



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Incidence et perception des hypoglycémies maternelles en fonction  
du terme de grossesse chez les femmes vivant avec un diabète de  
type 1**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2024 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Emma DYÈVRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Damien SUBTIL**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Anne VAMBERGUE**

**Monsieur le Docteur Gurvan BOURDON**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Madleen LEMAITRE**

---

**AVERTISSEMENT :**

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



**ABRÉVIATIONS :**

ADA : American Diabetes Association

CC : Critère Composite

CGM : Mesure Continue de Glucose

CGMS : Continuous Glucose Monitoring System

CJP : Critère de Jugement Principal

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

FSL : FreeStyle Libre

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

HS : Hypoglycémie Sévère

IAH : Impaired Awareness Hypoglycemia

IC: Intervalle de Confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

SA : Semaine Aménorrhée

T : Trimestre

**TABLE DES MATIERES :****Table des matières**

<b>I. RESUMÉ</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>II. INTRODUCTION</b> .....	<b>- 10 -</b>
1. DIABETE DE TYPE 1 ET GROSSESSE .....	- 10 -
2. HYPOGLYCEMIES CHEZ LES PATIENTS VIVANT AVEC UN DT1 .....	- 14 -
a) <i>Hypoglycémie</i> .....	- 14 -
b) <i>IAH et HS</i> .....	- 18 -
3. HYPOGLYCEMIES AU COURS DES GROSSESSES DT1 .....	- 24 -
4. LECTEUR FREESTYLE LIBRE ET APPLICATION LIBREVIEW.....	- 29 -
5. BIBLIOGRAPHIE : HYPOGLYCEMIES AU COURS DES GROSSESSES DE FEMMES VIVANT AVEC UN DT1 .....	- 33 -
6. OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	- 36 -
<b>III. ARTICLE</b> .....	<b>- 39 -</b>
<b>IV. PERSPECTIVES</b> .....	<b>- 66 -</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>- 68 -</b>
<b>VI. REFERENCES</b> .....	<b>- 69 -</b>

## I. RESUMÉ

**Contexte et objectifs :** Les hypoglycémies maternelles, dont les hypoglycémies sévères (HS), sont plus fréquentes pendant la grossesse chez les femmes vivant avec un diabète de type 1 (DT1). L'un des principaux facteurs de risque de ces HS est l'altération de la conscience de l'hypoglycémie, appelée IAH (Impaired Awareness Hypoglycemia). L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence de l'IAH chez les femmes enceintes vivant avec un DT1. Secondairement, nous l'avons corrélé aux données de la mesure continue de glucose (CGM), et essayé d'en identifier d'éventuels facteurs prédictifs ainsi que les conséquences sur la morbidité materno-foetale.

**Matériel et méthodes :** Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, monocentrique au CHU de Lille, entre 2022 et 2024. L'IAH a été évaluée à l'aide d'un questionnaire, combinant le score de Clarke et le score de Gold, auquel les patientes répondaient lors de chaque consultation de suivi. Le diagnostic d'IAH était établi à l'aide d'un critère composite et jugé positif si au moins un des deux scores était  $\geq 4$ . Les données de CGM ont été récupérées via le logiciel LibreView et comparées au critère de jugement principal. De potentiels facteurs prédictifs ainsi que l'éventuel impact materno-foetal de l'IAH ont été analysés.

**Résultats :** 93 patientes enceintes vivant avec un DT1 ont été incluses. 40,7 % présentaient un critère composite positif tout trimestre confondu, sans différence significative entre chaque trimestre ( $p=0,67$ ). 26,9 % ont présenté au moins un épisode

d'HS pendant leur grossesse, sans association significative avec l'IAH. Aucune association significative a été mise en évidence entre les données CGM et l'IAH. Un âge entre 26 et 30 ans lors du début de grossesse est un facteur protecteur de l'IAH (OR = 0,12 [IC 95% 0.02-0.62]). Aucun autre facteur prédictif de l'IAH n'a été retrouvé. Nous n'avons pas identifié de morbidité materno-foetale associée de manière statistiquement significative à l'IAH.

**Conclusion** : 40.7% de femmes enceintes vivant avec un DT1 présentent une IAH, et un tiers des femmes DT1 présentent au moins une HS au cours de la grossesse. Même si aucun retentissement en per-partum n'a été identifié, nous ne connaissons pas le retentissement de l'IAH et des HS sur l'enfant en devenir. Des études supplémentaires sont nécessaires.

**Mots clés** : Diabète de type 1, Grossesse, IAH

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Maternal hypoglycemia, including severe hypoglycemia (SH), is more common during pregnancy in women living with type 1 diabetes mellitus (T1DM). One of the main risk factors for HS is impaired awareness of hypoglycemia, called IAH (Impaired Awareness Hypoglycemia). The objective of our study was to determine the incidence of IAH in pregnant women with T1DM. Secondly, we correlated it with data from continuous glucose measurement (CGM) and tried to identify possible predictive factors as well as the consequences on maternal-fetal morbidity.

**Material and methods:** We conducted an observational, prospective, single-center study at Lille University Hospital, between 2022 and 2024. IAH was assessed using a questionnaire, combining the Clarke score and the Gold score, to which patients responded during each follow-up consultation. The diagnosis of IAH was established using a composite criterion and judged positive if at least one of the two scores was  $\geq 4$ . CGM data were retrieved via LibreView software and compared to the primary endpoint. Potential predictive factors as well as the possible maternofetal impact of IAH were analyzed.

**Results:** 93 pregnant patients living with T1DM were included. 40.7% had a positive composite criterion in all trimesters, with no significant difference between each trimester ( $p=0.67$ ). 26.9% presented at least one episode of HS during their pregnancy, without significant association with IAH. No significant association was found between CGM data and IAH. An age between 26 and 30 years at the start of pregnancy is a protective factor for IAH (OR = 0.12 [95% CI 0.02-0.62]). No other predictive factor for



IAH was found. We did not identify any maternal-fetal morbidity statistically significantly associated with IAH.

**Conclusion:** 40.7% of pregnant women with T1DM present with IAH, and a third of T1DM women have at least one SH during pregnancy. Even if no intrapartum impact has been identified, we don't know the impact of SH and IAH on the unborn child. Further studies are needed.

**Key words:** Type 1 Diabetes Mellitus, Pregnancy, IAH

## II. INTRODUCTION

### 1. Diabète de type 1 et grossesse

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le diabète comme une maladie chronique se déclarant lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Le diagnostic est posé lorsque : soit la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises ; soit la glycémie, à n'importe quel moment de la journée, est supérieure à 2,00 g/l en présence de symptômes (1).

Le diabète est devenu un enjeu sanitaire planétaire puisqu'en 2022, 10,5% de la population mondiale, soit 537 millions de personnes, étaient concernées. Son expansion est croissante puisque d'ici 2030, 11,3 % de la population devraient être atteintes (2). Même si la majorité des personnes vivant avec un diabète sont diabétiques de type 2 (DT2), le diabète de type 1 (DT1) est le second type de diabète par argument de fréquence (environ 10% des diabètes) et concernait 8,75 millions de personnes dans le monde en 2022 (3). Les autres diabètes, restant plus exceptionnels, comprennent les diabètes monogéniques, secondaires à une atteinte pancréatique, à une endocrinopathie, iatrogénique, etc...

En France, le diabète est présent chez plus de 4 millions de personnes, soit environ 6% de la population générale (4). Classiquement, le DT1 concerne la population jeune, tandis que le type 2 concerne essentiellement les personnes de plus de 45 ans, présentant un contingent métabolique. Cependant, il est de plus en plus fréquent chez les adultes jeunes en raison de la pandémie d'obésité. Le DT1 représente 6% de ces diagnostics. Physiopathologiquement, il s'agit d'une atteinte auto-immune engendrant

une perte de la fonction bêta-insulaire des îlots de Langherans. La moitié des cas se déclarent avant l'âge de 20 ans (5) et 50 % des individus vivant avec un DT1 sont des femmes qui aborderont un jour un souhait de parentalité.

L'hyperglycémie chronique, primum movens de la maladie, est potentiellement pourvoyeuse de complications micro (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) et/ou macro-angiopathiques (coronaropathie, artériopathie des membres inférieurs, atteintes carotidiennes...) (6); c'est la raison pour laquelle le contrôle glycémique est un objectif constant afin de réduire ces risques. La grossesse est, quant à elle, une étape particulière dans la vie d'une femme dont on sait qu'elle est associée à un risque supplémentaire de complications (7): d'une part, l'aggravation/apparition des lésions micro/macro-angiopathiques du diabète, d'autre part, une majoration de la morbidité materno-foetale via une incidence plus importante des complications obstétricales. Il faut cependant distinguer le diabète pré-existant à la grossesse (DT1 ou DT2), dit pré-gestationnel, du diabète gestationnel (se déclarant après 24 semaines d'aménorrhée (SA)). Le diabète pré-gestationnel est associé à des risques de complications materno-foetales supplémentaires par rapport aux diabètes gestationnels. Pour autant, ces risques sont encore supérieurs pour les femmes vivant avec un DT1 versus celles vivant avec un DT2 (8,9). La cohorte de Owens & al., publiée en 2015, incluant 323 femmes DT1 enceintes, montrait moins de cas de prééclampsie, macrosomie, d'hypoglycémie néonatale et de transfert en réanimation néonatale à la naissance chez les enfants de mères vivant avec un DT2 par rapport aux DT1 (10). Cela motive et justifie un suivi pluridisciplinaire (diabétologue, gynéco-obstétricien, diététicienne, ...) concerté et renforcé en comparaison à une grossesse non diabétique (7) . D'autant plus que cette situation n'est pas si rare, puisqu'en 2016, 2,3 % des femmes enceintes

présentent un diabète, qu'il s'agisse d'un diabète découvert avant ou pendant la grossesse. Environ 0,3% de celles -ci vivaient avec un DT1 (11).

Concernant les complications, les risques fœtaux sont majoritairement représentés par : les avortements spontanés précoces et les malformations fœtales congénitales en début de grossesse, la macrosomie, favorisant la dystocie des épaules lors de l'accouchement, la prématurité, ainsi que les risques de détresse respiratoire néonatale, d'hypoglycémies néonatales, de transfert en soins intensifs et de décès lors des premières heures de vie (12). Les accouchements par césarienne sont également plus fréquents (12). Du côté maternel, outre le risque accru de complications métaboliques (hypoglycémie, acidocétose), d'apparition ou aggravation de complications spécifiques du diabète comme la rétinopathie ou la néphropathie pouvant conduire à une prééclampsie (8), ces femmes présentent également des risques supplémentaires obstétricaux (déchirures périnéales, hémorragie de la délivrance) en comparaison aux femmes non diabétiques.

Pourtant en 1989, déjà, la Déclaration de Saint Vincent, signée par des représentants du gouvernement de la santé de 22 pays européens, des organisations européennes de patients et les représentants de la Fédération internationale du Diabète, se donnait comme objectif de rendre similaires les risques de complications materno-fœtales entre les femmes diabétiques et les femmes non-diabétiques enceintes (13). Un quart de siècle plus tard, malgré l'optimisation des prises en soin, le développement de guidelines avec des objectifs glycémiques de plus en plus stricts et malgré l'avènement technologique, ces surrisques persistent. D'après une revue de la littérature de 2013, incluant 4 035 373 grossesses DT1 entre 1985 et 2008 issues de 12 articles, les femmes DT1 ont 2,4 fois plus de risques de malformations congénitales au cours de

leur grossesse par rapport au reste de la population (5% vs 2,1%). Le taux de mortalité infantile périnatale est 3,7 fois plus élevé chez ces femmes (2,7% vs 0,72%), de surcroît si la grossesse n'est pas programmée (8,1% vs 0,7%, RR= 11,6,  $p<0,005$ ) (14). La prématurité est 4,2 fois plus fréquente (25,2% vs 6%) et 4,5 fois plus de nouveau-nés ont un poids élevé pour l'âge gestationnel, appelé LGA (Large for Gestational Age) (54,2% vs 10%) (15). La cohorte britannique de Murphy & al., publiée en 2021, à partir de 17 375 grossesses et ayant eu lieu entre 2014 et 2018, conforte ces résultats avec un risque plus élevé de LGA (52,2% vs 26,2%) et de transferts néonataux en soins intensifs (43,3% vs 25,7%) ainsi que des taux plus élevés de prématurité (42,5% vs 23,4%) (16).

Afin de prévenir et limiter ces risques, la clé semble être la planification des grossesses chez toute femme vivant avec un diabète afin de limiter l'exposition du fœtus à l'hyperglycémie. L'obtention d'un équilibre métabolique suffisant en pré-conceptionnel est alors primordiale. Les dernières recommandations, usuellement appliquées dans notre centre, proposent les objectifs suivants (7):

- Glycémie à jeun < 0,95 g/l
- Glycémie à 1h du repas < 1,40 g/l
- Glycémie à 2h du repas <1,20 g/l
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) < 6,5% en pré-conceptionnel et idéalement < 6% pendant la grossesse.

Cependant, la recherche de ces objectifs stricts peut favoriser la survenue d'hypoglycémies raison pour laquelle l'objectif peut être assoupli à <7% pendant la grossesse ; à définir au cas par cas pour limiter ces hypoglycémies (7).

Les hypoglycémies maternelles sont à éviter puisqu'à l'heure actuelle encore, les conséquences de celles-ci sur le fœtus et les issues de grossesse ne sont pas clairement établies.

## **2. Hypoglycémies chez les patients vivant avec un DT1**

### **a) Hypoglycémie**

Consensuellement, l'hypoglycémie est définie chez le sujet diabétique par un taux de glucose  $< 70$  mg/dl ( $< 3,9$  mmol/l). L'hypoglycémie sévère (HS) correspond, quant à elle, à une hypoglycémie qui nécessite l'intervention d'une tierce personne, quel que soit le niveau de glycémie au moment de l'épisode (6).

Chez les patients vivant avec un DT1, l'hypoglycémie résulte d'une inadéquation entre insulinémie d'une part et glycémie d'autre part, soit en raison d'un surdosage accidentel ou volontaire en insuline, d'une insuffisance d'apports glucidiques (repas insuffisant ou décalé, vomissements, gastroparésie, etc.), d'une consommation excessive de glucose liée à l'activité physique ou enfin d'un défaut de contre-régulation hormonale (neuropathie végétative) (17).

L'hypoglycémie est fréquente chez les patients vivant avec un DT1, chaque patient présentera au moins un épisode dans sa vie et la majorité d'entre eux en présenteront même plusieurs par semaine avec une fréquence retrouvée entre 3,5 à 7,2 épisodes/mois (18). 30 à 40 % de ces sujets auront au moins une hypoglycémie sévère par an, avec une moyenne de 1 à 1,7 épisode par patient et par an (19).

Les hypoglycémies, en général, peuvent être classées en 3 niveaux. Le niveau 1 est défini par une glycémie  $< 70$  mg/dl ( $< 3,9$  mmol/L) mais  $\geq 54$  mg/dl ( $\geq 3,0$  mmol/l). L'hypoglycémie de niveau 2 correspond à une glycémie  $< 54$  mg/dl ( $< 3,0$  mmol/L) et

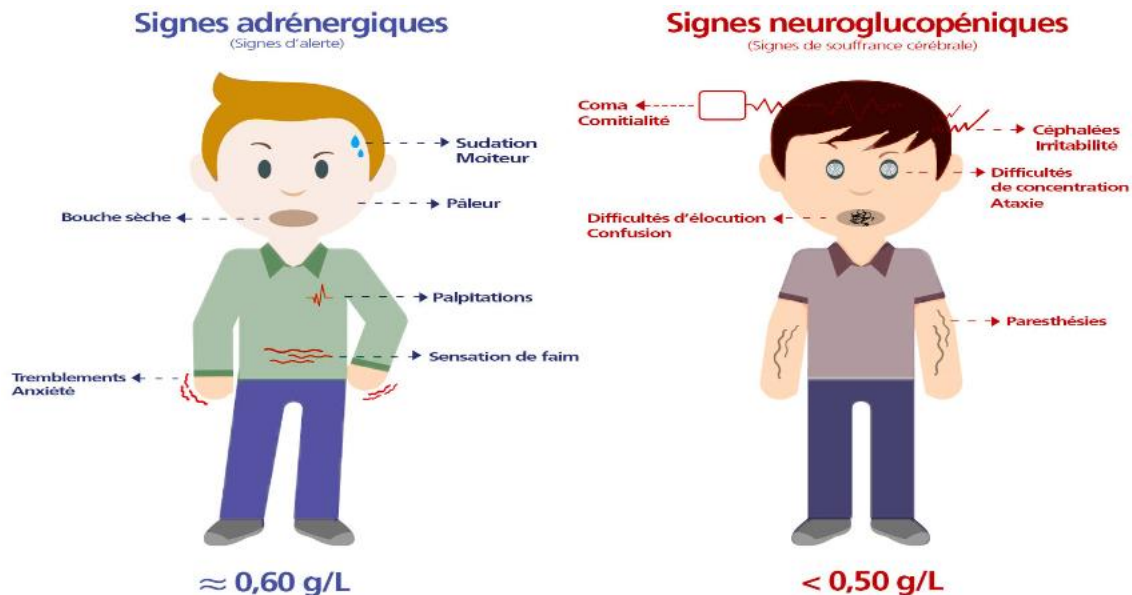
est le seuil à partir duquel les symptômes neuroglucopéniques commencent à se manifester. Enfin, le niveau 3 correspond à une HS (Tableau 1) (20).

	<b>Critères glycémiques/description</b>
<b>Niveau 1</b>	Glycémie < 70 mg/dl (<3,9 mmol/L) et ≥54 mg/dl (≥ 3,0 mmol/l)
<b>Niveau 2</b>	Glycémie <54 mg/dl (<3,0 mmol/L)
<b>Niveau 3</b>	Hypoglycémie nécessitant l'intervention d'une tierce personne, quel que soit le niveau de glycémie au moment de l'épisode.

**Tableau 1.** Classification des hypoglycémies (20). *Traduction d'après l'American Diabetes Association, 2024.*

Cliniquement, les signes de l'hypoglycémie peuvent être, quant à eux, classés en 2 groupes, dépendant du mécanisme de contre-régulation employé. Les premiers, apparaissant pour une glycémie inférieure à 0,6 g/l, correspondent aux signes adrénergiques, traduisant la réponse neurovégétative. Ils se manifestent sous forme de tremblements, sueurs, nausées, pâleur, tachycardie et/ou palpitations. Les seconds, eux, apparaissent pour un seuil glycémique de 0,5 g/l, il s'agit des signes neuroglucopéniques. Ils traduisent la privation neuronale en glucose. Ils peuvent se manifester par des signes de dysfonction focale ou généralisée du système nerveux à type de troubles de la concentration, de l'élocution, du comportement voire de symptômes psychiatriques francs, des troubles moteurs (hémiparésie, paralysie faciale, troubles de la coordination des mouvements, etc.), des troubles sensitifs

(paresthésies d'un membre, péri-buccales), des troubles visuels ; pouvant aller jusqu'à la perte de connaissance, des convulsions focales ou généralisées, la comitialité voire le coma (Illustration 2) (6).



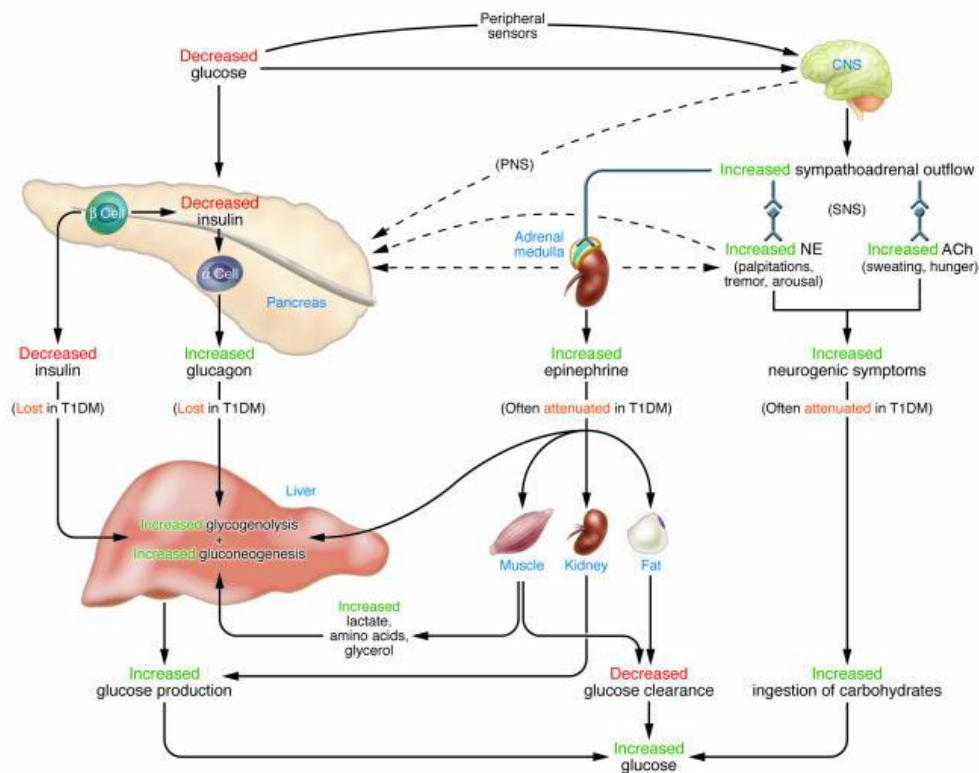
**Illustration 2** . Signes d'hypoglycémie (21). D'après C. Goldgewicht & al.

Physiologiquement, chez les personnes ne vivant pas avec un diabète, la baisse de la glycémie engendre une réponse hormonale de contre-régulation avec pour objectif de restaurer un niveau de glycémie normal. Cette réponse hormonale consiste en une diminution de la sécrétion endogène d'insuline et une stimulation des hormones de contre-régulation avec dans un premier temps le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance (GH) puis dans un 2<sup>nd</sup> temps, le cortisol (Illustration 3). Chez les personnes diabétiques, une insulinothérapie exogène, associée à des altérations de ces mécanismes de défense, expliquent la présence de ce risque d'hypoglycémie (19). De plus, l'exposition répétée à plusieurs épisodes d'hypoglycémie concourt à une



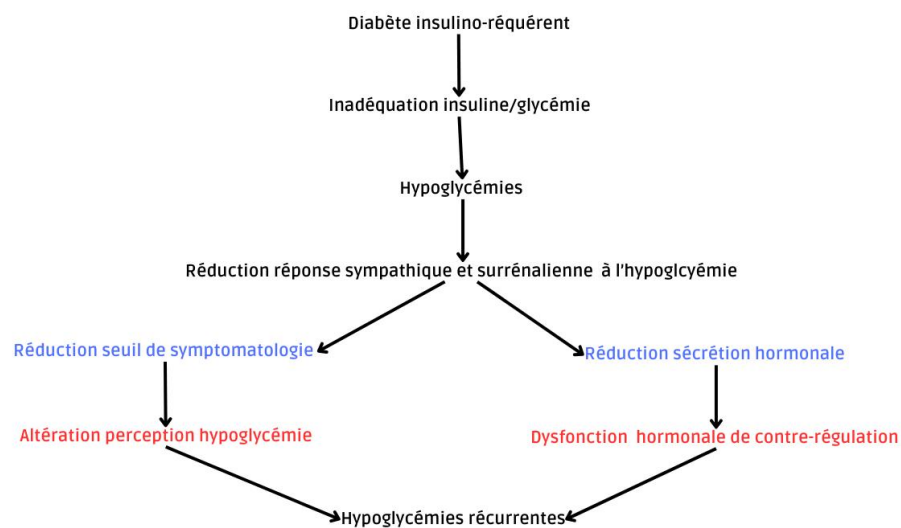
aggravation du défaut de réponse hormonale en abaissant le seuil de glycémie de déclenchement, et de ce fait, retarder et diminuer également la symptomatologie de l'hypoglycémie, entraînant ainsi une **altération de la conscience de l'hypoglycémie, appelée IAH** (Impaired Awareness Hypoglycemia) (Illustration 4)(19,22).

Cette perturbation de la perception favorisera elle-même les hypoglycémies, particulièrement les HS, en retardant leur détection et leur prise en charge. Il s'agit alors d'un des principaux facteurs de risque (23).



**Illustration 3.** Réponse physiologique face à l'hypoglycémie (24).

SNS: Système nerveux sympathique ; PNS: Système nerveux parasympathique ; NE: Noradrénaline; ACh : Acétylcholine ;  $\alpha$  cell: Cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans ;  $\beta$  cell: Cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans ; T1DM : Diabète de type 1 ; T2DM : Diabète de type 2.



**Illustration 4.** Altération de la réponse à l'hypoglycémie chez les patients diabétiques insulino-dépendants. Traduction d'après Philip E Cryer & al. (24)

Les principaux autres facteurs de risque des hypoglycémies sont : l'ancienneté du diabète, un âge avancé, l'antécédent récent d'HS, la consommation d'alcool, l'exercice physique, un niveau d'éducation bas, une maladie rénale chronique (25).

### **b) IAH et HS**

L'IAH est une réduction de la capacité à reconnaître les signes initiaux de l'hypoglycémie. Il s'agit d'un phénomène qui concernerait, selon les études et les méthodes d'évaluation, entre 16 et 25% des patients vivant avec un DT1 (23,26–28). Elle serait, d'une part, liée à l'évolutivité du diabète et la neuropathie végétative possiblement associée ; et d'autre part, secondaire à la répétition d'épisodes hypoglycémiques. Ces causes entraîneraient alors un défaut du système de contre-régulation hormonale et donc aussi des signes initiaux (29). De nombreuses

personnes atteintes de DT1 constatent un changement dans leur conscience de l'hypoglycémie, soit par une réduction de l'intensité des symptômes, soit par un changement dans le profil des symptômes, soit aux deux. De plus, il a été décrit une certaine indifférence aux hypoglycémies chez les patients présentant une IAH. Chez ces patients, l'IAH entraînerait une altération de mécanismes cérébraux habituellement impliqués dans l'identification et la mémorisation d'évènements désagréables, ainsi que dans l'incitation à la prise alimentaire. Ce dysfonctionnement a été décrit dans une étude comparant des imageries cérébrales par IRM fonctionnelle entre les patients présentant une IAH et ceux n'en présentant pas, suggérant alors une différence dans la perception de l'importance et de l'urgence des hypoglycémies (30).

Cependant, la reconnaissance subjective de ces symptômes d'alerte est fondamentale pour permettre l'auto-traitement et éviter l'évolution vers une HS.

L'enjeu est alors dans un premier temps d'identifier ces personnes, présentant une IAH, pour ensuite pouvoir proposer une prise en charge adaptée. Aujourd'hui, plusieurs outils cliniques ont été développés pour l'évaluation de la conscience de l'hypoglycémie. Il faut néanmoins ne pas oublier que l'interrogatoire du patient est primordial et permettra déjà de cibler une certaine partie de ces patients. Parmi les outils, plusieurs scores et questionnaires sont disponibles. Trois sont largement utilisés en recherche et en pratique clinique (28):

1. Le score de Gold (1994 ; AE. Gold & al.) (31) ne repose que sur une seule question: « savez-vous quand débutent vos hypoglycémies? ». Le patient répond alors grâce à une échelle de Likert, en évaluant son niveau de perception, avec 1 pour « toujours conscient » et 7 « jamais conscient » (Illustration 5). Un score  $\geq 4$  représente une altération du niveau

de perception des hypoglycémies. Le risque d'hypoglycémie sévère est presque six fois plus élevé chez les patients souffrant de troubles de la perception que dans le groupe ayant une perception jugée normale (32).

2. Le score de Clarke (1996 ; WL. Clarke & al.) (33) est un questionnaire de 8 questions caractérisant l'exposition du participant à des épisodes d'hypoglycémie modérée et sévère. Il évalue également le seuil glycémique et les réactions symptomatiques à l'hypoglycémie (Illustration 5). Un score également  $\geq 4$  est en faveur d'une IAH. Les patients ayant une perception réduite ont un risque trois fois plus élevé d'hypoglycémie sévère que ceux ayant une perception normale (32).

Ces deux méthodes permettent de classer les patients en 2 groupes : ceux ayant une perception normale et ceux ayant une perception altérée de l'hypoglycémie.

3. La troisième méthode (2003 ; U. Pederson-Bjergaard. & al.) (34), celle de Pederson, avait été développée devant la constatation que la conscience n'est pas un phénomène « tout ou rien » et que de nombreux patients semblent développer une réduction partielle de la conscience. Cette méthode est basée sur une seule question : « Pouvez-vous sentir quand votre glycémie est basse ? » avec les réponses possibles « toujours », « habituellement », « occasionnellement » ou « jamais » (et « ne sait pas »). Cette méthode permet de classer les personnes en trois groupes : conscience normale (« toujours »), conscience altérée (« habituellement ») et inconscience (« occasionnellement » ou « jamais ») (32).

Les quelques études, ayant évaluées l'utilisation de ces 3 méthodes, retrouvent des prévalences équivalentes d'IAH avec une forte corrélation entre les méthodes de Gold

et Clarke. Cependant, la méthode de Pederson semblait surestimer la prévalence. (28,35) Il existe d'autres scores, comme le Hypo Awareness Questionnaire (HypoA-Q) qui est un score de 33 questions et donc peu adapté à la pratique clinique (36).

**Questionnaire Clarke sur la perception des épisodes d'hypoglycémie intégrant le score de Gold**

ID du patient (numéro du centre, numéro du patient): 1\_\_1  
Date de la visite (JJ/MM/AAAA): 1\_\_/1\_\_/1\_\_

- Choisissez l'affirmation qui vous correspond le mieux (une seule réponse) :
  - J'ai toujours des symptômes quand ma glycémie est basse
  - J'ai parfois des symptômes quand ma glycémie est basse
  - Je n'ai jamais de symptômes quand ma glycémie est basse
- Lorsque votre glycémie est basse, avez-vous moins de symptômes que dans le passé ?
  - Oui
  - Non
- Au cours des six derniers mois, combien de fois avez-vous eu des hypoglycémies sévères au cours desquelles vous vous êtes senti confus, désorienté, pas en état de vous prendre en charge, sans pour autant perdre conscience ?
  - Jamais
  - Une fois tous les deux mois
  - Plus d'une fois par mois
  - Une ou deux fois
  - Tous les mois
- Combien d'hypoglycémies sévères ayant entraîné une perte de connaissance, des convulsions ou ayant nécessité une injection de glucagon ou de glucose avez-vous eu l'année dernière ?
  - Jamais
  - 4-7 fois
  - >12 fois
  - 1-3 fois
  - 8-11 fois
- Au cours du dernier mois, combien de fois votre glycémie est-elle descendue en dessous de 3,5 mmol/l en étant accompagnée de symptômes ?
  - Jamais
  - 1 fois/semaine
  - 4-5 fois/semaine
  - 1-3 fois
  - 2-3 fois/semaine
  - Presque tous les jours
- Au cours des quatre dernières semaines, combien de fois votre glycémie est-elle descendue en dessous de 3,5 mmol/l sans être accompagné de symptômes ?
  - Jamais
  - 1 fois/semaine
  - 4-5 fois/semaine
  - 1-3 fois
  - 2-3 fois/semaine
  - Presque tous les jours
- Jusqu'à quelle valeur votre glycémie doit-elle chuter pour que vous en perceviez les symptômes ?
  - 3.3 – 3.8 mmol/l (60mg/dl – 70mg/dl)
  - 2.2 – 2.8 mmol/l (40mg/dl – 50mg/dl)
  - 2.8 – 3.3 mmol/l (50mg/dl – 60mg/dl)
  - < 2.2 mmol/l <40mg/dl
- Pouvez-vous identifier avec fiabilité que votre glycémie est basse sur la base de vos symptômes ?
  - Jamais
  - Parfois
  - Toujours
  - Rarement
  - Souvent

**Détermination du Gold Score**  
Savez-vous quand vos hypos commencent ? Veuillez encercler un chiffre :

	Toujours					Jamais	
Conscient	1	2	3	4	5	6	7

[R]>4 = perception réduite de l'hypoglycémie

**Image 5.** Questionnaire de Clarke et Gold (31,33). D'après WL. Clarke et AE. Gold.

En plus de ces scores, la mesure continue de glucose (CGM), se développant depuis plusieurs années et ayant une place primordiale à ce jour dans la surveillance glycémique des personnes vivant avec un DT1, offrent un moyen supplémentaire pour le dépistage de l'IAH. Flatt & al, ont montré dans leur étude, publiée en 2022, qu'un critère composite associant un score de Clarke  $\geq 4$  et un % de temps passé en hypoglycémie présentait une très bonne sensibilité (entre 78 et 89) et spécificité (entre 87 et 93) pour l'identification des patients présentant une IAH (37). L'association donc des données de CGM aux scores cliniques serait donc une aide supplémentaire au dépistage de l'IAH.

Les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence, publiées en 2015, préconisent une évaluation au moins annuelle, chez tous les patients vivant avec un DT1, de la perception des hypoglycémies à l'aide, de préférence, séparément ou en combinaison, d'au moins un des 2 scores suivants : celui de Clarke ou celui de Gold (38).

Cependant, ces outils restent à ce jour peu utilisés dans la pratique courante et le dépistage de l'IAH n'est pas réalisé systématiquement lors du suivi. Une enquête française, réalisée en avril 2023 à l'échelle nationale, a eu pour objectif d'évaluer la façon dont est dépistée l'IAH et les HS lors des consultations de suivi chez les patients vivant avec un DT1. Au total, 292 professionnels de santé (médecins, infirmiers, internes), spécialisés dans la prise en soin du diabète, ont été interrogés. Quasiment 40% des professionnels ne l'évaluent pas systématiquement, 40% rapportent l'évaluer à chaque consultation et 17% une fois par an. En revanche, 80% déclarent rechercher une IAH après un épisode d'HS. Concernant les outils d'évaluation, 84% déclarent ne pas les

utiliser et 77,5% ne les trouvent pas adaptés. Le score de Clarke est celui le plus souvent utilisé, par 62,6% d'entre eux, puis vient en 2<sup>nd</sup> position, celui de Gold. Il a été conclu que le dépistage n'est pas systématique dans la pratique médicale courante et que ces scores paraissaient compliqués à utiliser au quotidien (39). Cependant, celui-ci devrait être réalisé plus fréquemment pour identifier les patients à risque d'HS puisque nous savons, à ce jour, que l'IAH représente un facteur de risque majeur des HS (23) et en augmenterait jusque 3 à 10 fois le risque (31,33).

L'HS, comme définie plus haut, nécessite l'intervention d'une tierce personne pour procéder au resucrage, et donc peut, dans certaines circonstances de survenue, mettre indirectement en jeu le pronostic vital : hypoglycémie au volant, sur un échafaudage, lors d'une baignade par exemple. L'hypoglycémie peut alors être fatale et les données montrent que plus de 8 % des décès, chez les personnes vivant avec un DT1, âgées de moins de 56 ans, peuvent être directement liés à l'hypoglycémie (40). RG. McCoy & al. rapportent que les patients ayant au moins un épisode d'HS, dans les 6 mois précédent, multiplient par 3,4 fois leur risque de décès à 5 ans par rapport à ceux n'en ayant pas présenté (95% CI 1,5-7,4 ; p=0,005) (41). Les causes de ces décès ne sont pas clairement élucidées à l'heure actuelle ; les causes cardiovasculaires (ischémie myocardique, dysrythmie) ont été retenues pendant plusieurs années (42,43) mais aucune association n'avait été retrouvée dans l'étude de Zoungas & al., publiée en 2010 (44).

### 3. Hypoglycémies au cours des grossesses DT1

À ce jour, l'ADA (American Diabete Association) retient, comme définition de l'hypoglycémie chez les femmes enceintes, une glycémie capillaire  $<70$  mg/dL ( $<3,9$  mmol/L) et une glycémie interstitielle  $<63$  mg/dL ( $<3,5$  mmol/L) (38). Chez les femmes vivant avec un DT1, les hypoglycémies sont plus fréquentes pendant la grossesse et plus particulièrement au 1<sup>er</sup> trimestre (17). L'étude CONCEPTT, publiée en 2017, retrouvait, d'après les données de la CGM, un temps passé en hypoglycémie de l'ordre de 3 à 4% pendant cette période (45). Une étude danoise de 2008, incluant 108 femmes enceintes DT1, retrouvait une augmentation de l'incidence des hypoglycémies pendant la grossesse par rapport à la période pré-partum (3,4 évènements/patiente-semaine en pré-partum et 5,5 à 8 SA) puis une diminution de cette incidence au cours de la grossesse : 4,2 évènements/patiente-semaine à 21 SA et 3,8 à 33 SA, respectivement, avec une différence significative entre 8 et 33 SA (46). Cette tendance a également été confirmée par Kristensen et al qui rapportent une augmentation du temps passé en hypoglycémie pendant la grossesse, à partir de la 6<sup>ème</sup> SA avec un pic entre 12 et 16 SA (47).

Ceci serait expliqué, d'une part, par la nécessité d'un contrôle glycémique strict pendant cette période pour limiter le risque de complications materno-foetales. Et d'autre part, certaines modifications physiologiques, dues à la grossesse, joueraient également un rôle. Plusieurs mécanismes ont été décrits (48) : le premier serait une diminution, induite par la grossesse, des mécanismes de contre-régulation hormonale à l'hypoglycémie (49). Le second serait une diminution du taux d'IGF-1 pendant la 1<sup>ère</sup> moitié de grossesse, hormone ayant un rôle hyperglycémiant (50). Puis pour le troisième, il a été observé une réapparition et/ou une augmentation du taux de C-



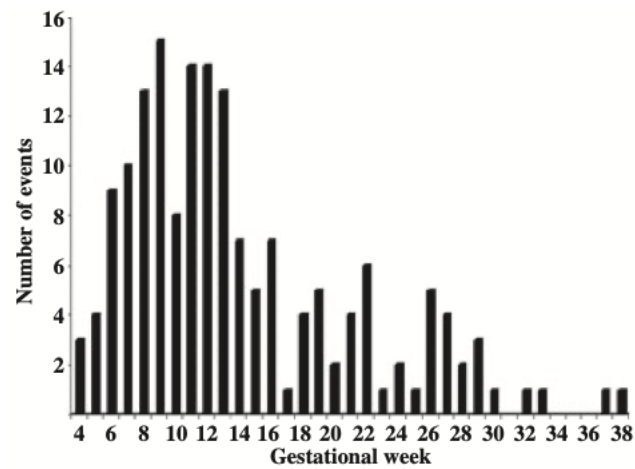
peptide pendant la grossesse de ces femmes, mécanisme expliqué par la suppression partielle du système immunitaire et l'action des facteurs de croissance placentaires sur les îlots de Langerhans (51). Le rôle du système rénine-angiotensine avait également été démontré dans les hypoglycémies sévères en dehors de la grossesse mais ce système n'explique pas l'augmentation de la fréquence pendant la grossesse (52). De plus, cette tendance à l'hypoglycémie peut être majorée par les nausées et vomissements du début de grossesse.

Cependant, à ce jour, la prise en charge du diabète pendant la grossesse est principalement axée sur la limitation du temps passé en hyperglycémie du fait de ces effets néfastes, bien connus des professionnels de santé, sur le déroulement de la grossesse et le développement fœtal. L'innocuité des hypoglycémies n'est, quant à elle, pas démontrée ; malgré tout, elle semble moins redoutée de certains professionnels de santé. Nous savons que les HS, avec les troubles de la conscience auxquelles elles concourent, peuvent être responsables de décès maternel selon le contexte de survenue (en voiture, baignade, chute..). Cependant, l'impact de l'hypoglycémie sur le déroulement de la grossesse, le développement fœtal et les complications néonatales n'est pas connu à ce jour. Des études animales ont démontré un effet tératogène de l'hypoglycémie maternelle, avec des malformations congénitales et un retard de croissance chez les rongeurs. Mais à l'heure actuelle, les données chez l'Homme sont limitées et aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer que l'hypoglycémie n'a pas d'effet néfaste à court ou à long terme sur le fœtus (48). Rizzo et al. ont rapporté que les enfants dont les mères avaient présenté des HS, au cours des deuxième et troisième trimestres, avaient des quotients intellectuels normaux à l'âge de 2 et 5 ans (53). L'hypoglycémie maternelle au cours

du premier ou du troisième trimestre ne permettait pas de prédire la fonction cognitive chez ces enfants (54).

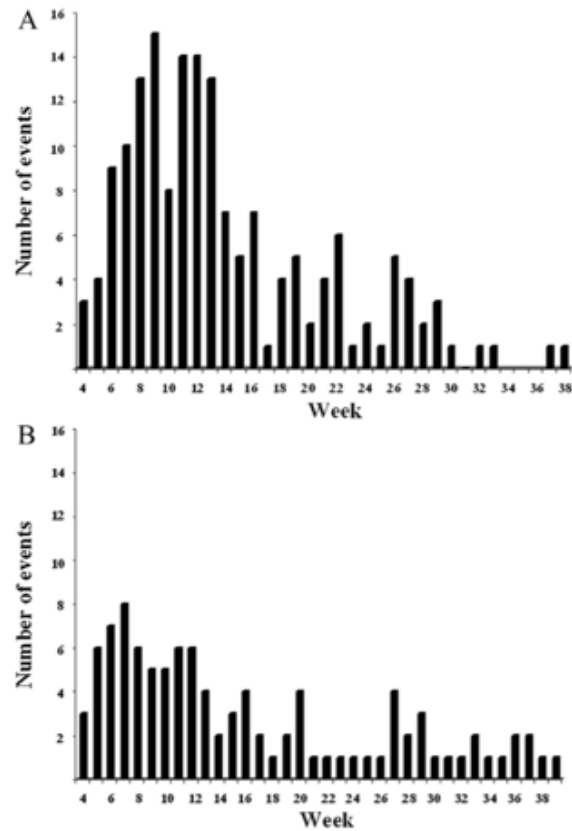
Parmi les quelques études retrouvées dans la littérature, les hypoglycémies de niveau 1 et 2 sont très peu étudiées et les auteurs traitent principalement les HS. Concernant ces HS, selon une revue de la littérature publiée en 2012, leur fréquence serait multipliée de 3 à 5 fois pendant le début de grossesse par rapport à l'année précédant la grossesse, avec plus de 45% des femmes qui présenteraient au moins un épisode d'HS pendant cette période (48). 80% des HS auraient lieu avant 20 SA, avec un pic de survenue à 9 SA (Illustration 6) (46,48). Une tendance de ces HS à la survenue la nuit a également été rapportée (46,55).

Des résultats similaires avaient été retrouvés dans une étude néerlandaise, publiée en 2002, retrouvant des HS chez 41% des femmes au 1<sup>er</sup> trimestre dont 22% avec coma, contre 25% en pré-partum dont 16% avec coma. Concernant l'incidence, celle-ci diminuait au fur et à mesure des trimestres (5,3 HS/patientes-années au 1<sup>er</sup> trimestre, 2,4 au 2<sup>nd</sup> et 0,5 au 3<sup>ème</sup>) (56).



**Illustration 6.** Nombre d'HS par semaine présentées par des femmes enceintes DT1 en fonction des semaines d'aménorrhée. (48) Source: L. Ringholm & al, 2012.

La mise en place de recommandations de prévention, d'éducation quant aux hypoglycémies chez les DT1 enceintes, a permis d'obtenir dans une étude de 2013, une diminution de la survenue des HS de 45% à 23% (Illustration 7) (57). Confortant ainsi le fait qu'une prise en charge adaptée de ces patientes permettrait une réduction de leur survenue.



**Illustration 7.** Étude de 2013 comparant la survenue d’HS au cours de la grossesse DT1, avant et après la mise en place d’un programme d’éducation et prévention des hypoglycémies (57). Source : L. Ringholm & al., 2013

Plusieurs facteurs de risque de ces HS sont aujourd’hui connus. On sait qu’un diabète connu depuis plus de 10 ans augmente le risque d’HS (OR 3,3 [95% CI 1,3-8,2]). Mais aussi qu’un antécédent d’HS pendant l’année précédant la grossesse (OR 3,3 [1,2-9,2]), la présence d’une IAH (OR 3,2 [1,2-8,2] ) en début de grossesse ou d’une

variabilité glycémique (OR 1,6 [1,2-2,1] ) également au début de cette période, favoriseraient leur survenue (46). L'IAH, quant à elle, concernerait environ 30% des femmes enceintes selon des études récentes (58,59), fréquence majorée par rapport à la période pré-conceptionnelle, estimée à 16% (56). Cependant, à ce jour, elle est encore insuffisamment dépistée et prise en charge au cours de la grossesse. Les données de la littérature sont également très pauvres.

#### **4. Lecteur FreeStyle Libre et application LibreView**

Apparu dans les années 2000, le système de mesure continu du glucose (continuous glucose monitoring system [CGMS]) repose sur la mesure la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Au fil des années, de nombreux dispositifs sont arrivés sur le marché, révolutionnant l'autosurveillance glycémique. Ces dispositifs sont formés d'un capteur posé sur la peau et d'un récepteur (smartphone, lecteur). Selon les appareils, le patient reçoit sur le lecteur les données enregistrées soit de façon automatisée, soit de façon intermittente à chaque fois que le patient "scanne" le capteur (on parle alors de système flash de mesure du glucose). Les premiers dispositifs sont remboursés à 100% depuis 2017 en France (60). Au CHU de Lille, dans l'unité « Diabète et Grossesse », nous utilisons le dispositif FreeStyle Libre associé à la plateforme LibreView pour la surveillance glycémique de la majorité des femmes vivant avec un DT1.

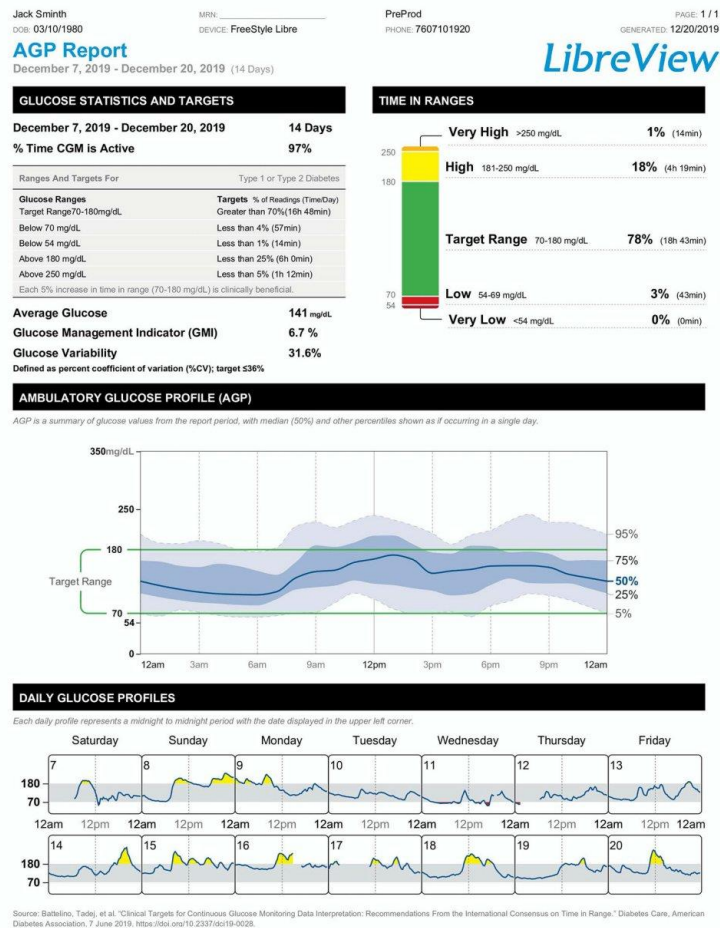


**Illustration 8.** Système FreeStyle Libre : capteur et récepteur (lecteur de glycémie ou smartphone) (61). Source : Site Interne de la Fédération Française des Diabétiques.

Le système de gestion des données LIBREVIEW est un système sécurisé de prise en charge du diabète, destiné aux particuliers et professionnels de santé afin de faciliter le suivi glycémique. Toutes les données du capteur FreeStyle Libre sont stockées dans ce système de gestion qui peut être ensuite partagé avec l'équipe soignante. Le professionnel de santé a ainsi accès à de nombreuses informations à distance permettant ainsi une optimisation de la surveillance glycémique :

- Nombre de jours de CGMS porté (14 jours recommandés)
- Pourcentage de données capturées (recommandé : 70% des données sur 14 jours)
- Glycémie moyenne
- Indicateur de gestion du glucose
- Variabilité glycémique (% coefficient de variation) cible < 36%

- Temps au-dessus, au-dessous et dans la cible
- Visualisation graphique des données glycémiques et du profil glycémique quotidien (Illustration 9)

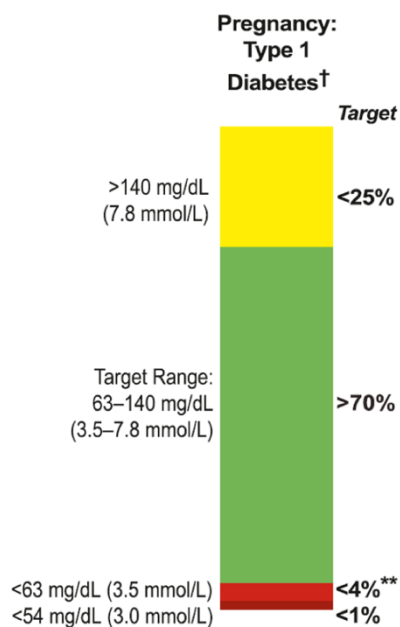


**Illustration 9.** Exemple de résultats disponibles sur LibreView. (61) Source: site internet [Freestyle.abbott.fr](http://Freestyle.abbott.fr)

Durant la grossesse, l'objectif est d'augmenter le temps dans la cible tout en réduisant le temps au-dessus de la cible et la variabilité glycémique. Les cibles glycémiques

CGM pendant les grossesses de patientes vivant avec un DT1 choisies sont donc les suivantes (62):

- Dans la cible : 63-140mg/dl avec objectif de temps > 70%
- En dessous de la cible : < 63 mg/dl avec objectif <5% dont < 1% en dessous de 54mg/dl
- Au-dessus de la cible : > 140 mg/dl (objectif < 25%)



**Illustration 7.** Cibles CGM chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 (61).

Source : site internet [Freestyle.abbott.fr](http://Freestyle.abbott.fr)

L'étude CONCEPTT, publiée en 2017, montre que l'utilisation de CGMS pendant la grossesse chez des patientes DT1, par rapport à la surveillance capillaire, augmente le pourcentage de temps passé dans la cible glycémique (68% vs. 61%), diminue le



temps passé en hyperglycémie (27% vs 32%), sans augmenter la survenue d'hypoglycémie et réduit les complications néonatales. Le CGM par rapport à l'autosurveillance glycémique entraîne une réduction du risque de LGA, d'admissions néonatales en réanimation de plus de 24h et d'hypoglycémies néonatales (45). L'utilisation d'un CGMS est à ce jour recommandée par l'ADA chez les femmes enceintes vivant avec un DT1 (7).

## 5. Bibliographie : Hypoglycémies au cours des grossesses de femmes vivant avec un DT1

TITRE	DESIGN	OBJECTIF(S)	POPULATION ETUDIEE PAYS DATE	PRINCIPAUX RESULTATS
<p><b>Risk Indicators Predictive for Severe Hypoglycemia During the First Trimester of Type 1 Diabetic Pregnancy</b></p> <p>Evers IM et al., Diabete care, <b>2002</b></p>	Observationnelle Rétrospective	Définir la fréquence des HS en pré-partum et au 1 <sup>er</sup> trimestre, ainsi que les facteurs prédictifs de ces HS	278 grossesses DT1 Pays-Bas Entre 1999-2000	<p>Fréquence HS : moyenne de 0.9 en pré-partum vs 2.6 au 1<sup>er</sup> T 25% des femmes en ont présenté en pré-partum vs <b>41% au 1<sup>er</sup> T</b> dont 16% vs 22% avec coma <u>IAH</u> (score de Clarke) : 16% en pré-partum vs <b>35% au 1<sup>er</sup> T</b></p> <p><u>Facteurs de risque des HS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ancienneté du diabète &gt; 10 ans</li> <li>- Complications (néphro et rétinopathie)</li> <li>- Multi-injections insuline</li> <li>- Dose totale insuline quotidienne plus importante</li> <li>- HbA1c ≤ 6,5 %</li> <li>- IAH</li> <li>- HS dans les 4 mois pré-conceptionnels</li> </ul>
<p><b>Hypoglycemia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes: Predictors and role of metabolic control.</b></p> <p>Nielsen et al., Diabete Care, <b>2008</b></p>	Observationnelle Prospective	Définir la fréquence des hypoglycémies et HS, ainsi que l'influence de certains facteurs sur la survenue des HS	108 grossesses DT1 Danemark Entre 2004-2006  IAH évaluée selon la question "reconnaissez-vous vos symptômes quand vous avez une hypoglycémie" avec 4 réponses possibles (toujours, le plus	<p>Hypoglycémie définit dans cette étude pour une glycémie &lt; 0,7 g/l</p> <p><u>Pour les HS :</u> <b>45%</b> en ont présenté au moins une: 20% avant 20SA, avec un <b>pic à 9 SA</b>. 52% des HS sont survenues pendant le sommeil. Incidence : 5,3 HS/patientes-années au 1<sup>er</sup> T, 2,4 au 2<sup>ème</sup> T, 0,5 au 3<sup>ème</sup> T 34% des patients ont présenté plus d'une HS durant la grossesse</p> <p><u>Facteurs prédictifs :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse univariée :</li> </ul>

			souvent, occasionnellement, jamais)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'HS (OR 4,3 [95 % CI 1,8-10,5] )</li> <li>- Ancienneté diabète &gt; 10 ans (OR 3,3 [1,3-8,2])</li> <li>- Variabilité glycémique (OR 1,6 [1,2-2,1] )</li> <li>- IAH (OR 3,9 [1,7-9,0])</li> <li>• Analyse multivariée : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent d'HS (OR 3,3 [1,2-9,2])</li> <li>- IAH (OR 3,2 [1,2-8,2])</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Au décours accouchement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8% pré-éclampsie</li> <li>- 21% prématurité</li> <li>- Pas de différence significative sur le poids de naissance</li> <li>- 1 cas de mort-né</li> <li>- Pas de malformation congénitale rapportée</li> </ul> <p><u>IAH:</u> A l'inclusion, 42% présentent une perception normale, <b>52% perception diminuée et 6% aucune perception</b> Pas de changement significatif au cours des trimestres.</p> <p><b>Association significative entre IAH et HS (p&lt;0,01) :</b> HS chez 95% des femmes enceintes avec IAH et antécédent d'HS, chez 39% avec IAH sans antécédent d'HS, chez 18% sans IAH avec antécédent d'HS et chez 29% sans IAH ni antécédent d'HS</p> <p><u>Pour les hypoglycémies non sévères :</u> Incidence : 3.4 en pré-partum et 5.5,5.1, 4.2, 3.8 et 3.8 à 8,14,21,27 et 33 SA (différence significative qu'entre 8 et 33 SA)</p>
<p><b>The incidence of severe hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes mellitus can be reduced with unchanged HbA1c levels and pregnancy outcomes in a routine care setting</b></p> <p>Ringholm et al., Diabetes Research and Clinical Practice, 2013</p>	Comparaison de 2 cohortes de DT1, l'une avant et l'autre après la mise en place en 2008 d'un nouveau protocole de prise en charge des HS pendant la grossesse	Evaluer si l'incidence de l'hypoglycémie sévère pendant la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1 pouvait être affectée par la mise en œuvre d'une intervention ciblée avec révision du protocole de prise en charge, éducation et prévention	2 cohortes: > 2004-2006: 108 grossesses DT1 > 2009-2011: 104 grossesses DT1	<p><u>HS:</u> <b>45%</b> dans 1<sup>ère</sup> cohorte vs <b>23%</b> dans la 2<sup>ème</sup> (p&lt; 0.0001) 24% ont présenté des troubles de la conscience/convulsions dans la 1<sup>ère</sup> vs 8% dans la 2<sup>nd</sup>.</p> <p>Chez celles ayant présenté des HS, dans la 1<sup>ère</sup> cohorte vs la 2<sup>ème</sup> : <b>dose d'insuline plus importante, sensibilisation aux hypoglycémies plus altérée, plus de traitement par multi-injections et plus d'antécédent d'HS avant la grossesse.</b></p> <p>Il n'y a pas de différence entre les 2 concernant l'HbA1c, les complications maternelles (HTA, PE, prise pondérale) et néonatales (LGA, prématurité, malformations)</p>

<p><b>Severe Hypoglycemia Incidence and Predisposing Factors in 85 Pregnancies of Type I Diabetic Women</b></p> <p>Kimmerle et al., Diabetes care, 1992</p>	<p>Observationnelle Prospective</p>	<p>Evaluer l'incidence et les facteurs de prédisposition aux HS chez les femmes enceintes DT1</p>	<p>85 grossesses DT1 Allemagne Entre 1986-1990</p>	<p><b>41%</b> ont présenté au moins une HS (77% pendant le sommeil, 84% avant 20 SA)</p> <p>Entre les 2 groupes (HS vs absence HS), pas de différence significative concernant l'ancienneté du diabète, l'âge maternel, la gestité, l'IMC pré-conceptionnelle, HbA1c pendant la grossesse, gain pondéral maternel, mortalité périnatale, le terme et poids &gt; 90<sup>ème</sup> percentile <b>Différence significative retrouvée pour antécédent d'HS avant la grossesse : 51% vs 28%</b></p>
<p><b>Impaired awareness of hypoglycaemia in women with type 1 diabetes in pregnancy: hypoglycaemia fear, glycaemic and pregnancy outcomes.</b></p> <p>Bahrami et al, Diabetes care, 2022</p>	<p>Sous-étude de l'étude CONCEPTT Observationnelle Multicentrique</p>	<p>Evaluer la peur des hypoglycémies, les profils glycémiques des CGMs et les issues des grossesses chez les femmes enceintes DT1 ayant une conscience normale ou altérée des hypoglycémies</p>	<p>214 grossesses DT1</p> <p>IAH évaluée en questionnant les femmes sur la perception des symptômes de l'hypoglycémie avec 3 réponses proposées (toujours, parfois, jamais)</p>	<p><b>IAH : 30%</b></p> <p>Facteurs prédictifs : Pas de différence pour âge maternel, ancienneté diabète, tabac, niveau éducation, poids maternel <b>BMI, antécédent d'HS, temps passé en dessous de la cible glycémique et variabilité glycémique sont des facteurs de risque</b> <b>Moins de prise de poids pendant la grossesse</b> Pas de différence pour PE et complications néonatales <b>IAH augmentent l'anxiété vis-à-vis des hypoglycémies</b></p>
<p><b>Impaired awareness of hypoglycaemia: a new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes.</b></p> <p>Perea et al., Diabetes Metabolic Research Review, 2019</p>	<p>Observationnelle Monocentrique Prospective</p>	<p>Evaluer l'impact de l'IAH sur le contrôle métabolique et l'issue de la grossesse chez les femmes enceintes diabétiques de type 1</p>	<p>77 grossesses DT1 Espagne Entre 2012-2017</p> <p>IAH définit par un score de Clarke <math>\geq 3</math></p>	<p><b>IAH : 31,2%</b> <b>Décroissance du nombre d'hypoglycémie non sévère au fils des trimestres (7,1 épisode/semaine au 1<sup>er</sup> vs 3,9 au 2<sup>ème</sup> vs 3,3 au 3<sup>ème</sup>)</b></p> <p><b>IAH vs NAH : Taux de triglycérides plus élevé au 2<sup>nd</sup> trimestre ainsi que nombre plus important de détresse respiratoire néonatale (OR 11,24 [95 % CI 1,01-124,9], p=0,41) chez IAH</b> Association entre taux de triglycérides élevé et augmentation du risque de pré-éclampsie</p>
<p><b>Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial</b></p> <p>Feig et al., Lancet, 2017</p>	<p>Interventionnelle Multicentrique Ouverte</p>	<p>Évaluer l'efficacité du CGM, utilisé avant et dès le début de la grossesse, sur le contrôle de la glycémie maternelle, les résultats obstétricaux et les résultats néonataux</p>	<p>325 femmes DT1, enceintes ou avec projet de grossesse 2 groupes : CGM/surveillance capillaire</p>	<p><b>Groupe CGM vs glycémie capillaire: plus de temps dans les objectifs glycémiques (68% vs 61%), moins de temps en hyperglycémie (27% vs 32%), mais un temps comparable en hypoglycémie (3% vs 4%, p=0,10) et un nombre d'HS similaires (11-12%)</b></p>

<p><b>Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Pregnancy: Role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study</b></p> <p>Heller et <i>al.</i>, Diabetes Care, 2010</p>	<p>Interventionnelle Multicentrique Ouverte</p>	<p>Comparer l'incidence des HS pendant la grossesse entre des femmes incluses en pré-partum ou en début de grossesse. Comparaison également de 2 types d'insuline sur la survenue des HS entre ces 2 groupes</p>	<p>322 femmes DT1 2 groupes: analogue de l'insuline vs insuline humaine. Avec 2 sous- groupes dans chaque groupe : pré-partum vs début de grossesse</p>	<p><b>HS : 23%</b> <b>Incidence plus importante d'HS chez les femmes incluses en début de grossesse</b> par rapport à celles incluses en pré-partum (RR dans la 1<sup>ère</sup> moitié de grossesse à 1,70 et 1,35 à la 2<sup>nd</sup> ) Taux d'HS plus important dans le groupe insuline humaine</p> <p>Conclusion : <b>importance de l'éducation et de l'optimisation du traitement insulinique en pré-conceptionnel pour limiter les HS</b></p>
<p><b>Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes</b></p> <p>Ringholm et <i>al.</i>, Diabetic Medicine, 2012</p>	<p>Revue de la littérature</p>	<p>Explorer l'incidence, les facteurs de risque, les facteurs physiopathologiques possibles et la prise en charge de l'hypoglycémie pendant la grossesse chez les diabétiques de type 1</p>	<p>Base de données MEDLINE</p>	<p><b>HS : 45% (80% des cas avant 20 SA)</b> Par rapport à la période pré-conceptionnelle, <b>3 à 5 fois plus fréquentes</b> au début de la grossesse mais moins fréquente au 3<sup>ème</sup> trimestre</p> <p>60% des HS ont eu lieu chez 10% des femmes</p> <p><u>Facteurs de risque :</u> - <b>HS durant l'année précédant la grossesse</b> - <b>altération perception des hypoglycémies</b> - ancienneté du diabète - traitement insulinique intensifié, injections supplémentaires entre les repas - variabilité glycémique (&lt;0,7g/l - &gt;1,8g/l)</p> <p>Nausées et vomissements ne contribuent pas à leur survenue.</p> <p><u>Conséquences maternelles :</u> - <b>Inconscience, convulsions</b> - <b>Hospitalisations</b> - <b>Accidents de la route et décès restent rares</b></p> <p><u>Conséquences sur issue de la grossesse :</u> Pas d'augmentation des malformations congénitales ni d'impact sur les fonctions cognitives de l'enfant</p>

## 6. Objectifs de l'étude

L'hypoglycémie est une complication métabolique fréquente des patients diabétiques insulino-traités. Différents niveaux ont été définis dont celui de l'HS qui peut engager

le pronostic vital en fonction des circonstances de survenue. D'après quelques études, il a été montré que l'un des principaux facteurs de risque de ces HS est la non-perception de celles-ci, appelé IAH. En pratique courante, deux questionnaires, le score de Clarke et celui de Gold, permettent d'évaluer le degré de perception des hypoglycémies, permettant ainsi d'identifier les patients présentant une IAH et donc plus à risque de présenter des HS. De plus, il est clairement établi que la répétition des hypoglycémies est associée à une diminution du seuil de perception de celles-ci et par conséquent, augmente le risque de leur sévérité.

Nous savons également que les hypoglycémies sont plus fréquentes aux cours des grossesses DT1, et plus particulièrement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre. Il s'agit cependant d'un sujet peu étudié dans la littérature et l'innocuité des hypoglycémies maternelles n'est, à ce jour, pas clairement démontrée. Par ailleurs, aucune donnée en population française n'existe concernant la fréquence des HS et l'IAH au cours des grossesses DT1.

L'objectif principal de notre étude est d'**évaluer l'incidence de l'IAH chez les femmes enceintes vivant avec un DT1, grâce aux scores de Clarke et de Gold**, en individualisant chaque trimestre. Secondairement, nous **avons corrélé le diagnostic d'IAH aux données de la CGM**. Enfin, nous avons tenté d'**identifier des facteurs maternels prédictifs d'IAH**.

Pour cela, nous avons recueilli, de manière prospective, l'ensemble des données des patientes avec un DT1 suivies au sein de la structure « Diabète et Grossesse » du

CHU de Lille entre Septembre 2022 et mai 2024. Nous avons exclu de nos analyses, les patientes mineures, celles qui présentaient une autre étiologie de diabète, les grossesses gémellaires et celles présentant une barrière de la langue faussant la compréhension des questionnaires cités ci-dessus. Ainsi, nous avons recueilli et analysé, de manière prospective, les données de 93 grossesses de patientes DT1.

L'ensemble des résultats de ce travail vous est présenté sous forme d'un article scientifique, rédigé en anglais, dans l'objectif d'une soumission dans un journal de rang satisfaisant :

III. ARTICLE

**Incidence and perception of maternal hypoglycemia during  
type 1 diabetic pregnancies: a prospective single-center  
cohort study**

**ABBREVIATIONS :**

ADA: American Diabetes Association

BMI: Body Mass Index

CGM: Continuous Glucose Measurement

CI: Confidence Interval

CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

GDM: Gestational Diabetes Mellitus

GW: Gestational Week

HbA1c: Glycated Haemoglobin

IAH: Impaired Awareness Hypoglycaemia

LGA: Large for Gestational Age

MODY: Maturity Onset Diabetes of Youth

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

OR: Odds Ratio

SH: Severe Hypoglycaemia

SGA : Small for Gestational Age

T1DM : Type 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus



## **INTRODUCTION**

During pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus (T1DM), strict glycemic targets are recommended to reduce the risk of maternal-fetal morbidity. However, these strict targets can lead to hypoglycemia. Indeed, the American Diabetes Association (ADA) has defined hypoglycemia in pregnancy as blood glucose levels below 70 mg/dl and interstitial blood glucose levels below 63 mg/dl. The fetal and neonatal safety of this hypoglycemia has not been clearly established. The CONCEPTT study, published in 2017, reports that T1DM women spent 3% to 4% of time in hypoglycemia during pregnancy (36). Kristensen et al report an increase in time spent in hypoglycemia, based on study of continuous glucose measurement (CGM) data, after 6 gestational weeks (GW), with a peak between 12 GW and 16 GW (47). Hypoglycemia episode can evolve in severe hypoglycemia (SH) which is defined as any hypoglycemia requiring the assistance of a third person and potentially life-threatening for the mother, depending on the circumstances in which it occurs (driving, fall, etc.). Risk factors for SH during pregnancy include longer duration of diabetes, history of SH before pregnancy and glycemic variability (46,48). Furthermore, repeated hypoglycemia increases the risk of severe hypoglycemia, through desensitization, by lowering the thresholds for triggering the hormonal counter-regulatory response, reducing its intensity and delaying or even eliminating early signs. We use the term Impaired Awareness Hypoglycemia (IAH), which is another major risk factor for SH. It refers to the inability to detect impending hypoglycemia. Its frequency during pregnancy is rarely reported. According to studies, IAH is found in around 30% (35,42) of pregnant women with T1DM and increases to sixfold the frequency of SH (31). Subjective recognition of these warning symptoms is essential to enable self-treatment and avoid progression to SH. Two questionnaires are widely used in research and clinical practice: the Clarke score and the Gold score.

In addition to these scores, CGM systems, which currently play a key role in glycemic monitoring of people with T1DM, could offer an additional tool of detecting IAH.

However, IAH is still poorly understood by healthcare professionals and patients. So screening for it is rarely carried out in routine practice. And today, we don't know the impact of IAH on maternal and neonatal outcome. Studies on the subjects are poor and none have been carried out in France.

So, our first objective was therefore to determine the incidence of IAH in French T1DM pregnancies individualizing each trimester of pregnancy. Then, by analyzing the CGM data, we wanted to determine whether there was concordance with IAH. Finally, we determine the incidence of SH and we wanted to determine whether there were any maternal predictive factors for IAH, and whether IAH could have an impact on maternal and fetal outcomes.

## **MATERIALS AND METHODS:**

### *1. Research design*

This observational, prospective, single-center was carried out at the University Hospital of Lille, in France. Data were collected from archived and computerized medical records, LibreView software and at each pregnancy follow-up visit. Under French law, healthcare data can be used for research purposes, unless they object. Each patient was informed of the possibility of their personal data being used for research purposes. All data were analyzed anonymously. The database was declared to the French Data Protection Authority (CNIL).

All women with T1DM who were pregnant and followed up in the “Diabetes and Pregnancy” unit of the Lille University Hospital between September 2022 and May 2024 were included in the study. Patients with other types of diabetes (type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), secondary diabetes, monogenic diabetes) or doubtful etiology of diabetes, minors, those with a language barrier to understanding the questionnaire, those for whom diabetes was diagnosed during pregnancy and those had twin/multiple pregnancies were excluded.

## *2. IAH diagnosis*

For evaluate hypoglycemia awareness, we used a questionnaire combined the Clarke score and the Gold score, as recommended by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (31). A paper questionnaire combining these two scores was given to patients at their trimester follow-up visits, and collected secondarily after self-completion. The Clarke score is used to assess the degree to which patients perceive hypoglycemia. It consists of an 8-questions questionnaire on the perception hypoglycemia. Each answer gives 0 or 1 point, for a total of 8. A score  $\geq 4$  indicates a significant alteration in the level of perception of hypoglycemia (28). The Gold score is the answer to the question “Do you know when your hypoglycemia starts?”. Patient must evaluate her level of awareness, according to the Likert scale, between 1 (always conscious) and 7 (never conscious). A score  $\geq 4$  indicates a significant alteration in hypoglycemia awareness (28). In our study, we defined a composite criterion to evaluate the presence or no of IAH during pregnancy in our patients. It was positive if she had at least 1 Clarke score and/or a Gold score  $\geq 4$  during pregnancy.

### 3. Data

Concerning maternal characteristics, the following data were collected from the maternal records at the inclusion: age ( 4 classes:  $\leq 25$  years, 26-30 years, 31-35 years,  $> 35$  years), pre-conception weight and height for calculate Body Mass Index (BMI) (3 classes: normo-weight  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> , overweight 26-30 kg/m<sup>2</sup> , obesity  $> 30$ kg/m<sup>2</sup> ), gestation (first pregnancy or second or more) and parity (nulliparity or no).

Regarding characteristics of diabetes, we collected the duration of diabetes, type of insulin therapy (multi-injections or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)), pre-conception glycated hemoglobin (HbA1c), presence or absence of diabetes complications before pregnancy: retinopathy, gastroparesis, nephropathy (defined by albuminuria greater than 30mg/24h or renal failure), macroangiopathic complications (high blood pressure, atherosclerosis, heart disease). We interviewed each patient to find out if they have already had a SH before pregnancy, defined by needed some assistance of a third party to take sugar for hypoglycemia.

Concerning the glycemic control during pregnancy, for the CGM data, we collected them on the LIBREVIEW application for each woman and for each trimester: percentage of recorded data for the trimester, percentage of time spent below 0.63 mg/dl and below 0.54 mg/dl. Women were followed-up each month of pregnancy: they received a monthly consultation during the first two trimesters, then during the third trimester, follow-up was carried out in the form of a day hospitalization every month. At each monthly visit, we asked them if they have SH. And we collected HbA1c for each trimester.

To assess IAH, at each follow-up visit, patients completed a paper questionnaire combining Clarke and Gold scores. The following information was also collected at each visit: weight, presence or absence of nausea, vomiting, presence of obstetric complications (gravidic hypertension, pre-eclampsia).

With regard to obstetrical characteristics and complications, we collected the term of delivery, prematurity being defined as delivery before 37 GW, and the mode of delivery (vaginal or Caesarean section).

For newborn characteristics and adverse neonatal outcomes, we collected sex, birth weight and birth size to define LGA (Large for Gestational Age) or SGA (Small for Gestational Age), respectively birth weight  $> 90$ th or  $< 10$ th percentile, according to the Audipog formula (including term, birth weight and sex). We collected the presence of neonatal hypoglycemia ( $< 0.35$ g/l) before 24 hours of life, the feeding method (breastfeeding, oral feeding, mixed feeding) and whether there was a transfer to a neonatal intensive care unit.

#### 4. Statistical analyses

Qualitative variables were described in terms of frequencies and percentages. Quantitative variables were described by the mean and standard deviation or by the median and interquartile range in case of non-Gaussian distribution. The normality of the distributions was verified graphically and using the Shapiro-Wilk test. HbA1c was compared between the 3 trimesters using a mixed linear regression model including the trimester as a fixed effect and an unstructured covariance matrix to take into account the correlation between the repeated measurements. The composite criterion

rate was compared between the 3 trimesters using a generalised mixed linear regression model (binomial distribution, logit link) including the trimester as a fixed effect and a random patient effect. No statistical comparisons were made for qualitative variables with a sample size  $<8$ . The frequency of patients with IAH during pregnancy was calculated with its 95% confidence interval. The search for risk factors for IAH among the pre-pregnancy characteristics of the patients was carried out using a logistic regression model. For quantitative factors, the log-linearity hypothesis was verified using cubic spline functions and factors not meeting this hypothesis were categorized. Odds ratios and their 95% confidence intervals were derived from the models as a measure of effect size. No multivariate analysis was carried out as the univariate analyses were not significant. The association between IAH and data during pregnancy was assessed using the Chi-square test (or Fisher's exact test in case of theoretical sample size  $<5$ ) for qualitative variables and using the Student t test (or Mann-Whitney U test in case of non-Gaussian distribution) for quantitative variables. The impact of the presence of IAH on post-pregnancy data was assessed using a logistic regression model for binary variables, odds ratios and their 95% confidence intervals were derived from the model as a measure of effect size. For quantitative post-pregnancy data, the impact of the presence of IAH was assessed using an analysis of variance (ANOVA) model. The normality of the residuals of the ANOVA model was checked and in case of non-normality, the model was performed on the data ranks. The effect size measurement was calculated with its 95% confidence interval in terms of mean difference or standardized difference for models performed on the data ranks. The significance level was set at 5%. Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute version 9.4).

## **RESULTS:**

### *Demographic characteristics of type 1 diabetes population:*

A total of 1,475 women were pregnant and being monitored in the “Diabetes and Pregnancy” unit at Lille University Hospital between September 2022 and May 2024. Of these, 1,250 had gestational diabetes mellitus (GDM) and were therefore excluded. Among the 225 women with preexisting diabetes, we excluded another cause of diabetes: 122 type 2 diabetes mellitus (T2DM), 3 Maturity Onset Diabetes of Youth (MODY) and 2 diabetes secondary to cystic fibrosis. We excluded 2 women whose etiology was doubtful. We therefore identified 96 pregnant women with T1DM. After excluding 1 T1DM diagnosed during pregnancy, 1 twin pregnancy and 1 woman with a language barrier, we included 93 women. (See figure 1)

### *Baseline maternal characteristic:*

These characteristics are presented in Table 1. Patients were 30.8 ( $\pm$  5.6) years old; 20.4% were over 35. Their pre-gestational BMI was 26.3 ( $\pm$  6.9) kg/m<sup>2</sup>, of which 18.3% were obese (BMI greater than 30 kg/m<sup>2</sup>). Mean pre-pregnancy weight was 71.3 ( $\pm$  19.3) kg. The average duration of diabetes was 15.4 years ( $\pm$  8.2). The majority (79.6%, n=74) received CSII; the remainder received multi daily injections of insulin. With regard to pregestational glycemic control, mean HbA1c was 7.4% ( $\pm$  1.2) with 21.3% (n=17) of women having HbA1c < 6.5% (47.5 mmol/mol), which is the pregestational goal according to ADA recommendations. 50.2% (n= 32) had a history of SH prior to pregnancy. A minority had diabetes-related complications prior to pregnancy, 27 (29.1%) had microvascular complications such as nephropathy (4.3%; n=4), retinopathy (23.7%; n=22) and gastroparesis, which was present in only one woman. Only

two women had macrovascular involvement, such as hypertensive heart disease. For 38 women (41.3%), this was their first pregnancy. For 48 women (52.2%), it was their first delivery.

#### IAH diagnosis:

Concerning our primary endpoint, 33 (40.7%) of T1DM pregnant women had a positive composite endpoint in all trimesters combined. When we individualized the results for each trimester, 13 women (24.1%) had at least one Clark score and/or a Gold score > 4 at the 1<sup>st</sup> trimester. For the 2<sup>nd</sup> trimester, this concerns 20 (23.3%) women out of 86, and for the 3<sup>rd</sup>, 24 (28.2%) women out of 85. However, there was no significant difference between each trimester ( $p= 0.67$ ) (See Table 2).

#### Metabolic balance during pregnancies:

These results are presented in Table 3. HbA1c values decreased during pregnancy, with mean values of 6.8% ( $\pm 1.1$ ), 6.2% ( $\pm 0.6$ ) and 6.1% ( $\pm 0.5$ ) in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters respectively ( $p < 0.001$ ). 17 women (26.9%) had at least one episode of HS during pregnancy: 11 (17.5%) had at least one episode in the 1<sup>st</sup> trimester, 7 (11.1%) in the 2<sup>nd</sup> and 8 (12.7%) in the 3<sup>rd</sup>. There was no significant difference for the percentage of SH during the three trimesters ( $p=0.51$ ).

Concerning Libre View data, the percentage of data captured per trimester ranged on average from 82.4% ( $\pm 23.4$ ) to 94.6% ( $\pm 8.3$ ). In the 1<sup>st</sup> trimester, 65 (97%) women presented at least 1 hypoglycemia  $< 0.63$  g/l with a mean percentage of time below this glycemia of 4.5% ( $\pm 3.7$ ). 30 (44.8%) of them had at least one hypoglycemia  $< 0.54$  g/l with an average percentage of time below this glycemia of 1.1% ( $\pm 1.8$ ). In the 2<sup>nd</sup>



and 3rd trimesters, all women (100%) had at least one blood glucose value  $< 0.63$  g/l, and 4.0% ( $\pm 2.8$ ) and 4.0% ( $\pm 2.3$ ) of parturients respectively spent their time below this threshold. For hypoglycemia  $< 0.54$  g/l, 30 (44.8%) and 36 (56.3%) women experienced at least one in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimester respectively. 0.9% ( $\pm 1.2$ ) of time was spent below blood glucose  $< 0.54$  g/l for the 2<sup>nd</sup> trimester and 0.8% ( $\pm 0.9$ ) for the 3<sup>rd</sup> trimester. No statistically significant differences were shown for any of these parameters.

*Adverse maternal and fetal outcomes during pregnancies in T1D:*

Concerning maternal complications during pregnancy, 3 (3.8%) women have gravidic hypertension and 8 (9.9%) preeclampsia. 54.9 % (n=45) had nausea and 47.6% (n=39) vomiting, mainly during the 1<sup>st</sup> trimester. Concerning the weight gain by trimester compared to before the pregnancy, the average is 2.7 kg ( $\pm 3.0$ ) at the end of the 1<sup>st</sup> trimester, 6.8 kg ( $\pm 4.6$ ) at the end of the 2<sup>nd</sup> and 11.5 kg ( $\pm 5.3$ ) of the 3<sup>rd</sup>. 40.7 % (n=33) of women delivered by cesarean section. (See Table 4)

In terms of fetal adverse events, 12 (14.8%) infants were born prematurely. The average time to delivery is 37.7 ( $\pm 1.9$ ) weeks of amenorrhea. The average birth weight is 3,604 grams, with 47 (58%) LGA infants and only one SGA, according to the AUDIPOG formula. 26.3% have neonatal hypoglycemia in the first 24 hours of life, defined by blood sugar levels below 0.35 g/l. And 10 (12.7%) infants required transfer to the neonatal intensive care unit, including 2 for respiratory distress, 2 for hypoglycemia and 1 for suspected humeral fracture. There were no neonatal deaths. (See Table 4)

*Is there an association between glycemetic control during pregnancy and IAH?*

Results are presented in Table 5. For all trimesters, there isn't significant difference in pregnant women with IAH comparing with pregnant women with normal awareness for HbA1c (p value is 0.25, 0.13 and 0.78 for 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters, respectively), percentage of time with glycemia < 0.63 g/l (p value is 0.34, 0.58 and 0.77 for 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters, respectively) and with glycemia < 0.54 g/l (p value is 0.47, 0.55 and 0.72 for 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters, respectively) in the CGM data. Result isn't significant too for SH during 1<sup>st</sup> trimester (p value = 1.00) and we can't do analysis for 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters because events are too rare (<8).

*Can certain maternal factor predict the occurrence of IAH during pregnancy?*

These results are presented in Table 6. Women aged 26 to 30 years old have a lower risk of IAH (OR = 0.12 [95% CI 0.02-0.62]), compared to women were ≤ 25 years old. For the other age groups (31-35; > 35), the results are not statistically significant. Concerning weight and BMI before pregnancy, compared to the reference class ≤ 60 kg and ≤ 25 kg/m<sup>2</sup>, no other weight and BMI category was associated with a significant higher risk of IAH. Nulliparity (OR=1.05 [95% CI 0.64-1.71] p= 0.86), treatment with CSII (OR= 0.73 [95% CI 0.24-2.30] p = 0.61) and the presence of microvascular complications (OR= 2.17 (0.80-5.87) p= 0.12) were not significantly associated with the occurrence of IAH. There is also no significant association according to the duration of diabetes (OR= 0.81 [95% CI 0.51—1.30] p= 0.39) and the different classes of periconceptional HbA1c (p=0.54). Also, we note that a history of SH before pregnancy (OR =

1.06 [95% CI 0.36-3.15]  $p = 0.92$ ) was not associated with a statistically significant higher risk of IAH during pregnancy.

*Can IAH have an impact on the pregnancy and on the fetus?*

Women with IAH showed no difference in weight gain during pregnancy, for all trimesters, compared to women with normal hypoglycemia awareness ( $p$ -value between 0.50 and 0.99). There was also no difference in pregnancy vomiting ( $p$ -value = 0.98). Due to too low a number of occurrences, analyzes could not be carried out for hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, pregnancy-induced hypertension), prematurity, SGA and admission to neonatal intensive care (events < 8). No significant association was demonstrated between IAH and occurrence of LGA (OR=0.51, 95% CI 0.20-1.34,  $p=0.97$ ), neonatal hypoglycemia (OR= 1.03, 95% CI 0.28-3.77,  $p=0.97$ ), or performing a cesarean section (O= 0.75 , 95% CI 0.36 – 1.93,  $p=0.55$ ) (See table 7).

**DISCUSSION**

The aim of our study was to determine the percentage of IAH in T1DM pregnancies. We also wanted to determine if there was concordance between the presence of IAH and CGM data during these pregnancies. Finally, we wanted to determine the percentage of SH and establish if there were predictive factors for IAH and if IAH could be a risk factor for maternal-fetal morbidity.

First, in our cohort, 40.7% of T1DM pregnant women present an IAH, which, remember, is a risk factor for HS, found at least once in a third of T1DM pregnant

women during pregnancy. However, despite the frequency of this event, we did not demonstrate any significant correlation between IAH and CGM data. Finally, our work did not allow us to identify any maternal factor predictive of IAH, allowing us to individualize our care. Furthermore, surprisingly, IAH was not associated with any maternal-fetal impact during this work.

First, in our cohort, 40.7% of pregnant T1DM women suffered from IAH. In the literature, the frequency is usually estimated between 30 and 35%. However, unlike our work, the authors of these preliminary studies used only one tool to assess the frequency of IAH (56,58,59). Remember that we chose to use a composite criterion in order to have the best screening sensitivity. In addition, we opted for the Clarke and Gold scores because they seemed the most relevant and scientifically validated. However, no consensus currently exists regarding the score to use to assess hypoglycemia perception. A third tool, the Pederson method, could have been used but due to a risk of overestimation of the IAH we did not include it in our composite criterion (28,35). Secondly, we did not highlight any variability in the perception of hypoglycemia during pregnancy, by individualizing our results by trimester (24.1% in the 1<sup>st</sup>, 23.3% in the 2<sup>nd</sup> and 28.2% in the 3<sup>rd</sup> ; p-value = 0.67). Nielson et al., in their study published in 2008, also did not find any difference in the frequency of IAH between the trimesters of pregnancy (46). However, it should be noted that the frequency is higher throughout pregnancy than outside of it. In the non-pregnant T1DM population, previous studies have revealed a percentage ranging between 16 and 25% (23,28,39). Possibly, the combination of tighter glycemic control and the reduction in counter-regulation observed during this period may explain this increase (63). However, only additional studies comparing the evolution of the IAH between the preconception period and pregnancy would allow us to validate this hypothesis.

Additionally, IAH is a risk factor for SH. Raising health professionals' awareness of this risk and being able to offer them recommendations regarding screening, evaluation and management of affected patients seems interesting. Several educational programs have been developed and evaluated in recent years, showing a reduction in SH episodes and an improvement in IAH. For example, we can cite the DAFNE-HART pilot study, which consisted of a 6-week intervention using motivational interviewing and cognitive-behavioral techniques in people with T1DM. The results showed that, twelve months later, awareness of hypoglycemia improved ( $p < 0.001$ ), rates of SH ( $p < 0.0001$ ) and moderate hypoglycemia ( $p < 0.001$ ) also decreased (64). This study follows the DAFNE (Dose Adjustment For Normal Eating) program which is a British program which demonstrated the effectiveness of flexible insulin therapy in reducing HbA1c, SH and improving IAH (65). Unfortunately, these studies are performed in the general population of patients with T1DM and not during pregnancy. Adaptation of these programs to the specific period of pregnancy remains necessary.

Regarding CGM data, our interpretations follow ADA recommendations (7). The missing data is explained by the absence of regular connection of the blood glucose meter/smartphone to the virtual monitoring cabinet. Our patients used between 82 and 95% of their CGM depending on the trimester, which requires regular monitoring. These results therefore give us a good overview of glycemic control over each trimester because, as studies show,  $>70\%$  CGM use in the past 14 days is strongly correlated with 3 months of average blood sugar, time spent in range, and hyperglycemia parameters (66). The goals recommended by CGM are:  $<5\%$  of the time spent below 63 mg/dl with  $<1\%$  of the time below 54 mg/dl (20). These objectives are generally respected in our cohort. Our data are also similar to those of the CONCEPTT study,

published in 2017 (similar time spent below 65 mg/dl during pregnancy - no significant difference between CGM users and no users (3 % versus 4%,  $p = 0.10$ )). In our Diabetes and Pregnancy facility, the majority of T1DM patients use the FreeStyle Libre system to monitor their blood sugar levels. Several studies have shown a reduction in the rate of hypoglycemia in patients with T1DM, outside of pregnancy, thanks to CGM (67,68), but few studies have demonstrated this during pregnancy. CGM could make it possible to reduce the frequency of hypoglycemia on the one hand, by optimizing glycemic monitoring and alarms, and improve the reaction in the event of IAH on the other hand. The earlier hypoglycemic episodes are detected and the less frequent they are, the more improvement in IAH is expected. This requires exploratory studies in the specific situation of pregnancy. However, we were unable to demonstrate any difference in the time spent in hypoglycemia between patients with IAH and those with normal perception. Our results are contradictory with those of Bahrami et al. In their 2022 study, they demonstrated a longer time spent in hypoglycemia with CGM in pregnant T1DM women with IAH compared to those with normal perception, only during the 1st trimester (63).

Concerning SH, 26.9% had at least one episode of SH during pregnancy. Most subsequent studies reported an increased frequency of SH during pregnancy. Ringholm et al., in a 2013 study, showed a decrease in this frequency after the implementation of an education and prevention program (45% versus 23%) (57). At Lille University Hospital, all T1DM patients are made aware of hypoglycemia and the risk of severe hypoglycemia. In addition, at preconception state, they are informed of the increased risk of hypoglycemia and SH during pregnancy. They also all benefit from CGM and we recommend that they set up alarms to alert them of any drop in blood sugar, thus limiting the risk of developing hypoglycemia and SH. The lower

frequency of hypoglycemic episodes in our study compared to previous studies (52,55,56) can also be explained by the increasing use of new technologies in the care of T1DM. In the general population of people with T1DM, several studies have described the increased risk of SH in patients using multi-injection insulin compared to pumps. However, no study has yet shown this association in pregnant women (69). Our study also shows that 50.8% of our patients report having already had an episode of SH before pregnancy. We therefore note a lower incidence of SH during pregnancy than before. In the literature, a 3- to 5-fold increase in the number of HS during pregnancy is reported compared to the periconceptional period (70); however, the history of HS is only taken into account for the year preceding it. We could not identify any significant difference in the occurrence of HS episodes between trimesters. Other studies, however, had shown a downward trend over the trimesters (52,70). We lacked information for 30 patients, this study did not find a higher rate of HS during pregnancy in women with IAH in the 1<sup>st</sup> trimester compared to those who did not have it, and the analyzes could not be carried out during the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> trimesters because the number of events was too low. However, a higher rate was described by Nielson et al. (46) and Bahrami and al. (63) in studies involving a larger population.

Finally, we wanted to know if certain factors could promote IAH and if IAH could have an impact on the pregnancy and fetal outcomes. In preconception, our population presents the same characteristics as other cohorts in the literature in terms of age, duration of diabetes, and prevalence of microangiopathic complications prior to pregnancy (47,57). Like Murphy & al., we saw that the average BMI, here above 26 kg/m<sup>2</sup>, gradually increases in T1DM mothers who are now predominantly overweight (16). Likewise, we note that the reference in terms of therapeutic care during these pregnancies is now the subcutaneous insulin pump, since 80% of women have

benefited from it. It should also be noted that preconception HbA1c levels exceed usual recommendations. Indeed, the American Diabetes Association recommends an HbA1c  $\leq 6.5\%$  (48 mmol/mol) before pregnancy, or  $< 6\%$  (42 mmol/mol) in the absence of hypoglycemia (7). In our study, the average of this HbA1c is 7.4% and only 21.3% of women achieved this objective. We know that it is possible to obtain an HbA1c  $< 6.5\%$  but to limit the risk of hypoglycemia we can tolerate a target  $< 7\%$ . But we see that even when the objectives are broadened, most women do not achieve them because here, 53.8% have an HbA1c  $> 7\%$ . This suggests failure or noncompliance with preconception counseling and pregnancy programs.

In our study, an age between 26 and 30 years is a protective factor against IAH (OR = 0.12 [95% CI 0.02-0.62]). But for the other age classes, we did not find any significant result. Other studies have not described an association with maternal age, but have not separated this characteristic into different classes (59,63). We did not find a significant association between IAH and pre-pregnancy BMI, nulliparity, duration of diabetes, use of CSII, presence of microvascular complications, periconceptual HbA1c and history of SH before pregnancy. Unlike us, Perea et al. found a higher incidence of SH during the last 2 years of pregnancy in women with AHI compared to those with normal consciousness (59). Bahrami and al. found a higher rate of SH during the year before pregnancy (63). The difference with these 2 studies could be explained by the fact that we considered all histories of SH since the discovery of diabetes and not only the most recent ones. One of these 2 studies also showed that women with IAH had a higher BMI before pregnancy (63). This was not described in the other study and in ours.

Concerning HbA1c during pregnancy, our results describe a decrease in the percentage of HbA1c in the 2<sup>nd</sup> trimester then in the 3<sup>rd</sup> compared to the 1<sup>st</sup> (6.8% vs



6.2% vs 6.1%,  $p < 0.001$ ). But, as Bahrami et al. and Perea et al., we did not find a difference in HbA1C between women with IAH and those with normal consciousness (59,63). We did not find any difference in vomiting, weight gain and the presence of hypertension (preeclampsia and gestational hypertension) during pregnancy between women with IAH and women with normal consciousness. We also found no differences in fetal outcomes (mode of delivery, prematurity, LGA or SGA, neonatal hypoglycemia, and transfer to neonatal intensive care unit). In another study, reduced maternal weight gain of up to 34 GW was described for women with IAH. The hypothesis was that women with IAH did not experience episodes of hypoglycemia, were therefore not treating them, and therefore reduced their caloric intake (63). Another study found an increased risk of neonatal respiratory distress with IAH, they explained that this association through inflammation associated with hypoglycemia could impair fetal lung development (59). Note that in our study only 2 babies presented with respiratory distress at birth. In the literature, one study described an association between IAH and variability glycemic (59) and an other, between IAH and hypertriglyceridemia (63). These two elements were not available in our database, and additional studies would be interesting.

Our study had several strengths. One of the first is that our data collection was carried out prospectively, thus limiting information bias. In addition, our cohort of patients relied on a unit, in the same hospital, set up specifically for the management of diabetes during pregnancy, with specific and regular monitoring by professionals trained in this medical specialty. One of its main advantages is that it is the first study in France to focus on the subject of hypoglycemia in pregnant women with T1DM. The fact that this population uses a single system CGM and our own virtual office also facilitate the

collection and processing of blood sugar information. However, some limitations should be mentioned. Our study was conducted on a small sample and over a short period. Concerning the main endpoint, we only obtained information for 54 patients in the 1<sup>st</sup> trimester, probably due to a late start of follow-up for certain patients (patients referred from peripheral hospitals for example). In addition, certain variables could not be analyzed due to too low occurrence. Too low a sample size and number of occurrences could partly explain The lack of significance of our results could partly explain by too low a sample size and number of occurrences, and by our mean to evaluate IAH (Clarke and Gold score) which may not be the right one (37). And finally, the design of our study did not allow us to study the impact of prevention, screening and education measures on the occurrence of IAH and SH, which would be of interest today major in the care of our patients.

## **CONCLUSION**

In conclusion, 40.7% of TD1M pregnant women suffer from IAH, resulting in the occurrence of SH which is still too frequent since it concerns approximately a third of the women in our cohort. We did not find a correlation between IAH and CGM data. We did not establish predictive factors for AHI during pregnancy and we did not identify any impact of IAH on pregnancy and fetal outcome. Our study is the first French study to look at this subject in TD1M pregnancy. However, further studies are needed. Screening and prevention of IAH must be an integral part of monitoring T1DM pregnancies to limit the risk of SH. Further studies are needed to assess whether there are long-term consequences, particularly on the child's development.

**TABLES & FIGURES**

**Figure 1:** Patient enrollment flow-chart

**Table 1:** Baseline maternal characteristics

**Table 2:** Primary outcome

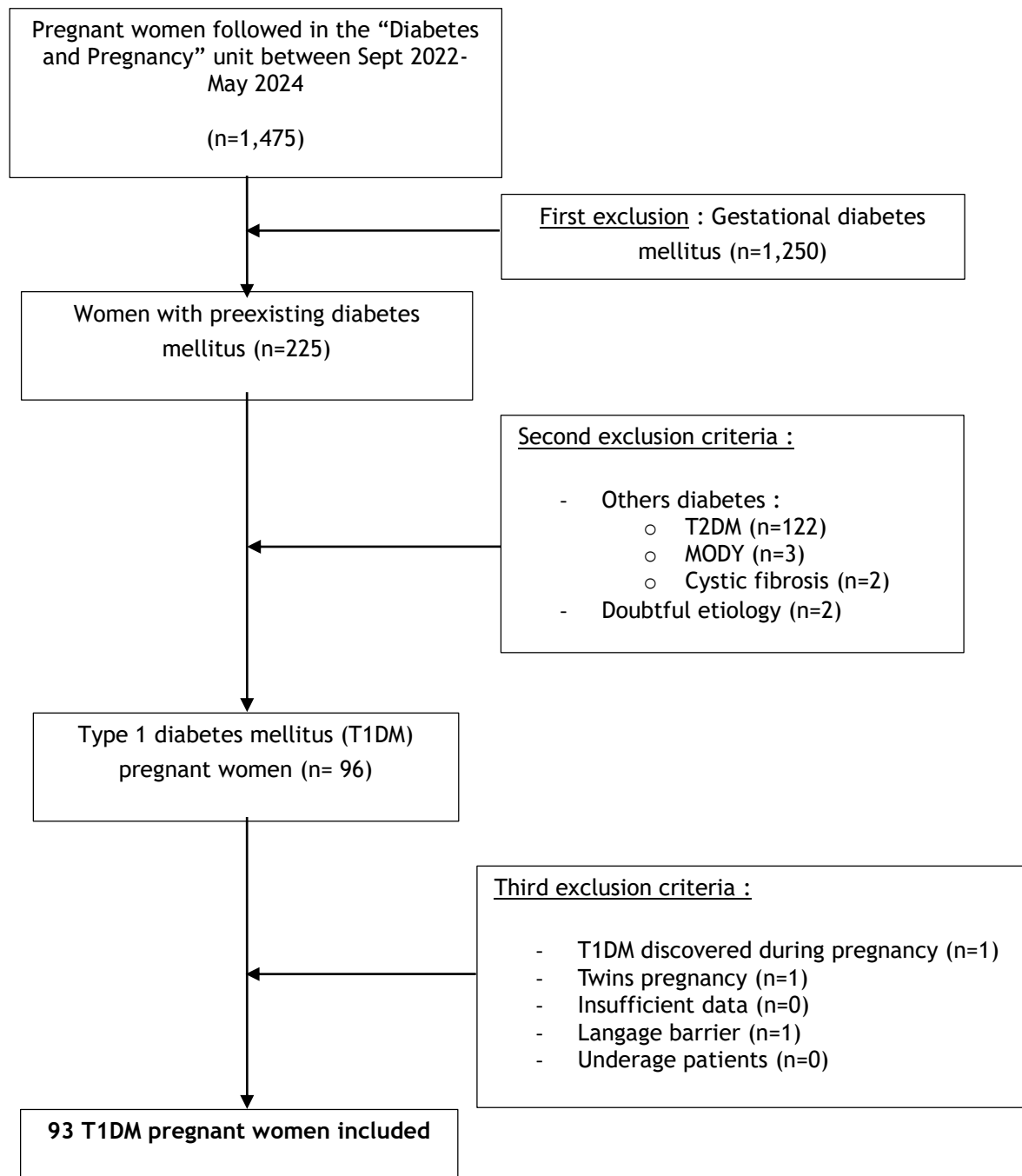
**Table 3:** Glycemic control by trimester

**Table 4:** Maternal and fetal adverse pregnancy outcomes

**Table 5:** Glycemic outcomes in pregnant according to primary outcome

**Table 6:** Maternal characteristics according to primary outcome

**Table 7:** Pregnancy and fetal outcomes according to primary outcome



*Figure 1* : Patient enrollment flow-chart.

MODY: Maturity Onset-Type Diabetes of Young

T1DM: Type 1 Diabetes Mellitus

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus

<b>Maternal Characteristics</b>	<b>N</b>	<b>Values</b>
Age (years), mean $\pm$ SD	93	30.8 $\pm$ 5.6
$\leq 25$ , n (%)		13 (14)
26-30, n (%)		33 (35.5)
31-35, n (%)		28 (30.1)
$> 35$ , n (%)		19 (20.4)
Height (cm), mean $\pm$ SD	92	164.6 $\pm$ 6.6
Weight before pregnancy (kg), mean $\pm$ SD	93	71.3 $\pm$ 19.3
$\leq 60$ , n (%)		24 (25.8)
61-70, n (%)		33 (35.5)
71-80, n (%)		17 (18.3)
$> 80$ , n (%)		17 (18.3)
BMI before pregnancy (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	93	26.3 $\pm$ 6.9
$\leq 25$ , n (%)		52 (55.9)
26-30, n (%)		24 (25.8)
$> 30$ , n (%)		17 (18.3)
Duration of diabetes (years), mean $\pm$ SD	88	15.4 $\pm$ 8.2
Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), n (%)	93	74 (79.6)
HbA1c periconceptual (%), mean $\pm$ SD	80	7.4 $\pm$ 1.2
$\leq 6.5$ , n (%)		17 (21.3)
6.6-7, n (%)		20 (25.0)
$> 7$ , n (%)		43 (53.8)
SH before pregnancy, n (%)	63	32 (50.8)
Microvascular complications, n (%)	93	24 (25.8)
Diabetic nephropathy, n (%)	93	4 (4.3)
Diabetic retinopathy, n (%)	93	22 (23.7)
Gastroparesis, n (%)	93	1 (1.1)
Macrovascular complications, n (%)	63	2 (3.2)
Nulliparity, n (%)	92	48 (52.2)
Parity, mean $\pm$ SD	92	0.7 $\pm$ 0.9
1, n (%)		31 (33.7)
2, n (%)		9 (9.8)
3, n (%)		3 (3.3)
5, n (%)		1 (1.1)
Gravidity, mean $\pm$ SD	92	2 $\pm$ 1.2
1, n (%)		38 (41.3)
2, n (%)		28 (30.4)
$> 2$ , n (%)		26 (28.3)

**Table 1.** Baseline maternal characteristics

Values are expressed as number (%), or mean  $\pm$  SD

BMI: Body Mass Index

SD: Standard Deviation

SH: Severe Hypoglycemia

	<b>N</b>	<b>Values</b>	<b>P value</b>
<b>Maternal composite criterion, n (%)</b>	81	33 (40.7)	
at least 1 Clarke score $\geq$ 4 in pregnancy, n (%)		17 (21.3)	
at least 1 Gold score $\geq$ 4 in pregnancy, n (%)		27 (33.3)	
<b>1<sup>st</sup> trimester Clark score and/or Gold score <math>\geq</math> 4, n (%)</b>	54	13 (24.1)	
Clark score $\geq$ 4, n (%)		6 (10.9)	
Gold score $\geq$ 4, n (%)		13 (24.1)	
<b>2<sup>nd</sup> trimester Clark score and/or Gold score <math>\geq</math> 4, n (%)</b>	86	20 (23.3)	0.67
Clark score $\geq$ 4, n (%)		9 (10.5)	
Gold score $\geq$ 4, n (%)		17 (19.8)	
<b>3<sup>rd</sup> trimester Clark score and/or Gold score <math>\geq</math> 4, n (%)</b>	85	24 (28.2)	
Clark score $\geq$ 4, n (%)		11 (12.9)	
Gold score $\geq$ 4, n (%)		18 (21.2)	

**Table 2.** Primary outcome

Values are expressed as number (%)

Maternal composite criterion: at least 1 Clarke score and/or Gold score  $\geq$  4 in pregnancy

	<b>All T combined</b>	<b>1<sup>st</sup> T</b>	<b>2<sup>nd</sup> T</b>	<b>3<sup>rd</sup> T</b>	<b>P value</b>
HbA1c (%), mean $\pm$ SD		N= 85 6.8 $\pm$ 1.1	N=87 6.2 $\pm$ 0.6	N=89 6.1 $\pm$ 0.5	<b>&lt; 0.001</b>
SH during pregnancy, n (%)	N=63 17 (26.9)	N=63 11(17.5)	N=63 7 (11.1)	N=63 8 (12.7)	0.51
<b>Libre View data</b>		<b>1<sup>st</sup> T N= 67</b>	<b>2<sup>nd</sup> T N=67</b>	<b>3<sup>rd</sup> T N=64</b>	<b>P value</b>
Recorded data (%), mean $\pm$ SD		82.4 $\pm$ 23.4	91.8 $\pm$ 12.4	94.6 $\pm$ 8.3	ns
At least 1 hypoglycemia < 0.63g/l, n (%)		65 (97.0)	67 (100.0)	64 (100.0)	ns
Percentage of time with glycemia < 0.63g/l, mean $\pm$ SD		4.5 $\pm$ 3.7	4.0 $\pm$ 2.8	4.0 $\pm$ 2.3	0.42
At least 1 hypoglycemia < 0.54g/l, n (%)		30 (44.8)	36 (53.7)	36 (56.3)	ns
Percentage of time with glycemia < 0.54g/l, mean $\pm$ SD		1.1 $\pm$ 1.8	0.9 $\pm$ 1.2	0.8 $\pm$ 0.9	0.39

**Table 3.** Glycemic control by trimesterValues are expressed as number (%), or mean  $\pm$  SD

ns: non-significant

SD: Standard Deviation

SH: Severe Hypoglycemia

T: Trimester

<b>Maternal adverse outcomes</b>	<b>N</b>	<b>Values</b>
Nausea, n (%)	82	45 (54.9)
Vomiting, n(%)	82	39 (47.6)
Weight gain (kg), mean $\pm$ SD		
1 <sup>st</sup> trimester	83	2.7 $\pm$ 3.0
2 <sup>nd</sup> trimester	88	6.8 $\pm$ 4.6
3 <sup>rd</sup> trimester	87	11.5 $\pm$ 5.3
Gravidic hypertension, n (%)	80	3 (3.8)
Preeclampsia, n (%)	81	8 (9.9)
Cesarean section, n (%)	81	33 (40.7)
<b>Fetal adverse outcomes</b>	<b>N</b>	<b>Values</b>
Term (weeks), mean $\pm$ SD	82	37.7 $\pm$ 1.9
Prematurity, n (%)	81	12 (14.8)
Female, n (%)	80	46 (57.5)
Birth weight (grams), mean $\pm$ SD	81	3604 $\pm$ 647.3
Birth weight percentile, mean $\pm$ SD	80	82.6 $\pm$ 22.0
SGA, n (%)	81	1 (1.2)
LGA, n (%)	81	47 (58.0)
Breastfeeding, n (%)	17	52 (68.4)
Neonatal hypoglycemia, n (%)	57	15 (26.3)
Neonatal Intensive Care Unit Admission, n (%)	79	10 (12.7)

**Table 4.** Maternal and fetal adverse pregnancy outcomes

Values are expressed as number (%), or mean  $\pm$  SD

SD: Standard Deviation

SGA: Small Gestational Age

LGA: Large Gestational Age

	At least 1 Clarke score and/or Gold score $\geq 4$		Statistic test	P value
	No N= 48	Yes N=33		
<b>HbA1c (%), mean <math>\pm</math> SD</b>				
1st trimester	6.7 $\pm$ 0.8	6.9 $\pm$ 1.1	Student	0.25
2nd trimester	6.1 $\pm$ 0.6	6.3 $\pm$ 0.7	Student	0.13
3rd trimester	6.1 $\pm$ 0.5	6.2 $\pm$ 0.5	Student	0.78
<b>SH, n (%)</b>				
1st trimester	6 (18.8)	4 (18.2)	Fisher exact	1.00
2nd trimester	3 (9.4)	3 (13.6)	NA	NA
3rd trimester	3 (9.4)	4 (18.2)	NA	NA
<b>Percentage of time with glycemia &lt; 0.63g/l, median (Q1;Q3)</b>				
1st trimester	2.0 (2.0 ; 6.0)	3.0 (2.0 ; 7.0)	Wilcoxon	0.34
2nd trimester	3.0 (2.0 ; 4.0)	3.5 (2.0 ; 6.0)	Wilcoxon	0.58
3rd trimester	4.0 (3.0 ; 5.0)	3.5 (2.0 ; 6.0)	Wilcoxon	0.77
<b>Percentage of time with glycemia &lt; 0.54g/l, median (Q1;Q3)</b>				
1st trimester	0.0 (0.0 ; 2.0)	0.0 (0.0 ; 2.0)	Wilcoxon	0.47
2nd trimester	0.0 (0.0 ; 1.0)	1.0 (0.0 ; 1.0)	Wilcoxon	0.55
3rd trimester	0.5 (0.0 ; 1.0)	1.0 (0.0 ; 2.0)	Wilcoxon	0.72

**Table 5.** Glycemic outcomes in pregnant according to primary outcome

Values are expressed as number (%), mean  $\pm$  SD or median (Q1;Q2)

NA: Non-applicable

SD: Standard Deviation

SH: Severe Hypoglycemia



	At least 1 Clarke score and/or Gold score $\geq 4$		Odds Ratio (95% CI)	P value
	No N= 48	Yes N=33		
Age (years), mean $\pm$ SD	31.0 $\pm$ 4.8	31.5 $\pm$ 6.7		0.07
$\leq 25$ , n (%)	3 (6.3)	7 (21.2)	1.0 (ref.)	
26-30, n (%)	21 (43.8)	6 (18.2)	<b>0.12 (0.02 - 0.62)</b>	
31-35, n (%)	14 (29.2)	12 (36.4)	0.37 (0.08 - 1.74)	
$>35$ , n (%)	10 (20.8)	8 (24.2)	0.34 (0.07 - 1.77)	
Weight before pregnancy (kg), mean $\pm$ SD	69.1 $\pm$ 12.1	74.8 $\pm$ 26.4		0.25
$\leq 60$ , n (%)	12 (25.0)	8 (24.2)	1.0 (ref.)	
61-70, n (%)	15 (31.3)	15 (45.5)	1.50 (0.48 - 4.72)	
71-80, n (%)	13 (27.1)	3 (9.1)	0.35 (0.07 - 1.62)	
$>80$ , n (%)	8 (16.7)	7 (21.2)	1.31 (0.34 - 5.08)	
BMI before pregnancy (kg/m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	25.6 $\pm$ 4.1	27.4 $\pm$ 9.8		0.66
$\leq 25$ , n (%)	26 (54.2)	18 (54.5)	1.0 (ref.)	
26-30, n (%)	15 (31.3)	8 (24.2)	0.77 (0.27 - 2.20)	
$>30$ , n (%)	7 (14.6)	7 (21.2)	1.44 (0.43 - 4.83)	
Nulliparity, n (%)	25 (53.2)	17 (51.5)	1.05 (0.64 - 1.71)	0.86
Gravidity, mean $\pm$ SD				0.17
1, n (%)	22 (46.8)	10 (30.3)	1.0 (ref.)	
2, n (%)	12 (25.5)	15 (45.5)	2.75 (0.95 - 7.98)	
$>2$ , n (%)	13 (27.7)	8 (24.2)	1.35 (0.43 - 4.30)	
Duration of diabetes (years), mean $\pm$ SD	16.5 $\pm$ 7.9	14.8 $\pm$ 8.5	0.81 (0.51 - 1.30)	0.39
Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), n (%)	40 (83.3)	26 (78.8)	0.73 (0.24 - 2.30)	0.61
Microvascular complications, n (%)	10 (20.8)	12 (36.4)	2.17 (0.80 - 5.87)	0.12
Macrovascular complications, n (%)	1 (3.1)	1 (4.5)	NA	NA
HbA1c periconceptual (%), mean $\pm$ SD				0.54
$\leq 6.5$ , n (%)	11 (26.8)	5 (16.7)	1.0 (ref.)	
6.6-7, n (%)	9 (22.0)	9 (30.0)	2.20 (0.54 - 8.96)	
$> 7$ , n (%)	21 (51.2)	16 (53.3)	1.68 (0.48 - 5.80)	
SH before pregnancy, n (%)	17 (53.1)	12 (54.5)	1.06 (0.36 - 3.15)	0.92

**Table 6.** Maternal characteristics according to primary outcome

Values are expressed as number (%), or mean  $\pm$  SD

BMI: Body Mass Index

SD: Standard Deviation

SH: Severe Hypoglycemia

	At least 1 Clarke score and/or Gold score $\geq 4$		Odds Ratio (95% CI)	P value
	No N= 48	Yes N=33		
Vomiting, n (%)	20 (45.5)	14 (45.2)	NA	0.98 <sup>1</sup>
Weight gain, mean $\pm$ SD				
1 <sup>st</sup> trimester	2.3 $\pm$ 2.1	2.7 $\pm$ 3.1	NA	0.50 <sup>2</sup>
2 <sup>nd</sup> trimester	7.1 $\pm$ 3.9	6.5 $\pm$ 4.7	NA	0.55 <sup>2</sup>
3 <sup>rd</sup> trimester	11.4 $\pm$ 3.8	11.4 $\pm$ 6.3	NA	0.99 <sup>2</sup>
Preeclampsia, n (%)	2 (4.7)	5 (16.1)	NA	NA
Gravidic hypertension, n (%)	2 (4.7)	1 (3.3)	NA	NA
Vaginal Delivery, n (%)	17 (37.8)	13 (44.8)	0.75 (0.36 - 1.93)	0.55
Prematurity, n (%)	5 (11.4)	4 (13.3)	NA	NA
SGA, n (%)	0	0	NA	NA
LGA, n (%)	29 (65.9)	15 (50.0)	0.51 (0.20 - 1.34)	0.17
Neonatal hypoglycemia, n (%)	8 (25.8)	5 (26.3)	1.03 (0.28 - 3.77)	0.97
Neonatal Intensive Care Unit Admission, n (%)	7 (16.7)	0	NA	NA

**Table 7.** Pregnancy and neonatal outcomes according to primary outcome

Values are expressed as number (%), or mean  $\pm$  SD

LGA: Large for Gestational Age

NA: Non-Applicable

SGA: Small for Gestational Age

<sup>1</sup> : test Khi-Deux

<sup>2</sup> : test Student

#### IV. PERSPECTIVES

Notre étude a permis de mettre en évidence que plus d'un tiers des femmes enceintes vivant avec un DT1 (40,7%) ont une perception altérée de l'hypoglycémie au cours de cette période. Or, nous savons que l'IAH est un facteur de risque des HS. Cependant, l'IAH pendant la grossesse reste, à ce jour, peu étudiée dans la littérature et donc

insuffisamment connue des professionnels de santé ainsi que des patientes, pouvant alors expliquer un défaut de dépistage et donc un retard dans la prise en soin.

D'ailleurs, dans notre étude, presque 30% des femmes présenteront au moins une HS pendant leur grossesse. Fréquence non négligeable, d'autant plus du risque vital encouru par la maman ainsi que le fœtus selon les circonstances de survenue.

Dans un premier temps, il serait nécessaire d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs ou de risque de cette IAH pour ainsi pouvoir proposer aux professionnels de santé des recommandations de prévention et dépistage, avec des outils simples, faciles à inclure à la pratique clinique quotidienne. Notre étude n'a pas permis d'en mettre en évidence. Parmi les facteurs non explorés dans ce travail, nous pourrions évoquer les facteurs psychologiques, le pourcentage d'hypoglycémie pré-gestationnelle.. La compréhension plus approfondie des mécanismes de l'IAH pourrait également aider à la mise en évidence de certains facteurs.

Nous n'avons également pas mis en évidence de retentissement materno-foetal. Des études de plus grands effectifs et avec un suivi materno-fœtal en post-partum permettraient d'évaluer d'éventuels effets à long terme sur le développement de l'enfant. De plus, notre travail souffre très probablement d'un effectif insuffisant, sous estimant potentiellement nos résultats.

De plus, devant une fréquence non négligeable, la prévention, le dépistage et la prise en charge de cette IAH semblent primordiales à développer pendant cette période. Actuellement, certains programmes d'éducation utilisant l'insulinothérapie fonctionnelle, la médiation cognitive ou des techniques cognitivo-comportementales, ont montré une amélioration de la perception de l'hypoglycémie chez des diabétiques hors grossesse.

Des programmes thérapeutiques ciblés associés à l'essor depuis quelques années des nouvelles technologies dans la prise en charge du diabète, que ce soit la CGM, les pompes à insuline et la boucle fermée, pourraient être d'une potentielle aide pour l'amélioration de la prise en soin mais également de la qualité de vie des patientes. Également, afin de diminuer le taux d'HS dont le retentissement fœtal n'est pas clairement défini et source d'angoisse pour la mère en devenir.

## **V. CONCLUSION**

L'IAH est fréquente chez les patientes enceintes vivant avec un DT1, elle toucherait 41% de celles-ci. Cependant, il s'agit d'un sujet encore peu connu des professionnels de santé et encore moins étudié dans la littérature. A l'issue de ce travail, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs et ne connaissons pas son impact sur le déroulement de la grossesse, la maman ainsi que le nouveau-né. La sensibilisation des professionnels de santé à ce sujet semble primordiale, ainsi que la création de recommandations concernant le dépistage et la prévention, qui soient acceptables et reproductibles en pratique clinique.

## VI. REFERENCES

1. Diabète [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Fédération internationale du diabète [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Diabète de type 1. Disponible sur: <https://idf.org/fr/about-diabetes/type-1-diabetes/>
3. SPF. Épidémiologie du diabète de type 1 et de ses complications [Internet]. [cité 22 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-du-diabete-de-type-1-et-de-ses-complications>
4. Chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
5. Inserm [Internet]. [cité 20 août 2024]. Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
6. Complications dégénératives et métaboliques du diabète - Société Française d'Endocrinologie [Internet]. [cité 3 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete/>
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 11 déc 2023;47(Supplement\_1):S282-94.
8. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and Neonatal Outcomes of Diabetic Pregnancies. *Obstet Gynecol*. sept 2006;108(3 Part 1):644.
9. Seah JM, Kam NM, Wong L, Tanner C, Shub A, Houlihan C, et al. Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J*. janv 2021;51(1):78-86.
10. Owens LA, Sedar J, Carmody L, Dunne F. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth*. 27 mars 2015;15(1):69.
11. ENP2016\_Rapport.pdf [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/05/ENP2016\\_Rapport.pdf](https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/05/ENP2016_Rapport.pdf)
12. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. *Diabetes Care*. nov 2009;32(11):2005-9.
13. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mai 1990;7(4):360.
14. Diabetes and Pregnancy Group F. French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1 nov 2003;26(11):2990-3.
15. 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*. 1 nov 2013;26(17):1682-6.
16. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mars 2021;9(3):153-64.
17. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. *Médecine Mal Métaboliques*. 2011;5.

18. Hypoglycemia in type 1 diabetes: a burden to worry about during treatment - PMC [Internet]. [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118773/>
19. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. oct 2010;59(10):2333-9.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024*. *Diabetes Care*. 1 janv 2024;47(Supplement\_1):S111-25.
21. Goldgewicht C, Slama G, Papoz L, Tchobroutsky G. Hypoglycaemic reactions in 172 Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. févr 1983;24(2):95-9.
22. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes*. août 1997;46(8):1328-35.
23. Charleer S, De Block C, Bolsens N, Van Huffel L, Nobels F, Mathieu C, et al. Sustained Impact of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring on Treatment Satisfaction and Severe Hypoglycemia in Adults with Type 1 Diabetes (FUTURE): An Analysis in People with Normal and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther*. avr 2023;25(4):231-41.
24. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest*. juin 2006;116(6):1470-3.
25. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64(12):2609-52.
26. Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J Diabetes Investig*. 2020;11(6):1388-402.
27. Yu X, Fan M, Zhao X, Ding Y, Liu X, Yang S, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in people with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis from 21 countries and regions. *Diabet Med*. 2023;40(9):e15129.
28. Ghandi K, Pieri B, Dornhorst A, Hussain S. A Comparison of Validated Methods Used to Assess Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther*. janv 2021;12(1):441-51.
29. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest*. mars 1993;91(3):819-28.
30. Dunn JT, Choudhary P, Teh MM, Macdonald I, Hunt KF, Marsden PK, et al. The impact of hypoglycaemia awareness status on regional brain responses to acute hypoglycaemia in men with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 1 juill 2018;61(7):1676-87.
31. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. juill 1994;17(7):697-703.
32. Pedersen-Bjergaard U, Færch L, Thorsteinsson B. The updated Pedersen-Bjergaard method for assessment of awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Dan Med J*. 25 août 2022;69(9):A01220041.
33. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. avr 1995;18(4):517-22.
34. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(3):232-40.

35. Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An Evaluation of Methods of Assessing Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juill 2007;30(7):1868-70.
36. Matus A, Flatt AJ, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C, Riegel B, Rickels MR. Validating and Establishing a Diagnostic Threshold for the Hypoglycemia Awareness Questionnaire Impaired Awareness Subscale. *Endocr Pract*. 1 oct 2023;29(10):762-9.
37. Flatt AJ, Chen E, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C, Nguyen HL, Collins HW, et al. Evaluation of Clinical Metrics for Identifying Defective Physiologic Responses to Hypoglycemia in Long-Standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. oct 2022;24(10):737-48.
38. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management.
39. Lablanche S, Reach G, Guerci B, Sola-Gazagnes A, Meyer L, Hanaire H, et al. Perte de sensibilité aux hypoglycémies et risque d'hypoglycémie sévère : état des lieux et perspectives. *Médecine Mal Métaboliques* [Internet]. 22 août 2024 [cité 28 août 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1957255724001585>
40. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, Berteussen LM, Sandvik L, Joner G, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. janv 2017;34(1):56-63.
41. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. sept 2012;35(9):1897-901.
42. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. mai 2003;26(5):1485-9.
43. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. août 1997;14(8):648-54.
44. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 7 oct 2010;363(15):1410-8.
45. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 25 nov 2017;390(10110):2347-59.
46. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care*. janv 2008;31(1):9-14.
47. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia*. 2019;62(7):1143-53.
48. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. mai 2012;29(5):558-66.
49. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA. Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1 avr 1996;87(4):568-74.
50. Ringholm Nielsen L, Juul A, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Lower levels of circulating IGF-I in Type 1 diabetic women with frequent severe hypoglycaemia during pregnancy. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 2008;25(7):826-33.
51. Nielsen LR, Rehfeld JF, Pedersen-Bjergaard U, Damm P, Mathiesen ER. Pregnancy-Induced Rise in Serum C-Peptide Concentrations in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. juin 2009;32(6):1052-7.

52. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Boomsma F, Damm P, Mathiesen ER. Severe hypoglycaemia during pregnancy in women with type 1 diabetes: possible role of renin-angiotensin system activity? *Diabetes Res Clin Pract.* avr 2009;84(1):61-7.
53. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med.* 26 sept 1991;325(13):911-6.
54. Clausen TD, Mortensen EL, Schmidt L, Mathiesen ER, Hansen T, Jensen DM, et al. Cognitive function in adult offspring of women with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 2011;28(7):838-44.
55. Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, Berger M. Severe Hypoglycemia Incidence and Predisposing Factors in 85 Pregnancies of Type I Diabetic Women. *Diabetes Care.* 1 août 1992;15(8):1034-7.
56. Evers IM, ter Braak EWMT, de Valk HW, van der Schoot B, Janssen N, Visser GHA. Risk Indicators Predictive for Severe Hypoglycemia During the First Trimester of Type 1 Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care.* 1 mars 2002;25(3):554-9.
57. Ringholm L, Secher AL, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Andersen HU, Damm P, et al. The incidence of severe hypoglycaemia in pregnant women with type 1 diabetes mellitus can be reduced with unchanged HbA1c levels and pregnancy outcomes in a routine care setting. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2013;101(2):123-30.
58. Bahrami J, Tomlinson G, Murphy HR, Feig DS. Impaired awareness of hypoglycaemia in women with type 1 diabetes in pregnancy: Hypoglycaemia fear, glycaemic and pregnancy outcomes. *Diabet Med.* mai 2022;39(5):e14789.
59. Perea V, Bertran B, Bellart J, Orois A, Giménez M, Conget I, et al. Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* oct 2019;35(7):e3176.
60. Autosurveillance de la glycémie et auto-examen [Internet]. [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-suivi/autosurveillance-glycemie>
61. Système FreeStyle Libre 2 [Internet]. [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.freestyle.abbott/lu-fr/products/freestyle-libre-2.html>
62. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* août 2019;42(8):1593-603.
63. Bahrami J, Tomlinson G, Murphy HR, Feig DS. Impaired awareness of hypoglycaemia in women with type 1 diabetes in pregnancy: Hypoglycaemia fear, glycaemic and pregnancy outcomes. *Diabet Med.* mai 2022;39(5):e14789.
64. de Zoysa N, Rogers H, Stadler M, Gianfrancesco C, Beveridge S, Britneff E, et al. A Psychoeducational Program to Restore Hypoglycemia Awareness: The DAFNE-HART Pilot Study. *Diabetes Care.* 11 févr 2014;37(3):863-6.
65. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, et al. Improved Biomedical and Psychological Outcomes 1 Year After Structured Education in Flexible Insulin Therapy for People With Type 1 Diabetes: The U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care.* 14 juill 2012;35(8):1638-42.
66. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL, Connor CG, Bergenstal RM, Lee S, et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther.* avr 2018;20(4):314-6.
67. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomisedcontrolled trial. *Lancet Lond Engl.* 7 avr 2018;391(10128):1367-77.



68. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Ehrmann D. Impact of CGM on the Management of Hypoglycemia Problems: Overview and Secondary Analysis of the HypoDE Study. *J Diabetes Sci Technol.* 6 mars 2019;13(4):636-44.
69. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 juin 2016;2016(6):CD005542.
70. Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycaemia during pregnancy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* mai 2012;29(5):558-66.

**AUTEURE : Nom :** DYEVRE**Prénom :** Emma**Date de soutenance :** 25 Octobre 2024**Titre de la thèse :** Incidence et perception des hypoglycémies maternelles en fonction du terme de grossesse chez les femmes vivant avec un diabète de type 1**Thèse - Médecine - Lille 2024****Cadre de classement :** Diabétologie**DES :** Endocrinologie – Diabétologie – Nutrition**Mots-clés :** Diabète de type 1, Grossesse, IAH**RÉSUMÉ :**

**Contexte et objectifs :** Les hypoglycémies maternelles, dont les hypoglycémies sévères (HS), sont plus fréquentes pendant la grossesse chez les femmes vivant avec un diabète de type 1 (DT1). L'un des principaux facteurs de risque de ces HS est l'altération de la conscience de l'hypoglycémie, appelée IAH (Impaired Awareness Hypoglycemia). L'objectif de notre étude était de déterminer l'incidence de l'IAH chez les femmes enceintes vivant avec un DT1. Secondairement, nous l'avons corrélé aux données de la mesure continue de glucose (CGM), et essayé d'en identifier d'éventuels facteurs prédictifs ainsi que les conséquences sur la morbidité materno-foetale.

**Matériel et méthodes :** Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, monocentrique au CHU de Lille, entre 2022 et 2024. L'IAH a été évaluée à l'aide d'un questionnaire, combinant le score de Clarke et le score de Gold, auquel les patientes répondaient lors de chaque consultation de suivi. Le diagnostic d'IAH était établi à l'aide d'un critère composite et jugé positif si au moins un des deux scores était  $\geq 4$ . Les données de CGM ont été récupérées via le logiciel LibreView et comparées au critère de jugement principal. De potentiels facteurs prédictifs ainsi que l'éventuel impact materno-foetal de l'IAH ont été analysés.

**Résultats :** 93 patientes enceintes vivant avec un DT1 ont été incluses. 40,7 % présentaient un critère composite positif tout trimestre confondu, sans différence significative entre chaque trimestre ( $p=0,67$ ). 26,9 % ont présenté au moins un épisode d'HS pendant leur grossesse, sans association significative avec l'IAH. Aucune association significative a été mise en évidence entre les données CGM et l'IAH. Un âge entre 26 et 30 ans lors du début de grossesse est un facteur protecteur de l'IAH (OR = 0,12 [IC 95% 0.02-0.62]). Aucun autre facteur prédictif de l'IAH n'a été retrouvé. Nous n'avons pas identifié de morbidité materno-foetale associée de manière statistiquement significative à l'IAH.

**Conclusion :** 40.7% de femmes enceintes vivant avec un DT1 présentent une IAH, et un tiers des femmes DT1 présentent au moins une HS au cours de la grossesse. Même si aucun retentissement en per-partum n'a été identifié, nous ne connaissons pas le retentissement de l'IAH et des HS sur l'enfant en devenir. Des études supplémentaires sont nécessaires.

**Composition du Jury :****Président :** Professeur Damien SUBTIL**Assesseurs :** Professeur Anne VAMBERGUE  
Docteur Gurvan BOURDON**Directrice de thèse :** Docteur Madleen LEMAITRE