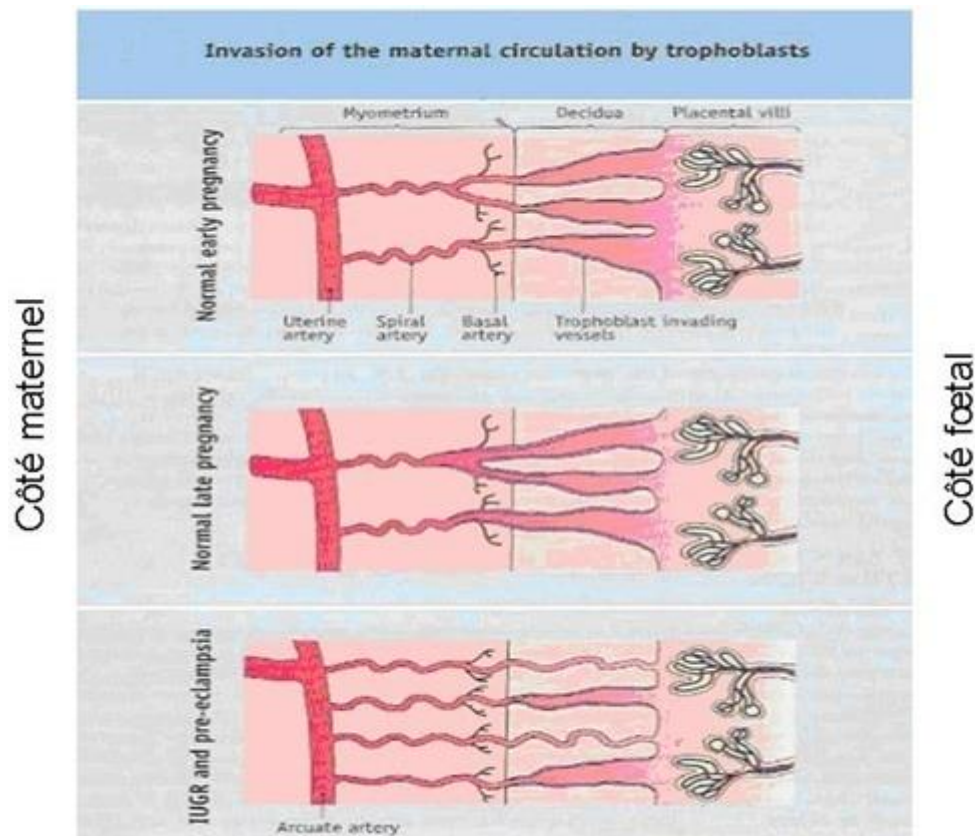
Les désordres hypertensifs sont fréquents au cours de la grossesse. L'hypertension artérielle peut être antérieure à la grossesse, causée par la grossesse ou se compliquer de prééclampsie. Les patientes DT1 ont plus de risque de développer une hypertension pendant la grossesse, par rapport à la population générale (25). Les patientes présentant une hypertension antérieure à la grossesse (15 à 30%), présenteront plus de menace d'accouchement prématuré (26), d'apparition de protéinurie, ou encore de pyélonéphrite.

B. Retentissement du diabète sur la grossesse :

1. Chez la mère :

a) HTA gravidique :

L'anomalie initiale menant à l'hypertension artérielle gravidique est un trouble précoce de la placentation. Il existe une anomalie d'invasion des artères spiralées utérines, qui sont de calibre insuffisant et ne perfusent pas correctement le placenta. Ceci aboutit à une ischémie placentaire. En réponse à cette ischémie, est produit un excès de facteurs vasoconstricteurs, dont l'objectif est de diminuer le calibre des artérioles, et donc d'augmenter la pression de perfusion. L'effet secondaire engendré est donc l'apparition d'une hypertension artérielle(27).



### Physiopathologie de l'hypertension artérielle gravidique

Le diagnostic repose sur l'augmentation de la pression artérielle systolique  $> 140$  mmHg et/ou diastolique  $> 90$  mmHg après 20 SA, contrôlée à deux reprises, à plus de 6H d'intervalle, chez une femme jusque là normotendue, en l'absence de protéinurie.

Chez la parturiente diabétique de type 1, la fréquence de l'hypertension artérielle gravidique est cinq fois plus fréquente que dans la population générale (28). Plusieurs facteurs de risque en dehors du diabète ont été individualisés : l'âge maternel, le tabagisme, la nulliparité (29), les avortements antérieurs, les grossesses multiples, l'obésité.

#### b) Prééclampsie :

Elle associe une hypertension artérielle, gravidique ou chronique, associée à l'apparition d'une protéinurie ( $> 300$  mg/24h), après 20 SA (30). La prévalence chez la patiente DT1 varie entre 12 et 20 %, soit cinq fois plus élevée que dans la population générale (31).

Les facteurs prédictifs d'une pré-éclampsie dans la population générale sont la primiparité, une pré-éclampsie antérieure, un surpoids, des antécédents familiaux et/ou personnels d'HTA. Chez la patiente diabétique de type 1, le risque augmente avec la sévérité du diabète (31) et on peut ajouter à cette liste, l'existence d'une rétinopathie ou d'une néphropathie préexistante à la grossesse.

## 2. Chez le fœtus :

### a) Malformations congénitales :

Elles sont deux à trois fois plus fréquentes que dans la population générale, directement liées à l'équilibre glycémique dans les huit premières SA, moment clé de l'organogénèse (32). Il s'agit le plus souvent de malformations cardiaques (persistance du canal artériel, communication inter ventriculaire, coarctation aortique), mais peuvent être aussi neurologiques (spina-bifida, hydrocéphalie), l'hyperglycémie et la cétonémie étant impliquées dans la fermeture du tube neural. En conséquence, ces malformations sont à l'origine d'une augmentation du nombre de fausses couches et de la mortalité fœtale et néonatale, qui est multipliée par deux (6). La prescription d'acide folique au moins un mois avant la conception est recommandée.

### b) Macrosomie :

Selon les études, le taux de macrosomie dans la grossesse diabétique de type 1 varie de 27 à 35 %, soit trois fois plus fréquentes que dans la population générale. La croissance fœtale est multifactorielle, dépendant à la fois de facteurs fœtaux (génétiques, hormonaux), placentaires et maternels (parité, tabagisme, prise de poids durant la grossesse, obésité) (33). La macrosomie est définie par un poids de naissance de plus de 4 kg. Cette définition ne prend pas en compte l'âge gestationnel, contrairement au LGA « Large for Gestational Age » qui désigne un poids de naissance supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile. La macrosomie selon Gardosi est représentée par un poids supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile de courbes standardisées selon le poids, la taille, la parité maternels, et le sexe du bébé.



Elle est la conséquence du passage transplacentaire du glucose maternel en excès, traversant librement la barrière placentaire, alors responsable d'un hyperinsulinisme fœtal. Par son rôle trophique, l'hyperinsulinisme entraîne une organomégalie, en particulier hépatique et adipocytaire. La particularité du macrosome issu de mère diabétique, concerne la répartition « segmentaire » du tissu adipeux, qui prédomine sur la partie supérieur du tronc, contrairement à son caractère homogène en l'absence de diabète (34).

La macrosomie est associée à de sévères complications périnatales, notamment la dystocie des épaules, l'atteinte du plexus brachial ou encore les cardiomyopathies hypertrophiques. Elle est donc indispensable à rechercher durant toute la grossesse. Pour cela, les échographistes utilisent plusieurs paramètres : le poids fœtal estimé (PFE) dont l'utilisation reste controversée ou encore la circonférence abdominale (CA).

De nombreuses études ont montré que l'obtention d'une glycémie moyenne inférieure à 0.95 g/l prévenait la survenue de la macrosomie au cours de la grossesse diabétique (35). En 2013, Prutsky a même publié un seuil à 0.90 g/l (36). Cependant, certains auteurs ont montré que même en cas de bon contrôle glycémique, il persistait un taux de macrosomie très important (36). Le contrôle glycémique ne semble donc pas être le seul facteur en cause dans la genèse de bébés macrosomes.

### c) L'hypotrophie fœtale :

Le diabète peut également être à l'origine d'hypotrophie fœtale. La mesure la plus communément disponible pour apprécier un trouble de la croissance fœtale est le petit poids de naissance pour l'âge ou Small Gestational Age (SGA), qui représente par définition, un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (38). Le diabète semble corrélé à un taux plus important d'hypotrophes, d'autant plus qu'il existe des complications vasculaires (rétinopathie, néphropathie, hypertension artérielle) préexistants à la grossesse (38).

d) La mort fœtale in utero :

Elle touche principalement les grossesses diabétiques déséquilibrées. Avec une prévalence en France de 3.5 %, elle est trois à cinq fois plus fréquente que dans la population générale (6). Le déséquilibre glycémique représente le facteur de risque principal mais d'autres paramètres tels que l'hypertension artérielle, l'obésité, les malformations congénitales, l'existence d'une césarienne antérieure y sont également associés (40).

C. Retentissement du diabète sur l'accouchement :

a) Césarienne :

Le taux de césarienne varie de 44 à 77 % selon les études, chez les patientes DT1, contre 17 % dans la population générale (40). Elles sont soit programmées en raison d'une pré-éclampsie, d'une macrosomie, d'une présentation en siège, ou de sauvetage en cas de difficultés pendant le travail ou de détresse respiratoire fœtale.

b) Dystocie des épaules :

Lors d'un accouchement normal, après la sortie de la tête fœtale, les épaules et le tronc fœtaux traversent spontanément le pelvis. Si le diamètre bi-acromial est plus large que la normale (12 cm), ou s'il est en mauvaise situation par rapport au bassin, le mécanisme de l'accouchement normal ne peut se faire. C'est la dystocie des épaules, caractérisée soit par l'enclavement des épaules, bloquées dans l'excavation pelvienne, soit par leur blocage au détroit supérieur empêchant leur descente dans l'excavation pelvienne.

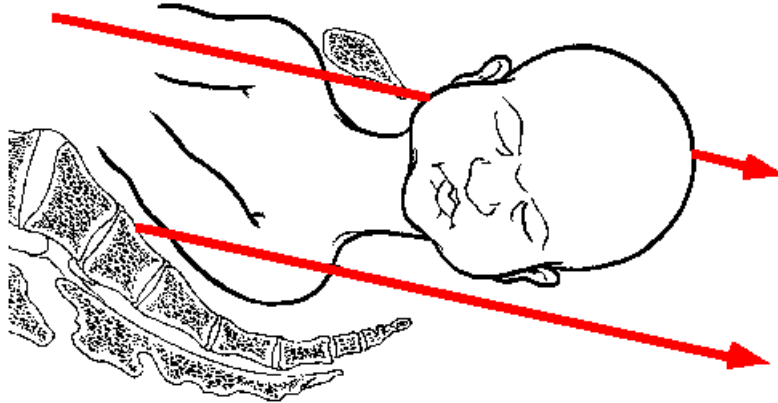


Schéma de dystocie des épaules

Selon les études, le taux de dystocie varie de 14 à 20%. La dystocie des épaules entraîne une augmentation du risque de mortalité périnatale, de fractures de clavicule ou d'humérus, pouvant engendrer des lésions du plexus brachial. Afin de la prévenir, un consensus a été mis en place (42) :

- Si le poids estimé est supérieur ou égal à 4.5 kg, en fonction des antécédents : césarienne à 39 SA.
- Entre 4 et 4.5 kg à 37-38 SA : induction du travail à ce terme ou césarienne à 39 SA.
- Entre 3.5 et 4 kg : accouchement par voie basse (dystocie tout de même possible). Chez la mère, il existe une augmentation des déchirures périnéales et d'hémorragie de la délivrance.

#### D. Retentissement du diabète sur le nouveau-né :

##### a) L'hypoglycémie du nouveau-né :

Définie par une glycémie inférieure à 0.40 g/l (2.2 mmol/l) (42), elle est la première complication à redouter, survenant chez un quart des nouveaux nés de mère DT1. Elle survient en général très précocement, dans la première heure de vie. Sa sévérité varie selon le degré d'hyperinsulinisme du nouveau né. L'hyperglycémie maternelle entraîne chez le fœtus une hypertrophie des îlots de Langherans responsable d'un hyperinsulinisme. Le dépistage est systématique à la naissance, avec réalisation de glycémies capillaires toutes les 30 minutes puis toutes les heures. Elles sont systématiquement prévenues par une injection intramusculaire de

glucagon. La mise au sein ou au biberon doit être précoce et régulière (toutes les trois heures). Au besoin, l'alimentation peut être enrichie en dextrine-maltose. En cas d'hypoglycémie persistante, le recours au gavage gastrique continu voire perfusion de glucose ou de glucagon peuvent s'avérer nécessaires (44).

b) Détresse respiratoire :

Il existe un retard de maturation du surfactant pulmonaire secondaire à l'hyperinsulinisme fœtal (44). La détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines est plus fréquente et plus sévère chez les nouveaux nés de mère diabétique avant 38 SA et ce d'autant qu'il naît par césarienne, qu'il existe un hydramnios ou une anémie maternelle.

c) Hyperbilirubinémie :

L'hyperinsulinisme fœtal est responsable d'un hyper-anabolisme ayant pour conséquence une hypoxie tissulaire. Cela aboutit à la production excessive d'érythropoïétine, entraînant une polyglobulie et ainsi une hyperbilirubinémie. Le taux d'ictère néonatal est plus élevé chez les nouveau-nés de mères diabétiques et recours à un traitement par photothérapie (42).

d) Hypocalcémie néonatale :

L'hypocalcémie est fréquente chez les nouveau-nés de mère diabétique. Son incidence diminue si le contrôle glycémique est bon, mais reste tout de même supérieur par rapport aux nouveau-nés de mère non diabétique. Elle se manifeste en général dès les premières heures de vie. Une des explications possibles serait l'hypomagnésémie néonatale secondaire à la fuite urinaire de magnésium associée à la glycosurie maternelle.

### III/ Conséquences du traitement intensif :

Avant la découverte de l'insuline, le taux de mortalité maternelle des DT1 à l'accouchement était de plus de 25 % et les chances d'accoucher d'un nouveau-né en bonne santé étaient compromises. En effet, le contrôle glycémique durant la grossesse semble réduire les complications maternelles et périnatales (45).

Un contrôle glycémique strict tout au long de la grossesse représente un véritable challenge. Les cibles glycémiques sont de 60 à 90 mg/dl avant les repas, inférieur à 140 mg/dl 1 h après, et inférieur à 120 mg/dl 2h après (44), le but étant de se rapprocher au maximum des valeurs glycémiques de la femme enceinte non diabétique. Par ailleurs, l'équilibre glycémique post prandial réduirait le risque de macrosomie (11). Pour atteindre ce but, la prise en charge repose sur une diététique adaptée (aliments à faible index glycémique) associée à une insulinothérapie intensive.

Classiquement, le traitement insulinique est administré par voie sous cutanée, par un schéma multi-injections. Les analogues de l'insuline sont actuellement les plus utilisés. Concernant les analogues rapides, Lispro n'a pas mis en évidence de tératogénicité chez l'animal et une étude rétrospective sur 496 DT1 traitées par Lispro durant la grossesse, n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de malformations par rapport aux insulines humaines (32). Les analogues lents, tels que glargine (46) ou detemir (48), n'ont pas montré non plus de risque pour la mère ou pour le fœtus.

Récemment, la pompe à insuline a été utilisée en alternative au schéma multi-injections. Ce traitement a trois avantages principaux : la diffusion continue d'insuline, le caractère ajustable du débit basal, et l'administration de bolus aussi souvent que nécessaire sans augmenter le nombre d'injections. D'après les recommandations, si le contrôle glycémique n'est pas atteint avant et pendant la grossesse avec le schéma multi-injections, l'insulinothérapie par pompe représente une bonne alternative thérapeutique (48).

De nombreuses études ont montré l'absence de différence en terme de morbidité materno-fœtale selon le traitement par multi-injection ou par pompe à insuline sous cutanée. La Cochrane collaboration (50) fait état d'études anciennes, qui ont la particularité d'être randomisées, allant dans le même sens.

En pratique, nombreuses sont les patientes qui « switch » leur schéma multi-injection au profit d'un traitement par pompe à insuline sous cutanée, en cours de grossesse. Le but étant d'améliorer le contrôle glycémique, limiter les hypoglycémies, et in fine de diminuer la morbidité materno-fœtale.

Cependant, la littérature est peu fournie à ce sujet, et à notre connaissance, une seule étude avec un petit effectif a comparé la morbidité materno-fœtale selon le moment d'instauration de la pompe à insuline, avant ou après la grossesse.

Notre objectif a été de comparer les caractéristiques maternelles et le devenir materno-fœtal des patientes DT1, traitées par pompe ambulatoire, avant la grossesse, comparativement à celles traitées par pompe en cours de grossesse.

## PATIENTS ET METHODES

Cette étude observationnelle, a été réalisée de manière rétrospective, sur des données de 2006 à 2012, recueillies au CHRU de Lille et de Toulouse. 253 femmes enceintes diabétiques de type 1, traitées par pompe à insuline ont été sélectionnées puis séparées en deux groupes : celles ayant reçu la pompe à insuline durant la grossesse, et celles déjà traitées par pompe en préconceptionnel.

Toutes les patientes pratiquaient l'auto-surveillance glycémique et étaient prises en charge dans le cadre d'une structure multidisciplinaire selon le référentiel de la SFD, associant diabétologues, obstétriciens, infirmières d'éducation et diététiciens. Le critère d'initiation de la pompe à insuline pendant la grossesse était le plus souvent un contrôle métabolique insuffisant. Concernant les patientes traitées par pompe avant la grossesse, il s'agissait soit de leur traitement habituel, ou alors, la pompe avait été instaurée en vue du projet de grossesse.

Les critères maternels recueillis étaient : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), la durée de diabète, l'existence de complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie), hypertension artérielle préexistant à la grossesse, les besoins journaliers en insuline, le type de traitement (pompe à insuline sous-cutanée ou multi-injection), l'hémoglobine glyquée (HbA1c) préconceptionnelle, la programmation de la grossesse, définie par une prise en charge spécialisée préconceptionnelle et une HbA1C < 7%.

Pendant la grossesse, nous avons évalué l'évolution de l'HbA1c, la progression des complications microangiopathiques (apparition ou aggravation d'une rétinopathie ou d'une néphropathie diabétique), la prise de poids, l'apparition d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie, les besoins journaliers en insuline, le taux d'acidocétose.

Concernant l'accouchement, nous avons étudié le terme, le mode de délivrance, les modalités de l'accouchement (travail prématuré, travail spontané ou déclenchement, césarienne ou accouchement voie basse, dystocie des épaules).

Chez le fœtus, l'âge gestationnel, la prématurité, le poids de naissance, la macrosomie (LGA) ou hypotrophie (SGA), les anomalies congénitales, la mortalité périnatale ont été analysés.

La classification de la rétinopathie utilisée est celle de l'ALFEDIAM de 1996 distinguant les rétinopathies non proliférantes (minime, modérée, sévère), de la rétinopathie proliférante (minime, modérée, sévère, compliquée). La définition de la néphropathie était une microalbuminurie supérieure à 30 mg/24H. L'hypertension artérielle est définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, ou par l'utilisation de médicaments anti-hypertenseur pendant la grossesse.

La prééclampsie est définie par une hypertension artérielle gravidique et une protéinurie supérieure ou égale à 500 mg/24h après 20 semaines d'aménorrhée. La prématurité est définie par un accouchement ayant lieu avant 37 semaines.

Les nouveau-nés étaient considérés macrosomes selon LGA si le poids de naissance était supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile et hypotrophies selon SGA si inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Les hypoglycémies néonatales étaient définies par une glycémie capillaire inférieure à 0.4 g/L durant les 24 premières heures de vie.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentile) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les caractéristiques et les complications maternelles, les modalités d'accouchement et les caractéristiques du nouveau-né ont été comparés entre les patientes traitées par pompe à insuline en préconceptionnel et celles traitées en cours de grossesse. 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).

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



## RESULTATS

Les données cliniques et anthropométriques de 241 patientes sont présentées dans le [tableau 1](#). 142 étaient suivies à Lille, 99 à Toulouse. Les DT1 traitées par pompe à insuline sous cutanée en préconceptionnel étaient plus âgées (30.4 vs 28.4 ans ;  $p=0.01$ ) et présentaient un diabète plus ancien (16.5 vs 13.6 ans ;  $p=0.01$ ) par rapport à celles pour qui la pompe avait été instaurée en cours de grossesse. Les patientes des deux groupes n'étaient pas différentes en termes d'IMC (23.4 vs 23.7 kg/m<sup>2</sup>, ns). Les grossesses des patientes du groupe « pompe avant » étaient davantage planifiées (64 % vs 29.5 %,  $p<0.0001$ ).

Au moment de la conception, les deux groupes n'étaient pas différents en termes de complications du diabète, comme la rétinopathie, néphropathie ou hypertension artérielle. Les patientes sous pompe, étaient moins insulinées (0.65 UI/kg/j vs 0.8 UI/kg/j ;  $p=0.001$ ). L'instauration de la pompe à insuline en cours de grossesse, s'est effectuée en moyenne à 14 SA, soit principalement durant le 1<sup>er</sup> trimestre.

Avant grossesse	Pompe pendant (n=61)	Pompe avant (n=180)	P
Age (ans) moy±ds	28.4 ± 5.3	30.4 ± 5	0.01
Durée de diabète (ans) moy±ds	13.6 ± 7.5	16.5 ± 7.6	0.01
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) moy±ds	23.4 (20.8-28)	23.7 (21.4-27.3)	NS
Rétinopathie (%)	28.8	38.2	NS
Néphropathie (%)	8.8	10.9	NS
HTA (%)	7.0	8.6	NS
Programmation (%)	29.5	64	<0.0001

ds, écart-type ; NS, non statistiquement significatif ; IMC : indice de masse corporelle

### **Tableau 1 : Caractéristiques maternelles avant la grossesse**

Pendant la grossesse ([tableau 2](#)), l'aggravation des complications du diabète (rétinopathie 25 vs 18.6 %, ns ; néphropathie 9.4 vs 12.9 %, ns ; HTA 10.2 vs 8.7 %, ns) ainsi que le taux d'acidocétose (1.7 vs 0.6 %, ns) n'étaient pas différents dans les deux groupes. Les besoins en insuline ont augmenté durant la grossesse jusque 0.92 UI/kg/j dans le groupe pompe pendant versus 0.95 UI/kg/j dans le groupe pompe avant, au moment de l'accouchement, sans qu'ils ne soient différents entre les groupes ([tableau 3](#)).

Pendant grossesse	Pompe pendant (n=61)	Pompe avant (n=180)	p
Prise de poids (kg) moy±ds	13.3 ± 6.3	13.4 ± 5.4	NS
Aggravation RD (%)	25	18.6	NS
Aggravation néphropathie (%)	9.4	12.9	NS
HTA (%)	10.2	8.7	NS
Prééclampsie (%)	8.3	9	NS
Acidocétose (%)	1.7	0.6	NS

RD, rétinopathie diabétique, ds, écart-type ; NS, non statistiquement significatif

**Tableau 2 : Complications maternelles pendant la grossesse**

Insuline	Pompe pendant (n=61)	Pompe avant (n=180)	p
Insuline totale préconceptionnelle (ui/kg/j) Moy ± ds	0.8 ± 0.3	0.65 ± 0.2	0.001
Insuline totale en fin de grossesse (ui/kg/j)	0.92 (0.8-1.4)	0.95 (0.7-1.3)	NS

Ui/kg/j, unités/kilos/jour ; ds, écart-type ; NS, statistiquement non significatif

**Tableau 3 : Evolution des besoins en insuline**

Les données concernant l'accouchement sont reportées dans le [tableau 4](#). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le terme de l'accouchement. Le taux de déclenchement (75 vs 68.4 %, ns), de césarienne (51.8

vs 46.3 %, ns), de dystocie des épaules (5.6 vs 9.8 %, ns) ou de travail prématuré (13.1 vs 22.5, ns) n'étaient pas différents entre les deux groupes.

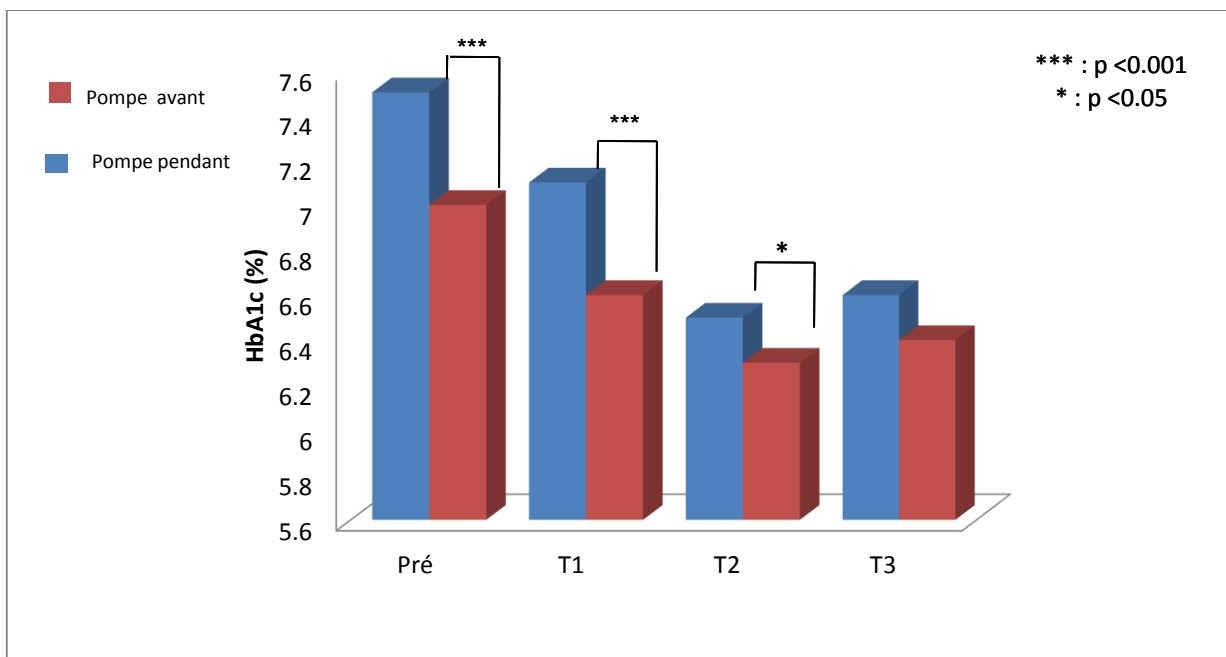
Accouchement	Pompe pendant (n=61)	Pompe avant (n=180)	P
Terme (SA) Moy±ds	37.7 (37-38)	38.0 (37-38.3)	NS
Prématurité (%)	13.1	22.2	NS
Déclenchement (%)	75	68.4	NS
Voie Basse (%)	32.1	34.1	NS
Césarienne (%)	51.8	46.3	NS
Dystocie des épaules (%)	5.6	9.8	NS

SA, semaines d'aménorrhée ; NS, statistiquement significatif ; ds, écart-type

#### **Tableau 4 : Modalités d'accouchement**

Le contrôle métabolique avant et pendant la grossesse est représenté dans la *figure 1* et le *tableau 5*.

En préconceptionnel, l'HbA1c dans le groupe « pompe avant » était significativement meilleure (7 vs 7.5 %,  $p < 0.00001$ ). Au premier et deuxième trimestres, les résultats allaient dans le même sens (T1 : 6.6 vs 7.1 %,  $p = 0.00015$  ; T2 : 6.3 vs 6.5 %,  $p = 0.03$ ). Bien que les résultats se soient pas significatifs pour le troisième trimestre (6.4 vs 6.6%,  $p = 0.08$ ), la tendance est la même. Que les patientes soient traitées par pompe avant ou pendant la grossesse, la prise de poids durant cette période n'était pas différente (13.4 vs 13.3 kg, ns).



HbA1c, hémoglobine glyquée ; Pré, préconceptionnel ; T1, 1<sup>er</sup> trimestre ; T2, 2<sup>ème</sup> trimestre ; T3, 3<sup>ème</sup> trimestre

**Figure 1 : Evolution de l'HbA1c pendant la grossesse**

Métabolique	Pompe pendant (n=61)	Pompe avant (n=180)	P
HbA1c préconceptionnelle (%)	7.5 (7.1-8.5)	7 (6.4-7.5)	<0.00001
HbA1C 1 <sup>er</sup> trimestre (%)	7.1 (6.5-8)	6.6 (6.2-7.1)	0.00015
HbA1C 2 <sup>ème</sup> trimestre (%)	6.5 (6-7.1)	6.3 (5.8-6.7)	0.03
HbA1C 3 <sup>ème</sup> trimestre (%)	6.6 (6.1-7)	6.4 (5.8-6.9)	0.08
Prise de poids (kg) Moy±ds	13.3 ± 6.3	13.4 ± 5.4	NS

HbA1c, hémoglobine glyquée ; ds, écart-type, NS, statistiquement non significatif

**Tableau 5 : Evaluation métabolique avant et pendant la grossesse**

Concernant les résultats néonataux ([tableau 6](#)), le poids moyen à la naissance était de 3364 g dans le groupe « pompe pendant » vs 3399 g dans le groupe « pompe avant » (ns). Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant la macrosomie du nouveau-né selon les groupes, que l'on s'intéresse au poids de naissance de plus de 4 kg (14.3 vs 17.2 %, ns) ou à la macrosomie selon Gardosi (44.6 vs 48.8 %, ns). Le nombre d'hypoglycémies néonatales était identique dans les deux groupes (31.4 vs 26.9%, ns). Le taux de malformations n'était pas non plus différent entre les deux groupes (3.3 vs 4.6%, ns).

<b>Nouveau né</b>	<b>Pompe pendant (n=61)</b>	<b>Pompe avant (n=180)</b>	<b>P</b>
<b>Poids moyen (g) Moy±ds</b>	3364 ± 325	3399 ± 644	NS
<b>Poids &gt; 4kg (%)</b>	14.3	17.2	NS
<b>Macrosomie selon Gardosi (%)</b>	44.6	48.8	NS
<b>Hypoglycémie (%)</b>	31.4	26.9	NS
<b>Malformations (%)</b>	3.3	4.6	NS

g, grammes ; ds, écart-type ; NS : statistiquement non significatif

**Tableau 6 : Caractéristiques du nouveau né**

Les malformations néo-natales rapportées dans notre série sont présentées dans le [tableau 7](#).

<b>Malformations</b>	<b>Pompe</b>	<b>HbA1c avant grossesse (%)</b>	<b>Durée diabète (ans)</b>	<b>RD avant grossesse</b>
<b>Maladie du cri du chat</b>	Avant	6.6	21	+
<b>Syndactylie, cervelet de petite taille, hypotonie</b>	Avant	5.9	17	+
<b>Angiome cuisse</b>	Avant	8	14	+
<b>Scoliose thoraco-lombaire, hypertrophie myocardique, arthrogrypose</b>	Avant	6.7	14	+
<b>Hypertrophie myocardique</b>	Pendant	9.8	10	?
<b>Cadiomyopathie</b>	Avant	11	7	0
<b>Cardiomyopathie obstructive</b>	Pendant	8.5	<1	0
<b>Malformation cardiaque</b>	avant	6.6	21	+
<b>Fente labiopalatine</b>	Avant	9.8	17	?

HbA1c, hémoglobine glyquée ; RD, rétinopathie diabétique

**Tableau 7: Malformations des nouveau-nés**

---

## DISCUSSION

Le but de notre travail était d'évaluer la morbidité materno-fœtale selon le moment d'instauration de la pompe à insuline, avant ou pendant la grossesse, chez des DT1.

Initialement, l'usage de la pompe à insuline durant la grossesse, était réservé au troisième trimestre de grossesse, afin de parfaire l'équilibre glycémique au moment de l'accouchement (51,52). Progressivement, son utilisation s'est étendue aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres (53–55). A l'heure actuelle, elle est utilisée dès la période préconceptionnelle.

Notre travail n'a pas montré de réduction de la morbidité materno-fœtale dans le groupe traité par pompe à insuline dès le début de grossesse, malgré un meilleur équilibre glycémique pré et péri conceptionnel.

Les patientes traitées par pompe avant la grossesse étaient plus âgées et présentaient un diabète plus ancien, ce qui est classiquement retrouvé dans la littérature (56,57). En effet, en pratique, l'instauration de la pompe à insuline représente souvent une alternative au traitement par multi-injections et demande une certaine maturité et rigueur de la part de ces patientes. Pour autant, elles ne présentaient pas plus de complications dégénératives par rapport à celles traitées par multi injections. On peut supposer que le traitement par pompe à insuline a été à l'origine d'un meilleur contrôle glycémique, et a ainsi limité le développement de complications. Il aurait été intéressant de connaître le moment d'instauration de la pompe chez ces patientes, afin de confirmer cette supposition. En effet, deux groupes auraient pu être distingués dans cette population : les patientes traitées par pompe de longue date, et celles traitées par pompe spécifiquement pour le projet de grossesse.

### 1. Sur le plan métabolique :

Malgré un diabète plus ancien, le contrôle glycémique était meilleur en préconceptionnel chez les patientes traitées par pompe, et leur grossesse davantage programmée, par rapport à celles sous schéma multi-injections. Ces résultats sont comparables à ceux de Neff et Lapola (58,59). Dans aucune étude, l'indication de la mise



sous pompe n'est renseignée. Pour celles instaurées avant la grossesse, certaines l'ont probablement été spécifiquement en vue du projet conceptionnel, afin d'améliorer l'équilibre glycémique, condition sine qua non d'autorisation de débiter la grossesse. Pour les autres, c'est sans aucun doute l'instabilité du diabète qui a motivé ce traitement, la grossesse étant à elle-seule, un facteur surajouté d'instabilité glycémique, même en cas d'HbA1c normale.

Dans les deux groupes, l'équilibre glycémique s'est amélioré durant les deux premiers trimestres. Cela est classiquement mis en évidence et s'explique par une implication de la maman dans sa maladie plus importante en vue de son futur bébé, mais aussi et surtout, grâce à un suivi renforcé lors de cette période, notamment par rendez-vous téléphoniques hebdomadaires pour adaptation du traitement insulinaire et consultation diabétologique mensuelle. On note une discrète dégradation de l'hémoglobine glyquée au dernier trimestre, communément retrouvée, de part l'insulino-résistance majeure de fin de grossesse. Les patientes sous pompe en préconceptionnel, sont néanmoins restées mieux équilibrées aux 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestres par rapport aux autres. Ces résultats diffèrent de l'étude de Gabbe (60), qui n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le contrôle glycémique selon le moment d'instauration de la pompe. Cette absence de différence entre les deux groupes peut provenir du faible effectif de son travail.

Au troisième trimestre de grossesse, les besoins en insuline augmentent de manière concomitante à l'insulino-résistance. C'est donc une période à risque de décompensation acido-cétosique, à l'origine d'une augmentation de la mortalité maternelle de 10 % et foetale de 30 % (61). Les données de la littérature sur ce paramètre sont contradictoires : toutes n'ont pas montré une augmentation du risque chez les patientes sous pompe. Tout comme dans le travail de Gabbe (53), nos patientes traitées par pompe en cours de grossesse, n'ont pas fait l'objet d'un risque accru de décompensation acido-cétosique, malgré une éducation à la pompe plus rapide, puisque ce traitement est souvent instauré dans le cadre de l'urgence. Cela s'explique également par un renforcement de l'auto-surveillance glycémique et cétonémique durant la grossesse permettant de contrer rapidement les hyperglycémies par des bolus itératifs.

En préconceptionnel, les besoins journaliers en insuline n'étaient pas différents, que les patientes soient traitées par pompe ou en multi-injection, ce qui est en accord avec les données de la littérature (56,62). En cours de grossesse, les besoins insulinaires

augmentent parallèlement au développement fœtal et à la prise de poids maternelle. En fin de grossesse, les besoins insuliniques n'étaient pas différents dans nos deux groupes, tout comme la prise de poids.

Dans notre travail, la pompe était en moyenne instaurée à 16 SA, soit principalement pendant le premier trimestre, tout comme dans l'étude de Gabbe (53), ou elle l'était à 16.8 SA. En pratique, le recours à l'insulinothérapie par pompe, se fait en effet, le plus souvent précocement durant la grossesse, en raison de l'instabilité glycémique. Le contrôle glycémique durant cette période d'organogénèse est souvent difficile à obtenir, en raison de l'augmentation de l'insulinosensibilité associée aux symptômes sympathiques de grossesse, sources d'hypoglycémies et donc de resucrages. L'indication de mise sous pompe avant, ou pendant la grossesse, n'a pas été recueillie chez nos patientes. On suppose que la pompe a été instaurée en cas de diabète instable aussi bien avant que pendant la grossesse, ou alors par choix de la patiente, en cas de grossesse antérieure bien équilibrée sous ce traitement.

## 2. Morbidité maternelle :

Notre travail n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes en termes de survenue ou d'aggravation des complications du diabète durant la grossesse. Hiéronimus (63) a étudié l'aggravation des complications durant la grossesse, en fonction du traitement par pompe ou multiinjections. Cependant, aucun travail à notre connaissance, n'a évalué ces paramètres selon le moment d'instauration de la pompe (avant ou pendant la grossesse). Le taux d'aggravation de la rétinopathie durant la grossesse dans notre travail est entre 19 et 25 %, ce qui semble être supérieur aux données de la littérature(64). Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre nos deux groupes à ce sujet, notamment pas d'aggravation de la RD chez les patientes traitées par pompe en cours de grossesse, malgré un équilibre glycémique souvent rapide. Dans nos deux centres (Lille et Toulouse), la surveillance ophtalmologique obstétricale était identique, avec une consultation spécialisée d'ophtalmologie trimestrielle, voire mensuelle fonction de l'état ophtalmologique. Dans de nombreuses études, le critère d'aggravation de la rétinopathie n'est pas clairement défini, ce qui explique cette différence. En effet, si l'aggravation correspond au passage d'un

stade non proliférant à proliférant, il est évident que cela sous estime ce critère par rapport à notre travail, qui prend en compte les sous classes de rétinopathies non proliférantes.

L'aggravation de la néphropathie en cours de grossesse, reste en pratique, difficile à évaluer, en raison de l'augmentation physiologique du débit de filtration glomérulaire, pouvant engendrer une microalbuminurie transitoire, sans pour autant que ce ne soit pathologique. Le diagnostic différentiel avec la prééclampsie n'est pas non plus aisé, chez les patientes présentant une hypertension préalable à la grossesse. Le taux d'aggravation de la néphropathie dans notre travail semblait également supérieur à celui de Chen (64). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que notre population était plus âgée et présentait un diabète plus ancien, mais aussi, selon la définition utilisée. Pour autant, la différence entre nos deux groupes concernant l'apparition ou l'aggravation de la néphropathie en cours de grossesse n'était pas significative.

### 3. Morbidité foétale :

Tout comme Gabbe (53), nous n'avons pas mis en évidence de différence selon le moment d'instauration de la pompe à insuline, pour l'âge gestationnel, le taux de prématurité, de déclenchement, de césarienne, ou encore de dystocie des épaules. Cependant, la durée de grossesse dans le travail de Gabbe était plus courte, aux environs de 35 SA. Son étude mettait en évidence beaucoup plus de prématurés (entre 37 et 50%), bien que les patientes ne soient pas plus déclenchées par rapport à notre travail. L'évolution des pratiques concernant la grossesse diabétique, tend actuellement à retarder le plus tard possible l'accouchement. Le taux de prééclampsie n'a pas été étudié dans son travail. Il est vraisemblable qu'en raison d'un taux plus important de prééclampsie, l'accouchement soit plus précoce.

### 4. Données néonatales :

Les paramètres néo-nataux n'étaient pas différents selon le moment d'instauration de la pompe. Le poids de naissance dans nos deux groupes n'était pas différent, ce qui est en accord avec Gabbe (53). Le taux de macrosomie à la naissance varie selon les études en fonction de la définition utilisée. Si l'on s'intéresse au poids supérieur à 4kg, nos résultats sont meilleurs que ceux de Chen (64), qui en comptait 26 %. En revanche, si l'on considère la macrosomie selon Gardosi, nos résultats sont quasiment similaires à ceux de Bruttomesso (56) qui en comptait 46 %, chez ses 100 patientes traitées par pompe, sans

que l'on ne sache si celle-ci avait été instaurée avant ou pendant la grossesse. Peu d'études ont étudié la macrosomie selon Gardosi, selon le moment d'instauration de la pompe, avant ou pendant la grossesse. Quoi qu'il en soit, dans notre série, le moment d'instauration de celle-ci n'influe pas sur la macrosomie, ce qui est conforme aux résultats de Gabbe (53). De même, le taux d'hypoglycémies néonatales n'était pas différent entre nos deux groupes, et était inférieur à celui de Gabbe, ce qui laisse supposer que ses patientes étaient plus insulinées.

Que les patientes soient traitées avant ou pendant la grossesse par la pompe à insuline, le taux de malformations ne différait pas, ce qui est concordant avec les résultats de Gabbe. La malformation la plus retrouvée chez nos patientes était l'atteinte cardiaque. A l'exception d'un cas, tous nos nouveau-nés étaient issus d'une maman diabétique avec rétinopathie préconceptionnelle. Malgré un meilleur équilibre glycémique chez les patientes traitées par pompe avant la grossesse, par ailleurs plus programmées, nous n'avons pas mis en évidence de réduction du taux malformatif. Cependant, les moyennes d'HbA1c étaient peu élevées dans le groupe « pompe pendant », mais également, compte tenu du faible nombre d'évènements, l'effectif de notre travail n'était pas suffisant pour étudier ce critère.

##### 5. Association Macrosomie et Hémoglobine glyquée :

Il a été montré que la prévention de la macrosomie des nouveau-nés issus de mères diabétiques réduisait la morbi-mortalité périnatale. En effet, elle est associée à un risque plus important de mort fœtale, de dystocie des épaules avec les complications que cela engendre durant l'accouchement (fracture de clavicule, lésion du plexus brachial). Ces nouveau-nés sont également plus à risque d'hypoglycémies, d'hyperbilirubinémie, de malformations cardiaques (65). Certaines études ont même montré que les bébés nés macrosomes étaient plus à risque de développer un diabète de type 2 et une obésité (66).

Le glucose étant le substrat énergétique fœtal, l'hyperglycémie conduit à un excès de poids à l'origine de la macrosomie. Cependant, ce lien entre hyperglycémie et macrosomie ne semble pas aussi clair.

En effet, malgré l'amélioration du contrôle glycémique ces dernières années dans les suites de la déclaration de Saint Vincent (8), l'incidence de la macrosomie reste élevée (entre 27 et 43%) et ne semble pas diminuer de manière significative. Par ailleurs, il a été montré que les variations d'hémoglobine glyquée expliquaient seulement 6 à 23 % des variations du poids foetal (67). Il semble donc exister d'autres facteurs à l'origine de la macrosomie chez les DT1, ce dont a fait l'objet le travail de Evers (59). Il a montré qu'un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 6.5% au troisième trimestre était associé à un taux de macrosomie deux à trois fois plus important. Cependant, l'analyse statistique a montré une faible capacité prédictive de l'HbA1c du troisième trimestre sur le taux de macrosomie. L'HbA1c ne semble donc pas être un bon marqueur et l'auteur propose plusieurs explications.

La glycémie post prandiale à 1 heure serait associée à un taux de macrosomie de 28.5%, ce qui n'était donc pas pris en compte avec l'HbA1c. De plus, une étude conduite chez les brebis, a montré que ce n'était pas l'hyperglycémie chronique mais plutôt les pics hyperglycémiques qui entraînaient l'hyperinsulinisme foetal à l'origine de la macrosomie (68). Les autres facteurs prédictifs de macrosomie malgré un bon contrôle glycémique seraient l'absence d'hypoglycémie sévère au troisième trimestre, l'utilisation de l'insuline lispro, la prise de poids durant la grossesse et l'absence de tabagisme durant la grossesse. Ainsi, l'hémoglobine glyquée qui ne tient pas compte de ces paramètres, ne représente probablement pas un bon marqueur de contrôle glycémique durant la grossesse.

## 6. Forces et faiblesses :

Le caractère rétrospectif peut représenter une limite à notre travail. Cependant, d'un point de vue éthique, il semble difficile à l'heure actuelle de randomiser des patientes enceintes, diabétiques, selon le traitement antidiabétique.

La seule étude à notre connaissance comparant la mortalité materno-foetale selon le moment d'instauration de la pompe à insuline est celle de Gabbe (53), où l'effectif était de 36 patientes. L'effectif important de notre travail en fait sa force. Par ailleurs, le recueil des données bicentrique entre Lille et Toulouse, ainsi que la prise en charge

---

diabétologique et obstétricale similaire dans les deux centres, représentent un atout majeur. Enfin, le peu de données manquantes de notre travail en fait sa qualité.

La principale limite de notre travail consiste en l'absence d'évaluation des profils glycémiques, notamment des hypoglycémies sévères durant la grossesse. La littérature montre une augmentation de l'incidence des hypoglycémies sévères durant la grossesse, surtout au premier trimestre. Le taux de survenue d'hypoglycémies sévères au premier ou troisième trimestre semble également être un facteur prédictif de macrosomie, probablement dû aux pics hyperglycémiques réactionnels au resucrage. De plus, les patientes bien équilibrées durant la grossesse sur l'HbA1C, peuvent l'être au détriment de nombreuses hypoglycémies, plus ou moins sévères, qui peuvent compromettre la sécurité de la mère.

En perspective, nous proposons de poursuivre ce travail en recueillant les indications d'instauration de la pompe à insuline, avant et pendant la grossesse, mais aussi en évaluant les profils glycémiques, notamment la survenue d'hypoglycémies sévères en cours de grossesse.

Le traitement par pompe à insuline durant la grossesse ne semble donc pas diminuer la morbidité materno-fœtale chez les patientes diabétiques de type 1. Une étude récente (69) a mis en évidence, grâce au capteur de glucose, que les DT1 ayant accouchées de nouveau-nés macrosomes avaient des glycémies interstitielles significativement plus élevées de 3H à 6H30 du matin et tout au long de l'après midi (11H30-17H) durant le deuxième trimestre, et significativement plus élevées dans la soirée ( 20h30 – 23h30) au troisième trimestre.

L'utilisation des nouvelles technologies telles que la pose d'un capteur de glucose couplé à la pompe, pourrait représenter un outil intéressant afin d'améliorer la morbi-mortalité de ces patientes et de leur bébés.

## Conclusion

L'instauration de la pompe à insuline avant la grossesse permet une amélioration de l'équilibre métabolique tout au long de cette période, sans augmenter le risque d'acidocétose. Cependant, notre étude n'a pas mis en évidence de réduction significative de la morbidité materno-fœtale. L'hémoglobine glyquée n'est peut-être pas un bon marqueur du contrôle glycémique durant la grossesse. L'étude par Holter glycémique tout au long de la grossesse serait intéressante afin d'étudier plutôt les variations glycémiques que la moyenne glycémique, afin d'identifier des facteurs prédictifs de morbidité materno-fœtale.





## Références bibliographiques

1. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Med Abingdon Engl UK Ed.* 2014 Dec;42(12):698–702.
2. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012 Aug 1;55(8):2142–7.
3. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *The Lancet.* 2009 juin;373(9680):2027–33.
4. Diabetes and Pregnancy Group F. French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Nov 1;26(11):2990–3.
5. Shand AW, Bell JC, McElduff A, Morris J, Roberts CL. Outcomes of pregnancies in women with pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus; a population-based study in New South Wales, Australia, 1998-2002. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2008 Jun;25(6):708–15.
6. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Sep;39(3):481–97.
7. Ta B. Glucose metabolism during pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. *Isr J Med Sci.* 1990 Dec;27(8-9):432–41.
8. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1990 May;7(4):360.
9. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia.* 2012 Sep;55(9):2327–34.
10. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 2000 Apr;24(2):120–35.
11. Wylie BR, Kong J, Kozak SE, Marshall CJ, Tong SO, Thompson DM. Normal perinatal mortality in type 1 diabetes mellitus in a series of 300 consecutive pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2002 May;19(4):169–76.
12. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1996 Mar;23(1):1–10.
13. Freinkel N, Cockroft DL, Lewis NJ, Gorman L, Akazawa S, Phillips LS, et al. The 1986 McCollum award lecture. Fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis:

- the effects of increased concentrations of glucose, ketones, or somatomedin inhibitor during rat embryo culture. *Am J Clin Nutr.* 1986 Dec 1;44(6):986–95.
14. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao JH. Insulin requirements during pregnancy in women with type I diabetes. *Obstet Gynecol.* 1994 Feb;83(2):253–8.
  15. Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Sep;159(3):616–21.
  16. Group DC and CTR. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000 Aug 1;23(8):1084–91.
  17. 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. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care.* 1995 May;18(5):631–7.
  18. Rosenn B, Miodovnik M, Kranias G, Khoury J, Combs CA, Mimouni F, et al. Progression of diabetic retinopathy in pregnancy: association with hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Apr;166(4):1214–8.
  19. Lövestam-Adrian M, Agardh CD, Aberg A, Agardh E. Pre-eclampsia is a potent risk factor for deterioration of retinopathy during pregnancy in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1997 Dec;14(12):1059–65.
  20. Biesenbach G, Zazgornik J, Stöger H, Grafinger P, Hubmann R, Kaiser W, et al. Abnormal increases in urinary albumin excretion during pregnancy in IDDM women with pre-existing microalbuminuria. *Diabetologia.* 1994 Sep;37(9):905–10.
  21. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002 Jan;45(1):36–41.
  22. Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, Orchard TJ. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care.* 1995 Jul;18(7):950–4.
  23. Macleod AF, Smith SA, Sönksen PH, Lowy C. The problem of autonomic neuropathy in diabetic pregnancy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1990 Jan;7(1):80–2.
  24. Steel JM. Autonomic neuropathy in pregnancy. *Diabetes Care.* 1989 Feb;12(2):170–1.
  25. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies A large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009 Nov 1;32(11):2005–9.
  26. 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.* 2001 Oct 1;24(10):1739–44.
  27. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, American Society of Hypertension. ASH

- position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2009 Apr;11(4):214–25.
28. Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):620–4.
  29. Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol.* 1991 Apr;77(4):514–9.
  30. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul 1;183(1):s1–22.
  31. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Feb;182(2):364–9.
  32. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care.* 1996 May;19(5):514–41.
  33. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000 Jun;43(2):283–97.
  34. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954 Aug;16(4):330–42.
  35. Mello G, Parretti E, Mecacci F, Torre PL, 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 Oct 1;23(10):1494–8.
  36. Prutsky GJ, Domecq JP, Wang Z, Carranza Leon BG, Elraiyah T, Nabhan M, et al. Glucose targets in pregnant women with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4319–24.
  37. Evers I, Valk H de, Mol B, Braak E ter, Visser G. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia.* 2002 Nov 1;45(11):1484–9.
  38. Gaudineau A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-foétale des troubles de la croissance foétale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013 décembre;42(8):895–910.
  39. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H. Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Aug;25(8):1390–4.

40. Smith GCS. Predicting antepartum stillbirth. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Dec;18(6):625–30.
41. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*. 1996 Nov 13;276(18):1480–6.
42. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):675–85.
43. Obenshain SS, Adam PA, King KC, Teramo K, Raivio KO, Rähä N, et al. Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia. *N Engl J Med*. 1970 Sep 10;283(11):566–70.
44. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol*. 2000 Apr;24(2):136–49.
45. Robert MF, Neff RK, Hubbell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory-distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med*. 1976 Feb 12;294(7):357–60.
46. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1060–79.
47. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011 Jul;34(7):1660–8.
48. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, et al. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2005 Jun;22(6):803–7.
49. Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, Timsit J, Grimaldi A. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010 Jun;36(3):209–12.
50. Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD005542.
51. Cohen AW, Liston RM, Mennuti MT, Gabbe SG. Glycemic control in pregnant diabetic women using a continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Reprod Med*. 1982 Oct;27(10):651–4.
52. Fenichel P, Verdino P, Melandri E, Boutte P, Gillet JY, Harter M. [Pregnancy in diabetics. Efficacy and tolerability of the portable insulin pump]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1983 Apr 9;12(16):1020–1.
53. Leveno KJ, Fortunato SJ, Raskin P, Williams ML, Whalley PJ. Continuous subcutaneous insulin infusion during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1988 Apr

- 6;4(4):257–68.
54. Kitzmiller JL, Younger MD, Hare JW, Phillippe M, Vignati L, Fagnoli B, et al. Continuous subcutaneous insulin therapy during early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1985 Nov;66(5):606–11.
  55. Caruso A, Lanzone A, Bianchi V, Massidda M, Castelli MP, Fulghesu AM, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in pregnant diabetic patients. *Prenat Diagn.* 1987;7(1):41–50.
  56. 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.* 2011 Nov;37(5):426–31.
  57. Cypryk K, Kosiński M, Kamińska P, Kozdraj T, Lewiński A. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2008 Jun;118(6):339–44.
  58. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RGR, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci.* 2014 Sep;183(3):397–403.
  59. 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.* 2003 Sep;40(3):143–9.
  60. 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.* 2000 Jun;182(6):1283–91.
  61. Lindenbaum C, Menzin A, Ludmir J. Diabetic ketoacidosis in pregnancy resulting from insulin pump failure. A case report. *J Reprod Med.* 1993 Apr;38(4):306–8.
  62. 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.* 2007 Mar;44(1):34–7.
  63. Hiéronimus S, Cupelli C, Bongain A, Durand-Réville M, Berthier F, Fénichel P. [Pregnancy in type 1 diabetes: insulin pump versus intensified conventional therapy]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2005 Jun;33(6):389–94.
  64. Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, Weissman-Brenner A, Melamed N, Hod M, et al. 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.* 2007 Oct;197(4):404.e1–5.
  65. Lewis DF, Edwards MS, Asrat T, Adair CD, Brooks G, London S. Can shoulder

- dystocia be predicted? Preconceptive and prenatal factors. *J Reprod Med.* 1998 Aug;43(8):654–8.
66. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes.* 1991 Dec;40 Suppl 2:121–5.
67. Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ, ter Braak EWMT, Visser GHA. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia.* 2002 Nov;45(11):1484–9.
68. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Hay WW. Effect of low-level basal plus marked “pulsatile” hyperglycemia on insulin secretion in fetal sheep. *Am J Physiol.* 1996 Nov;271(5 Pt 1):E865–71.
69. Law GR, Ellison GTH, Secher AL, Damm P, Mathiesen ER, Temple R, et al. Analysis of Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: Distinct Temporal Patterns of Glucose Associated With Large-for-Gestational-Age Infants. *Diabetes Care.* 2015 Apr 23;



## Annexes

### Fiche de recueil (Lille) :

#### **DIABETE ET GROSSESSE**

#### **FICHE D'INCLUSION**

Diabète pré-gestationnel

### **Patiente**

Médecin  Anne Vambergue

Philippe Deruelle

Nom Patient \_\_\_\_\_

Mois de naissance \_\_ \_\_

Année de naissance \_\_ \_\_ \_\_ \_\_



## ***Données Patient***

POIDS \_\_\_ \_\_\_ Kg

TAILLE \_\_\_ m \_\_\_ cm

BMI \_\_\_ , \_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

### **Grossesse**

Grossesse programmée  Oui  Non

### **Complications**

HTA  Oui  Non  Ne sait pas

Microprotéinurie  Oui  Non  Ne sait pas

Rétinopathie  Oui  Non  Ne sait pas

Neuropathie  Oui  Non  Ne sait pas

Angor  Oui  Non  Ne sait pas

Nombre de grossesses antérieures \_\_\_\_\_

Nombre d'accouchement antérieurs \_\_\_\_\_

Nombre de fausse couche \_\_\_\_\_

Nombre de GEU \_\_\_\_\_

Nombre d'IVG \_\_\_\_\_

Nombre d'IMG \_\_\_\_\_

ATCD de MIU \_\_\_\_\_

ATCD de DG \_\_\_\_\_

ATCD de macrosomie \_\_\_\_\_





## Diabète

TYPE DIABETE  Type 1  Type 2  Mody

Date de début du diabète \_\_\_\_\_ (année)

Hémoglobine glyquée avant grossesse \_\_\_ , \_\_\_ %

### Traitement diabétique avant grossesse

Traitement

- Diététique seule
- Antidiabétique oraux
- Multi injection
- Pompes

Si Antidiabétiques oraux

- Biguanides
- Sulfamides
- Gliptines
- Glinides
- Agonistes du GLP-1

**Si Multi injection** : Dose \_\_\_ , \_\_\_ Unité / kilo

Type d'insuline	matin	midi	soir

**Si Pompe** : Dose \_\_\_ , \_\_\_ Unité / kilo

	Débit de base		Débit de base
0h – 6h		14h – 16h	
6h – 8h		16h – 19h	
8h – 10h		19h – 22h	
10h – 12h		22h – 0h	
12h – 14h			

	matin	midi	soir
Bolus			



## *Surveillance et prise en charge de la grossesse*

Date de début de grossesse      \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ / \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_

Type d'insuline                       Analogue d'action courte  
 Analogue d'action lente  
 NPH ou insulatard

Schéma insulinique                 Multi injection  
 Pompes

	<b>1er trimestre &lt; 15 SA</b>	<b>2ème trimestre &lt; 28 SA</b>	<b>Avant l'accouchement</b>
<b>HBA1c</b>	___ __ , ___	___ __ , ___	___ __ , ___
<b>Fructosamines</b>	___ ___ mmol / L	___ ___ mmol / L	___ ___ mmol / L
<b>Fond d'œil</b>	<input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique non proliférante <input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique proliférante <input type="checkbox"/> Hémorragie du vitré <input type="checkbox"/> Photo coagulation <input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique non proliférante <input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique proliférante <input type="checkbox"/> Hémorragie du vitré <input type="checkbox"/> Photo coagulation <input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique non proliférante <input type="checkbox"/> Rétinopathie diabétique proliférante <input type="checkbox"/> Hémorragie du vitré <input type="checkbox"/> Photo coagulation <input type="checkbox"/> Normal



Echographies obstétricales

	<b>21-25 SA</b>	<b>27-29 SA</b>	<b>31-33 SA</b>	<b>35-37 SA</b>
Terme exact	___ SA	___ SA	___ SA	___ SA
CA en cm	_____	_____	_____	_____
Percentile (CA)	___	___	___	___
Poids fœtal estimé en g	_____	_____	_____	_____
Percentile (poids)	___	___	___	___
Gardosi				
Qté LA en mL	_____	_____	_____	_____
Tissu ss cutané fémoral en mm	__ . __	__ . __	__ . __	__ . __
Tissu ss cutané huméral en mm	__ . __	__ . __	__ . __	__ . __
Mur antérieur abdominal	__ . __	__ . __	__ . __	__ . __



Complications du diabète au cours de la grossesse

**Aggravation de la rétinopathie**  Oui  Non  Ne sait pas

*Si oui, terme*  1<sup>er</sup> trimestre  2<sup>ème</sup> trimestre  3<sup>ème</sup> trimestre

**Protéinurie isolée**  Oui  Non  Ne sait pas

*Si oui, terme*  1<sup>er</sup> trimestre  2<sup>ème</sup> trimestre  3<sup>ème</sup> trimestre

**HTA gravidique**  Oui  Non  Ne sait pas

*Si oui, terme*  2<sup>ème</sup> trimestre  3<sup>ème</sup> trimestre

**Prééclampsie**  Oui  Non  Ne sait pas

*Si oui, terme*  2<sup>ème</sup> trimestre  3<sup>ème</sup> trimestre

**MAP**  Oui  Non  Ne sait pas

Hospitalisation

Nombre d'hospitalisations conventionnelles \_\_\_ \_\_\_

Nombre d'hospitalisations de jour \_\_\_ \_\_\_

**CELESTENE**  Oui  Non  Ne sait pas



Fin de grossesse

**Si Multi injection** : Dose \_\_ \_\_ , \_\_ Unité / kilo

Type d'insuline	matin	midi	soir

**Si Pompe** : Dose \_\_ \_\_ , \_\_ Unité / kilo

	Débit de base		Débit de base
0h – 6h		14h – 16h	
6h – 8h		16h – 19h	
8h – 10h		19h – 22h	
10h – 12h		22h – 0h	
12h – 14h			

	matin	midi	soir
Bolus			



## Issue de grossesse

### Accouchement

Date d'accouchement \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Terme \_\_\_\_\_

Prise de poids totale \_\_\_\_\_ Kg

Fausse couche spontanée (< 15 SA)  Oui  Non

IMG  Oui  Non

Si IMG, terme \_\_\_\_\_ SA

Mort in utero  Oui  Non

Si mort in utero, terme \_\_\_\_\_ SA

Travail spontané  Oui  Non

Déclenchement  Oui  Non

Césarienne avant travail  Oui  Non

Si oui,  Indication fœtale

### Indication maternelle

Voie basse simple  Oui  Non

Extraction  Oui  Non

Césarienne en travail  Oui  Non

Analgésie péridurale  Oui  Non

Rachianesthésie  Oui  Non

Anesthésie générale  Oui  Non

Dystocie des épaules  Oui  Non

Manœuvre  Oui  Non

Si oui,  Mac Roberts

Letellier

Wood (inversé ou non)

Jacquemier

Hém. de la délivrance ( $\geq 500$ ml)  Oui  Non

Si oui, pertes sanguines en ml \_\_\_\_\_



Données post partum

Contraception     Aucune             Stérilet             Préservatif  
                           **Microprogestatif**              
                          **Oestroprogestatif**

Type d'allaitement :     Maternel     Artificiel     Mixte

Traitement diabétique post partum

Traitement                             Diététique seule  
     Antidiabétique oraux  
     Multi injection  
     Pompes

Si Antidiabétiques oraux     Biguanides  
     Sulfamides  
     Gliptines  
     Glinides  
     Agonistes du GLP-1

**Si Multi injection** : Dose \_\_ \_\_ , \_\_ Unité / kilo

Type d'insuline	matin	midi	soir



**Si Pompe** : Dose \_\_ \_\_ , \_\_ Unité / kilo

	Débit de base		Débit de base
0h – 6h		14h – 16h	
6h – 8h		16h – 19h	
8h – 10h		19h – 22h	
10h – 12h		22h – 0h	
12h – 14h			

	matin	midi	soir
Bolus			

Complications maternelles du post partum

- Hyperthermie  $\geq 38^{\circ}5$   Oui  Non  
 Réintervention  Oui  Non  
 Phlébite / embolie pulmonaire  Oui  Non  
 Hématome ou abcès de paroi  Oui  Non  
 Décès maternel  Oui  Non  
 Transfusion sanguine  Oui  Non



***Nouveau né issu de cette grossesse***

Numéro Nouveau né \_\_\_\_\_

Sexe :  M  F

Age gestationnel retenu \_\_\_\_ SA

Poids de naissance \_\_\_\_\_ g

Percentile (poids) \_\_\_\_ ème percentile

Taille \_\_\_\_\_ cm

Périmètre crânien \_\_\_\_ cm

Diamètre biacromial \_\_\_\_ cm

APGAR ( 1/ 5 ) \_\_\_\_ / \_\_\_\_

PH artériel \_\_\_\_

Bases excès \_\_\_\_

Lactates (au bloc obstétrical) \_\_\_\_

Vivant(e) à la naissance  Oui  NonDécédé(e) au bloc obstétrical  Oui  NonHypoglycémie néonatale  Oui  NonIctère à bilirubine  Oui  NonHypocalcémie  Oui  Non

Si oui, heure de vie \_\_\_\_

Fracture  Oui  NonMalformation congénitale  Oui  Non

Si oui,

Classification  Majeure  Mineure

## Article

Ce travail fera l'objet d'un article soumis à publication.

**AUTEUR :** PRUD'HOMME épouse LEROY **Prénom :** Marion

**Date de Soutenance :** 22 juin 2015

**Titre de la Thèse :** Pompe à insuline avant ou pendant la grossesse ? Evaluation des complications métaboliques et materno-fœtales chez les diabétiques de type 1.

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement :** Diabétologie

**DES + spécialité :** Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques

**Mots-clés :** Diabète type 1, grossesse, pompe à insuline

**Contexte :** Malgré l'amélioration des pratiques, la grossesse reste associée à une morbidité materno-fœtale élevée chez la DT1. Notre objectif a été d'évaluer l'équilibre métabolique et le devenir materno-foetal chez des DT1 traitées par pompe à insuline.

**Méthodes :** Nous avons étudié rétrospectivement 241 grossesses DT1 issues des CHRU de Lille et Toulouse entre 2006 et 2012, toutes prises en charge dans le cadre d'une structure multidisciplinaire selon le référentiel de la SFD. Nous avons comparé deux groupes : groupe « pompe avant » (n=180) : traité par pompe avant la conception et groupe « pompe pendant » (n=61) initiant ce traitement en cours de grossesse.

**Résultats :** Les patientes « pompe avant » étaient plus âgées ( $30,4 \pm 5,0$  vs  $28,4 \pm 5,3$ ans,  $p < 0,01$ ), et avaient un diabète plus ancien ( $16,4 \pm 7,6$  vs  $13,6 \pm 7,5$  ans,  $p < 0,01$ ). En préconceptionnel, la prévalence des complications (rétinopathie, néphropathie ou HTA) était identique entre les deux groupes. Par contre, le taux de programmation était plus élevé ( $64,0\%$  vs  $29,5\%$  ;  $p < 0,0001$ ) et l'HbA1c plus basse dans « pompe avant » ( $7,0\%$  vs  $7,5\%$ ;  $p < 0,00001$ ). La pompe était en moyenne instaurée à 16SA. En cours de grossesse, l'HbA1c s'améliorait dans les deux groupes mais était significativement meilleure dans le groupe « pompe avant » aux 1er et 2ème trimestres. Aucune différence n'a été observée en termes de prise de poids et d'incidence des complications (rétinopathie, HTA gravidique, néphropathie, acidocétose). Le terme, le taux de prématurité, le mode d'accouchement (césarienne :  $46,3$  vs  $51,8\%$ , ns), le taux de macrosomie avec poids  $>4$ kg ( $17.2$  vs  $14.3\%$ , ns) ou selon Gardosi ( $44.6$  vs  $48.8\%$ , ns), l'hypoglycémie néonatale ( $31.4$  vs  $26.9\%$ , ns) n'étaient pas différents entre les groupes tout comme le taux de malformations ( $3.3$  vs  $4.6\%$ , ns).

**Conclusion :** L'utilisation de l'insulinothérapie par pompe avant la grossesse permet une amélioration de l'équilibre métabolique sans augmenter le risque d'acidocétose. Cependant, notre étude n'a pas mis en évidence de réduction significative de la morbidité materno-fœtale. L'HbA1c n'est peut être pas un bon marqueur d'équilibre glycémique pendant la grossesse. L'utilisation du Holter Glycémique pendant la grossesse semble intéressante afin d'étudier plutôt les variations glycémiques.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

**Asseseurs :**

- Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE
- Madame le Docteur Françoise LORENZINI

**Directrice de thèse :** Madame le Professeur Anne VAMBERGUE