

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Emilie WALTER

le 24 avril 2023

**Paramètres de mesure continue du glucose chez les femmes enceintes
diabétiques de type 1 et issues de grossesse :
Etude rétrospective de 89 grossesses au CHU de Toulouse**

Directeur de thèse : Dr Frédérique RIMAREIX

JURY

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Monsieur le Professeur Patrick RITZ

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY

Monsieur le Docteur Paul GUERBY

Madame le Docteur Frédérique RIMAREIX

Madame le Docteur Corinne AZOGUI-ASSOULINE

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Invitée

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	Associé M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	Associé M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

P.U. – P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie

Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
P.U. Médecine générale			
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)			

Remerciements

Je tiens à adresser mes plus sincères remerciements aux membres du jury :

Au Docteur Rimareix

Je te remercie pour ton aide et ta disponibilité depuis le début de ce travail, malgré ton emploi du temps très chargé.

Tes conseils et nombreuses relectures ont été précieux.

Le stage que j'ai effectué au Centre de Diabète, grossesse et nutrition m'a permis de trouver et de m'intéresser à ce sujet d'étude.

J'ai d'ailleurs beaucoup aimé travailler dans ce service.

Ton sérieux, ton dévouement aux patients, tes connaissances sont pour moi un exemple.

Au Professeur Hanaire

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Merci pour votre enseignement, votre implication, vos remarques constructives et bienveillantes tout au long de mon cursus.

Votre rigueur et votre persévérance sont un modèle pour moi.

Je vous remercie pour vos conseils qui m'ont beaucoup aidée pour la réalisation de ce travail.

Au Professeur Ritz

Merci de siéger dans mon jury.

Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mon stage en nutrition et par la suite.

Votre bienveillance et votre empathie envers les patients inspirent le respect.

Au Professeur Gourdy

Je vous remercie d'avoir bien voulu siéger dans mon jury.

Votre rigueur et votre sérieux sont un modèle pour moi.

Je vous remercie pour votre encadrement et enseignement au cours de mon stage de diabétologie.

Au Docteur Paul Guerby

Merci de siéger dans mon jury.

Je vous avais croisé au cours de mon stage à la maternité ; je me souviens de votre empathie et de votre professionnalisme.

J'ai beaucoup apprécié la bonne entente entre obstétriciens et diabétologues au sein de la maternité.

Au Docteur Azogui-Assouline

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury.

Je vous remercie de vous être rendue disponible afin d'apporter votre point de vue sur le sujet, en tant que pédiatre.

Merci également d'avoir pris le temps de répondre à mes questions au cours de l'analyse de mes données.

J'adresse mes sincères remerciements aux personnes qui ont participé à la réalisation de ce travail :

A Madame Gribkova, qui a réalisé les études statistiques, sans qui cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci de vous être rendue disponible pour la réalisation de ce travail, pour vos explications toujours très claires qui m'ont permis de bien comprendre le sens des tests effectués.

A Laure, au secrétariat de Diabétologie de la maternité, pour toutes les commandes de dossiers ; merci pour ta patience et ta réactivité qui m'ont facilité grandement la réalisation du recueil !

J'adresse également mes plus respectueux remerciements aux médecins rencontrés au cours de mon internat :

Au Docteur Coustols ; je te remercie pour ton enseignement et tes conseils au cours de mon stage à la maternité. Je me souviendrai de ton implication auprès des patientes et de ta bonne humeur constante.

Aux chefs de clinique d'endoc, nutrition et diabéto qui ont toujours été très bienveillantes : Julie, Aurore, Pauline C, Pauline H, Laurie.

Aux médecins des service de Nutrition : Dr Bertrand et Dr Estrade, d'endocrinologie : Dr Grunenwald et Dr Mouly, pour leur encadrement et leur bienveillance.

Aux médecins de Carcassonne : Dr Bertin, Dr Benali, Dr Bernard, Dr Mourou pour leur accueil et leur encadrement au cours de ces 6 mois qui ont été très enrichissants.

A l'équipe du Centre de la ménopause, particulièrement au Dr Pouillès et au Dr Gosset, pour leur enseignement et leur bienveillance.

Aux médecins du service de médecine interne et maladies infectieuses du CH d'Albi : Dr Madaule, Dr Laffont, Dr Guerveno, Mélanie et Marie.

Je voudrais dire mille mercis :

A Pierre, mon Toulousain préféré, copain, meilleur ami et confident... Merci de partager ta vie avec moi ; de me soutenir, de m'écouter, de me faire rire tous les jours.

A ma sœur Anne, pour son soutien de tous les instants depuis toujours ; tu es de ceux qui ne baissent jamais les bras ! Merci pour ta débrouillardise (et de m'avoir aidé avec Excel, les tableaux, dans la relecture ect...) et ta bonne humeur en toute circonstance... Merci à Clément de te rendre heureuse ; je suis ravie d'être témoin de votre mariage !

A ma mère, pour sa gentillesse inégalable, sa bonne humeur, son soutien sans faille au cours de toutes ces années d'étude. Je me souviendrai toujours de toutes les petites attentions (gouters que tu m'apportais dans ma chambre ect) pendant mes révisions !

A mon père, pour sa bienveillance, son soutien. Merci de m'avoir épaulée et soutenue même pendant les périodes de doute.

A mes amies du lycée :

Marie, pour ces années passées ensemble au lycée puis celles qui ont suivi ; merci pour ta gentillesse, tu es maintenant rentrée en France ce qui va nous permettre de nous voir plus ; j'ai hâte d'être à ton mariage !

Ella, pour ta bonne humeur constante ; pour ces années depuis le collège ; tu es une amie fidèle toujours disponible en cas de besoin, toujours prête à apporter ton aide. Je suis très heureuse d'avoir une amie comme toi.

Sandya, pour ces années au lycée puis celles partagées en médecine ; merci d'avoir été là pour discuter, échanger sur nos parcours.

Giulia, Edith, Eve, Constance ; pour leur gentillesse, leur soutien constant, je suis très heureuse que l'on soit toujours en contact et que l'on continue nos sorties, diners, soirées ect...

A Marine, mon amie d'enfance, pour ses années passées en duo à l'école primaire, à jouer, rire, inventer des histoires... Je suis très heureuse que l'on puisse continuer à se voir et que tu sois épanouie avec ton petit garçon et bientôt un deuxième bébé !

A mes amis de la fac

Mathilde, pour ces années partagées, de sorties au début puis de travail avec nos révisions communes de l'ECN ; merci d'avoir été mon binôme, de m'avoir aidée dans les périodes de baisse de moral. Après t'avoir rendu visite à Rennes, j'ai été contente de te faire visiter Toulouse !

A Aurore, pour ta sérénité, ta bonne humeur ; on a pu garder contact malgré la distance et c'est toujours un plaisir de te revoir à Paris !

A mes autres amis de la fac Sarah, Alon, Rizlène, Lynn, Emilie ; j'espère vous revoir vite !

A mes oncles et tantes : Lili et Xavier, Paul-Félix et Murielle, Dominique et Cyril,

A mes cousins : Marie, François-Xavier, Guillaume, Jérôme, Joel et Ivana, Chloé, Léa,

Merci pour votre soutien et les moments partagés.

A ma tante et mes cousins Claudine, Hugo, Mickael et Priscille : merci d'être venus me soutenir, cela me va droit au cœur !

A Charlotte, merci de venir de si loin pour cet événement, ça me touche beaucoup !

A la famille de Pierre, Marion et Bertrand, pour leur grand cœur ; merci de m'avoir accueillie avec autant de gentillesse dans votre famille, d'être présents pour nous. Merci pour vos invitations à déjeuner ou dîner, les moments passés chez vous sont toujours très conviviaux.

Merci également à Marguerite, Louis, Martin, Léa, Clément, Michou, Adele et Rodolphe, Céleste et Camille, pour tous les bons moments partagés.

A mes amis de l'internat

Nico, je me souviens de notre rencontre la veille du début du premier stage à l'internat, nous étions un peu stressés... ! Rapidement nous avons sympathisé ; merci d'avoir été là, de m'avoir soutenue (et d'avoir répondu à mes nombreuses questions avant la thèse !!)

A Hamza et Camille, rencontrés aussi à l'internat à notre arrivée à Toulouse.

J'ai maintenant la chance de connaître Marion, Bethan et Marie et j'espère partager avec vous tous encore beaucoup de soirées, apremis jeu de société, week ends ect !

A mes co-internes Sophie et Khadija

Sophie, merci pour ta gentillesse et bonne humeur ; tu es généreuse et toujours prête à apporter ton aide et soutien, j'espère que l'on aura l'occasion de plus se voir maintenant qu'on sera toutes les deux à Toulouse, avant que tu ne partes à Albi !

Khadija, pour ton calme et ta gentillesse, je suis très heureuse qu'on ait pu organiser un petit évènement commun pour fêter ça ! Pareil que pour Sophie, on va se voir plus au prochain semestre ; merci pour les échanges et conseils que tu as pu me donner pour le rendu et la soutenance, j'étais rassurée de savoir qu'on était dans la même situation !

A mes autres co-internes : JB (merci pour ton accueil et tes conseils du tout début de l'internat), Charlotte, Géraldine, Mélanie, Marine, Mathilde, Elise, Bethan, Amel, Laura, Cléa, Nancy, Clarisse et Mahaut, Clara.

A Julie et Noora, merci pour ces moments partagés en endoc (autour d'un café toujours !) ; j'espère que l'on gardera contact encore longtemps !

Merci à mes co-internes de diabéto à Carcassonne, Johan et Adrien et ceux de l'internat (Francko, Lucie, Nicolas, Maxime...).

Merci à mes co-internes d'Albi : Raphaëlle, Estelle, Marion, Pauline, Charlène et Anne-Sophie pour leur soutien et leur gentillesse qui ont été précieux dans les semaines précédant la soutenance !

Table des matières

Liste des abréviations	16
Partie 1 : Le diabète de type 1 : généralités, diagnostic, traitements et complications	17
I. Généralités et physiopathologie du diabète de type 1	17
II. Epidémiologie du diabète de type 1	18
III. Diagnostic du diabète de type 1	18
1. Définition	18
2. Arguments cliniques et biologiques du diagnostic.....	19
IV. Recommandations de traitement et objectifs glycémiques.....	20
V. Diabète gestationnel et diabète de type 1	22
VI. Les complications associées au diabète de type 1	23
1. Complications aiguës du diabète de type 1.....	23
1.1 L'acidocétose diabétique	23
1.2 L'hypoglycémie.....	24
2. Complications chroniques du diabète de type 1	25
2.1 Complications microvasculaires.....	25
2.2 Complications macrovasculaires.....	29
Partie 2 : Diabète de type 1 et grossesse	31
I. Métabolisme du glucose au cours de la grossesse normale et chez la femme diabétique de type 1	31
1. La barrière placentaire et les échanges du glucose au cours de la grossesse	31
2. Modification du métabolisme glucidique maternel au cours de la grossesse.....	32
3. Implications chez la femme diabétique.....	32
II. Complications maternelles et fœtales associées au diabète de type 1	34
1. Conséquences maternelles de la grossesse sur le diabète.....	34
1.1 Aggravation des complications microangiopathiques du diabète	34
1.2 Complications aiguës métaboliques en lien avec le diabète.....	36
2. Conséquences du diabète sur le plan fœtal	38
2.1 Risque de fausse couche	38
2.2 Malformations fœtales	39
2.3 Macrosomie fœtale	40
2.4 Mort fœtale in utero et mortalité néonatale.....	42
2.5 Retard de croissance intra utérin	42

2.6	Accouchement prématuré	43
2.7	Complications néonatales précoces	45
3.	Conséquences du diabète sur le plan maternel.....	48
3.1	Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie.....	48
3.2	Accouchement par césarienne et césariennes en urgence	50
III.	Recommandations de prise en charge	51
1.	Sur le plan diabétologique et nutritionnel.....	52
1.1	En préconceptionnel.....	52
1.2	Au cours de la grossesse	55
1.3	Pendant et après l'accouchement.....	59
2.	Sur le plan obstétrical	60
2.1	Prise en charge générale.....	60
2.2	Risque de pré-éclampsie et prise d'aspirine	61
2.3	Prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré.....	63
	Partie 3 : Mesure continue du glucose : principes, exploitations des données et intérêt dans la prise en charge des femmes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse.....	64
I.	Utilisation de la MCG chez le patient diabétique en dehors de la grossesse	64
1.	Principes de la MCG et dispositifs disponibles.....	64
2.	Intérêts de la mesure continue du glucose (MCG).....	66
3.	Conditions de prise en charge et modalités d'instauration d'un système de MCG – éducation thérapeutique.....	68
4.	Recommandations et interprétation des données de MCG en dehors de la grossesse	69
II.	Utilisation de la MCG au cours de la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1	74
1.	Généralités et recommandations spécifiques	74
2.	Supériorité sur l'équilibre glycémique et les issues de grossesse, des dispositifs de MCG par rapport aux glycémies capillaires seules pendant la grossesse.....	75
3.	Profils glycémiques obtenus par la MCG au cours de la grossesse, chez les patientes diabétiques de type 1.....	80
4.	Corrélations entre données de MCG et HbA1c au cours de la grossesse	82
5.	Paramètres de MCG et issues de grossesse : données de la littérature	84
6.	Données de MCG et hypoglycémies sévères au cours de la grossesse.....	89
7.	Comparaisons des données MCG et issues de grossesse, chez les patientes traitées par pompe externe et celles sous multi-injections au cours de la grossesse.....	89
8.	Utilisation de la délivrance de l'insuline en boucle fermée pendant la grossesse	91

Partie 4 : Etude des paramètres de mesure continue du glucose et de leurs liens avec les issues maternelles et néonatales, chez 87 patientes diabétiques de type 1 suivies à la maternité du CHU de Toulouse.....	95
I. Introduction.....	95
II. Matériel et méthodes	96
1. Population étudiée et déroulement du recueil	96
2. Définition des critères relevés	97
3. Méthodes statistiques utilisées	101
III. Résultats	102
1. Descriptif des données prégestationnelles, de suivi de grossesse, d'accouchement et néonatales.....	103
1.1 Caractéristiques pré gestationnelles	103
1.2 Données de suivi de grossesse.....	105
1.3 Données d'accouchement et néonatales	109
2. Description et analyse des données de mesure continue du glucose au cours de la grossesse de l'ensemble de la population	112
2.1 Description de l'évolution des différents paramètres par périodes	113
2.2 Description de l'évolution des paramètres de MCG par trimestre	115
2.3 Nombre de patientes atteignant les cibles des recommandations internationales et les objectifs d'HbA1c.....	116
3. Analyse comparative des données de mesure continue du glucose selon l'issue de grossesse et le poids de naissance	117
3.1 Paramètres de mesure continue du glucose et issues de grossesse néonatales défavorables	117
3.2 Paramètres de mesure continue du glucose et issues de grossesse maternelles défavorables	124
3.3 Paramètres de mesure continue du glucose et poids de naissance	131
4. Modèle explicatif.....	137
IV. Discussion	138
1. Comparaison des données de suivi de grossesse, d'accouchement et néonatales aux données de la littérature.....	138
2. Comparaison des profils glycémiques obtenus par les paramètres de MCG avec les données de la littérature.....	144
3. Comparaison du nombre patientes atteignant les objectifs glycémiques au cours de la grossesse (paramètres MCG et HbA1c) avec les données de la littérature	148
4. Paramètres de MCG et issues de grossesse : comparaison de nos données avec celles de la littérature	149

4.1 Issues néonatales	150
4.2 Issues maternelles	152
4.3 Poids de naissance	153
5. Comparaison de notre modèle explicatif avec les données de la littérature	154
6. Forces et limites de l'étude.....	155
Conclusion	157
Références bibliographiques	158

Liste des abréviations

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ARA 2	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
CV	coefficient de variation
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DFG	Débit de filtration glomérulaire
GMI	<i>Glucose Monitoring Indicator</i>
HAD	Hospitalisation à domicile
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IVSE	Voie Intraveineuse à la Seringue Electrique
LGA	<i>Large for Gestational Age</i> , poids élevé pour l'âge gestationnel
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
RDP	Rétinopathie diabétique proliférante
RDNP	Rétinopathie diabétique non proliférante
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
TAR	<i>Time Above Range</i> , temps passé au-dessus de la cible glycémique
TBR	<i>Time Below Range</i> , temps passé en-dessous de la cible glycémique
TIR	<i>Time In Range</i> , temps passé dans la cible glycémique
TRCF	Trouble du Rythme Cardiaque Foetal

Partie 1 : Le diabète de type 1 : généralités, diagnostic, traitements et complications

I. Généralités et physiopathologie du diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une pathologie causée par une destruction auto-immune des cellules bêta-pancréatiques, menant habituellement à une carence absolue en insuline.

Traditionnellement, il est opposé au diabète de type 2, même si certaines situations cliniques ne peuvent être rattachées à l'un ou l'autre type de diabète.

Le diabète de type 1 est généralement diagnostiqué chez l'enfant et l'adulte jeune (moins de 35 ans), mais il peut survenir à tout âge.

Comme toutes les maladies auto-immunes, la survenue d'un diabète de type 1 résulte de facteurs génétiques et environnementaux¹.

Sur le plan génétique, on note l'implication des gènes de prédisposition HLA (Human Leucocytes Antigènes), régions géniques impliquées dans la tolérance vis-à-vis du « soi », avec un lien avec les haplotypes DQB1 et DRB1 ; des allèles spécifiques de ces gènes ont été identifiés comme étant prédisposant ou au contraire protecteurs vis-à-vis du développement d'un diabète de type 1².

Sur le plan environnemental, l'exposition à des virus, notamment aux entérovirus, a été incriminée sans preuve formelle, tout comme l'exposition à des toxiques. Il en est de même pour l'âge maternel, la voie d'accouchement, la nutrition ou le microbiote³.

L'ADA (*American Diabetes Association*) décrit 3 stades d'évolution du diabète de type 1².

Au premier stade, les patients présentent plusieurs autoanticorps spécifiques, sont asymptomatiques et ne présentent pas de trouble glycémique.

Au deuxième stade, en plus de la présence d'autoanticorps, il existe une dysglycémie (avec une glycémie à jeun entre 110 et 125 mg/dl, ou une glycémie après prise orale de glucose entre 140 et 199 mg/dl, ou une HbA1c entre 5,7 et 6,4 %). La durée de cette phase présymptomatique est variable, et volontiers plus longue chez les adultes.

Le troisième stade est la phase symptomatique de la maladie, avec un diabète selon les critères diagnostiques que nous allons exposer plus loin. Les autoanticorps peuvent ne plus être détectés dans le sang à ce stade.

On note la fréquence de l'association du diabète de type 1 avec les autres maladies auto-immunes spécifiques d'organes, notamment les thyroïdopathies, la maladie d'Addison, la maladie cœliaque, le vitiligo ou les hépatites auto-immunes ⁴.

Le diabète de type 1 est une maladie chronique et constitue un facteur de risque cardiovasculaire ; par l'exposition aux hyperglycémies, il expose le patient à des complications micro et macro vasculaires ¹.

II. Epidémiologie du diabète de type 1

En France en 2013-2015, selon Santé Publique France, la prévalence du diabète de type 1 chez l'adulte est estimée entre 0,3 et 0,5 %, soit 10% de l'ensemble des diabètes ⁵.

Chez les moins de 15 ans, en France, l'incidence est de 18 pour 100 000 habitants sur la période 2013-2015, correspondant à une prévalence de l'ordre de 1,3 pour 1000.

L'incidence du diabète de type 1 du sujet jeune augmente de l'ordre de 3 à 4% par an ; cette augmentation ayant été repérée en France depuis 1988 ⁵.

L'augmentation de l'incidence semble être globale et a été constatée également dans la population américaine, avec une augmentation de l'incidence de l'ordre de 2 à 3 % par an. L'augmentation la plus importante a été observée chez les jeunes de moins de 15 ans et particulièrement les moins de 5 ans ⁶.

Le pic d'incidence au diagnostic se situe chez l'enfant entre 10 et 14 ans ⁶.

L'incidence de la maladie varie en fonction des pays et régions du monde, avec un gradient décroissant du Nord vers le Sud de l'Europe, à l'exception de la Sardaigne ¹.

III. Diagnostic du diabète de type 1

1. Définition

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un paramètre important en diabétologie : il consiste en la mesure sanguine du taux (en pourcentage) de glycosylation de l'hémoglobine. Le glucose sanguin, d'autant plus si son taux est élevé, a la capacité de se lier à l'hémoglobine, par une réaction non enzymatique nommée glycosylation. La durée de vie d'un globule rouge étant de 3 mois environ, l'HbA1c permet de refléter les fluctuations glycémiques des trois mois

précédents. Ce paramètre se dose donc de façon trimestrielle dans le cadre du suivi du diabète. Chez une personne non diabétique, l'HbA1c ne dépasse pas 6%⁷.

Les critères de diagnostic du diabète sont, selon l'ADA en 2022² :

- Une glycémie veineuse supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l), après 8 heures de jeûne, constatée à deux reprises, ou
- Une glycémie veineuse supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l), à toute heure, en association avec des symptômes classiques du diabète, ou
- Une glycémie veineuse, deux heures après une charge orale en glucose de 75 g, supérieure ou égale à 2 g/l, ou
- Une HbA1c supérieure ou égale à 6,5%.

En France, l'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande de baser le diagnostic de diabète uniquement sur les trois premiers critères. L'HbA1c est uniquement un paramètre de surveillance des diabètes confirmés⁷.

2. Arguments cliniques et biologiques du diagnostic

Les éléments les plus discriminants en faveur d'un diabète de type 1 sont, selon l'ADA, l'âge de survenue inférieur à 35 ans, un IMC (Indice de Masse Corporelle) inférieur à 25 kg/m², une perte de poids involontaire récente, la présence d'une acidocétose et une glycémie supérieure à 360 mg/dl au diagnostic².

Ces caractéristiques sont cependant à considérer avec précaution au moment d'établir le diagnostic : en effet, avec l'épidémie mondiale d'obésité, on observe une augmentation majeure des cas de diabète de type 2 chez l'adolescent, et, par ailleurs, les diabètes monogéniques (par exemple MODY), représenteraient 1 à 6% des diabètes en population pédiatrique^{2,6}.

Cliniquement, les enfants diabétiques de type 1 présentent une symptomatologie bruyante avec polyuro- polydipsie associée à une perte de poids et une polyphagie : c'est le syndrome cardinal⁷ ; chez la moitié d'entre eux environ une acidocétose est présente au diagnostic².

A noter que le diagnostic de diabète de type 1 à l'âge adulte est moins évident, les symptômes pouvant être moins typiques. En effet, la destruction des cellules bêta pancréatiques est volontiers plus lente à l'âge adulte ; la sécrétion d'insuline est alors maintenue un certain temps avant de s'épuiser et de donner les premiers symptômes⁴.

Sur le plan biologique, le peptide C représente un intérêt ; il s'agit d'un polypeptide, issu du clivage de la pro-insuline et co-sécrété avec l'insuline. Une concentration basse en C peptide

constitue un marqueur d'un déficit de sécrétion endogène d'insuline, et permet d'orienter le diagnostic en faveur d'un diabète de type 1 ⁸.

Les marqueurs de l'auto-immunité sont présents dans 85-90% au moment du diagnostic, à savoir les auto-anticorps anti-insuline, anti-îlots, anti GAD (GAD 65), anti-tyrosine phosphatases (IA2 et IA2b) et anti ZnT8 (zinc transporter) ⁴.

On comprend ainsi que le diagnostic de diabète de type 1 repose sur un faisceau d'arguments, cliniques (présentation initiale, âge, IMC...) et biologiques (anticorps spécifiques, C peptide) ⁶.

IV. Recommandations de traitement et objectifs glycémiques

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie, qui mime le rythme d'insulinosécrétion physiologique : une insuline basale agissant la nuit et à distance des repas et une insuline d'action rapide qui prend en charge les glucides des repas et corrige l'hyperglycémie ⁶.

L'administration d'insuline se fait soit par injections, au stylo, soit par pompe externe.

L'essai DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) est une étude randomisée menée entre 1988 et 1993 sur 1441 patients diabétiques de type 1, dont l'objectif était de démontrer le bénéfice d'un traitement intensifié par insuline sur la réduction des complications du diabète ⁹.

Le premier groupe de patients bénéficiait d'une insulinothérapie intensive, par pompe externe ou avec au moins 3 injections d'insuline quotidiennes au stylo, avec des objectifs glycémiques stricts, proches de la population non diabétique. Dans le deuxième groupe, les patients avaient une thérapie « conventionnelle », habituelle dans les années 1980, avec une à deux injections d'insuline quotidiennes, visant à contrôler la glycémie de façon à ne pas exposer les personnes à des symptômes d'hyper ni d'hypoglycémie.

Sur une période de suivi de 6,5 ans, les auteurs ont constaté une réduction de 76 % (IC 95% [62%-85%]) de la survenue d'une rétinopathie diabétique chez les patients qui en étaient indemnes à l'inclusion, dans le groupe « traitement intensif », par rapport au groupe « traitement conventionnel ». Chez les patients qui présentaient une rétinopathie à l'inclusion, on constatait une aggravation la première année chez ceux bénéficiant d'une insulinothérapie intensive (et une stabilité chez les autres), mais une incidence de progression de la rétinopathie plus faible, à partir de 3 ans de traitement intensif, et ce jusqu'à la fin de l'étude.

Le risque de néphropathie était également diminué dans le groupe traité de manière intensive, avec une réduction de 34 % ($p=0,04$) de la survenue d'une micro albuminurie (albuminurie supérieure ou égale à 40 mg/24 heures), par rapport aux patients poursuivant le traitement classique. De même, les auteurs ont constaté une diminution importante de la survenue d'une neuropathie diabétique et de pathologies cardiovasculaires, chez les patients sous protocole intensif ⁹.

L'insulinothérapie intensive était en revanche responsable de deux à trois fois plus d'hypoglycémies sévères, par rapport aux patients suivant le traitement classique ⁹.

L'HbA1c médiane était de 7 % dans le groupe avec le traitement intensif, et de 9 % dans le groupe traité de façon conventionnelle ¹⁰.

L'étude DCCT, qui a donc mis en évidence une diminution majeure de la survenue des complications dues au diabète dans le cas d'un contrôle glycémique strict, est à l'origine des recommandations de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 1.

L'American Diabetes Association, l'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, et la Canadian Diabetes Association recommandent une HbA1c de moins de 7% pour les adultes, et de moins de 7,5% pour la population pédiatrique ⁶.

Ces objectifs glycémiques sont à adapter au patient, à ses comorbidités, son espérance de vie, ses complications et au risque d'hypoglycémie ⁶.

La réalisation de ces objectifs doit s'inscrire dans un mode de vie sain, associant une alimentation équilibrée à la pratique d'une activité physique régulière.

L'ADA recommande la pratique, pour les adultes diabétiques, de 150 minutes d'activité physique aérobie par semaine, d'intensité modérée à élevée, répartie en 3 séances, ainsi que 2 à 3 séances par semaine d'exercices en résistance. Les comportements sédentaires doivent être limités ¹¹.

La prise en charge sur le plan nutritionnel est centrale.

Des études de haut niveau de preuve ont montré la réduction de l'HbA1c jusqu'à 1,9 %, trois à six mois après la mise en place d'une intervention médicale nutritionnelle, chez les patients diabétiques de type 1 ¹².

L'*Academy of Nutrition and Dietetics* recommande la réalisation de 3 à 6 entretiens diététiques par un professionnel dédié, dans les 6 mois suivants le diagnostic de diabète ; puis la réalisation d'un entretien au moins annuel ¹².

L'ensemble des éléments sus-cités (modalités et objectifs de traitement, activité physique, diététique) font l'objet de programmes d'éducation thérapeutique, qui doivent pouvoir être proposés à tout patient diabétique, dans l'objectif de renforcer ses connaissances et sa gestion autonome de la maladie ¹¹.

V. Diabète gestationnel et diabète de type 1

D'après le consensus établi entre la SFD et le CNGOF en 2010, le diabète gestationnel se définit par ¹³ :

- Une glycémie à jeun au premier trimestre $\geq 0,92$ g/l ou
- Une épreuve HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale) pathologique (au moins un des 3 temps) suite à l'ingestion 75 g de glucose per os, réalisé entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée, avec comme références : une glycémie $\geq 0,92$ g/l à 0 min, $\geq 1,80$ g/l à 1h et $\geq 1,53$ g/l à 2h

Il est admis de porter le diagnostic de diabète préexistant à la grossesse, si la glycémie est supérieure ou égale à 1,26 g/l au premier trimestre de la grossesse.

A noter que le dépistage du diabète gestationnel s'effectue en France en présence de facteurs de risque, à savoir : un âge maternel supérieur ou égal à 35 ans, la présence d'un antécédent familial de diabète au premier degré, un antécédent personnel de diabète gestationnel ou de macrosomie, ou un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² ¹³.

D'après les résultats de l'enquête périnatale réalisée en France en 2016, le diabète gestationnel concernait 10,8 % des femmes enceintes, en augmentation par rapport à 2010, où la prévalence était alors de 7,2 % ¹⁴.

Cette prévalence plus élevée serait en lien avec l'augmentation des patientes présentant les facteurs de risque de diabète gestationnel (âge, surpoids), et également due à l'amélioration du dépistage depuis les recommandations de 2010 ¹⁴.

Le développement d'un diabète gestationnel expose à un risque accru (multiplié par 7) de diabète de type 2, qui augmente avec le temps et persiste au moins 25 ans. Le diabète gestationnel prédispose également au syndrome métabolique et aux pathologies cardiovasculaires ¹³.

Dans le consensus de 2010, il est recommandé de surveiller après l'accouchement les patientes ayant souffert d'un diabète gestationnel, par un dosage d'une glycémie à jeun dans le post partum puis tous les un à trois ans, selon les facteurs de risque. Des conseils hygiéno-diététiques doivent également être prodigués ¹³.

Le risque de diabète de type 1 ne paraît pas plus fréquent après un diabète gestationnel, mais le diabète gestationnel peut en être révélateur ¹³.

Une étude menée entre 1984 et 1994 en Finlande sur 435 femmes présentant un diabète gestationnel, a montré que 4,6% des femmes avaient développé un diabète de type 1 et 5,3

% un diabète de type 2, à la fin de la période de suivi (5,7 ans) après leur accouchement. En comparaison, aucune des 435 femmes du groupe contrôle sans diabète gestationnel, n'avait développé de diabète, sur la période de suivi (6,1 ans) ¹⁵.

De leur analyse, il ressort que les facteurs prédictifs du développement du diabète de type 1 après un diabète gestationnel, sont l'âge de moins de 30 ans, la nécessité d'une insulinothérapie pendant la grossesse, la présence et le nombre d'auto-anticorps circulants présents initialement (69% des patientes qui développent un diabète de type 1 dans l'étude avaient des auto-anticorps) ¹⁵.

Une autre étude a ensuite analysé ces mêmes patientes, sur une durée de 23 ans après le diagnostic de diabète gestationnel. A la fin de cette période, 5,7% des patientes présentaient un diabète de type 1 et 50% un diabète de type 2. Les diabètes de type 1 étaient diagnostiqués dans les 10 ans suivants le diabète gestationnel, tandis que l'incidence du diabète de type 2 restait linéaire tout au long du suivi ¹⁶.

Le consensus de la SFD et du CNGOF ne recommande pas le dépistage systématique des anticorps lors du diagnostic d'un diabète gestationnel ¹³, qui est effectué au cas par cas. En pratique, le dosage des anticorps est effectué volontiers chez une femme enceinte présentant un diabète gestationnel sans facteur de risque.

VI. Les complications associées au diabète de type 1

1. Complications aiguës du diabète de type 1

1.1 L'acidocétose diabétique

L'acidocétose constitue une complication aiguë sévère du diabète de type 1 ¹⁷.

Elle est due à une carence en insuline, soit absolue (au diagnostic de diabète de type 1 ou chez des patients souffrant de cette pathologie ayant omis de réaliser leurs injections), soit relative (augmentation des hormones de contre-régulation due à une infection ou d'autres facteurs de stress, sans adaptation adéquate des doses d'insuline) ¹⁸.

L'acidocétose diabétique se définit par ¹⁷ :

- Une cétonémie > 3 mmol/l ou un taux de cétonurie significatif (deux croix ou plus sur bandelettes urinaires standards)
- Une glycémie > 11 mmol/l (2 g/l)
- Un taux de bicarbonates < 15 mmol/l et/ou un pH < 7,30

La prise en charge consiste en une insulinothérapie par voie intraveineuse en continu, dont le débit est adapté aux valeurs de glycémie et d'acétonémie, contrôlées de manière très rapprochée.

Des facteurs de risque de la survenue d'acidocétose ont été identifiés dans les études : faible niveau socio-économique, période de l'adolescence (13 à 25 ans), sexe féminin, HbA1c élevée, antécédent d'acidocétose, troubles psychiatriques (troubles du comportement alimentaire ou dépression) ¹⁷.

Une éducation rigoureuse est nécessaire chez les patients porteurs de pompe externe concernant la conduite à tenir en cas d'hyperglycémie et d'acétonémie ; le système d'administration d'insuline pouvant être défaillant ¹⁹.

1.2 L'hypoglycémie

L'hypoglycémie iatrogénique, causée par l'insulinothérapie, fait partie intégrante de la vie de tout patient diabétique de type 1 ²⁰, et constitue le facteur limitant du traitement intensif ²¹.

Dans le *Standard of Medical Care in Diabetes* de 2022, l'ADA définit trois types d'hypoglycémies ²¹:

- L'hypoglycémie de type 1 : glycémie < 70 mg/dl et \geq 54 mg/dl ;
- L'hypoglycémie de type 2 : glycémie < 54 mg/dl ;
- L'hypoglycémie de type 3 : hypoglycémie altérant les capacités physiques et/ou mentales et nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour le resucrage.

Le seuil glycémique de 70 mg/dl a été identifié comme le seuil d'activation des systèmes de contre-régulation en réponse à une diminution du glucose sanguin, chez les patients non diabétiques.

Le seuil de 54 mg/dl correspond quant à lui à l'apparition des signes neuroglucopéniques (confusion, troubles visuels, troubles de la conscience) ²¹.

Le traitement de l'hypoglycémie inférieure à 70 mg/dl est le resucrage, par 15 à 20 grammes de glucose pur de préférence, suivi d'une collation lorsque la glycémie a atteint une valeur normale ²¹.

L'injection de glucagon est le traitement à administrer chez les patients incapables d'ingérer du glucose du fait de troubles de la conscience ; il est essentiel que l'entourage des patients diabétiques soient formés à son utilisation ²¹.

Les systèmes de contre-régulation comprennent, chez un patient non-diabétique : une diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, une augmentation

de la production de glucagon par les cellules alpha-pancréatiques et l'augmentation de la sécrétion d'adrénaline par les médullosurrénales. La sécrétion d'adrénaline a pour effet le recrutement de précurseurs de la néoglucogénèse et est à l'origine des manifestations sympathico-adrénergiques (sueurs, tremblements, sensation de faim...) ²⁰.

Chez le patient diabétique, les systèmes de contre-régulation en réponse à la baisse de la glycémie sont altérés : en plus d'une adaptation de la sécrétion d'insuline inexistante, les cellules bêta pancréatiques étant défailtantes, il existe un défaut de production de précurseurs du glucagon par les cellules alpha-pancréatiques.

Par ailleurs, la réponse du système sympathico-adrénergique est atténuée en réponse à l'hypoglycémie, chez les patients diabétiques de type 1 ²⁰.

Une hypoglycémie non ressentie chez un patient diabétique est un problème majeur, causé le plus souvent par des hypoglycémies fréquentes et/ou sévères ; et menant au dysfonctionnement du système nerveux autonome ²⁰.

La survenue répétée d'hypoglycémies de types 2 et/ou 3 constitue une urgence médicale et doit donner lieu à une adaptation de diététique et de comportement ²¹ ; le recours à des techniques de mesure continue du glucose avec alarme en hypoglycémie de même que les systèmes de pompe à insuline avec arrêt de l'infusion d'insuline avant hypoglycémie présentent un grand intérêt dans ces situations ²².

2. Complications chroniques du diabète de type 1

2.1 Complications microvasculaires

Les complications microvasculaires sont représentées par : la rétinopathie, la néphropathie, la neuropathie. L'hyperglycémie est le premier facteur de risque des complications microvasculaires, et parvenir à un bon équilibre glycémique, particulièrement au début de la pathologie, permet de réduire ces complications et d'en limiter la progression ⁶.

2.1.1 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une atteinte neuro-vasculaire complexe de la rétine, dont le principal déterminant est la durée d'évolution du diabète ²³.

On distingue la rétinopathie diabétique non proliférante (RDNP) et la rétinopathie diabétique proliférante (RDP) ²⁴.

La RDNP est le stade le plus précoce, où l'on observe majoritairement une augmentation de la perméabilité des vaisseaux rétiniens ainsi que la présence d'occlusions capillaires ; des hémorragies, exsudats et micro-anévrysmes peuvent être également visualisés, alors même que le patient est asymptomatique.

A un stade plus avancé, la rétinopathie diabétique devient proliférante, avec l'apparition de néovaisseaux. Le patient peut alors présenter des troubles visuels, en lien avec des hémorragies de ces néovaisseaux dans le corps vitré de l'œil, ou encore par décollement de rétine tractionnel.

La cause la plus fréquente de perte de vision chez les patients atteints de rétinopathie diabétique est l'œdème maculaire, phénomène causée par l'accumulation de liquide dans la macula, due à une altération de la barrière hémato-rétinienne ²⁴.

En 2016, on estimait la prévalence de la rétinopathie diabétique non proliférante entre 25 et 30 % des patients diabétiques (de tout type), la prévalence de la rétinopathie diabétique proliférante à 2,5 %, et celle de l'œdème maculaire diabétique cliniquement significatif à 3 % ²³.

Les deux principaux facteurs systémiques associés au risque de rétinopathie diabétique sont le déséquilibre glycémique et un mauvais contrôle de la tension artérielle.

L'évaluation d'une rétinopathie diabétique doit comporter un contrôle de la sévérité de l'ischémie rétinienne et du risque néovasculaire d'une part, et une évaluation de la maculopathie diabétique d'autre part. L'examen de référence est une photographie du fond de l'œil, permettant le dépistage et le suivi d'une rétinopathie.

La tomographie par cohérence optique (OCT, Optical Coherence Tomography) est l'examen de référence de dépistage et de suivi de l'œdème maculaire.

Chez les patients atteints d'une rétinopathie, une OCT pourra être réalisée régulièrement pour détecter un œdème maculaire débutant.

Le dépistage de la rétinopathie doit être effectué, d'après le référentiel de 2016 de la SFO (société française d'ophtalmologie) et de la SFD, au diagnostic de diabète, quel que soit le type. Chez les patients diabétiques de type 1, le deuxième contrôle pourra s'effectuer cinq ans après le diagnostic, puis annuellement, en l'absence d'anomalie ²³.

En cas de rétinopathie avérée, le rythme de la surveillance est intensifié.

Plusieurs situations ont été identifiées comme étant pourvoyeuses d'apparition ou d'aggravation d'une rétinopathie diabétique : la puberté, la grossesse, la normalisation rapide de la glycémie et la chirurgie de la cataracte.

Le traitement et la prévention d'une atteinte microangiopathique rétinienne consiste en premier lieu à un contrôle strict glycémique, en association à un contrôle optimal de la tension artérielle.

Le traitement de référence de la rétinopathie diabétique proliférante est la pan photocoagulation rétinienne (PPR) au laser. En cas de RDNP sévère (signes d'atteinte étendue des micro vaisseaux), la PPR peut être réalisée à titre préventif ; elle sera effectuée de façon systématique dans les situations où la rétinopathie est susceptible de s'aggraver rapidement (grossesse, intensification thérapeutique, adolescence...).

Le traitement de référence de l'œdème maculaire avec altération visuelle est la réalisation d'injections intra-vitréennes d'anti-VEGF (*Vascular endothelial growth factor*, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) ou de corticoïdes.

Lorsque l'œdème maculaire est modéré sans atteinte de la région centrale, le laser est proposé en première intention ²³.

2.1.2 La néphropathie diabétique

Le diabète constitue la première cause d'insuffisance rénale dans le monde ²⁵.

La néphropathie concernerait 20 à 40 % des patients diabétiques de tout type ²⁶.

Dans le diabète de type 1, la néphropathie se développe généralement après 10 ans d'évolution de la maladie.

La présence d'une maladie rénale chronique chez un patient diabétique augmente fortement son risque cardiovasculaire ²⁶.

L'évolution rénale au cours du diabète est la suivante : hyperfiltration glomérulaire, apparition d'albuminurie, déclin de la fonction rénale jusqu'à l'insuffisance rénale terminale ²⁵.

Le dépistage d'une atteinte rénale débutante se fait, selon les recommandations de l'ADA, par le dosage du ratio albuminurie/créatininurie sur échantillon urinaire et par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (de préférence par la formule CKD-EPI), au moins une fois par an après 5 ans d'évolution du diabète, chez les patients diabétiques de type 1 ²⁶.

Le ratio albuminurie/créatininurie est considéré comme pathologique s'il est supérieur ou égal à 30 mg/g de créatininurie. A noter qu'il doit être contrôlé à deux ou trois reprises, sur une période de 3 à 6 mois, pour confirmer l'atteinte rénale.

L'exercice physique intense récent, une hyperglycémie marquée, une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle importante ou encore une infection ou une fièvre sont des éléments susceptibles d'augmenter le ratio précédent, en l'absence de pathologie rénale ²⁶.

Le diagnostic d'une néphropathie diabétique repose sur la présence d'une microalbuminurie pathologique et/ou une diminution du DFG, en l'absence d'autre cause d'atteinte rénale. Plusieurs arguments sont en faveur d'une origine diabétique de la néphropathie : diabète de longue durée d'évolution, rétinopathie associée, albuminurie sans hématurie macroscopie et déclin progressif de la fonction rénale.

La prévention et la prise en charge de la néphropathie reposent sur l'optimisation du contrôle glycémique et tensionnel.

En dehors de la grossesse, un traitement néphroprotecteur par IEC ou ARA2 est préconisé, dès le stade de microalbuminurie modérée (ratio albuminurie/créatininurie entre 30 et 299 mg/g de créatininurie), et très fortement recommandé lorsque le ratio est supérieur à 300 mg/g de créatininurie, ou si le DFG devient inférieur à 60 ml/min/1.73m² ²⁶.

2.1.3 La neuropathie diabétique

Les neuropathies diabétiques constituent un groupe de pathologies hétérogènes, dont les manifestations cliniques sont diverses ²⁷.

- La neuropathie périphérique

Les manifestations sont variables et sont plus précocement en lien avec l'atteinte des petites fibres nerveuses, ayant pour conséquence des douleurs et dysesthésies au niveau des extrémités.

L'atteinte des grandes fibres a pour conséquence un engourdissement ainsi qu'une perte de la sensibilité fine. Cette perte de sensibilité à des traumatismes mineurs est à haut risque de développement de plaies des pieds.

Selon les recommandations de l'ADA, le dépistage de la neuropathie doit s'effectuer annuellement, à partir de 5 ans d'évolution chez un patient diabétique de type 1, par l'interrogatoire et le test au monofilament ²⁷.

- La neuropathie autonome

Les signes de neuropathie autonome sont à rechercher chez les patients présentant des complications microvasculaires du diabète.

Les manifestations cliniques de la neuropathie autonome peuvent être : des hypoglycémies non ressenties, une hypotension orthostatique, une tachycardie de repos, une gastroparésie, des troubles digestifs à type de diarrhée ou constipation, une dysfonction érectile, une vessie neurologique ou encore une dysfonction sudomotrice ²⁷.

Il a été montré qu'un contrôle glycémique optimal retardait ou prévenait de la survenue de la neuropathie autonome cardiaque et de la neuropathie périphérique, chez les patients diabétiques de type 1 ²⁷.

2.2 Complications macrovasculaires

Les complications macrovasculaires sont des atteintes des gros vaisseaux artériels dues à l'athérosclérose et sont représentées par les coronaropathies, les accidents vasculaires cérébraux et les atteintes des artères périphériques ²⁸.

Les atteintes cardiovasculaires sont le premier facteur de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques ²⁸.

L'étude EDIC a repris la cohorte de patients du DCCT, dans le but d'étudier les effets d'un contrôle glycémique strict sur la survenue d'évènements cardio-vasculaires sur le long terme. A la fin de la période de suivi du DCCT, 1 394 patients ont intégré l'essai EDIC. Il a été enseigné les méthodes d'insulinothérapie intensive aux patients du groupe contrôle, et les patients du groupe interventionnel ont repris un suivi habituel, sans visite supplémentaire de contrôle ²⁹.

La période maximale de suivi était de 30 ans (en incluant la période de suivi au cours du DCCT) ; en fin d'étude, la différence d'HbA1c entre les deux groupes s'était atténuée mais restait significative ($7,8 \pm 0,9$ dans le groupe intervention vs $8,2 \pm 0,9$ dans le groupe contrôle, $p < 0,0001$).

Le critère de jugement principal était la survenue d'un évènement cardio-vasculaire, parmi : infarctus du myocarde, AVC, décès secondaire à une pathologie cardio-vasculaire, ischémie myocardique silencieuse (visualisée sur un électrocardiogramme), angor confirmé par une épreuve d'effort positive, insuffisance cardiaque congestive avec dyspnée paroxystique nocturne, orthopnée, limitation d'activité liée à une atteinte cardiaque ou angioplastie/pontage des artères coronaires.

Sur la période de suivi de 30 ans, il a été relevé 149 évènements cardio-vasculaires chez 82 patients de l'ancien groupe « traitement intensif » et 217 chez 102 patients de l'ancien groupe « traitement conventionnel ».

La période d'insulinothérapie intensive, d'une durée moyenne de 6,5 ans, a permis de réduire de 30 % la survenue de tout évènement cardiovasculaire confondu (IC 95% [7-48], $p=0,07$), et de 32 %, la survenue d'un évènement cardio vasculaire majeur (infarctus du myocarde, AVC, décès d'origine cardiovasculaire), (IC 95% [-3-56], $p=0,07$). Le taux plus bas d'HbA1c était associé à la réduction de l'incidence de tous les évènements cardiovasculaires ²⁹.

Ces résultats laissent supposer qu'il existe une mémoire glycémique, et que les effets bénéfiques d'un contrôle glycémique strict sont visibles à long terme sur le plan des complications cardiovasculaires du diabète de type 1 ⁷.

En plus du contrôle glycémique strict, la prévention des complications macrovasculaires du diabète repose sur le dépistage et le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaires modifiables (HTA, dyslipidémie, sevrage tabagique) ²⁸.

Partie 2 : Diabète de type 1 et grossesse

I. Métabolisme du glucose au cours de la grossesse normale et chez la femme diabétique de type 1

1. La barrière placentaire et les échanges du glucose au cours de la grossesse

Le glucose constitue la source d'énergie principale pour le fœtus ³⁰.

Du fait de l'absence de néoglucogénèse chez le fœtus, ce dernier puise les nutriments essentiels au niveau du placenta.

Le transport maternofoetal de glucose est dépendant de plusieurs éléments : les réserves en glucose (déterminées par la concentration en glucose du sang maternel et par le flux sanguin), le propre métabolisme glucidique placentaire et la densité des transporteurs du glucose au niveau du placenta.

Le transfert de glucose maternofoetal s'établit selon un gradient de concentration, qui va de la mère au fœtus, de façon passive et facilitée par des transporteurs, nommés GLUTs ³⁰.

Le transporteur GLUT1 est le plus abondant dans le placenta humain, son expression augmente après la seconde moitié de la grossesse, en lien avec l'augmentation de la croissance fœtale ³¹.

Dans le cas du diabète, la principale observation effectuée dans les études est une expression augmentée de transporteurs du glucose placentaires ³⁰.

Il en résulte une augmentation du transfert materno foetal du glucose.

L'insuline ne passe pas la barrière placentaire.

Selon l'hypothèse des auteurs d'un article dirigé par N. P. Illsey, l'hyperglycémie maternelle présente en début de grossesse serait à l'origine d'une hyperglycémie fœtale ; laquelle entrainerait une production accrue de facteurs de croissance par le fœtus (insuline, IGF1...). Cette croissance fœtale favoriserait l'expression des transporteurs glucidiques placentaires, et ce même malgré un contrôle glycémique satisfaisant par la suite ³².

Cette hypothèse pourrait expliquer la haute prévalence de macrosomie fœtale chez les patientes diabétiques en dépit d'un équilibre glycémique correct ³².

2. Modification du métabolisme glucidique maternel au cours de la grossesse

Comme évoqué précédemment, les échanges glucidiques materno fœtaux sont dépendants d'un gradient de concentration de glucose, qui implique différents mécanismes au cours de la grossesse ³³.

En début de grossesse, l'importante sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques fœtales ainsi qu'une relative insensibilité fœtale au glucose, maintiennent un taux de glycémie fœtal bas.

A un stade plus avancé, les besoins fœtaux se majorent avec un transfert de glucose maternel plus important ; le gradient de concentration glucidique placentaire est tout de même maintenu car on assiste à une augmentation de la production d'hormones placentaires, à l'origine d'une insulino-résistance, ainsi qu'à une production hépatique de glucose ³³.

Chez une patiente non diabétique, en réponse à cette phase d'insulino-résistance, les cellules bêta-pancréatiques s'adaptent et augmentent leur sécrétion d'insuline. L'adaptation concerne tant l'augmentation du pool de cellules efficaces que leur efficacité d'insulinosécrétion.

Le diabète gestationnel est d'ailleurs la conséquence d'un défaut d'adaptation pancréatique maternelle à la situation d'insulino-résistance présente aux deuxième et troisième trimestres de grossesse ³³.

3. Implications chez la femme diabétique

D'après les résultats de l'enquête périnatale de 2016 en France, 0,3 % des patientes enceintes déclaraient un antécédent de diabète de type 1 ¹⁴.

La physiologie de la grossesse impacte de façon majeure les besoins en insuline d'une femme diabétique. L'absence d'autorégulation de la sécrétion de l'insuline impose des modifications très régulières des doses d'insuline pour éviter les situations d'hyper et d'hypoglycémies.

Une étude s'est intéressée aux besoins en insuline au cours de la grossesse chez 65 femmes diabétiques de type 1 qui présentaient un équilibre glycémique satisfaisant en préconceptionnel (HbA1c < 6,5 %) ³⁴.

Les profils de besoin en insuline étaient similaires et retrouvaient : un pic à la 9^{ème} semaine de grossesse, un nadir atteint à la 16^{ème} semaine ; une élévation des besoins entre la 16^{ème} et la 37^{ème} semaine de grossesse (avec, durant cette période, une augmentation du besoin total en insuline, de l'ordre de 5 % par semaine). Dans cette cohorte, huit des neuf épisodes

d'hypoglycémies sévères décrites, sont survenues durant les 16 premières semaines de grossesse ³⁴.

Le premier trimestre de grossesse est donc une période où l'on assiste globalement à une diminution des besoins insuliniques, du fait de l'augmentation de l'insulinosensibilité, avec en conséquence un risque accru d'hypoglycémie ³⁵.

Les besoins insuliniques augmentent à partir de la 16^{ème} semaine de grossesse, en lien avec le développement d'une insulino-résistance (décrite dans la paragraphe précédent). Habituellement, les doses d'insuline sont doublées au troisième trimestre, par rapport aux doses d'avant la grossesse.

En fin de grossesse, les besoins insuliniques ont tendance à diminuer légèrement, du fait du vieillissement placentaire ³⁵.

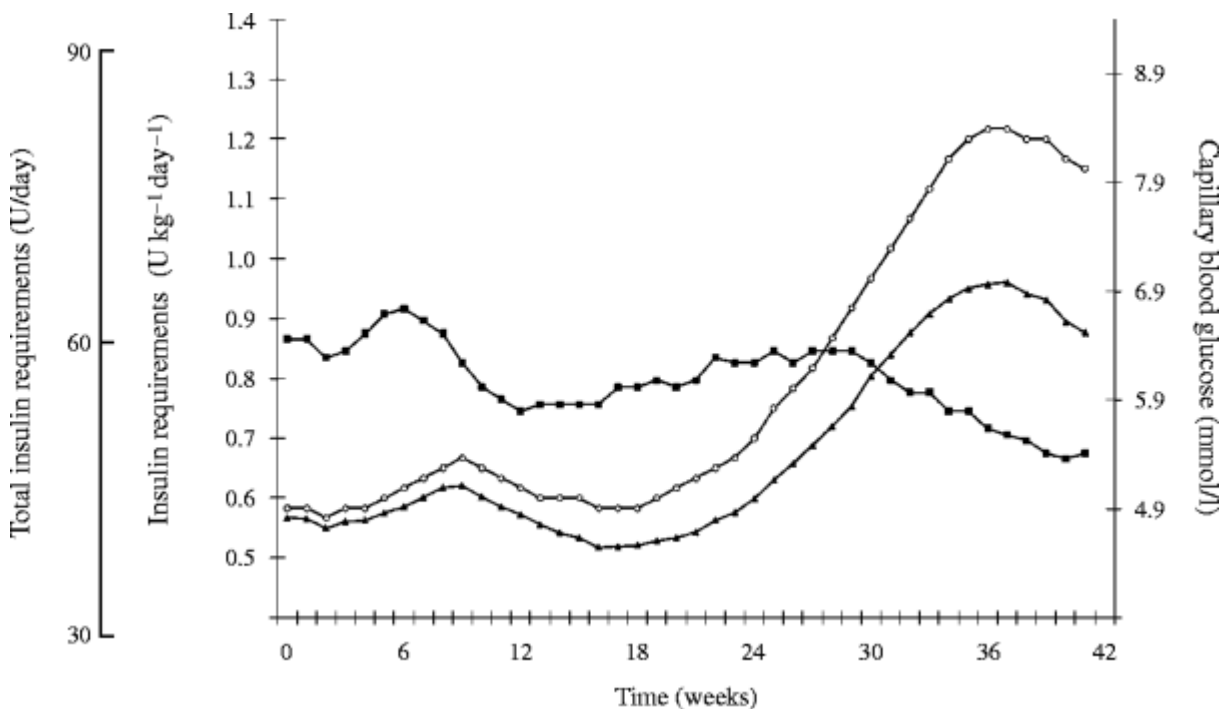


Figure 1 : *Besoins moyens en insuline et glycémies capillaires chez les patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse.* Courbe avec les carrés : glycémies capillaires, courbe avec les cercles : besoins totaux en insuline (unité par jour), courbe avec les flèches : besoins en insuline (unité/kg/jour).

Figure extraite de *Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus : three changes of direction*, A Garcia-Patterson et al ³⁴.

Une diminution brutale des besoins insuliniques peut par ailleurs révéler une insuffisance placentaire, comme l'a observé une étude conduite sur 158 femmes diabétiques (de type 1 et 2) enceintes. Les auteurs ont mis en évidence une prévalence d'évènements liés à un dysfonctionnement placentaire (à savoir, pré-éclampsie, petit poids pour l'âge gestationnel, mort fœtale, accouchement prématuré) plus élevée, chez les patientes qui présentaient une diminution des besoins en insuline de plus de 15 %, après 20 semaines de gestation ³⁶.

II. Complications maternelles et fœtales associées au diabète de type 1

1. Conséquences maternelles de la grossesse sur le diabète

1.1 Aggravation des complications microangiopathiques du diabète

- Rétinopathie diabétique

La rétinopathie, tout stade confondu, touche 60 % des patients diabétiques de type 1, après 5 à 15 ans d'évolution de la maladie ³⁷.

La grossesse est susceptible d'aggraver la rétinopathie et l'œdème maculaire, comme l'a montré l'étude DCCT ³⁸.

Selon les études, il existe un risque de 10 à 20 % d'apparition d'une rétinopathie au cours de la grossesse, chez une femme indemne en préconceptionnel ; et un risque de 25 à 80 % d'aggravation d'une rétinopathie préexistante ³⁷.

Au stade de rétinopathie proliférante, l'aggravation est constante, avec un risque élevé de complications sévères (hémorragies du vitré) pouvant mettre en jeu le pronostic visuel ³⁷.

Les facteurs de risque de cette aggravation sont un mauvais équilibre glycémique préexistant à la grossesse, une normalisation rapide des glycémies, une rétinopathie sévère préexistante, la durée de diabète et l'hypertension artérielle ³⁸.

Le consensus de la SFD et de la SFO de 2016 préconise la réalisation systématique d'un fond d'œil en préconceptionnel, avec le traitement d'une RDNP sévère ou d'une RDP par laser avant le début de la grossesse ²³.

La présence d'une rétinopathie non stabilisée constitue une contre-indication à la grossesse ²³.

- Néphropathie diabétique

La néphropathie au stade débutant toucherait 20 à 30 % des patients, après 15 ans d'évolution de la maladie ³⁷.

La néphropathie accroît le risque d'hypertension artérielle gravidique, d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra utérin, ³⁷ d'ictère néonatal et du recours à une assistance ventilatoire à la naissance ³⁸.

Ces risques sont d'autant plus élevés si la néphropathie est associée à une dégradation de la fonction rénale en préconceptionnel ³⁷.

En revanche, chez les patientes ne présentant pas d'atteinte rénale, la grossesse ne paraît pas être un élément qui altère l'intégrité rénale ³⁸.

Chez les patientes qui ne présentent pas de néphropathie, l'excrétion urinaire d'albumine s'élève de façon modérée au cours de la grossesse, du fait de l'hyperfiltration physiologique, mais retourne à son état initial, 6 semaines après l'accouchement.

Dans le cas d'une atteinte rénale sans altération de la fonction rénale, on observe une élévation de l'albumine urinaire pouvant aller jusqu'à la protéinurie ; le taux se stabilisant généralement à sa valeur antérieure à la grossesse, dans le post partum.

A l'inverse, les patientes présentant une insuffisance rénale en préconceptionnel, sont à haut risque de dégradation de la fonction rénale, au cours et dans les suites de la grossesse ³⁸.

Dans ses recommandations de 2020, la NICE préconise la réalisation d'un bilan rénal (incluant un dosage de la microalbuminurie) avant l'arrêt de la contraception chez les patientes envisageant une grossesse ³⁹.

La présence d'une créatininémie supérieure ou égale à 120 µmol/l, d'un rapport albuminurie/créatininurie supérieur ou égal à 30 mg/mmol (soit 300 mg/g) ou d'un DFG inférieur à 45 ml/min/1,73 m² sont des éléments devant susciter le recours à un avis néphrologique avant le début de la grossesse ³⁹.

- Gastroparésie et vomissements gravidiques

Les vomissements du premier trimestre de grossesse peuvent, s'ils sont importants, détériorer l'équilibre glycémique, avec risque d'hypoglycémies et d'acétone ³⁷.

Dans cette situation de vomissements quotidiens, il peut être conseillé d'effectuer l'injection d'analogue rapide d'insuline après le repas ³⁷.

Une gastroparésie préexistante peut être aggravée par la grossesse, et causer à l'extrême un *hyperemesis gravidarum*, ³⁸ nécessitant une hospitalisation, pour réhydratation, équilibration du diabète, correction des troubles ioniques et d'éventuelles carences, notamment en vitamine B1 ³⁷.

1.2 Complications aiguës métaboliques en lien avec le diabète

1.2.1 Hypoglycémies au cours de la grossesse

Les femmes diabétiques sont à risque accru d'hypoglycémies en début de grossesse, qui sont favorisées par la recherche d'un équilibre glycémique strict et par la baisse initiale des besoins en insuline ³⁷.

La définition du seuil d'hypoglycémie chez la femme enceinte reste imprécise, du fait de la diminution physiologique de la glycémie capillaire dans cette population (due à l'hémodilution) et de l'abaissement des seuils de sécrétion des hormones de contre-régulation ³⁷. Dans son consensus en date de 2010, la SFD indiquait le seuil de 0,60 g/l ³⁷.

Les recommandations de la NICE préconisent, chez les patientes enceintes diabétiques traitées par insuline, le maintien des glycémies capillaires au-dessus de 4 mmol/l (soit 72 mg/dl) ³⁹.

Dans une étude menée dans un centre au Danemark sur 108 femmes diabétiques de type 1 enceintes, les auteurs se sont intéressés à la survenue d'hypoglycémies ⁴⁰.

Les résultats ont montré que 45 % des patientes avaient présenté une hypoglycémie sévère au cours de la grossesse, majoritairement avant 20 SA (avec un pic à 9 SA), et nocturnes.

Dans cette étude, les antécédents d'hypoglycémie non ressentie et d'hypoglycémie sévère ont été identifiés comme facteurs de risque de la survenue d'hypoglycémie sévère au cours de la grossesse. Ainsi, les patientes qui avaient un antécédent d'hypoglycémie sévère ou d'hypoglycémie non ou mal ressentie, avaient trois fois plus de risque de présenter une hypoglycémie sévère au cours de la grossesse ⁴⁰.

Bien que tératogènes chez le rongeur ³⁷, les hypoglycémies maternelles ne sont pas, selon les études, à l'origine de malformations congénitales ni de mort fœtale ⁴¹, les enregistrements réalisés lors d'hypoglycémies n'ont pas montré de retentissement sur l'activité cardiaque fœtale ni sur le tracé de l'onde de l'artère ombilicale ⁴². Enfin, les hypoglycémies maternelles ne semblent pas avoir de conséquences sur les capacités cognitives du nouveau-né ⁴³.

En revanche, la situation dans laquelle une hypoglycémie sévère survient (voiture, ect...) peut mettre en danger tant la vie de la mère que du fœtus ³⁸.

L'insulinorésistance chute brutalement après l'accouchement, et le risque d'hypoglycémie existe également dans le post partum, notamment si les doses d'insuline ne sont pas suffisamment diminuées ³⁵.

1.2.2 Acidocétose au cours de la grossesse

La grossesse réunit les conditions favorables à l'acidocétose ⁴⁴.

On note en effet, d'une part, la production d'hormones placentaires (HPL, cortisol, prolactine, progestérone) ayant un effet anti-insuline. D'autre part, il existe une alcalose respiratoire, causée par l'augmentation de la fréquence respiratoire, qui conduit à la diminution du dioxyde de carbone sanguin et donc à une chute du taux de bicarbonates, réduisant l'efficacité du système tampon ⁴⁴.

L'acidocétose diabétique au cours de la grossesse survient préférentiellement chez les patientes diabétiques de type 1, mais peut concerner également les patientes ayant un diabète de type 2 et plus rarement celles souffrant d'un diabète gestationnel ⁴⁵.

Les patientes porteuses de pompe externe sont particulièrement exposées, du fait de l'obstruction possible du cathéter et de l'absence de réserve en insuline lente ³⁷.

L'acidocétose est le résultat d'une carence relative en insuline, qui survient la plupart du temps suite à un facteur déclenchant : vomissements, jeûne prolongé, non adhérence au traitement insulinaire ou prise de certains médicaments comme les corticoïdes.

Une étude a été menée entre 1985 et 1995 sur 520 femmes enceintes présentant un diabète, suivies dans un centre spécialisé. Les auteurs ont observé la survenue d'une acidocétose chez 11 d'entre elles (soit 2 %). Parmi ces patientes, 90 % présentaient au moment de l'épisode, des nausées ou vomissements et avaient réduit leurs apports alimentaires. Par ailleurs, 36 % des patientes ayant eu une acidocétose avaient une glycémie inférieure à 2 g/l, au moment du diagnostic ⁴⁴.

Dans cette série de 11 femmes ayant eu une acidocétose, deux d'entre elles ont dû bénéficier d'une césarienne en urgence pour souffrance fœtale au moment du diagnostic ; et une a présenté une mort fœtale, une semaine après l'épisode. Les autres patientes ont accouché de nouveau-nés vivants ⁴⁴.

Sur le plan fœtal, l'enregistrement cardiaque au cours de la correction d'une acidocétose chez la mère a relevé des tracés montrant des signes de souffrance fœtale et d'hypoxie ⁴⁶.

Sur le plan physiopathologique, la diurèse osmotique lors de l'acidocétose est à l'origine d'une déplétion volémique ayant pour conséquence une diminution du flux sanguin placentaire. Par ailleurs, l'acidose maternelle en elle-même est également responsable d'une diminution de ce flux et donc d'une hypoxie fœtale. Les corps cétoniques passent la barrière placentaire et sont donc à l'origine d'une acidose sanguine fœtale ⁴⁶.

Le risque de mort fœtale au décours d'un épisode d'acidocétose varierait selon les études de 10 à 20% ³⁷.

2. Conséquences du diabète sur le plan foetal

2.1 Risque de fausse couche

Une fausse couche précoce est définie, selon le CNGOF (Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France), comme l'expulsion spontanée d'une grossesse avant 14 semaines d'aménorrhée (SA) ⁴⁷.

Les fausses couches sont très fréquentes en population générale et concerneraient 10 à 15% des grossesses ⁴⁷.

Il existe des facteurs de risque identifiés de fausse couche spontanée en population générale : l'âge maternel avancé, la consommation d'alcool ou de tabac, un antécédent de fausse couche, un IMC élevé ou encore la présence d'une autre pathologie (comme l'hypothyroïdie, qui concerne 30% environ des patients diabétiques de type 1) ⁴⁸.

Une étude polonaise a comparé de façon rétrospective, deux groupes de femmes diabétiques de type 1 et 2. Le premier groupe était constitué de femmes ayant eu une fausse couche au premier trimestre ; le deuxième groupe comportait des femmes qui avaient mené une grossesse à terme. L'étude se concentrait sur les grossesses uniques confirmées par échographie ⁴⁸.

La comparaison de leur caractéristique, après ajustement, a mis en évidence un âge plus avancé dans le groupe « fausse couche », ainsi qu'une HbA1c au premier trimestre plus élevée.

Dans cette étude, les femmes ayant fait une fausse couche avaient un diabète plus ancien que les femmes ayant mené la grossesse à terme, mais sans différence statistiquement significative. Les auteurs ont décrit également une prévalence plus importante de surpoids ou d'obésité ainsi que d'hypertension artérielle dans le groupe « fausse couche » ⁴⁸.

Une autre étude menée par James L Mills *et al*, a inclus entre 1980 et 1985, 386 femmes enceintes diabétiques de type 1, ainsi que 432 femmes non diabétiques, constituant un groupe contrôle. Les auteurs ont étudié le taux de fausse couche avant 20 semaines de grossesse, qui concernaient 16,1% des femmes diabétiques et 16,2% des femmes non diabétiques ⁴⁹.

Après ajustement sur les facteurs de risque connus de fausse couche, il n'y avait pas de survenue plus fréquente de fausses couches chez les femmes diabétiques par rapport à celles non diabétiques.

Les femmes diabétiques concernées par une fausse couche avaient des taux de glucose à jeun et post prandiaux plus élevés que les femmes diabétiques qui n'avaient pas eu de fausse couche.

De plus, dans le sous-groupe des femmes diabétiques avec un contrôle glycémique peu satisfaisant, le risque de fausse couche augmentait de façon linéaire à la valeur de l'HbA1c ⁴⁹.

2.2 Malformations fœtales

Les malformations congénitales fœtales concernaient en France, selon Santé Publique France, 2,7% des naissances vivantes en 2013-2015 ⁵⁰.

La présence d'un diabète prégestationnel accroît sensiblement le risque de malformations fœtales ^{51,52}.

Ce risque est corrélé à l'équilibre glycémique au moment de la conception et dans les tous premiers instants de la grossesse, correspondant au moment crucial de l'organogénèse. Les malformations peuvent atteindre tous les organes mais touchent majoritairement le cœur et le système nerveux (spina bifida et anencéphalie) ⁵².

Une étude menée en Suède a étudié les malformations congénitales des nouveau-nés de patientes diabétiques de type 1 et des autres, entre 2003 et 2015, en s'appuyant sur les registres nationaux. Les effectifs sont de grande ampleur puisque les auteurs ont analysé les données de 2 458 enfants nés de femmes diabétiques de type 1, et 1 159 865 nouveau-nés dont les mères n'étaient pas diabétiques ⁵¹.

Les auteurs se sont intéressés aux malformations cardiaques (diagnostiquées au cours de la première année de vie, ou étant à l'origine d'un décès) ; ces dernières concernaient 122 naissances de mères diabétiques de type 1 sur les 2 458 naissances, tandis que le taux chez les femmes non diabétiques était de 15 pour 1000 naissances.

Chez les femmes diabétiques, ils ont constaté que la prévalence des malformations augmentait avec l'HbA1c préconceptionnelle (valeur obtenue entre 90 jours avant la conception et 91 jours après). Ainsi, pour une HbA1c < 6,5 %, le taux était de 33 pour 1000 ; pour une HbA1c comprise entre 6,5 % et 7,8 %, de 49 pour 1000 ; ils relevaient un taux de 44 pour 1000 pour une HbA1c entre 7,8% et 9,1% en enfin un taux de 101 pour 1000 pour une HbA1c > 9,1 %.

On constate que, même chez les femmes respectant les recommandations de l'ADA (HbA1c préconceptionnelle < 6,5 %), la prévalence de ces malformations est plus de deux fois supérieure à celle de la population non diabétique ⁵¹.

Une revue de la littérature menée en 2017 a collecté les données de neuf études, avec une analyse des données d'issues de grossesse de 6 225 femmes diabétiques de type 1 et 2 334 femmes diabétiques de type 2 ⁵³.

La prévalence des malformations congénitales était de 6,4% chez les femmes diabétiques de type 1 et de 4,3% chez celles diabétiques de type 2 (risque relatif comparé à la population générale de 3,2).

Chez les femmes ayant une HbA1c inférieure à 7% en début de grossesse, la prévalence de malformations s'élevait à 4,3% (risque relatif 2,2).

Ainsi, comme il en était question dans l'étude précédemment citée, même chez les patientes dont l'HbA1c était inférieure à 7%, le risque de malformation congénitale chez le nouveau-né était deux fois plus élevé par rapport à la population générale ⁵³.

Dans la cohorte de H. Murphy *et al*, la prévalence de malformations congénitales chez les 8 690 femmes diabétiques de type 1 était de 4,5%. Les facteurs de risque indépendants mis en évidence dans cette population, étaient une HbA1c au premier trimestre supérieure ou égale à 6,5 % ainsi que la non prise de 5 mg d'acide folique en préconceptionnel ⁵⁴.

2.3 Macrosomie foétale

Selon l'HAS, la macrosomie foétale est définie par un poids de naissance supérieur à 4 000 g ou un poids de naissance supérieur au 90^e percentile d'une courbe de référence d'une population donnée ⁵⁵.

En France, AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie) a mis à disposition des courbes morphométriques réalisées à partir d'une banque de données de poids de plus de 200 000 nouveau-nés, permettant d'estimer le percentile du poids de naissance ⁵⁶.

Ces courbes sont plus faciles d'utilisation que les courbes morphométriques individuelles, qui prennent en compte la taille, le rang et le sexe de l'enfant et également l'âge, le poids et la taille de la mère ⁵⁶.

En France en 2016, d'après les chiffres de l'enquête périnatale, 6,9 % des nouveau-nés présentaient un poids de naissance supérieur à 4000 grammes ²¹.

La macrosomie foétale constitue une complication majeure des diabètes prégestationnels et gestationnels.

La macrosomie s'explique par le transfert placentaire excessif de glucose maternel, menant à un hyperinsulinisme foetal à l'origine de l'accumulation et du stockage de graisse foétale ⁵⁷.

Sur le plan fœtal, les complications de la macrosomie peuvent être l'hypoglycémie néonatale, la détresse respiratoire, l'hyperbilirubinémie ou la dystocie des épaules. Il existe également un impact à long terme, selon plusieurs études, avec une prédisposition au surpoids et à l'obésité durant l'enfance et l'adolescence, mais également au développement du diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires ⁵⁷.

Sur le plan maternel, elle peut être la cause d'un travail prolongé, de déchirures périnéales ou encore de nécessité de césarienne.

Une étude menée par Linnea Ladfords *et al*, a étudié de façon rétrospective 221 grossesses chez des femmes diabétiques de type 1, suivies dans un hôpital suédois, entre 2006 et 2016.

La proportion de nouveau-nés LGA (*Large for Gestational Age*, défini comme un poids de naissance > 2 déviations standard au-dessus de la moyenne) était de 50%. Les facteurs de risque de LGA mis en évidence par la régression logistique étaient la prise de poids gestationnelle et l'HbA1c au deuxième trimestre ⁵⁷.

Une autre étude a étudié les données de 259 grossesses de patientes diabétiques de type 1, prises en charge entre 1992 et 2014 dans un hôpital belge. 16,2% des nouveau-nés étaient macrosomes (poids supérieur à 4 kg) et 45,2% étaient LGA (poids supérieur au 90^e percentile) ⁵⁸.

En comparaison avec les mères de nouveau-nés de poids normaux, les mères ayant eu des nouveau-nés macrosomes ou LGA avaient un poids à l'accouchement significativement plus haut, présentaient plus fréquemment une prise de poids excessive et avaient un contrôle glycémique moins satisfaisant aux premier et troisième trimestres. En analyse multivariée, il a été mis en évidence les facteurs suivants comme prédictifs de LGA : le gain de poids gestationnel excessif (OR 1,95), le taux d'HbA1c en début (OR 1,43) et fin (OR 1,70) de grossesse ⁵⁸.

Dans la cohorte britannique de l'étude de H Murphy *et al*, le taux de nouveau-nés LGA (défini comme un poids de naissance supérieur au 90^e percentile), était de 52,2 % chez les femmes diabétiques de type 1, bien plus élevé que chez les femmes diabétiques de type 2, où il était de 26,2 % ⁵⁴.

Les chercheurs n'ont pas montré de variation significative des taux entre les établissements.

Les femmes diabétiques de type 1 ayant des nouveau-nés LGA avaient les caractéristiques suivantes : elles prenaient moins de traitements potentiellement nocifs (comme les anti hypertenseurs ou hypolipémiants, donc présentaient moins de comorbidités) et avaient une HbA1c plus élevée aux premier et troisième trimestres. Appartenir au sous-groupe d'âge de 35 à 44 ans constituait un facteur prédictif d'une absence de LGA, dans cette même population.

L'étude a constaté, corroborant une étude écossaise antérieure, un accroissement du taux de nouveau-nés LGA, au cours des 5 ans d'analyse ; les raisons de cette augmentation sont mal comprises ⁵⁴.

2.4 Mort fœtale in utero et mortalité néonatale

La mort fœtale in utero (MFIU) est définie par un arrêt spontané de l'activité cardiaque après 14 SA ⁵⁹. La fausse couche tardive est l'expulsion spontanée d'une grossesse, après 14 SA et avant 22 SA ⁵⁹.

Selon un rapport gouvernemental, le taux de mortinatalité (enfants nés sans vie par mort fœtale spontanée ou interruption médicale de grossesse) était de 8,5 pour 1 000 naissances totales en France en 2019 ⁶⁰.

Le taux de mortalité néonatale précoce (enfants nés vivants et décédés dans les 7 premiers jours de vie) s'élevait à 1,7 pour 1 000 naissances vivantes ⁶⁰.

Chez les patientes diabétiques, le risque de MFIU est accru au 3^e trimestre de la grossesse, favorisé par l'hyperglycémie maternelle ^{37,54}.

Dans l'étude de Helen R Murphy *et al*, les auteurs avaient défini la MFIU comme un arrêt de la grossesse après 24 SA, et la mortalité néonatale, comme le décès d'un enfant né vivant, survenant avant 28 jours de vie. La MFIU concernait 1% des grossesses, tandis que le taux de mortalité néonatale atteignait 0,7%, chez les femmes diabétiques de type 1 ⁵⁴.

L'analyse a pu mettre en évidence une HbA1c du troisième trimestre supérieure ou égale à 6,5%, comme facteur de risque de mortalité néonatale ⁵⁴.

2.5 Retard de croissance intra utérin

Dans leurs *Recommandations pour la pratique clinique* publiées en 2013, Carbone B *et al* définissent ⁶¹ :

- Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) comme un poids isolé (estimé in utero ou poids de naissance), inférieur au 10^e percentile. Le PAG sévère correspond à un poids inférieur au 3^e percentile ;
- Le retard de croissance intra utérin (RCIU) comme la présence d'un petit poids pour l'âge gestationnel associé à des signes évoquant un défaut de croissance pathologique (cassure ou infléchissement de la courbe de croissance).

Le dépistage d'un RCIU s'effectue par la mesure de la hauteur utérine, qui apparaît inférieure à la normale pour le terme, et par une échographie. Sur cette dernière, les paramètres utilisés pour suivre la croissance fœtale sont : le périmètre abdominal (PA), le périmètre crânien (PC) et la longueur fémorale (LF) ; ces paramètres permettent d'estimer un poids fœtal et d'en préciser le percentile ⁵⁹.

Les RCIU peuvent avoir une origine fœtale, comme une anomalie chromosomique, un syndrome malformatif ou encore une infection. Les causes peuvent être également d'origine vasculaire ; dans ce cas, on note la fréquence des pathologies maternelles associées : hypertension artérielle, diabète, néphropathie, lupus ⁵⁹...

Ainsi, le diabète peut impacter la croissance fœtale selon deux processus : de par l'exposition à l'hyperglycémie, il peut être à l'origine d'une macrosomie fœtale ; et de par l'atteinte vasculaire responsable d'une insuffisance placentaire, affecter le transfert des nutriments et causer ainsi une restriction de croissance fœtale ⁶².

Une étude menée par Howarth *et al* a inclus 138 patientes diabétiques de type 1 ayant accouché au Queen's Medical Centre à Nottingham entre 1994 et 2003. Les femmes étaient divisées en deux groupes, le premier comprenait les patientes atteintes de vasculopathie (rétinopathie et/ou néphropathie et/ou HTA préexistante à la grossesse), tandis que dans le second groupe, les patientes étaient indemnes de vasculopathie ⁶³.

Les auteurs ont montré que les femmes atteintes de vasculopathie étaient à risque accru de pré-éclampsie et que leurs nouveau-nés avaient un percentile de naissance significativement plus bas que les autres. Leurs nouveau-nés étaient par ailleurs moins à risque d'être macrosomes (OR 0,46), mais présentaient plus fréquemment un RCIU (OR 6) ⁶³.

Dans la cohorte de H. Murphy *et al*, 5,4 % des nouveau-nés de patientes diabétiques de type 1 avaient un poids de naissance inférieur au 10^e percentile, une proportion bien inférieure à celle des nouveau-nés des patientes diabétiques de type 2 (14,1 %) ⁵⁴.

A titre de comparaison, en France en 2016, 11,6 % des nouveau-nés avaient un PAG < 10^e percentile (et 10,8 % des nouveau-nés issus de grossesse unique) ¹⁴.

2.6 Accouchement prématuré

Le CNGOF définit l'accouchement prématuré, comme la naissance survenant avant 37 SA et après 22 SA, d'un nouveau-né pesant au moins 500 grammes ⁵⁹.

Lorsque l'accouchement a lieu entre 32 SA et 36 SA + 6 jours, on parle de prématurité modérée, entre 28 SA et 31 SA + 6 jours, on parle de prématurité sévère et entre 22 SA et 27 SA + 6 jours, d'extrême prématurité.

En France en 2016, la prématurité (naissance avant 37 SA) concernait 7,2 % des naissances vivantes et 6 % des naissances vivantes uniques ¹⁴.

On distingue l'accouchement prématuré spontané (survenant en l'absence d'intervention médicale), de la prématurité induite (lorsque l'accouchement est déclenché ou lors d'une césarienne).

La prématurité induite est liée à une pathologie maternelle ou fœtale, nécessitant une terminaison de la grossesse qui est décidée par l'équipe médicale, après évaluation de la balance bénéfique/risque. Les principales causes de prématurité induite sont la pré-éclampsie et l'HTA gravidique, le RCIU, la macrosomie, l'hématome rétroplacentaire ou encore la décompensation de pathologies maternelles ⁵⁹.

La prématurité constitue la première cause de mortalité et morbidité périnatales ; les principales complications sont pulmonaires (maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho pulmonaire), cérébrales, hépatiques (ictère) ou encore digestives.

Les facteurs de risque de prématurité spontanée peuvent être d'origine maternelle (âge inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans, tabagisme, précarité, surmenage, traumatisme abdominal), infectieuse ou obstétricale (béance cervicale, malformation utérine, grossesse multiple ou macrosomie) ⁵⁹.

Une étude s'est intéressée aux facteurs de risque modifiables d'accouchement prématuré, chez 203 femmes diabétiques de type 1 et 2 ⁶⁴.

Les facteurs de risque indépendants de prématurité mis en évidence par les auteurs étaient : la présence d'une pathologie rénale préexistante à la grossesse (micro albuminurie ou néphropathie diabétique), un gain de poids gestationnel excessif, une estimation échographique du poids fœtal plus élevée à 27 SA, ainsi que la pré-éclampsie ⁶⁴.

Une autre étude menée par Darcy B Carr *et al.* a mis en évidence que, chez les patientes diabétiques souffrant de néphropathie, un mauvais contrôle tensionnel en début de grossesse (pression artérielle moyenne supérieure à 100 mmHg), constituait un facteur de risque accru d'accouchement prématuré avant 32 SA, par rapport aux patientes dont les valeurs de pression artérielle étaient optimales (tension artérielle moyenne inférieure à 100 mmHg) ⁶⁵.

Une étude suédoise s'est intéressée au lien entre la valeur de l'HbA1c péri-conceptionnelle et le risque de prématurité, chez les femmes diabétiques de type 1. La population étudiée était composée de 2 474 femmes diabétiques de type 1 présentant une grossesse unique, et un groupe de référence de 1 165 216 femmes non diabétiques, ayant accouché entre 2003 et 2014 ⁶⁶.

Dans cette cohorte, l'accouchement prématuré (avant 37 SA) concernait 22,3 % des naissances chez les femmes diabétiques de type 1, tandis qu'il survenait chez 4,7 % des femmes non diabétiques.

L'incidence de la prématurité chez les patientes diabétiques était de 13,2 % lorsque l'HbA1c péri conceptionnelle était inférieure à 6,5 % ; de 20,6 % lorsque l'HbA1c était compris entre 6,5 % et 7,8 % ; de 28,3 % pour une HbA1c entre 7,8 % et 9,1 %, et de 37,5 % si l'HbA1c était supérieure à 9,1%.

Le risque relatif d'un déclenchement prématuré chez les femmes diabétiques de type 1 par rapport à la population de référence était de 5,26 lorsque l'HbA1c péri-conceptionnelle était inférieure à 6,5 % ; ce risque relatif augmentait parallèlement avec l'HbA1c pour atteindre 17,51, pour une HbA1c supérieure à 9,1 %.

La prématurité spontanée était elle aussi corrélée au taux d'HbA1c péri-conceptionnelle, puisque cet évènement survenait 1,81 fois plus chez les patientes diabétiques ayant une HbA1c péri-conceptionnelle inférieure à 6,5 %, et jusqu'à près de 3 fois (RR 2,80), lorsque l'HbA1c était supérieure à 9,1 %.

Ainsi, le taux d'HbA1c péri-conceptionnelle apparaît corrélée au risque d'accouchement prématuré, induit et spontané.

Dans cette étude, chez les patientes diabétiques de type 1 qui respectaient les recommandations de l'ADA (HbA1c péri conceptionnelle inférieure à 6,5 %), la prématurité induite était plus de 5 fois plus fréquente et la prématurité spontanée près de 2 fois plus fréquente, que chez les femmes non diabétiques ⁶⁶.

Dans l'étude de Helen R Murphy, la prévalence d'accouchements prématurés chez les femmes diabétiques de type 1 était de 42,5% avant 37 SA et de 9,2% avant 34 SA ⁵⁴.

Les facteurs associés à l'accouchement prématuré dans cette population, étaient le jeune âge maternel (< 24 ans), la précarité, une durée plus longue de diabète et une HbA1c des premiers et troisièmes trimestres plus élevée ⁵⁴.

2.7 Complications néonatales précoces

2.7.1 Détresse respiratoire

La détresse respiratoire néonatale constitue l'une des principales complications néonatales précoces, et peut conduire à une admission en réanimation ou en soins intensifs néonataux ⁶⁷.

La cause principale de détresse respiratoire néonatale est un défaut d'adaptation à la vie extra-utérine ; il peut s'agir d'un défaut de résorption du liquide pulmonaire, de l'inhalation de liquide amniotique méconial, d'un défaut de maturation pulmonaire (maladie des membranes hyalines), ou encore d'une hypertension artérielle pulmonaire persistante. Les

autres causes sont représentées par les infections, les cardiopathies malformatives, les malformations thoraciques et de la sphère ORL et les atteintes neuro musculaires.

Le score de Silverman permet d'apprécier la gravité de la détresse respiratoire en se basant sur des éléments cliniques : battement des ailes du nez, entonnoir xiphoïdien, tirage intercostal, balancement thoraco abdominal et geignement expiratoire. Chacun des critères est coté de 0 (absent) à 2 (intense), pour un score total sur 10 points ⁶⁷.

Le risque de détresse respiratoire est accru chez les nouveau-nés de femmes diabétiques ⁶⁸, un lien ayant été établi entre hyperinsulinisme fœtal et défaut de production de surfactant ³⁷. La détresse respiratoire est d'autant plus fréquente que l'accouchement est prématuré ³⁷.

Dans une méta-analyse de 24 études, les auteurs se sont intéressés au lien entre la présence d'un diabète maternel (gestationnel et prégestationnel), et le risque de survenue d'une détresse respiratoire néonatale ⁶⁸.

Dans ces différentes études, le risque était accru (OR à 2,66) chez les patientes ayant un diabète prégestationnel, par rapport aux patientes non diabétiques. Le risque était également accru mais moins important (OR à 1,57) pour les femmes présentant un diabète gestationnel ⁶⁸.

2.7.2 Dystocie des épaules et blessure du plexus brachial

La dystocie des épaules est définie par la nécessité de recourir à des manœuvres obstétricales autres que la traction douce de la tête ou la manœuvre de restitution pour dégager les épaules fœtales. Elle concernerait 0,5 à 1 % des accouchements par voie basse ⁶⁹.

La dystocie des épaules augmente le risque de lésions du plexus brachial, de fracture de la clavicule et de l'humérus, d'asphyxie périnatale et de mortalité néonatale.

Bien que peu spécifiques, les facteurs de risque principaux de dystocie des épaules sont la macrosomie et un antécédent de dystocie des épaules lors d'une grossesse antérieure.

Les grossesses chez les femmes diabétiques de type 1 étant à risque de macrosomie, il existe en conséquence un risque augmenté de dystocie des épaules ⁶⁹.

2.7.3 Hypoglycémie néonatale

L'hypoglycémie néonatale est la conséquence d'un défaut d'adaptation du métabolisme glucidique du nouveau-né à la vie extra-utérine ⁷⁰.

Durant la grossesse, comme nous l'avons vu précédemment, il existe un transfert placentaire materno-fœtal du glucose. Ce transfert cède à la naissance et le nouveau-né doit mobiliser ses réserves glucidiques hépatiques (glycogène) pour maintenir son taux de glycémie.

Certaines situations sont à l'origine d'une mobilisation insuffisante des réserves glucidiques (prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel) ou de besoins accrus en énergie non compensés par le nouveau-né (infections, détresse respiratoire) menant à des hypoglycémies.

Dans le cas du diabète maternel, l'hypoglycémie néonatale est principalement causée par un hyperinsulinisme fœtal, transitoire, qui perturbe les phénomènes adaptatifs.

Pouvant être à l'origine de séquelles neurologiques, l'hypoglycémie néonatale doit être dépistée et traitée ⁷⁰.

Les recommandations de la SFD préconisent, en prévention de l'hypoglycémie néonatale, un début d'alimentation rapide après l'accouchement (mise au sein ou biberon), puis une alimentation régulière et fractionnée ³⁷.

La glycémie du nouveau-né doit être surveillée dans l'heure qui suit la naissance puis toutes les trois heures, pour une durée d'au moins 48 heures.

L'hypoglycémie néonatale est définie par un taux de glycémie inférieur à 0,40 g/l chez le nouveau-né à terme (inférieur à 0,35 g/l chez le prématuré).

S'il existe une hypoglycémie malgré des apports entéraux réguliers (recours possible à une sonde d'alimentation), il convient d'administrer du sérum glucosé à 10 %, par voie intraveineuse, jusqu'à correction du taux de glycémie ³⁷.

La présence de signes évocateurs d'hypoglycémie (hypotonie musculaire, altération de la conscience, apnée), doit conduire à la réalisation d'une mesure de la glycémie et à l'administration de glucose intraveineux en urgence ⁷¹.

2.7.4 Hyperbilirubinémie et hypocalcémie

L'hyperbilirubinémie néonatale est plus fréquemment observée chez les nouveau-nés de femmes diabétiques. La polyglobulie secondaire à une hypoxémie in utero est une cause possible de l'hyperbilirubinémie dans cette population ³⁷.

L'hyperbilirubinémie est dépistée systématiquement à la naissance par la mesure de la bilirubine transcutanée ; un taux élevé étant une indication à un traitement par

photothérapie. L'objectif est d'éviter la survenue d'une hyperbilirubinémie sévère ou d'un ictère nucléaire (encéphalopathie bilirubinique) ⁷².

L'hypocalcémie serait également plus fréquente chez les nouveau-nés de patientes diabétiques. Son origine est mal connue ; il pourrait s'agir d'une anomalie du métabolisme phosphocalcique maternelle avec une diminution de la calcémie et de la vitamine D, surtout au troisième trimestre de la grossesse ⁷³.

3. Conséquences du diabète sur le plan maternel

3.1 Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie

Le CNGOF définit plusieurs notions ⁵⁹:

- L'HTA gravidique est définie comme une TA (tension artérielle) au repos systolique > 140 mmHg et/ou une TA diastolique > 90 mmHg chez une femme enceinte après 20 SA, à au moins deux reprises, en l'absence de protéinurie, et disparaissant avant la fin de la 6^{ème} semaine en post partum.
- La pré-éclampsie est définie comme l'association d'une HTA gravidique à une protéinurie (> 300 mg/24h).
- Une HTA chronique est une HTA préexistante à la grossesse ; elle peut être méconnue, et il faut l'évoquer devant une HTA gravidique diagnostiquée avant 20 SA ou qui persiste après 6 semaines en post partum.

L'HTA gravidique est liée à un trouble précoce de la placentation à l'origine d'une insuffisance placentaire. Initialement, il existe un défaut d'implantation trophoblastique, qui, plus tard, est à l'origine d'une vascularisation placentaire insuffisante avec ischémie placentaire. La sécrétion de médiateurs vaso-actifs est à l'origine du développement de cette HTA ⁵⁹.

Le diabète constitue un facteur de risque d'HTA gravidique et de pré-éclampsie.

Les conséquences materno-fœtales de la pré-éclampsie sont : un RCIU, un hématome rétro placentaire, la mort fœtale in utero ou encore la prématurité induite ⁵⁹.

Dans l'enquête périnatale de 2016, l'HTA gravidique concernait 4,3 % des grossesses, dont 2 % avec une association à une protéinurie ¹⁴.

Une méta analyse de 92 études ayant inclus plus de 25 millions de femmes enceintes, a mis en évidence un risque relatif de développement de pré-éclampsie de 3,7 (intervalle de confiance 3,1 à 4,3) chez les patientes présentant un diabète prégestationnel, en comparaison au reste de la population ⁷⁴.

Dans une étude cas/témoins incluant 334 femmes diabétiques de type 1 et 16 534 femmes non diabétiques enceintes, l'incidence de la pré-éclampsie était de 9,9 % dans le groupe des patientes diabétiques, et de 4,3 % dans le groupe contrôle. L'incidence de la pré-éclampsie augmentait avec la sévérité du diabète, mais demeurait élevée (8,9 %), après exclusion des patientes souffrant de néphropathie ou d'HTA chronique. L'étude a déduit de ces observations que la pré-éclampsie était deux fois plus fréquente chez les femmes diabétiques, par rapport aux femmes non diabétiques ⁷⁵.

Une autre étude s'est intéressée à une cohorte de 165 femmes enceintes diabétiques de type 1, catégorisées en 3 sous-groupes : le premier était constitué de femmes normotendues, le deuxième comprenait des femmes ayant développé une HTA gravidique et le dernier des femmes ayant développé une pré-éclampsie ⁷⁶.

Les patientes ayant développé une pré-éclampsie étaient toutes primipares ; le facteur prédictif de pré-éclampsie qui avait la plus grande puissance était la présence d'une vasculopathie (définie dans l'étude par une rétinopathie, une néphropathie ou une coronaropathie ischémique). La présence d'une HTA gravidique et la durée de diabète n'étaient pas des facteurs de risque de pré-éclampsie, après ajustement sur le facteur « vasculopathie ». Les auteurs ont également montré un lien significatif entre développement de pré-éclampsie et prise de poids excessive au cours de la grossesse (indépendamment de l'IMC du premier trimestre), de même qu'avec le niveau d'HbA1c à chaque trimestre. Les taux de triglycérides aux trois trimestres étaient également associés à la survenue de pré-éclampsie de façon significative, contrairement aux taux de HDL cholestérol, LDL cholestérol et cholestérol total ⁷⁶.

Une étude danoise a étudié de façon rétrospective les grossesses de 1 215 femmes diabétiques de type 1, en s'intéressant à la survenue d'accouchements prématurés avant 34 SA et de pré-éclampsie, en lien avec la présence d'une micro-albuminurie préexistante à la grossesse ⁷⁷.

L'étude a montré une différence significative de survenue de pré-éclampsie et d'accouchement prématuré dans le groupe « micro-albuminurie pathologique » : le sous-groupe comptabilisait 40 % de pré-éclampsie et 13 % d'accouchement prématuré ; tandis que dans le groupe où la micro-albuminurie était physiologique, on décomptait 12 % de pré-éclampsie et 6 % d'accouchements prématurés.

Après ajustement sur les facteurs de confusion, les facteurs prédictifs de survenue de pré-éclampsie étaient : la présence d'une micro-albuminurie pathologique (OR de 4), la nulliparité (OR 3,1) et l'HbA1c au troisième trimestre (OR de 1,3 à chaque augmentation de 1% du taux d'HbA1c).

La micro-albuminurie pathologique était associée à la survenue d'un accouchement prématuré avant 34 SA en analyse univariée ; mais en analyse multivariée, seule l'HbA1c était un facteur prédictif de survenue de cet évènement ⁷⁷.

De récents progrès ont été faits sur le dépistage précoce des patientes à risque de pré-éclampsie.

La dysfonction placentaire évoquée plus tôt est le résultat d'un déséquilibre entre la sécrétion de facteurs anti angiogéniques, sécrétés par le placenta hypoxique, et de facteurs pro angiogéniques ⁷⁸.

Le relargage de facteurs anti angiogéniques, dont sFLT-1 (récepteur membranaire soluble), a pour effet une vasoconstriction périphérique ayant pour objectif une meilleure oxygénation placentaire, pouvant provoquer à terme les manifestations vasculaires systémiques de pré-éclampsie.

Au contraire, les facteurs pro angiogéniques comme PIGF (facteur de croissance placentaire) et PAPP-A (protéase membranaire impliquée dans la migration cellulaire et l'invasion trophoblastique) indispensables à la prolifération et à la survie des cellules placentaires, sont inhibés par sFLT1 ⁷⁸.

Plusieurs études ont montré l'utilité du ratio sFLT-1/PIGF comme facteur prédictif de pré-éclampsie ^{78 79}.

Chez les patientes diabétiques de type 1, qui présentent un risque augmenté de pré-éclampsie, le dosage de ce ratio au deuxième trimestre peut s'avérer utile pour la détection précoce de cette pathologie, comme l'a montré une étude de Valérie A. Holmes *et al* ⁸⁰.

Une détection précoce de la pré-éclampsie au premier trimestre a été proposée par Akolekar *et al*. Dans leur étude, les auteurs ont dépisté les patientes entre 11 et 13 semaines de grossesse, en combinant les caractéristiques maternelles prégestationnelles avec les données de doppler utérin, de pression artérielle moyenne et les dosages de PAPP-A et PIGF ⁸¹.

L'utilisation des données maternelles et des caractéristiques biophysiques et biochimiques précédemment citées a permis, chez les plus de 65 000 patientes incluses, la détection de 96 % des cas de pré-éclampsie ayant nécessité un accouchement avant 34 SA, et de 54 % de tous les cas de pré-éclampsie, avec un taux de faux positifs à 10 % ⁸¹.

3.2 Accouchement par césarienne et césariennes en urgence

L'accouchement par césarienne concernait en France en 2016, 20,2% des naissances ¹⁴.

Ce mode d'accouchement est beaucoup plus fréquent chez les patientes diabétiques, et concernerait 60 % des accouchements, étant donné le risque accru de dystocie des épaules au cours d'un accouchement par voie basse, chez un nouveau-né macrosome ³⁷.

Une étude observationnelle s'est intéressée à une cohorte de 245 femmes diabétiques de type 1 et 2 enceintes, et à leurs voies d'accouchement, dans un centre danois, entre 2015 et 2018 ⁸².

La voie basse était le mode d'accouchement de référence dans ce centre, et les femmes étaient déclenchées le plus souvent entre 37 et 40 SA, selon différents critères.

79% (n = 162) des patientes avaient un accouchement par voie basse programmé, parmi lesquelles 65% (n = 105) ont effectivement accouché par voie vaginale, tandis que 35% (n = 57) ont bénéficié d'une césarienne en urgence.

Les 21% patientes restantes avaient une césarienne programmée.

Les auteurs se sont intéressés aux facteurs de risque de césarienne en urgence et ont mis en évidence après analyse multivariée : la primiparité, une taille maternelle plus petite (en moyenne de 4 cm, par rapport aux femmes ayant accouché par voie basse), un antécédent de césarienne en urgence et la présence de troubles hypertensifs ⁸².

En revanche, l'HbA1c en fin de grossesse et le poids fœtal (estimé par échographie au troisième trimestre), n'apparaissent pas comme des éléments prédictifs de césarienne en urgence ⁸².

Une étude rétrospective de Seah *et al* publiée en 2021, s'est intéressée au déroulement et à l'issue de la grossesse de 92 patientes diabétiques de type 1, 106 patientes diabétiques de type 2 et 119 patientes non diabétiques ⁸³.

Les césariennes en urgence concernaient 32,8 % des accouchements des patientes diabétiques, et 15,1 % des femmes non diabétiques, OR 2,7 (IC 95 % [1,5-4,9], p=0,001) ⁸³.

III. Recommandations de prise en charge

Le diabète de type 1 concernerait 0,1 à 0,2 % de l'ensemble femmes enceintes ³⁸.

L'éducation de ces patientes, la planification de la grossesse et un suivi rigoureux au cours de la grossesse, conduit à une diminution des risques maternels et fœtaux que nous avons explicités plus haut ³⁸.

1. Sur le plan diabétologique et nutritionnel

1.1 En préconceptionnel

1.1.1 Objectifs glycémiques

La préparation à la grossesse débute bien en amont de cette dernière, à l'adolescence, par une information claire délivrée sur les risques maternels et fœtaux dans le cadre du diabète de type 1, les objectifs en préconceptionnel et la nécessité d'une contraception efficace en dehors de conditions favorables réunies ³⁷.

L'ADA, comme la NICE, recommandent une HbA1c en préconceptionnel inférieure à 6,5 %, si cet objectif peut être atteint sans hypoglycémie ; en cas de survenue fréquente d'hypoglycémies, l'objectif est une HbA1c inférieure à 7% ^{84 39}.

L'hyperglycémie au moment de la conception et dans les premières semaines de grossesse est en effet corrélée à un risque malformatif accru, avec une relation linéaire entre l'HbA1c péri-conceptionnelle et la prévalence des malformations ³⁷.

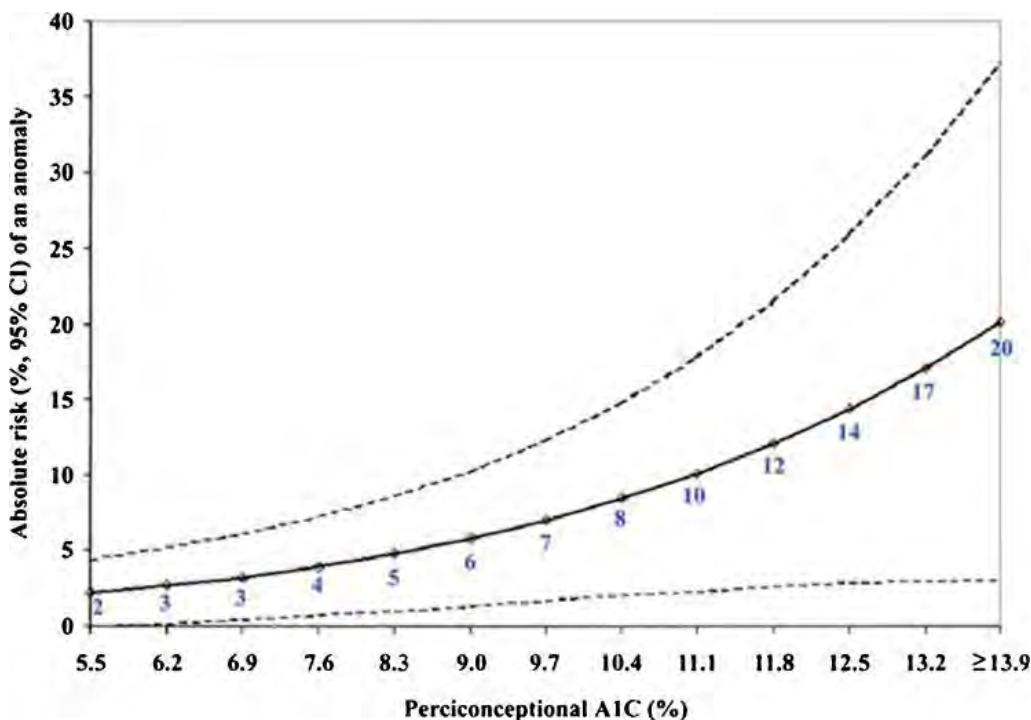


Figure 2. Risque malformatif en fonction de l'HbA1c. Données en valeurs absolues (ligne solide), et intervalles de confiance à 95 % (lignes pointillées). Extraite de *Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes*, Guerin et al ⁸⁵.

Une étude danoise a étudié 933 grossesses de femmes diabétiques de type 1, en définissant un critère d'issues de grossesse défavorables, qui incluait la mortalité périnatale et la présence de malformations congénitales. Le risque d'issues défavorables augmentait de façon significative, dès lors que l'HbA1c préconceptionnelle était supérieure à 6,9 %, et l'augmentation était linéaire par rapport à la valeur d'HbA1c. Les auteurs ont observé un risque accru de malformations congénitales, dans les situations d'HbA1c supérieure à 10,4 %, tandis que la mortalité périnatale était plus élevée, à partir d'une HbA1c supérieure à 6,9 %⁸⁶.

Cette étude justifie donc les objectifs d'HbA1c en préconceptionnel, affichés par l'ADA.

1.1.2 Programmation de la grossesse

La programmation de la grossesse est primordiale chez les femmes diabétiques.

Selon les recommandations de la NICE, toute femme diabétique doit être informée qu'il est primordial d'éviter une grossesse non programmée. Idéalement, la prise en charge doit débuter avant l'arrêt de la contraception, l'objectif étant un parfait contrôle glycémique en péri-conceptionnel. Une information claire doit être délivrée quant à la diminution du risque (mais pas la disparition) de fausses couches, malformations congénitales, mort fœtale et mortalité néonatale, en cas de bon équilibre glycémique³⁹.

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de la programmation de la grossesse sur les événements défavorables maternels et fœtaux.

Une étude menée en Finlande, s'est intéressée à 145 grossesses de 73 femmes diabétiques de type 1, suivies dans une clinique de référence entre 2000 et 2012. 96 grossesses étaient préparées tandis que les 45 autres étaient non préparées⁸⁷.

Les auteurs ont mis en évidence que chez les femmes ayant bénéficié d'une préparation à la grossesse, le taux de malformations congénitales était significativement plus bas (2,5% des grossesses programmées, 11,1% des grossesses non programmées) ; ce résultat restant significatif après ajustement sur l'HbA1c du premier trimestre, l'âge et le tabagisme.

Le taux d'HbA1c était plus bas avant et tout au long de la grossesse, dans le groupe ayant bénéficié de la préparation. Par ailleurs, la préparation à la grossesse réduisait le risque de césarienne (ajusté sur l'âge) avec un OR à 0,60.

Les auteurs ont créé un critère « issues de grossesse défavorables » qui incluait fausses couches et malformations congénitales ; le taux d'issues défavorables était moindre dans le groupe préparé à la grossesse, et ce après ajustement sur l'âge, l'HbA1c préconceptionnelle, le tabagisme, les complications microvasculaires et les pathologies thyroïdiennes⁸⁷.

Une autre étude menée en Italie et en France, s'est intéressée à 107 femmes enceintes diabétiques de type 1 traitées par pompe à insuline externe ; avec un sous-groupe ayant bénéficié d'un programme de préparation à la grossesse, et l'autre n'en ayant pas bénéficié⁸⁸.

La préparation débutait au moins 6 mois avant la conception, et comprenait un enseignement des objectifs glycémiques, une supplémentation en acide folique, l'arrêt des traitements potentiellement tératogènes (IEC ou ARA2) ainsi que des statines. L'hypertension était dépistée et traitée. Une explication était donnée aux femmes sur les risques et complications de la grossesse dans le cadre du diabète, et des conseils de mode de vie et nutrition leur étaient remis.

Les femmes qui n'étaient pas préparées recevaient ces informations au moment du diagnostic de la grossesse.

Les auteurs ont montré que l'HbA1c était inférieure dans le groupe de grossesses programmées, tout au long de la grossesse. De plus, l'accouchement dans le groupe des grossesses non programmées (médiane 37 SA) était plus précoce que dans le groupe des grossesses programmées (médiane 38 SA) ; traduisant une réduction du risque de déclenchement prématuré. Le déclenchement d'accouchement prématuré était associé à un risque plus élevé d'admission en service de soins intensifs néonataux⁸⁸.

La SFD recommande la prise, chez les patientes diabétiques de type 1 enceintes, d'une dose de 400 µg à 5 mg d'acide folique par jour, au moins un mois avant la conception et jusqu'à 12 semaine d'aménorrhée³⁷.

Les recommandations de la NICE sont en faveur d'une prise quotidienne de 5 mg d'acide folique durant cette période³⁹.

En 2022, l'ADA préconise une supplémentation journalière préconceptionnelle par 400 µg d'acide folique et au moins 150 µg de iode de potassium⁸⁴.

L'acide folique inhibe l'oxydation induite par l'hyperglycémie, et diminue ainsi les malformations neurologiques (défaut de fermeture du tube neural⁸⁹) et cardiaques³⁷.

Dès la programmation de la grossesse, les traitements anti hypertenseurs des classes ARA2 et IEC, tératogènes, doivent être interrompus ; ils peuvent être remplacés par des inhibiteurs calciques (nifédipine), des alpha (alpha-méthyl dopa) ou Bêta bloquants (labétolol)³⁷.

Les traitements par statine et fibrate ne doivent pas non plus être poursuivis³⁷.

Les diurétiques ne doivent pas être utilisés en traitement de fond chez les patientes enceintes, étant donné qu'ils entraînent une restriction du volume plasmatique pouvant mener à une diminution de la perfusion utéroplacentaire ⁸⁴.

1.2 Au cours de la grossesse

1.2.1 Objectifs glycémiques et modalités de traitement

Les objectifs glycémiques au cours de la grossesse recommandés en 2022 par l'ADA sont ⁸⁴:

- A jeun, une glycémie comprise entre 70 et 95 mg/dl (3,9-5,3 mmol/l), et, soit
- Une glycémie 1 heure après le repas comprise entre 110 mg/dl et 140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l), soit
- Une glycémie 2 heures après le repas comprise entre 100 et 120 mg/dl (5,6-6,7 mmol/l).

Un contrôle glycémique très régulier est essentiel pour s'assurer que ces objectifs sont atteints, permettre des ajustements thérapeutiques et nutritionnels, anticiper et détecter les changements physiologiques des besoins en insuline au cours de la grossesse ⁸⁹.

L'ADA recommande, pour les femmes enceintes présentant un diabète prégestationnel, un auto contrôle glycémique, à jeun, avant le repas (pour une éventuelle correction de la glycémie), et après le repas ⁸⁴. Le contrôle des glycémies post prandiales est associé à un meilleur équilibre glycémique et à un moindre risque de pré-éclampsie ⁸⁴.

L'HbA1c diminue de façon physiologique au cours de toute grossesse, du fait de la régénération accélérée des globules rouges ³⁵.

De ce fait, il est recommandé d'effectuer des dosages plus fréquents qu'en dehors de la grossesse, par exemple tous les mois ³⁵.

Le paramètre d'HbA1c ne permet pas d'apprécier de façon précise l'intégralité des profils glycémiques des patientes (et notamment les pics hyperglycémiques post prandiaux qui ont un impact sur la macrosomie). C'est pourquoi, il s'agit d'une valeur à utiliser en tant que mesure complémentaire, avec les résultats des autocontrôles glycémiques ³⁵.

Selon les dernières recommandations de l'ADA dans *Diabetes Care* en 2022, l'objectif au cours de la grossesse est une HbA1c inférieure à 6 %, en l'absence d'hypoglycémie significative ; dans le cas d'évènements hypoglycémiques, le seuil d'HbA1c pourra être fixé en dessous de 7 % ⁸⁴.

Les recommandations de la NICE sont moins précises ; dans ces dernières, il est mentionné que l'HbA1c ne devrait pas dépasser 6,5 % au cours de la grossesse, seuil au-dessus duquel les risques de complications materno-fœtales sont accrus ³⁹.

Une étude a montré une augmentation significative du risque de macrosomie, chez des femmes enceintes diabétiques de type 1, qui présentaient une HbA1c à 26 et 34 SA, comprise entre 6 et 6,4 % ⁹⁰.

A ces mêmes périodes, les femmes ayant une HbA1c entre 6,5 et 6,9 %, présentaient quant à elles un risque accru de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré et d'hypoglycémie néonatale avec nécessité d'un resucrage intraveineux ⁹⁰.

Un schéma par multi-injections d'insuline peut être utilisé avec un analogue rapide avant chaque repas et une insuline basale couvrant le nycthémère.

La pompe externe constitue l'autre moyen de délivrance de l'insuline.

La NICE recommande de proposer un traitement par pompe externe au cours de la grossesse, aux patientes traitées par un schéma avec multi-injections d'insuline et ne parvenant pas à atteindre les objectifs glycémiques sans la survenue d'hypoglycémies invalidantes ³⁹.

L'indication est posée au cas par cas et le dispositif mis en place en centre spécialisé. Si le traitement par pompe permet une amélioration de l'équilibre glycémique, aucune étude n'a prouvé sa supériorité sur la morbidité fœto-maternelle par rapport au traitement par multi-injections ³⁷.

Une étude publiée en 2021 ayant inclus 209 patientes diabétiques de type 1 menant une grossesse unique, traitées par pompe ou multi-injections, s'est intéressée au déroulement et aux issues de grossesse de ces deux groupes ⁹¹.

Les auteurs ont mis en évidence une HbA1c significativement plus basse aux premier et deuxième trimestres de grossesse, dans le groupe traité par pompe externe ; il n'y avait pas de différence d'HbA1c entre les deux groupes au troisième trimestre.

Malgré cette différence d'équilibre glycémique, les auteurs n'ont pas observé de différence sur la survenue de fausses couches, MFIU ou mort néonatale. Ni le terme, ni la voie d'accouchement, ni le poids de naissance ne différaient selon la voie d'administration de l'insuline.

Le score d'Apgar à la naissance était significativement plus élevé chez les patientes traitées par pompe externe, mais la proportion de nouveau-nés ayant un score d'Apgar inférieur à 7 était comparable entre les deux groupes ⁹¹.

1.2.2 Prise de poids recommandée et besoins nutritionnels

La mesure du poids doit être effectuée à chaque consultation ; un excès de prise de poids augmente le risque de macrosomie et de césarienne, ainsi que le risque de maintien d'un poids maternel élevé après l'accouchement.

Les objectifs de prise de poids sont identiques à ceux des femmes non diabétiques, et sont liés à l'IMC en préconceptionnel ³⁷.

Les recommandations de l'*Institute of medicine* (IOM) publiées en 2009 sont présentées dans le tableau suivant ⁹² :

IMC préconceptionnel (kg/m²)	Prise de poids recommandée (kg)
<18,5	12,5-18
18,5-24,9	11,5-16
25-29,9	7-11,5
>30	5-9

Tableau 1 : Recommandations de prise de poids au cours de la grossesse, selon l'IMC préconceptionnel. Recommandations de l'IOM.

Des auteurs ont étudié de façon rétrospective, une cohorte de 165 femmes diabétiques de type 1 ayant accouché entre 2009 et 2012 et se sont intéressés aux issues de grossesse, chez les femmes ayant une prise de poids gestationnel excessive selon l'IOM ⁹³.

Au total, 114 femmes (soit 65,1 %) présentaient une prise de poids excessive. Dans cette population, 48 (42,1 %) nouveau-nés étaient LGA ; tandis que chez les 51 femmes qui avaient une prise de poids satisfaisante selon les recommandations, il y avait 5 nouveau-nés LGA (soit 8,2%).

L'association entre prise de poids excessive et nouveau-nés LGA demeurait significative, après ajustement sur l'IMC préconceptionnel, le terme, la nulliparité, la présence d'une vasculopathie et les valeurs d'HbA1c. L'analyse stratifiée a par ailleurs mis en évidence que cette association était vérifiée tant chez les femmes ayant un IMC préconceptionnel normal, que celles en surpoids et obèses ⁹³.

Une autre étude s'est intéressée à la prise de poids aux deuxième et troisième trimestres de grossesse chez 293 femmes diabétiques de type 1. Les auteurs ont ainsi constitué 3 groupes : prise de poids par semaine insuffisante, prise de poids recommandée, excès de prise de poids,

selon les recommandations de l'IOM. Ils ont constaté que chez les 53,9 % des femmes qui présentaient une prise de poids gestationnelle excessive, il existait un risque augmenté de macrosomie et d'hyperbilirubinémie néonatale, par rapport aux autres groupes ⁹⁴.

Sur le plan nutritionnel, les recommandations sont proches de celles préconisées chez la femme enceinte non diabétique, et visent à une prise de poids adéquate tout en couvrant les besoins maternels et fœtaux ³⁷.

La particularité de la prise en charge réside dans la nécessité d'un bon équilibre glycémique, avec éviction des événements hypoglycémiques, des hyperglycémies et de l'acidocétose ³⁷.

Le suivi est dans l'idéal réalisé par une diététicienne spécialisée en diabétologie ³⁷.

1.2.3 Surveillance spécifique en lien avec les complications du diabète

Comme évoqué précédemment, la grossesse est un élément qui peut être défavorable sur le plan de la rétinopathie diabétique.

Le référentiel de la SFO et de la SFD sur le dépistage des rétinopathies recommande la réalisation d'un examen du fond de l'œil de façon au moins trimestrielle au cours de la grossesse ²³.

Un examen mensuel est recommandé s'il existe des facteurs de risque d'aggravation d'une rétinopathie : RD préexistante, HTA, néphropathie, longue durée de diabète, grossesse non programmée, baisse de l'HbA1c au premier trimestre, et ce quelle que soit l'HbA1c à la conception ²³.

Un examen doit également être réalisé dans le post partum ³⁷.

Le traitement de référence de la rétinopathie proliférante au cours de la grossesse est le laser ³⁸.

Un bilan néphrologique doit être effectué dès le diagnostic de grossesse, s'il n'a pas eu lieu dans les 3 mois précédents. La présence d'une créatinine > 120 µmol/l, d'un rapport albuminurie/créatininurie > 30 mg/mmol (soit 300 mg/g) ou une protéinurie > 0,5 g/jour doit amener à la prise d'un avis néphrologique, comme l'indiquent les recommandations de la NICE ³⁹.

L'estimation du DFG ne doit pas être utilisée comme mesure de la fonction rénale au cours de la grossesse ³⁹.

Un traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse doit être envisagé en cas de protéinurie néphrotique supérieure à 5 g/jour (rapport albuminurie/créatininurie > 200 mg/mmol) ³⁹.

La surveillance tensionnelle est primordiale ³⁷.

L'ADA recommande, chez les patientes enceintes diabétiques souffrant d'HTA chronique, un objectif tensionnel de 110-135/85 mmHg, qui permettrait de réduire les risques d'HTA maternelle incontrôlée et de restriction de croissance fœtale ⁸⁴.

1.3 Pendant et après l'accouchement

1.3.1 Adaptation de l'insulinothérapie pendant l'accouchement et en post partum

L'objectif est de maintenir une euglycémie maternelle au cours du travail ; l'hyperglycémie au moment de l'accouchement étant à risque accru d'hypoglycémie néonatale ³⁷.

La prise en charge s'effectue par l'administration intraveineuse en continu d'insuline, selon un protocole établi au préalable, ainsi que la perfusion de sérum glucosé si nécessaire. La surveillance glycémique doit être horaire, avec un objectif glycémique compris entre 4 et 7 mmol/l (72 à 126 mg/dl), selon les recommandations de la NICE ³⁹.

L'administration d'insuline peut être assurée par la pompe à insuline pour les patientes qui en portent une, à condition que le personnel soit formé à son utilisation ³⁷.

Les doses d'insuline doivent être réduites immédiatement après l'accouchement, la résistance à l'insuline chutant de façon majeure avec l'expulsion du placenta. Les besoins en insuline reviennent à l'état prégestationnel, une à deux semaines après l'accouchement ⁸⁴.

Les contrôles glycémiques doivent être très rapprochés dans le post partum, afin d'ajuster rapidement les doses d'insuline ³⁹. Durant cette période d'adaptation, les échanges avec le diabétologue doivent pouvoir être réguliers ³⁵.

Les patientes doivent être informées du risque d'hypoglycémie, particulièrement pour celles qui allaitent ³⁹.

Le poids est également un paramètre important à prendre en compte après l'accouchement. La prise excessive de poids pendant la grossesse est l'un des facteurs de risque principal de rétention de poids dans le post partum. Des conseils sur l'hygiène de vie, incluant la diététique et l'activité physique, doivent être prodigués ⁶.

1.3.2 Adaptation du traitement pendant l'allaitement

Comme pour la population générale, l'allaitement maternel doit être encouragé chez les patientes diabétiques ; d'autant plus que l'allaitement confère des bienfaits métaboliques durables, aussi bien pour la mère que pour le nouveau-né ³⁵.

Pour les femmes souhaitant allaiter, il est recommandé de débiter l'alimentation le plus tôt possible après la naissance (dans les 30 minutes), et de la poursuivre à intervalles réguliers (toutes les deux à trois heures). L'objectif est d'obtenir une glycémie néonatale avant chaque tétée, au minimum de 2 mmol/l ³⁹.

L'allaitement accroît le risque d'hypoglycémies ; les doses d'insuline doivent donc être adaptées en conséquence ³⁵.

2. Sur le plan obstétrical

2.1 Prise en charge générale

Les recommandations de la NICE préconisent une prise en charge spécifique pour les patientes présentant un diabète prégestationnel ³⁹.

Une première consultation est préconisée le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse, afin d'informer la patiente des particularités de la grossesse et de son suivi dans le contexte de diabète. Ce premier échange est également nécessaire pour retracer l'histoire du diabète, de son équilibre et de réaliser un fond de l'œil si ce dernier date de plus de 12 mois.

En plus des trois échographies de suivi classique à 12, 22 et 32 SA, une échographie réalisée entre 7 et 9 SA, confirme la viabilité fœtale et évalue l'âge gestationnel.

A 20 SA, il est recommandé d'effectuer une imagerie de dépistage d'éventuelles malformations fœtales, particulièrement cardiaques, avec une imagerie des quatre cavités cardiaques et des gros vaisseaux avec analyse des flux.

A 28 SA, une échographie est réalisée avec étude de la croissance fœtale et de la quantité de liquide amniotique. Une nouvelle échographie de croissance est proposée à 32 SA.

Chez les patientes à risque de restriction de croissance fœtale (atteintes macro vasculaires, néphropathie), une surveillance plus rapprochée de la croissance fœtale et du bien-être fœtal doit être proposée ³⁹.

La SFD préconise, à partir de 32 SA, une surveillance régulière du bien-être fœtal par enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF), qui permet de réduire le risque de mort fœtale in utero. Un RCF aréactif impose une hospitalisation en urgence ³⁷.

A 36 SA, il est réalisé une dernière échographie de croissance ; une information est également délivrée sur la voie d'accouchement, l'anesthésie, le post partum et l'allaitement. La patiente doit être informée de la chute des besoins en insuline après l'accouchement et donc du risque d'hypoglycémie ³⁹.

La NICE recommande un déclenchement de l'accouchement, ou la programmation d'une césarienne selon les indications, entre 37 SA et 38 SA et 6 jours, chez les femmes présentant un diabète prégestationnel sans complication fœtale ni obstétricale ³⁹.

En l'absence de complications, la SFD recommande un déclenchement de la grossesse à 38-39 SA, chez les femmes présentant un diabète de type 1. Il existe en effet un risque accru de dystocie des épaules et de mort fœtale in utero, au-delà de ce terme ³⁷.

S'il existe des complications métaboliques, maternelles ou fœtales, un accouchement avant 37 SA doit être envisagé ³⁹.

La voie d'accouchement (voie basse ou césarienne), est décidée par l'obstétricien en fonction de différents éléments tels qu'un utérus cicatriciel, une macrosomie, les caractéristiques du bassin et la présentation fœtale ³⁷.

Il existe en France trois types de maternité : les maternités de type 1 qui prennent en charge les grossesses à bas risque et ne disposent pas d'unité de néonatalogie ; les maternités de type 2 (2A, qui disposent d'une unité de néonatalogie et 2B, où il existe une unité de soins intensifs de néonatalogie). Enfin les établissements de type 3 possèdent un service de réanimation néonatale ⁵⁹.

Selon les recommandations de la SFD, l'accouchement d'une patiente diabétique de type 1 doit avoir lieu dans un établissement où il existe une collaboration entre les obstétriciens et une équipe de diabétologie ; la présence d'un pédiatre est nécessaire de même que la proximité d'une équipe de néonatalogie ³⁷.

Le choix de la structure doit également tenir compte de sa proximité avec le lieu d'habitation de la patiente ³⁷.

Dans ses recommandations de 2020, la NICE préconise que l'accouchement des patientes présentant un diabète ait lieu dans une maternité disposant de techniques avancées de réanimation néonatale ³⁹.

2.2 Risque de pré-éclampsie et prise d'aspirine

L'ADA dans le *Standard of medical care 2022*, recommande la prise d'aspirine, à une dose comprise entre 100 et 150 mg, chez les femmes enceintes souffrant d'un diabète pré-gestationnel. Le traitement est à introduire entre 12 et 16 semaines d'aménorrhée, dans l'objectif de limiter le risque de pré-éclampsie ⁸⁴. Une analyse coût-efficacité a été menée et a conclu que l'utilisation de l'aspirine apportait une diminution de la morbidité et mortalité tout en diminuant les coûts.

Une étude menée entre 1991 et 1995, a inclus 2 539 femmes présentant un haut risque de pré-éclampsie, divisées en quatre groupes selon leurs pathologies : diabète prégestationnel insulino-traité, HTA chronique, grossesse multiple et antécédent de pré-éclampsie. Un premier groupe constitué de 1 254 femmes, recevait une dose quotidienne de 60 mg d'aspirine, tandis que le second groupe de 1 249 patientes recevait un placebo ⁹⁵.

Les auteurs n'ont pas montré de différence significative dans la survenue de pré-éclampsie entre les deux groupes placebo et aspirine. La prévalence de la pré-éclampsie était également comparable, en prenant en compte les différents sous-groupes de pathologies ⁹⁵.

Dans une étude multicentrique menée en double aveugle chez des patientes enceintes à haut risque de pré-éclampsie (déterminé selon un algorithme, toute cause confondue), des chercheurs ont comparé deux groupes randomisés, l'un ayant bénéficié d'une prise d'aspirine et l'autre d'un placebo ⁹⁶.

L'étude menée entre 2014 et 2016 incluait des patientes âgées de plus de 18 ans ayant une grossesse unique et dont le risque de pré-éclampsie, toute cause confondue, était élevé ; ce dernier critère était déterminé selon un algorithme.

Au total, 798 patientes ont été assignées au groupe « aspirine », et recevaient donc quotidiennement une dose de 150 mg d'aspirine, initiée entre 11 et 14 semaines de grossesse et jusqu'à 36 semaines de grossesse. 822 femmes constituaient le groupe « placebo ».

Les auteurs ont mis en évidence une différence significative entre les deux groupes, puisque la pré-éclampsie est survenue chez 1,6 % des femmes du groupe « aspirine », tandis qu'elle a touché 4,3 % des patientes du groupe « placebo » ⁹⁶.

On constate que dans cette dernière étude qui met en évidence une diminution de la survenue de pré-éclampsie sous aspirine, les doses d'aspirine prises par les patientes sont plus élevées, que dans la première étude qui n'a pas trouvé de différence significative entre la prise d'aspirine et le placebo.

Comme mentionné par l'ADA dans ses recommandations, d'autres méta analyses et essais ont mis en évidence l'absence d'efficacité de la prise d'aspirine à des doses quotidiennes inférieures à 100 mg ; venant justifier les recommandations d'une dose de 100 à 150 mg par jour ⁸⁴.

Cependant, les données concernant les bénéfices de la prise d'aspirine chez les patientes présentant un diabète prégestationnel restent insuffisantes. D'autres études sont également nécessaires afin de préciser les conséquences à long terme de l'exposition anténatale à l'aspirine ⁸⁴.

En 2019, la NICE recommandait la prise quotidienne de 75-150 mg d'aspirine, chez les patientes à haut risque de pré-éclampsie (dont les patientes présentant un diabète prégestationnel), à partir de 12 SA jusqu'à l'accouchement ⁹⁷.

2.3 Prise en charge d'une menace d'accouchement prématuré

En cas de menace d'accouchement prématuré, une corticothérapie à visée de maturation pulmonaire fœtale doit être administrée ; les doses d'insuline doivent être adaptées en conséquence et les surveillances glycémiques rapprochées ³⁹.

La tocolyse n'est pas contre indiquée, mais les béta mimétiques ne doivent pas être utilisés chez les patientes diabétiques ³⁹.

Partie 3 : Mesure continue du glucose : principes, exploitations des données et intérêt dans la prise en charge des femmes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse

I. Utilisation de la MCG chez le patient diabétique en dehors de la grossesse

1. Principes de la MCG et dispositifs disponibles

La mesure continue du glucose est basée sur la mesure du glucose interstitiel, c'est-à-dire au niveau des tissus, différent du glucose sanguin.

Le glucose interstitiel a une valeur très proche du glucose sanguin, dans les situations où la glycémie est stable ; en revanche, il existe un décalage entre ces deux mesures, lors des variations de glycémie capillaire. Dans le cas d'une élévation de la glycémie, la mesure du glucose interstitiel sera moins élevée que la glycémie capillaire ; alors qu'en cas de chute de la glycémie, cette mesure interstitielle sera moins basse que la glycémie sanguine ⁹⁸.

Il est important que le patient connaisse ces éléments, pour éventuellement vérifier le taux de glycémie capillaire dans les situations de forte variabilité glycémique.

Les dispositifs de MCG disponibles se divisent en deux catégories : les systèmes de mesure en continu et les systèmes de mesure intermittente (ou flash) ⁹⁹.

La différence majeure entre ces deux systèmes de lecture de glucose, continue et intermittente, réside dans le fait que les systèmes de mesures en continu délivrent une information permanente sur les données de glycémie, au lecteur ou au smartphone ; tandis que les systèmes de mesure intermittents, ne délivrent l'information qu'en cas d'action du patient, qui doit passer le lecteur devant le récepteur pour obtenir la valeur de la glycémie ainsi que le tracé de la courbe ⁹⁸.

Le capteur de glucose intermittent le plus connu est le Freestyle libre® (*Abbott*), qui comprend deux parties ¹⁰⁰ :

- un capteur qui est positionné sur le haut du bras, constitué d'un filament souple inséré sous la peau, dans le liquide interstitiel, relié à un petit disque qui adhère à la surface de la peau.

- un lecteur portable ou un smartphone (via l'application *Librelink*) permettant au patient d'obtenir la valeur de glucose interstitiel par scan (balayage du lecteur au-dessus du capteur).

Le capteur, à remplacer tous les 14 jours, collecte et conserve les données de mesure de glucose générées automatiquement toutes les 15 minutes, avec une mémoire tampon de 8 heures. Pour ne pas avoir de perte de données glycémiques, le patient doit scanner le capteur au minimum toutes les 8 heures.

La valeur de glucose interstitiel affichée par le lecteur est accompagnée de l'historique des 8 dernières heures et d'une flèche de tendance, reflet dynamique du sens et de l'importance de la variation du glucose.

Cette information est importante et doit toujours être prise en compte par le patient au moment d'une surveillance glycémique⁹⁸.

Le patient a la possibilité d'inscrire sur le lecteur ses prises alimentaires et les doses d'insuline injectées¹⁰⁰.

A noter que le lecteur Freestyle libre[®] permet la réalisation de glycémies capillaires à l'aide d'électrodes adaptées. Les mesures de cétonémie capillaires sont également possibles.

Le dispositif Freestyle libre 2[®], remboursé en France depuis juin 2021 est une évolution du Freestyle libre 1^{®101}.

Constitué des mêmes éléments, il dispose d'un système optionnel d'alarmes, en cas de glucose bas (seuil paramétrable entre 60 et 140 mg/dl), de glucose élevé (seuil paramétrable entre 120 et 400 mg/dl) et en cas de perte de signal¹⁰¹.

Les systèmes de mesure en continu comprennent : le Dexcom G6[®] (*Dexcom*) (calibrations optionnelles), Guardian Sensor (Medtronic)[®] 3 (au moins 2 calibrations par jour) et 4 (calibrations optionnelles)¹⁰².

Le Guardian sensor 4[®] (*Medtronic*), remboursé depuis octobre 2022, se compose d'un capteur sous cutané, d'un transmetteur qui se fixe sur le capteur et d'un récepteur (smartphone avec l'application dédiée).

Ce dispositif ne nécessite pas de réaliser des calibrations régulières à partir des glycémies capillaires ; toutefois, des calibrations peuvent être nécessaires dans certaines situations : symptômes ne correspondant pas à la valeur du glucose du capteur, valeur de glycémie manquante sur le récepteur ou suite à la prise de certains traitements pouvant fausser les mesures¹⁰³.

Le Freestyle libre 3, non remboursé actuellement, se compose d'un capteur de glucose interstitiel, qui a la capacité de mesurer et d'enregistrer les données de mesure du glucose générées automatiquement via un réseau Bluetooth Low Energy (BLE) toutes les 5 minutes, avec une mémoire tampon de 14 jours. Le récepteur, un smartphone avec l'application dédiée, permet d'accéder aux informations du capteur, sans nécessité d'action du patient ¹⁰⁴.

Il dispose, comme le Freestyle libre 2, de la fonctionnalité d'alarmes d'hyper et d'hypoglycémies ¹⁰⁴.

Certains lecteurs sont couplés à une pompe à insuline, la pompe servant alors de récepteur.

On peut citer par exemple la pompe Minimed 640 G[®] (Medtronic) couplée au capteur de glucose en continu Enlite.

Certaines pompes couplées à des capteurs (dont la pompe Minimed 640 G), permettent de programmer la suspension temporaire du débit basal de la pompe, lorsque la glycémie s'abaisse en deçà d'un certain seuil. Cette technique est particulièrement intéressante chez les patients souffrant d'hypoglycémies fréquentes, non ressenties ou encore nocturnes ⁹⁸.

A noter que certains capteurs de mesure continue du glucose sont compatibles avec des dispositifs de boucle fermée (Dexcom G6[®], Guardian Sensor[®] 3 et 4), dont nous allons exposer les principes plus loin.

2. Intérêts de la mesure continue du glucose (MCG)

La mesure continue du glucose a radicalement modifié la vie des patients diabétiques de type 1, ainsi que leur prise en charge.

Selon une étude conduite en France en 2015, seuls 29,4% des patients diabétiques de type 1 et 2 sous insulinothérapie avec schéma basal/bolus, réalisaient les quatre autosurveillances glycémiques (ASG) quotidiennes, recommandées par l'HAS. Les raisons évoquées pour ces surveillances insuffisantes étaient la douleur, la mauvaise compréhension, l'oubli, le manque de temps ou encore la crainte du résultat ⁹⁸.

Plusieurs essais randomisés ont montré l'amélioration de l'HbA1c avec l'utilisation d'un dispositif de mesure continue du glucose en temps réel ¹⁰⁵.

Par exemple, une étude randomisée menée aux Etats Unis par Lori M. Laffel *et al*, en 2018 et 2019 auprès d'adolescents et de jeunes adultes âgés de 14 à 24 ans, a montré une amélioration de l'HbA1c, passant en moyenne de 8,9% en début d'étude, à 8,5% à 26 semaines, dans le groupe utilisant la mesure continue du glucose. Dans le groupe contrôle, utilisant la méthode classique avec surveillance des glycémies capillaires, l'HbA1c initiale était identique (en moyenne 8,9%), mais se maintenait à 8,9% à 26 semaines ¹⁰⁶.

L'étude GOLD, étude randomisée en cross over menée en Finlande sur 161 adultes diabétiques de type 1 sous multi injections, a également comparé deux groupes, l'un ayant un dispositif de mesure continue du glucose (en temps réel), et l'autre utilisant la méthode classique. Les patients avaient une HbA1c moyenne avant intervention de 8,6%. Le premier critère évalué était l'HbA1c à 6 mois : la moyenne dans le groupe capteur était de 7,92%, tandis qu'elle était de 8,35% dans le groupe de contrôle capillaire (soit une différence de 0,43 %) ¹⁰⁷.

Cette étude s'est également intéressée aux événements hypoglycémiques : il a été relevé des différences significatives de temps passé en hypoglycémie entre les deux groupes. Le temps passé en dessous de 0,70 g/l et de 0,54 g/l, était de 2,79% et 0,79% respectivement, dans le groupe de mesure continue du glucose. Dans le groupe contrôle, ces taux étaient augmentés à 4,79% en dessous de 0,70 g/l et 1,89% en dessous de 0,54 g/l. Il y a par ailleurs eu 5 événements d'hypoglycémie sévère dans le groupe contrôle, versus un seul dans le groupe capteur ¹⁰⁷.

Les essais randomisés ayant évalué les dispositifs intermittents de MCG sont moins nombreux et ont surtout mis en évidence une réduction des événements hypoglycémiques.

Une étude menée en 2016 a inclus 328 patients diabétiques de type 1, randomisés en 2 groupes : le premier était composé de patients qui réalisaient des autosurveillances glycémiques classiques (avec un capteur en aveugle), et le second de patients effectuant une surveillance par un dispositif de MCG intermittent.

Dans le groupe utilisant les autosurveillances glycémiques seules, les patientes passaient de 3.44 heures par jour en hypoglycémie (< 70 mg/dl), à 3.27 heures à 6 mois ; tandis que, dans ce même intervalle, les patients du groupe d'intervention passaient de 3.38 à 2.03 heures par jour en hypoglycémie. La réduction du temps passé en hypoglycémie était donc de 38 % (SE 0.239; $p < 0.0001$) ¹⁰⁸.

L'étude FUTURE, menée en Belgique auprès d'une cohorte de patients bénéficiant d'un dispositif Freestyle libre®, a mis en évidence une amélioration de la qualité de vie à un an de la pose du dispositif. Il a également été observé une diminution des admissions hospitalières pour hypoglycémie sévère ou acidocétose ainsi qu'une diminution des événements hypoglycémiques, tandis que l'HbA1c restait stable. Le profil glycémique des patients montrait un temps passé en hypoglycémie moins important par rapport au profil initial ; en revanche, le temps passé dans la cible glycémique était diminué et le temps passé en hyperglycémie était augmenté ¹⁰⁹.

Plusieurs études en vie réelle ont montré une diminution de l'HbA1c avec l'utilisation d'un dispositif de MCG intermittent ^{110,111}.

L'ABCD (*Association of British Clinical Diabetologists*) a mené une étude observationnelle dans l'objectif d'évaluer l'impact du Freestyle libre[®] (remboursé par le système de soins en 2017, comme en France) chez ses utilisateurs au Royaume Uni ¹¹¹.

Les données de plus de 10 000 patients diabétiques (dont plus de 97% de diabétiques de type 1) ont été recueillies.

Il a été relevé une diminution significative de l'HbA1c après la mise en place du Freestyle libre[®], après une médiane de suivi de 7,5 mois, passant en moyenne de 8,3% à 7,8% ($p < 0,0001$). La réduction la plus marquée concernait les patients ayant une HbA1c élevée ($> 8,5\%$) avec une HbA1c passant de 10% en moyenne à l'inclusion à 8,8% ($p < 0,0001$).

Les auteurs se sont également intéressés à la sensibilité diminuée aux hypoglycémies (via le score GOLD, déterminé par un questionnaire sur 7 points, avec un score ≥ 4 évocateur de la présence d'hypoglycémies non ressenties).

Il a été montré une diminution significative du score GOLD après mise en place du Freestyle libre[®] ($2,7 \pm 1,8$ à $2,4 \pm 1,7$, $p < 0,0001$). 53 % des patients qui présentaient des hypoglycémies non ressenties (score GOLD ≥ 4) avaient un score GOLD < 4 au cours du suivi.

La détresse psychologique en lien avec la maladie (évaluée à l'aide d'un questionnaire) diminuait significativement après la pose du dispositif de MCG.

Enfin, les hospitalisations pour hypoglycémie, hyperglycémie et acidocétose étaient réduites de manière significative ¹¹¹.

Des essais randomisés ont montré la supériorité de l'utilisation d'un dispositif de MCG en temps réel par rapport à un dispositif intermittent, sur la réduction du temps passé en hypoglycémie et l'augmentation du temps passé dans la cible glycémique (TIR)^{112,113}.

A noter que ces essais ont été réalisés avec des dispositifs de MCG intermittents ne disposant pas d'alarme. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'études réalisées avec le Freestyle libre[®] 2 ¹⁰⁵.

3. Conditions de prise en charge et modalités d'instauration d'un système de MCG – éducation thérapeutique

Le dispositif de MCG intermittent Freestyle libre[®] est pris en charge en France depuis le 1^{er} juin 2017.

Le Dexcom G4[®] est remboursé depuis juin 2018, le Dexcom G6[®] depuis décembre 2020 ¹¹⁴.

Pour le Freestyle libre[®] et le Freestyle libre[®] 2, la prise en charge concerne les patients diabétiques de type 1 et 2 (adultes et enfants âgés d'au moins 4 ans), traités par insulinothérapie intensifiée (par pompe externe ou ≥ 3 injections par jour)¹¹⁵.

L'initiation du dispositif s'effectue après une formation du patient dans un centre dédié et est effectuée par un diabétologue ou un pédiatre ayant des compétences en diabétologie.

Après une période d'essai d'une durée de 3 mois, le praticien évalue l'utilisation et l'efficacité du dispositif avant de renouveler la prescription.

Par la suite, la prescription peut être reconduite par tout médecin¹¹⁵.

Le dispositif Dexcom G6[®] est pris en charge uniquement pour les patients diabétiques de type 1, adultes et enfants âgés d'au moins deux ans¹¹⁶ :

- dont l'équilibre glycémique préalable est insuffisant ($HbA1c \geq 8\%$) en dépit d'une insulinothérapie intensifiée bien conduite (par pompe externe ou multi-injections) et d'une auto-surveillance glycémique pluriquotidienne (≥ 4 autosurveillances par jour) ou,
- ayant présenté des hypoglycémies sévères ayant conduit à des interventions médicales en urgence ou,
- nécessitant un support à distance pour la gestion optimisée de leur diabète par leur entourage proche (parents ou aidants)¹¹⁶.

La prescription et le renouvellement annuel du Dexcom G6[®] sont assurés par un établissement hospitalier disposant d'une structure de diabétologie ayant des unités d'éducation thérapeutique.

Une formation initiale, notamment à la programmation des alarmes, à l'étalonnage du capteur, à l'interprétation des données et à leur communication à distance, est réalisée à la mise en place du dispositif.

Une période d'essai d'une durée d'un mois maximum a pour objectif de sélectionner les patients les plus motivés et capables de se servir de l'outil de façon adéquate ; pour ceux qui gardent le dispositif, une évaluation est prévue à 3 mois¹¹⁶.

Le dispositif Guardian Sensor 4[®], évoqué plus haut, est pris en charge selon les mêmes conditions que le Dexcom G6[®]¹⁰³.

4. Recommandations et interprétation des données de MCG en dehors de la grossesse

Bien que le dosage trimestriel de l'HbA1c reste recommandé chez tout patient diabétique, ce dernier paramètre, reflet de l'équilibre glycémique sur les deux à trois derniers mois, ne permet pas d'apprécier précisément le profil glycémique des patients. Il ne donne en effet pas d'information sur la fréquence et l'importance des excursions glycémiques, et ne permet pas, contrairement à la mesure continue du glucose, une adaptation rapide de la thérapeutique ou du comportement ¹¹⁷.

Par ailleurs, certaines situations comme l'anémie, les hémoglobinopathies ou encore la grossesse, sont susceptibles de fausser la valeur d'HbA1c.

Les données de MCG sont variées et permettent d'avoir une vision globale des profils glycémiques et donc d'en tirer les enjeux spécifiques à chaque patient.

En 2019, le consensus international Battelino, a décrit les 10 paramètres de MCG les plus utiles en pratique clinique (hors grossesse) ¹¹⁷ :

- Le nombre de jours pendant lequel le dispositif de MCG a été porté (recommandé sur au moins 14 jours) ;
- Le pourcentage du temps durant lequel le dispositif de MCG est actif (recommandé plus de 70%) ;
- Le taux de glucose moyen ;
- L'indice de gestion de glucose ou *glucose management indicator* (GMI) : il s'agit d'une estimation statistique de l'HbA1c qui serait obtenue, si la tendance glycémique du capteur sur la période étudiée se poursuivait à l'identique sur les 2,5 à 3 mois. Contrairement à l'HbA1c qui fournit une information rétrospective sur l'équilibre glycémique des trois derniers mois, la donnée du GMI est prospective ¹¹⁸.
- La variabilité glycémique, évaluée par le coefficient de variation (en pourcentage) : il s'agit d'un paramètre global qui prédit avant tout le risque d'hypoglycémie ; la cible inférieure ou égale à 36 % a été définie (au-dessus de celle-ci, le risque d'hypoglycémie est significatif) ¹¹⁸.
- Le temps au-dessus de la cible niveau 2, *time above range (TAR)*, pourcentage du temps passé > 250 mg/dl ;
- Le temps au-dessus de la cible niveau 1, *time above range (TAR)*, pourcentage du temps passé entre 181 mg/dl et 250 mg/dl ;
- Le temps dans la cible, *time in range (TIR)*, pourcentage du temps passé entre 70 mg/dl et 180 mg/dl ;
- Le temps en-dessous de la cible niveau 1, *time below range (TBR)*, pourcentage du temps passé entre 54 mg/dl et 69 mg/dl ;

- Le temps en dessous de la cible niveau 2, *time below range (TBR)*, pourcentage du temps passé en < 54 mg/dl.

Les auteurs du consensus ont publié des recommandations selon le type de diabète et la situation clinique.

Pour les patients diabétiques de type 1, en dehors de la grossesse, les auteurs du consensus recommandent :

- Un objectif de TIR supérieur à 70 % ;
- Un objectif de TAR > 180 mg/dl inférieur à 25 %, dont moins de 5 % de temps supérieur à 250 mg/dl ;
- Un objectif de TBR < 70 mg/dl inférieur à 4 %, dont moins de 1 % de temps inférieur à 54 mg/dl.

Il est précisé que pour les patients âgés, présentant des comorbidités et/ou à haut risque d'hypoglycémies, les objectifs doivent être revus et moins exigeants.

Les auteurs basent leurs recommandations de ces paramètres sur différentes études.

L'une d'entre elles, menée par Beck *et al*, a analysé la cohorte de l'étude DCCT, durant laquelle les patients effectuaient, sur une journée tous les 3 mois, 7 glycémies veineuses (avant chaque repas, 90 minutes après chaque repas et au coucher) ¹¹⁹.

Les résultats étaient rendus depuis un laboratoire central.

L'évaluation ou la progression d'une éventuelle rétinopathie était dépistée tous les 6 mois, et la microalbuminurie était dosée tous les 12 mois.

Les auteurs ont observé qu'en moyenne, 41 % des valeurs des séries de 7 valeurs glycémiques, atteignaient l'objectif de TIR, entre 70 et 180 mg/dl.

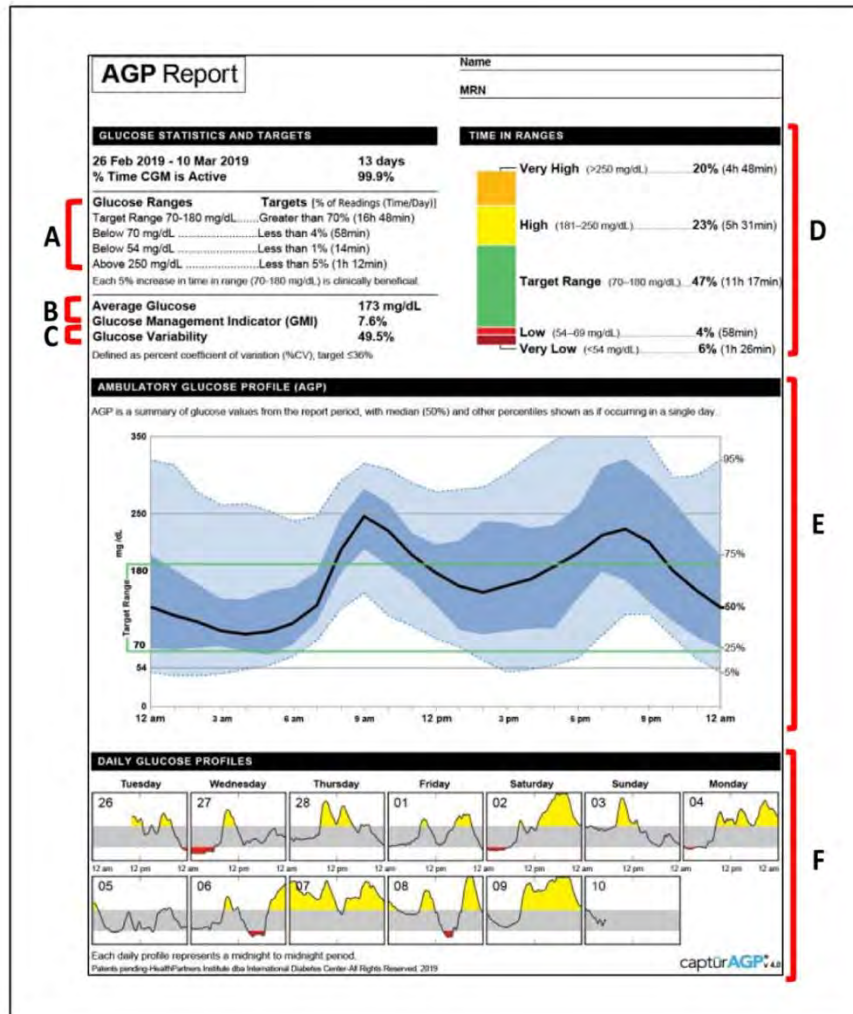
Le risque de développer une rétinopathie était augmenté de 64 % (IC 95% [51-78]), et celui de développer une néphropathie de 40 % (IC 95% [25-56]), pour chaque diminution de 10 % de temps passé dans la cible ($p < 0,001$).

Le paramètre de TIR apparaît donc très corrélé au développement des complications microangiopathiques du diabète ¹¹⁹.

Le rapport AGP (*Ambulatory Glucose Profile*) est un modèle standardisé de visualisation et de présentation des données de MCG. Cité en référence par l'ADA en 2019 dans le *Standard of Medical Care of Diabetes*, ce rapport a été adopté par la plupart des fabricants de dispositifs

de MCG dans leur logiciel de téléchargement. L'objectif de ce rapport est une utilisation simplifiée des paramètres de MCG, par le patient et le clinicien ¹¹⁷.

L'image ci-dessous montre un rapport de mesure continue du glucose (ou AGP, profil de glucose ambulatoire).



- (A) Rappel des recommandations des objectifs glycémiques
- (B) Glucose moyen et GMI
- (C) Coefficient de variation
- (D) Représentation graphique du temps passé dans les différentes cibles
- (E) Les profils glycémiques quotidiens sont combinés pour établir un graphique sur 24 heures : la courbe noire représente le taux de glucose médian ; les zones bleu foncé et bleu clair indiquent les degrés de variabilité glycémiques combinées.
- (F) Courbes glycémiques quotidiennes

Figure 3. Présentation des différents éléments d'un rapport AGP. Image et légende extraites de *Continuous Glucose Monitoring: the achievement of 100 years of innovation in diabetes technology*. Rodolfo J. Galindo et al⁹⁹.

Il existe une corrélation entre TIR et HbA1c sanguine^{120 121}.

Une étude menée par Beck *et al* a analysé les données de 4 essais randomisés ayant inclus 576 patients diabétiques de type 1, qui bénéficiaient d'un dispositif de MCG ; un dosage de l'HbA1c était réalisé dans un laboratoire central. Il a été montré qu'un TIR (70-180 mg/dl) de 70 % et un TIR de 50 %, correspondaient à une HbA1c de 7% et 8%, respectivement. Une augmentation du TIR de 10 %, correspondait à une diminution de l'HbA1c de 0,5% en moyenne ¹²⁰.

Les mêmes associations ont été retrouvées dans l'étude menée par Vigersky *et al*, au cours de laquelle 18 essais randomisés ayant inclus plus de 2500 patients diabétiques de type 1 et 2 ont été analysés ¹²¹.

II. Utilisation de la MCG au cours de la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1

1. Généralités et recommandations spécifiques

Dans le *Standard of medical Care* publié en 2022, l'ADA mentionne que l'utilisation de la MCG, utilisée en complément des autosurveillances glycémiques, peut aider les femmes enceintes diabétiques à atteindre les objectifs d'HbA1c, réduire les risques de macrosomie fœtale et d'hypoglycémie néonatale ⁸⁴.

Les auteurs de ces recommandations ajoutent que l'utilisation de la MCG constitue une aide, qui ne doit pas se substituer aux autocontrôles glycémiques capillaires, pour atteindre les objectifs de glycémies pré et post prandiales.

Par ailleurs, ils indiquent que les paramètres d'HbA1c estimée ainsi que le GMI, ne sont pas des éléments fiables pour estimer l'HbA1c, au cours de la grossesse ⁸⁴.

Les recommandations spécifiques à la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1, du consensus de *Battelino et al*, paru dans *Diabetes care* en 2019, sont les suivantes ¹¹⁷ :

- Un objectif de temps dans la cible (TIR) compris entre 63 mg/dl (3,5 mmol/l) et 140 mg/dl (7,8 mmol/l) strictement supérieur à 70 %, soit plus de 16h et 48 min par jour ;
- Un objectif de temps en-dessous de la cible 63 mg/dl (TBR) strictement inférieur à 4 %, soit moins de 1 h par jour (dont moins de 1 % de temps inférieur à 54 mg/dl, soit moins de 15 min par jour) ;
- Un objectif de temps au-dessus de la cible 140 mg/dl (TAR) strictement inférieur à 25 %, soit moins de 6 h par jour.

En se basant sur des études que nous allons exposer par la suite (CONCEPTT ¹²², ¹²³), la NICE recommande en 2020, de proposer un dispositif de MCG à toute patiente enceinte diabétique de type 1, afin d'atteindre les objectifs glycémiques de la grossesse et d'améliorer les issues néonatales.

La NICE recommande l'utilisation d'un dispositif de MCG en temps réel (rtCGM) en première intention. Un dispositif de mesure intermittent (iCGM) peut être proposé aux patientes ne pouvant pas de servir de rtCGM ou à celles qui ont une préférence pour ce dispositif ³⁹.

2. Supériorité sur l'équilibre glycémique et les issues de grossesse, des dispositifs de MCG par rapport aux glycémies capillaires seules pendant la grossesse

L'étude CONCEPTT a mis en évidence la supériorité de l'utilisation de la MCG, par rapport aux autosurveillances glycémiques seules, au cours de la grossesse. L'objectif de cette étude, menée sur 325 femmes diabétiques de type 1, enceintes ou programmant une grossesse, était d'évaluer l'efficacité de la MCG avant et pendant la grossesse, sur l'équilibre glycémique et sur les complications obstétricales et néonatales ¹²².

Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique, mené entre 2013 et 2015, avec deux populations étudiées.

La première population était constituée de 215 femmes enceintes, âgées de 18 à 40 ans, avec un diagnostic de diabète de type 1 posé depuis au moins 12 mois, traitées par insulinothérapie (pompe ou multi injections), poursuivant une grossesse unique confirmée par échographie, et ayant une HbA1c comprise entre 6,5 et 10 %.

La seconde population était quant à elle constituée de 110 femmes diabétiques de type 1 envisageant une grossesse, ayant une HbA1c entre 7 et 10 %.

Chaque population a été randomisée en deux groupes ; l'un utilisant un dispositif de MCG (avec des capteurs de mesure en temps réel) en plus des autocontrôles glycémiques capillaires, et l'autre n'effectuant que les contrôles capillaires. Les deux groupes disposaient des mêmes informations concernant les ajustements des doses d'insuline en fonction des valeurs de glycémie et du contexte.

Les données de MCG des deux groupes ont été récoltées, sur un enregistrement d'au moins 96 heures, à 24 et 34 semaines de grossesse chez les femmes enceintes, et à 12 et 24 semaines de suivi ou au diagnostic de grossesse, chez les femmes programmant une grossesse. Chez les patientes du groupe n'effectuant que les autocontrôles capillaires, il a été placé transitoirement un dispositif de MCG, dont les résultats leur étaient masqués.

Le critère de jugement principal de l'étude était le changement d'HbA1c, entre la randomisation et la 34^e semaine de grossesse pour la population des femmes enceintes ; et entre la randomisation et la 24^e semaine d'étude, ou à la conception, pour le groupe des femmes programmant une grossesse.

Les critères de jugement secondaires étaient représentés par le temps passé dans la cible glycémique 63-140 mg/dl, au-dessus et en-dessous, les épisodes d'hypoglycémies et la variabilité glycémique. Pour les femmes enceintes, une série de critères obstétricaux étaient relevées, ainsi que des données néonatales, incluant la prématurité, la macrosomie, la présence d'une hypoglycémie à la naissance nécessitant un resucrage intra-veineux ou encore l'hospitalisation en soins intensifs.

Les auteurs ont mis en évidence une diminution légère mais significative de l'HbA1c à 34 semaines de grossesse, dans le groupe des femmes enceintes utilisant la MCG, par rapport au groupe contrôle (-0,19 %, intervalle de confiance à 95 % [-0,34 - -0,03], p=0,0207).

De plus, à 34 semaines de grossesse, les patientes du groupe MCG passaient plus de temps dans la cible 63-140 mg/dl (68% vs 61%, p=0,034) et moins de temps au-dessus de la cible (27% vs 32%, p=0,0279), que celles n'effectuant que les contrôles glycémiques capillaires. On relevait également dans le groupe MCG, un écart-type au glucose moyen et une moyenne d'amplitude des excursions glycémiques significativement moins élevés. Le coefficient de variation apparaissait moins élevé chez les femmes utilisant la MCG, mais de façon non significative.

En revanche, le temps passé en dessous de la cible ainsi que le nombre d'événements hypoglycémiques ne différaient pas entre les deux groupes.

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes, sur la survenue de troubles hypertensifs, pré-éclampsie, césarienne ou encore de prématurité.

Dans le groupe utilisant la MCG, les issues néonatales étaient plus favorables.

En effet, les auteurs ont mis en évidence une proportion de nouveau-nés LGA (poids de naissance supérieur au 90^e percentile) plus faible chez les patientes assignées au groupe MCG (53% vs 69%, p=0,0210). Il existait également moins d'admissions en soins intensifs néonataux (OR 0,48, IC 95% [0,26-0,86, p=0,0157]), moins d'hypoglycémies néonatales nécessitant un resucrage intra-veineux (OR 0,45, IC 95% [0,22-0,89, p=0,0091]), et une durée de séjour à l'hôpital moins longue (en moyenne d'un jour), en comparaison au groupe contrôle.

Dans la population envisageant une grossesse, les auteurs ont constaté une différence non significative de diminution de l'HbA1c entre les deux groupes, probablement due à la taille de la population ; chez les patientes ayant conçu durant cette période, il n'a pas été mis en évidence de différence d'issues de grossesse entre celles utilisant les autocontrôles glycémiques et celles ayant eu recours à la MCG.

Les auteurs soulignent que la moindre diminution de l'HbA1c à 34 semaines de grossesse du groupe MCG n'explique probablement pas l'importance de l'amélioration des issues néonatales dans ce groupe. Ils suggèrent de s'intéresser au profil glycémique des patientes ; ainsi, les femmes du groupe MCG passaient en moyenne 1,7h/jour de plus dans la cible glycémique et 1h/jour de moins au-dessus de cette cible, par rapport au groupe contrôle. Cette analyse « au jour le jour » de l'exposition à l'hyperglycémie, paraît plus pertinente et permettrait dans la pratique de fixer des objectifs concrets aux patientes utilisant une technique de MCG au cours de la grossesse.

Malgré l'amélioration des issues de grossesse obtenue chez les patientes utilisant la MCG, les auteurs notent dans ce groupe des résultats non optimaux, avec notamment une part élevée de nouveau-nés LGA (53 %) et de morbidité néonatale. La morbidité néonatale était en partie évaluée par un critère de jugement composite, considéré comme positif si au moins un des critères était validé parmi : perte de grossesse (fausse couche, mort fœtale in utero, mortalité néonatale), souffrance néonatale, hypoglycémie, hyperbilirubinémie, détresse respiratoire, passage en soins intensifs néonataux plus de 24 heures. Ainsi, 42,9 % des patientes utilisant la MCG avaient une issue néonatale défavorable, selon ce dernier critère ¹²².

Une étude menée par Eleanor M Scott *et al* en 2020, a repris les données de l'étude CONCEPTT pour une analyse fonctionnelle des données de MCG (enregistrement de toutes les données de glucose obtenues sur 24 heures), permettant aux auteurs d'interpréter « heure par heure » le paramètre de taux de glucose. Ainsi, ils ont montré que les femmes utilisant la MCG avaient un taux de glucose significativement plus bas (de 7 à 14 mg/dl), 7 heures par jour (de 8h à 12h et de 16h à 19h) par rapport aux patientes utilisant les autocontrôles glycémiques seuls. Il n'a pas été mis en évidence de différence de taux de glucose durant la nuit ¹²⁴.

Certains résultats de l'étude CONCEPTT viennent corroborer les résultats d'études antérieures.

Un autre essai randomisé mené entre 2003 et 2006 également par Helen R Murphy a inclus 71 femmes enceintes, 46 diabétiques de type 1 et 25 diabétiques de type 2. 38 de ces patientes bénéficiaient de technique de MCG en plus des soins standards, tandis que les 33 autres ne bénéficiaient que du suivi habituel ¹²⁵.

Le critère de jugement principal était la variation de l'équilibre glycémique aux deuxième et troisième trimestres, reflété par la mesure de l'HbA1c toutes les 4 semaines. Le critère secondaire était la naissance d'un nouveau-né macrosome.

Les auteurs ont mis en évidence une différence d'HbA1c entre les deux groupes, qui devenait significative entre 28 et 32 semaines de grossesse ; durant cet intervalle, la moyenne d'HbA1c était de 6,1 % (SD 0,6) dans le groupe utilisant la MCG tandis qu'elle était de 6,4 % (SD 0,8) dans le groupe contrôle. Entre 32 et 36 semaines de grossesse, la diminution de l'HbA1c progressait dans le groupe MCG, tandis que la valeur du paramètre restait stable dans le groupe contrôle.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, en ce qui concerne le mode d'accouchement, la prématurité, l'admission en néonatalogie ou encore la survenue d'hypoglycémies néonatales.

Les auteurs ont en revanche noté une différence au niveau du poids de naissance, avec un percentile médian de 69 pour le groupe « MCG », versus 93 pour le groupe contrôle, $p = 0,05$.

La proportion de nouveau-nés ayant un poids de naissance supérieur au 90^e percentile était de 35 % dans le groupe utilisant la MCG, tandis qu'elle était de 60 % dans le groupe effectuant des contrôles capillaires glycémiques seuls ($p = 0,05$)¹²⁵.

Une étude va à l'encontre de certains de ces résultats ; il s'agit d'un essai contrôlé mené entre 2011 et 2015 aux Pays Bas, ayant inclus 109 femmes diabétiques de type 1 enceintes, randomisées en deux groupes, l'un utilisant les automesures capillaires seules et l'autre étant pourvu en plus d'un dispositif de MCG. Les patientes du groupe « MCG » effectuaient un enregistrement pendant 5 à 7 jours toutes les 6 semaines et leurs données étaient collectées de manière rétrospective par leurs endocrinologues¹²⁶.

Le critère de jugement principal était la macrosomie (définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile) ; les critères de jugement secondaires étant l'équilibre glycémique et les complications maternelles et fœtales.

Les études statistiques n'ont pas mis en évidence de différence de naissance de nouveau-nés LGA entre les deux groupes. Les auteurs ont trouvé en revanche une incidence moins importante de pré-éclampsie dans le groupe MCG (3,5 % vs 18,4 %, OR 0,30 IC95% [0,12-0,95]).

Il n'a pas été mis en évidence de différence d'HbA1c entre les deux groupes.

Dans la discussion, les auteurs évoquent l'utilisation de la MCG de façon transitoire ainsi que l'absence de période préalable à l'inclusion, pouvant expliquer les résultats.

En effet, dans l'étude CONCEPTT, le dispositif était porté en continu par des patientes qui avaient été sélectionnées préalablement à l'inclusion^{126 122}.

Une étude parue dans *Diabetologia* en 2022 présente des résultats plus mitigés de l'apport d'un dispositif de MCG en comparaison aux autocontrôles glycémiques capillaires seuls au cours de la grossesse¹²⁷.

L'objectif de l'étude était d'analyser l'impact de l'utilisation d'un dispositif de MCG intermittent, en complément des autosurveillances glycémiques sur l'équilibre glycémique et les issues de grossesse.

(A noter que dans l'étude CONCEPTT, les dispositifs utilisés étaient des capteurs de MCG en temps réel¹²⁴).

L'étude de cohorte, multicentrique, a inclus 300 femmes enceintes diabétiques de type 1 ayant accouché en Espagne entre 2012 et 2021. Il s'agissait de patientes majeures, traitées par multi-injections uniquement et menant une grossesse unique. Les patientes ayant présenté une fausse couche ou mort fœtale in utero avant 20 semaines d'aménorrhée étaient exclues.

132 patientes utilisaient un dispositif de MCG intermittent (Freestyle libre[®] 1 et Freestyle libre[®]2, disponible à partir de juin 2020), en complément des surveillances capillaires ; les autres utilisaient les glycémies capillaires seules.

Les deux groupes avaient des caractéristiques pré-gestationnelles comparables (âge, origine ethnique, primiparité, durée de diabète, complications du diabète, tabagisme, IMC, prise d'acide folique, participation à un programme d'éducation thérapeutique).

Les auteurs ont noté une valeur médiane de l'HbA1c significativement plus basse au deuxième trimestre dans le groupe « MCG » (5.9% [IQR (*écart interquartile*) 5.4–6.4%] vs 6.1% [IQR 5.6–6.5%]; $p=0.034$) ; il n'y avait pas de différence significative d'HbA1c aux premier et troisième trimestres.

Dans les deux groupes, l'HbA1c s'élevait légèrement entre le deuxième et le troisième trimestre, avec une augmentation un peu plus importante dans le groupe MCG (0.2% vs 0.1% ; $p=0.033$).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes de naissances de nouveau-nés LGA (poids de naissance supérieur au 90^e percentile, selon les graphes de croissance fœtale prenant en compte l'âge gestationnel et le sexe).

Les complications maternelles (pré-éclampsie, accouchement par césarienne) et néonatales (prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel < 10^e p, macrosomie ≥ 4000 g, hypoglycémie néonatale, détresse respiratoire, malformations congénitales, mortalité périnatale) ne différaient pas entre les deux groupes.

Après ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabagisme, le centre de prise en charge, l'HbA1c au premier trimestre et l'âge gestationnel lors de la première visite, les nouveau-nés des patientes du groupe MCG présentaient plus fréquemment des hypoglycémies à la naissance (OR 2,20, IC 95% [1,40-4,30]), définies par une glycémie < 2,2 mmol/l nécessitant un traitement dans les 24 heures suivant la naissance.

Cette différence restait significative après exclusion des nouveau-nés LGA et ceux nés prématurément, qui sont particulièrement sujets aux hypoglycémies néonatales.

Une étude de cohorte suédoise, menée par Kristensen *et al*, a inclus 186 femmes enceintes diabétiques de type 1, utilisant un outil de MCG (dispositif intermittent ou en temps réel) et s'est intéressée au lien entre profil glycémique (en prenant en compte les données de MCG)

et naissance de nouveau-nés LGA d'une part, et survenue d'une issue défavorable néonatale d'autre part ¹²³.

La population était composée de femmes diabétiques de type 1 majeures, présentant une grossesse unique, suivies dans deux cliniques suédoises entre 2014 et 2017 et utilisant un outil de MCG, soit intermittent soit en temps réel.

Il n'a pas été mis en évidence, entre le groupe utilisant un dispositif de MCG en temps réel et celui utilisant un dispositif intermittent, de différences quant à la survenue d'issues défavorables maternelles et néonatales ¹²³.

Les auteurs de l'étude espagnole remarquent que les utilisatrices de la MCG en temps réel dans cette cohorte suédoise étaient plus fréquemment traitées par pompe externe ; hors une analyse secondaire de l'étude CONCEPTT que nous allons exposer plus tard a montré une survenue plus fréquente d'hypoglycémies chez les nouveau-nés de patientes porteuses de pompe externe, par rapport à celles traitées par multi-injections ¹²⁷.

Ainsi les résultats ont pu être biaisés du fait de la comparaison du groupe « MCG intermittent » à une population à haut risque d'hypoglycémies néonatales.

Par ailleurs, les patientes du groupe d'intervention de l'étude espagnole présentaient une HbA1c significativement plus basse au 2^e trimestre et il n'y avait pas de différence d'HbA1c entre les deux groupes au troisième trimestre. Cela sous-entend que les patientes « MCG » ont probablement présenté une élévation plus importante des glycémies dans les semaines ou jours ayant précédé l'accouchement, ce qui est connu pour être pourvoyeur d'hypoglycémies néonatales.

L'élévation plus importante de l'HbA1c entre les 2^e et 3^e trimestres chez les patientes du groupe « MCG » pourrait s'expliquer, selon les auteurs, par le fait que le dispositif de MCG intermittent surestime le temps passé en-dessous de la cible glycémique (TBR)¹²⁷.

3. Profils glycémiques obtenus par la MCG au cours de la grossesse, chez les patientes diabétiques de type 1

Les dispositifs de MCG donnent accès à des informations plus précises sur les profils glycémiques des patientes enceintes diabétiques.

Une étude menée par H. Murphy *et al*, parue dans *Diabetes Care* en 2007 avant l'utilisation large des dispositifs de MCG, s'est intéressée aux profils glycémiques au cours de la grossesse, chez des patientes diabétiques de type 1 et 2. Les patientes incluses bénéficiaient d'une mesure de MCG durant 7 jours à chaque trimestre. Les cibles définies étaient : 70-140 mg/dl pour l'euglycémie, > 140 mg/dl pour l'hyperglycémie et < 70 mg/dl pour l'hypoglycémie ¹²⁸.

Chez les 40 patientes diabétiques de type 1, les auteurs ont mis en évidence un temps passé dans la cible de 43,2 % au premier trimestre qui augmente à 56,3 % au troisième trimestre.

Le temps passé au-dessus de la cible diminue avec 40,5 % du temps au premier trimestre et 32,7 % au troisième trimestre. Le temps passé en-dessous de la cible diminue également légèrement, mais de manière significative, passant de 14,6 % au premier trimestre à 12,9 % au troisième trimestre.

Le taux de glucose moyen a également été analysé et les auteurs ont observé une diminution, passant en moyenne 137 mg/dl au premier trimestre à 119 mg/dl au troisième trimestre. Le paramètre d'HbA1c estimée diminuait au cours de la grossesse, mais de façon non significative ¹²⁸.

Plus récemment, Helen Murphy a analysé et comparé les données de MCG de femmes enceintes diabétiques de type 1, issues de son étude CONCEPTT et de l'étude de cohorte suédoise, dont nous avons parlé plus tôt ¹²⁹.

Les cibles considérées dans cette étude étaient celles recommandées dans le consensus de 2019, soit entre 63 et 140 mg/dl pour le temps dans la cible, < 63 mg/dl pour le temps en-dessous et > 140 mg/dl pour le temps au-dessus.

Dans la cohorte suédoise évoquée plus tôt, les patientes passaient de 40% de temps dans la cible (TIR) en post conceptionnel, à 55 % à la fin du premier trimestre. La progression était ensuite plus lente avec 60 % de temps passé dans la cible au troisième trimestre. Parallèlement, le temps passé au-dessus de la cible (TAR), diminuait, passant de 43 % au premier trimestre à 34 % au troisième trimestre.

Ces résultats sont très proches de ceux de l'étude CONCEPTT, dans laquelle il a été relevé un TIR moyen de 50 % et un TAR à 40 % au premier trimestre. Au troisième trimestre, le TIR s'élevait à 60 % tandis que le TAR diminuait à 33 %.

Ces études montrent que les objectifs de temps dans la cible recommandés, sus-cités, sont difficilement atteignables et que la plupart des patientes ne s'en rapprochent qu'en fin de grossesse ¹²⁹.

Eleanor M Scott, Helen Murphy et Kristensen *et al*, se sont intéressés également aux données de mesure continue du glucose de ces deux études, mises en commun, dans l'objectif de déterminer les changements de profils glycémiques, au cours des différentes périodes de la grossesse et sur 24 heures, et leurs liens avec le poids de naissance des nouveau-nés ¹³⁰.

Les patientes ont été divisées en deux groupes, l'un constitué des femmes ayant accouché d'un nouveau-né LGA, et les autres ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal.

Malgré des différences qui ont pu émerger entre les deux groupes, que nous détaillerons plus tard, les auteurs relèvent des caractéristiques communes à toutes les patientes : la glycémie

moyenne chute fortement au cours des 10 premières semaines d'aménorrhée, est stable entre 10 et 30 semaines de grossesse, avant une nouvelle diminution à partir de 30 semaines.

Le début de grossesse est également marqué par une chute importante des hyperglycémies (le TAR passe de 60 à 40 %, à 10 SA).

En ce qui concerne les hypoglycémies, reflétées par le TBR, il a été observé un pic à environ 10 % (2,4 heures/jour), à 10 SA, avant une diminution marquée. Après 30 SA, le TBR ré augmente de 1,5 %.

La variabilité glycémique atteint également un maximum précocement dans la grossesse (coefficient de variation en moyenne à 38-40 % à environ 10 SA).

L'étude des profils de glucose sur 24 heures, obtenus par une analyse fonctionnelle des données, a montré en début de grossesse, un profil de glycémies élevées pendant la nuit, avant une baisse matinale (entre 8h et 12h). En journée, les glycémies s'élèvent progressivement, ce qui conduit à des glycémies élevées en début de nuit.

A partir de 7 SA, les patientes présentent constamment une baisse de glycémie nocturne, avec des valeurs de glucose plus élevées en journée et des pics glycémiques (à 10h et 22h environ), qui sont observés jusqu'en fin de grossesse ¹³⁰.

Dans l'étude espagnole, les patientes portant un dispositif de MCG passaient en moyenne 61 % dans la cible glycémique au premier trimestre de grossesse, 60 % au 2^e et 69 % au 3^e trimestre ¹²⁷.

Parallèlement le temps passé au-dessus de la cible glycémique (TAR) diminuait passant de 29 % au premier trimestre à 22 % au troisième trimestre. Le temps passé en-dessous de la cible (TBR) passait quant à lui de 9 % au premier trimestre à 6 % au troisième trimestre.

Les auteurs ont relevé la proportion de patientes atteignant les recommandations internationales des paramètres de MCG : 14 % des patientes atteignaient les recommandations de TIR et 32 % les recommandations de TAR au premier trimestre. Au troisième trimestre, seules 44 % des femmes atteignaient un TIR > 70 %, et 66 % un TAR < 25 % ¹²⁷.

4. Corrélations entre données de MCG et HbA1c au cours de la grossesse

On assiste, durant la grossesse, à une diminution physiologique de l'HbA1c, due à la diminution de la glycémie sanguine ¹²⁹.

Il existe également une diminution artéfactuelle de ce paramètre au premier trimestre de grossesse du fait de l'augmentation de l'érythroïèse et de la diminution de la durée de vie des hématies, diminuant la proportion d'hémoglobine glycosylée ¹²⁹.

Ainsi, la grossesse entraîne une diminution moyenne d'1 % de l'HbA1c, en dehors de toute amélioration de l'équilibre glycémique. La diminution de la valeur d'HbA1c est d'autant plus importante que son taux est élevé en début de grossesse, pouvant être faussement rassurant pour le clinicien ¹²⁹.

Dans l'étude menée par Kristensen *et al*, on note une absence de modification de l'HbA1c (en moyenne de 6,3 %) entre le deuxième et troisième trimestre de grossesse, tandis que le TIR augmente, passant de 55 à 60 % ¹²³.

La tendance est identique dans l'étude CONCEPTT, avec chez les patientes utilisant la MCG, une diminution de l'HbA1c de 0,54 % entre l'inclusion et la 34^e semaine de grossesse, en regard d'un TIR passant de 52 % à l'inclusion à 68 % à 34 semaines de grossesse ¹²².

Dans l'étude espagnole, les patientes du groupe d'intervention portant un dispositif de MCG intermittent ont une HbA1c moyenne de 5,9 % au 2^e trimestre et de 6,1 % au 3^e trimestre, tandis que le temps passé dans la cible glycémique (TIR) passe de 60 à 69 % entre le 2^e et le 3^e trimestre ¹²⁷.

L'étude ADAG (A1c Derived Average Glucose), a montré une relation linéaire entre le taux de glucose moyen estimé par la MCG et la valeur d'HbA1c sanguine, chez les patients diabétiques de type 1 et 2 en dehors de la grossesse ¹³¹.

Une étude menée par Graham R Law *et al*, s'est intéressée à cette relation au cours de la grossesse chez des patientes diabétiques de type 1 et 2 ¹³².

Le taux de glucose moyen était recueilli sur les données de MCG sur une période de 5 à 7 jours à différents moments de la grossesse et un prélèvement sanguin était effectué au même moment pour le dosage de l'HbA1c. Chaque valeur de glucose moyen était associée à la valeur d'HbA1c sanguine.

L'analyse statistique a mis en évidence une relation linéaire entre valeur d'HbA1c et taux de glucose moyen estimée, avec cependant des différences avec la population non enceinte.

Ainsi, la valeur d'HbA1c sanguine au cours de la grossesse était associée à un taux de glucose estimé plus bas qu'en situation standard ; cette différence devenant plus marquée en fin de grossesse.

A titre d'exemple, une HbA1c à 6 % correspond selon l'ADAG à une glycémie moyenne de 7 mmol/l (126 mg/dl), alors qu'au cours de la grossesse, cela correspond à une glycémie comprise entre 6,7 (121 mg/dl) et 6,4 mmol/l (115 mg/dl), en fonction du terme. Une HbA1c

à 8 % correspond à une glycémie estimée à 10,2 mmol/l (184 mg/dl) selon l'ADAG, et à une glycémie au cours de la grossesse entre 7,7 (139 mg/dl) et 7,4 mmol/l (133 mg/dl).

Le taux de glucose correspondant à la valeur d'HbA1c sanguine (selon l'ADAG) est donc faussé pendant la grossesse et ne devrait pas être utilisé comme paramètre de suivi du contrôle glycémique. Les auteurs de cette étude ont proposé une méthode de calcul du taux de glucose estimé à partir de l'HbA1c spécifique à la grossesse ¹³².

L'ADA recommande de ne pas se fier à l'HbA1c estimée, au GMI ou autre méthode d'estimation de l'HbA1c, compte tenu des modifications d'HbA1c qui surviennent au cours de la grossesse ⁸⁴.

Comme nous le verrons ultérieurement, d'après les conclusions d'une étude menée par Law *et al*, il est préconisé de prendre en compte le taux de glucose moyen estimé par le dispositif de MCG, avec un objectif de 115-120 mg/dl, pour éviter un excès de prise de poids fœtal ¹²⁹.

Une étude chinoise s'est intéressée à la corrélation entre données de temps dans la cible, et HbA1c, chez 98 femmes enceintes diabétiques de type 1 ¹³³.

Les auteurs ont mis en évidence une corrélation modérée entre temps passé dans la cible (63 à 140 mg/dl) et valeur d'HbA1c. Cette corrélation modérée existait également avec le temps passé au-dessus de la cible de 140 mg/dl et le glucose moyen. Il existait une corrélation faible entre HbA1c et temps passé en-dessous de la cible.

En moyenne, la diminution de 1 % d'HbA1c, correspondait à une augmentation de 8,5 % du temps dans la cible. Les HbA1c de 6 %, 6,5 % et 7 % au cours de la grossesse, correspondaient à des temps passés dans la cible de 78 %, 74 % et 69 %, respectivement.

Ainsi, l'objectif d'une HbA1c inférieur à 6 % au cours de la grossesse, correspond à un temps passé dans la cible, supérieur à 78 % ¹³³.

5. Paramètres de MCG et issues de grossesse : données de la littérature

L'objectif de l'étude suédoise, que nous avons évoquée brièvement plus haut, était d'identifier les profils de contrôle glycémique durant les différentes phases de la grossesse et de mettre en valeur des tendances qui seraient associées à la naissance d'un nouveau-né LGA ou à une autre issue défavorable néonatale ¹²³.

Les outils de MCG utilisés étaient soit le Dexcom G4[®] (mesure en temps réel), utilisé par 92 patientes, soit le Freestyle libre 1[®] (mesure intermittente) utilisé par 94 patientes. La différence majeure entre ces deux outils est que le dispositif Dexcom G4[®] est pourvu

d'alarmes pouvant alerter sur la survenue d'une hyperglycémie et d'une hypoglycémie, contrairement au Freestyle libre® 1.

Les données étaient téléchargées sur un système informatique, et transmises à un diabétologue ou une infirmière spécialisée qui pouvaient donner conseil quant à l'ajustement des doses d'insuline. Ces données étaient séparées par périodes de 14 jours et par trimestres (premier trimestre avant 13 semaines d'aménorrhée, deuxième trimestre entre 13 et 28 semaines et troisième trimestre, après 28 semaines d'aménorrhée). L'utilisation des données de MCG était possible s'il y avait un minimum de 14 jours consécutifs recueillis et au moins 80 % des données sur la période.

Les données de MCG étudiées étaient la moyenne de glucose, les pourcentages de temps passés dans la cible (TIR) entre 3,5 et 7,8 mmol/l (soit 63-140 mg/dl), en-dessous et au-dessus. La variabilité glycémique était mesurée par différents indicateurs : l'écart-type à la moyenne de glucose, le coefficient de variation, l'amplitude moyenne des excursions glycémiques (calculée à partir d'un algorithme) ainsi que des index prédisant les risques de valeurs élevée et basse de glucose.

Les patientes incluses bénéficiaient d'une mesure de l'HbA1c toutes les quatre à huit semaines et une moyenne trimestrielle était calculée.

Les caractéristiques maternelles étaient recueillies : âge, IMC, parité, origine ethnique, niveau d'HbA1c, durée de diabète, mode de délivrance de l'insuline, mode d'accouchement. La présence d'une pré-éclampsie ou d'une HTA gestationnelle était également notifiée.

Les données néonatales recueillies étaient les suivantes : poids de naissance, terme et sexe du nouveau-né. Le LGA était défini comme un poids supérieur à deux écart-types au poids attendu pour l'âge gestationnel et le sexe, selon une courbe de référence ; la macrosomie était définie comme un poids de naissance supérieur à 4500 g.

Un critère de jugement composite néonatal (NCO, *Neonatal composite outcome*) a été défini, positif si au moins un élément était retrouvé parmi : la macrosomie, la dystocie des épaules ou l'admission en soins intensifs néonataux pour une durée supérieure à 24 heures.

Les auteurs ont comparé les données des patientes portant un dispositif de MCG en temps réel à celles portant un dispositif de mesure intermittent : il n'a pas été mis en évidence de différence de temps passé dans la cible ni au-dessus ; en revanche, les femmes portant un dispositif de mesure en temps réel passaient moins de temps en-dessous de la cible à tous les trimestres. En ce sens, l'index de valeurs basses de glycémies était également plus bas chez les patientes ayant le dispositif en temps réel. Les événements maternels et fœtaux ne différaient pas entre les deux groupes ; il y avait un taux comparable de nouveau-nés LGA (52 et 53 %).

Dans les deux groupes, une moyenne de glucose plus élevée aux 2^e et 3^e trimestres, était associée de façon significative à la naissance d'un nouveau-né LGA, après ajustement sur l'âge, le tabagisme, l'IMC de début de grossesse et le type de dispositif de MCG utilisé.

Au 2^e trimestre, les patientes ayant eu un nouveau-né LGA avaient en effet une moyenne de glucose de 7,6 mmol/l (138 mg/dl), contre 7,1 mmol/l (129 mg/dl) pour celles ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal, OR à 1,53 (IC 95% [1,12-2,08], $p < 0,001$).

Au 3^e trimestre les patientes « LGA » avaient une glycémie moyenne de 7,3 mmol/l (132 mg/dl) contre 6,8 mmol/l (123 mg/dl) pour celles non LGA, OR 1,57 (IC 95 % [1,12-2,19], $p < 0,001$)

De même, un temps passé dans la cible glycémique plus élevé et un temps passé au-dessus de la cible glycémique plus bas aux 2^e et 3^e trimestre, était associé à un moindre risque de LGA.

Le temps passé en-dessous de la cible (TBR) ne différait de façon significative qu'au 3^e trimestre entre les groupes « LGA » et « non LGA », avec un TBR à 5,4 % dans le groupe LGA et à 7,6 % dans le groupe non LGA (OR 0,92 [0,86-0,98], $p < 0,01$).

Une moyenne glycémique moins élevée et un temps passé dans la cible plus important étaient associés significativement à un moindre risque de complications néonatales (critère composite NCO), à tous les trimestres.

L'écart-type au glucose moyen (reflet de la variabilité glycémique), était associé de façon significative au LGA au 2^e trimestre, et au NCO au 3^{ème} trimestre ¹²³.

Une étude d'Eleanor M Scott *et al* parue en 2020 s'est intéressée aux profils glycémiques des patientes de l'étude CONCEPTT ayant donné naissance à des nouveau-nés LGA. Les auteurs ont noté une différence significative de temps passé dans la cible à l'inclusion, à 24 semaines et à 34 semaines de grossesse, entre les groupes « nouveau-nés LGA » et « nouveau-nés non LGA ». Le temps passé dans l'objectif glycémique, chez les femmes ayant eu un nouveau-né LGA était de 49,6 % à l'inclusion, 48,2 % à 24 semaines et 62,6 % à 34 semaines. En parallèle, les femmes ayant accouché d'un nouveau-né non LGA passaient 54,7 % du temps dans la cible glycémique à l'inclusion, 56,6 % à 24 semaines et 67,6 % à 34 semaines de grossesse ¹²⁴.

L'analyse fonctionnelle des données de glucose a permis de mettre en évidence que les femmes ayant accouché d'un nouveau-né LGA avaient un taux de glucose plus élevé de 7 à 16 mg/dl, 16 heures par jour à 24 semaines de grossesse, et de 7 à 13 mg/dl, 14 heures par jour, à 34 semaines. Ces taux plus élevés étaient observés majoritairement sur la période diurne du nyctémère (16).

Comme l'a analysé Helen Murphy, on note, dans l'étude de Kristensen *et al*, que les patientes ayant accouché d'un nouveau-né non LGA, passaient 58 % de temps dans la cible en moyenne au 2^e trimestre (52 % pour celles ayant eu un nouveau-né LGA) et 34 % au-dessus de la cible

(contre 42 % pour les patientes ayant accouché de nouveau-né LGA). Au 3^e trimestre, les femmes « non LGA » avaient un TIR à 62 % (58 % pour les femmes « LGA ») et un TAR à 30 % (37 % pour les patientes « LGA ») ^{123,129}.

Il en est de même pour les patientes ayant accouché de nouveau-nés macrosomes, souffrant de dystocie des épaules, ayant eu une hypoglycémie à la naissance ou ayant été admis en unité de soins intensifs : les patientes présentant un de ces événements avaient un TIR 5 à 6 % plus bas que les autres, aux deuxième et troisième trimestres de grossesse ¹²⁹.

Dans l'étude CONCEPTT, on relève que les patientes porteuses d'un dispositif de MCG passaient 68 % du temps dans la cible à 34 semaines, contre 61 % pour les patientes effectuant les autocontrôles glycémiques seuls. Les femmes du groupe MCG passaient 27 % du temps au-dessus de la cible, contre 32 % pour les patientes utilisant les autocontrôles ¹²⁹.

Comme exposé plus haut au cours de la description de l'étude ¹²², cette différence de TIR et TAR de 5-7%, a pour conséquence une différence d'issues néonatales, avec pour les patientes qui n'utilisaient pas la MCG, une proportion plus grande de nouveau-nés LGA, d'hypoglycémies néonatales et d'admission en soins intensifs néonataux pour une durée supérieure à 24 h ¹²⁹.

Ainsi, une augmentation du temps passé dans la cible, et une diminution du temps passé au-dessus de la cible de quelques pourcents (5-6 %) aux deuxième et troisième trimestres, améliore significativement les issues de grossesse, tout en étant un objectif concret et réalisable pour les patientes ¹²².

Très récemment en 2022, Eleanor M. Scott et les auteurs des études CONCEPTT et de la cohorte suédoise, ont analysé les données de mesure continue du glucose des 386 patientes incluses dans ces deux études, dans l'objectif d'établir un lien entre profil glycémique et poids de naissance des nouveau-nés, avec une quantité conséquente de données ¹³⁰.

Pour ce faire, la population a été divisée en deux groupes, l'un se composant des patientes ayant donné naissance à des nouveau-nés LGA, et l'autre à des nouveau-nés de poids normaux.

L'analyse a mis en évidence que les profils des patientes « LGA » et « non LGA » divergeaient de façon précoce, avec une différence de TIR qui s'observe dès 10 semaines d'aménorrhée (avec un TIR à 50 % pour les patientes « LGA » et à 57 % pour celles « non LGA »). Cette différence persiste de la 10^{ème} à la 20^{ème} semaine de grossesse, augmente de la 20^{ème} à la 30^{ème} semaine, avec un TIR qui reste significativement plus bas (de 8 à 10 %) dans le groupe « LGA » jusqu'à la 34^{ème} semaine d'aménorrhée. Après la 36^{ème} semaine de grossesse, il n'y a plus de différence de TIR entre les deux groupes, avec une cible de TIR > ou égal à 70%, qui n'est obtenue que très tardivement au troisième trimestre.

A partir de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, les auteurs ont noté une différence significative de 5 % de TAR entre les deux groupes (40 % pour le groupe « LGA » et 35 % pour le groupe « non LGA »). Cette différence s'accroît ensuite entre 18 et 28 semaines de grossesse. Le TAR chute ensuite de 15 % environ, dans les deux groupes, avec un TAR < ou égal à 25 % (soit 6 heures par jour, objectif des recommandations internationales), qui n'est atteint qu'à la fin du 3^{ème} trimestre, chez les patientes « non LGA ».

En ce qui concerne les hypoglycémies, il n'y avait pas de différence de TBR entre les deux groupes jusqu'à 14 semaines d'aménorrhée, point à partir duquel on relève une décroissance progressive du TBR dans le groupe « LGA », atteignant 6 % à 30 semaines de grossesse. Le pourcentage de TBR reste au-dessus des recommandations internationales (≤ 4 % soit 1h par jour), ne passant jamais en-dessous de 8 %, chez les patientes « non LGA ». Le TBR augmente de 1,5 %, dans les deux groupes, après 30 semaines d'aménorrhée.

Après un pic atteint à 10 semaines d'aménorrhée, la variabilité glycémique diminue tout au long de la grossesse, avec une variabilité moins importante dans le groupe « LGA », entre 24 et 30 semaines de grossesse.

L'amplitude moyenne des excursions glycémiques, élevée en début de grossesse et en amélioration par la suite, apparaît plus élevée dans le groupe « LGA », entre 10 et 36 semaines d'aménorrhée.

Les auteurs se sont également intéressés aux différences de profils glycémiques sur 24 heures : à 11 SA, ils ont observé un profil glycémique plus élevé en journée dans le groupe « LGA », et, à partir de 12 SA, un profil glycémique significativement plus élevé tout au long du nyctémère, en comparaison aux patientes « non LGA ». A partir de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, on retrouve une différence de glucose moyen de 0,5 mmol/l (9 mg/dl) entre les deux groupes.

De cette étude, qui est la plus grande cohorte de données de MCG de patientes diabétiques de type 1 enceintes, on retiendra la précocité de la différence de temps passé dans l'objectif glycémique (TIR), entre les groupes « LGA » et « non LGA », soulignant l'importance d'un suivi précoce et d'une analyse semaine par semaine des données des patientes. Par ailleurs, l'objectif de TIR > 70 % n'étant atteint qu'après 34 semaines d'aménorrhée, un objectif de TIR $\geq 55-60$ % à 10 semaines SA semblerait suffisant pour un contrôle optimal de la prise de poids fœtale ; la cible de TIR ≥ 70 % étant à atteindre secondairement.

Le TAR et la glycémie moyenne sont également des éléments associés à la prise de poids fœtale : atteindre une glycémie moyenne ≤ 126 mg/dl et ne pas passer plus de 35 % de temps au-dessus de la cible à partir de 10 SA, était associé à un poids fœtal normal.

Enfin, les auteurs ont constaté en fin de grossesse, une diminution de la moyenne glycémique, une augmentation du TIR et une diminution du TAR ; la diminution des besoins en insuline qui

découle du changement de ces paramètres ne doit pas faire évoquer systématiquement une insuffisance placentaire ¹³⁰.

Dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 37 patientes diabétiques de type 1 traitées par pompe à insuline externe, Yoeli-Ullman *et al* se sont intéressés au lien entre les paramètres maternels de mesure continue du glucose juste avant l'accouchement, et la survenue d'hypoglycémies néonatales ayant nécessité un recours à un resucrage intra-veineux.

Les auteurs ont constaté que les patientes qui ont accouché de nouveau-nés ayant fait une hypoglycémie à la naissance présentaient une variation glycémique (évalué par l'écart-type de la glycémie) significativement plus élevée que les autres (25.5 ± 13 mg/dL vs. 14.7 ± 6.7 mg/dl respectivement ; $p = 0.008$) ¹³⁴.

6. Données de MCG et hypoglycémies sévères au cours de la grossesse

Le risque d'hypoglycémie sévère constitue l'obstacle principal au contrôle glycémique strict au cours de la grossesse ¹²⁹.

Dans l'étude suédoise de Kristensen *et al*, il a été mis en évidence une augmentation majeure (presque doublée) du temps passé en dessous de la cible 63 mg/dl en début de grossesse, débutant à 6 semaines et atteignant son maximum à 12-16 semaines d'aménorrhée. Comme évoqué en deuxième partie, cette période de la grossesse, durant laquelle la sensibilité à l'insuline est accrue, est particulièrement à risque d'hypoglycémie maternelle sévère.

L'étude n'a pas relevé d'épisodes d'hypoglycémies sévères chez les patientes incluses.

Dans CONCEPTT, un nombre insuffisant d'hypoglycémies sévères a été relevé pour établir un lien avec les données de MCG. Les auteurs ont mis en évidence que le temps passé en dessous de la cible, a été divisé par deux entre 12 et 34 semaines d'aménorrhée (passant de 6 à 8 %, à 3 à 4 %) ¹²⁹.

7. Comparaisons des données MCG et issues de grossesse, chez les patientes traitées par pompe externe et celles sous multi-injections au cours de la grossesse

Une analyse secondaire de l'étude CONCEPTT s'est intéressée aux différences de paramètres de MCG et d'issues de grossesse, entre les patientes traitées par pompe externe et celles traitées par multi-injections. Les patientes des deux groupes présentaient une HbA1c à l'inclusion, un âge, une durée de diabète et un taux de complications microvasculaires comparables ¹³⁵.

Les patientes traitées par multi injections atteignaient plus fréquemment la cible d'HbA1c < 6,5 % à 24 et 34 semaines par rapport à celles porteuses d'une pompe externe (72.1 vs. 63.1%; p = 0.009 et 65.1 vs. 52.0%; p = 0.001, respectivement).

Il n'y avait pas de différence de temps passé dans la cible glycémique et au-dessus, de variabilité et de moyenne glycémique, selon les modes d'administration de l'insuline. Seul le temps passé en-dessous de la cible (< 63 mg/dl) différait légèrement entre les deux groupes : en moyenne 3 % dans le groupe traité par pompe externe et 4 % dans le groupe multi-injections, p = 0,03.

Il n'a pas été montré de différence significative sur la survenue d'hypoglycémie sévère ni d'acidocétose entre les deux groupes.

Sur le plan maternel, les patientes traitées par pompe externe présentaient plus de troubles hypertensifs, définis par la survenue d'une pré-éclampsie, d'une aggravation d'une hypertension chronique ou d'une hypertension gestationnelle (30,6 % vs 15,5 %, p=0,011), et d'HTA gestationnelle seule (14,4 % vs 5,2 %, p=0,025). La prise de poids gestationnelle, les besoins en insuline et le taux d'accouchement par césarienne ne différaient pas entre les deux groupes.

Sur le plan néonatal, les nouveau-nés des patientes sous pompe externe étaient plus admis en soins intensifs néonataux pour plus de 24 heures (44.5 vs. 29.6%; p = 0.02), et présentaient plus d'hypoglycémies avec nécessité d'un resucrage intraveineux (31.8 vs. 19.1%; P = 0.05) que les autres. Le poids de naissance, le taux de LGA et de PAG ne différaient pas entre les deux groupes.

Cette différence d'issues maternelles et néonatales pourrait s'expliquer, d'après les auteurs, par le fait que la pompe externe soit proposée à des patientes présentant un diabète plus difficile à équilibrer. Même si l'HbA1c à l'inclusion était comparable entre les deux groupes, on ignore l'HbA1c de ces patientes au moment de la mise sous pompe.

Par ailleurs, ils évoquent la difficulté d'adaptation des doses des bolus chez les patientes porteuses de pompe, avec un délai d'action du bolus allongé et variable, surtout à partir de la deuxième moitié de la grossesse ¹³⁵.

Une étude menée par Kjolhede *et al* a repris les patientes de la cohorte suédoise évoquée plus tôt, et a effectué une comparaison entre les données de MCG en fonction du mode de délivrance de l'insuline utilisée par les patientes ¹³⁶.

Sur les 185 patientes incluses, celles employant une pompe externe avaient un diabète plus ancien, et présentaient un taux de rétinopathie et de micro albuminurie plus important que celles utilisant les multi-injections.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence de paramètres de MCG (glycémie moyenne, amplitude moyenne des excursions glycémiques, temps passés dans la cible glycémique, au-dessus et en-dessous), à aucun trimestre de la grossesse, entre les deux groupes.

Sur le plan maternel, la survenue de pré-éclampsie et de césarienne ne différait pas entre les deux groupes. De même, les issues néonatales (prématurité, LGA, critère composite d'évènements défavorables) étaient comparables.

Le faible nombre de patientes traitées par pompe externe dans cette étude (54 patientes), comparé au nombre de patientes sous multi injections, pourrait être à l'origine des différences de résultats par rapport à ceux de l'étude secondaire de CONCEPTT ¹³⁶.

8. Utilisation de la délivrance de l'insuline en boucle fermée pendant la grossesse

L'atteinte des objectifs glycémiques, bien que facilitée par les dispositifs de MCG, se révèle être difficile pour les patients diabétiques de type 1, qui doivent adapter par eux-mêmes leurs doses d'insuline en fonction des données de leur lecteur, de leur alimentation et leur activité physique, mais également de fluctuations physiologiques des besoins au cours de la journée ¹³⁷.

La délivrance automatisée d'insuline en fonction des données de glycémie (insulinothérapie en boucle fermée ou « pancréas artificiel ») est un système qui permet de s'affranchir de l'adaptation des doses d'insuline par le patient.

Cette délivrance est assurée par une pompe externe, selon un algorithme qui permet de moduler l'infusion sous-cutanée d'insuline en réponse aux mesures glycémiques en provenance d'un capteur de mesure du glucose en temps réel ¹³⁷.

L'algorithme est programmé pour diminuer, voire suspendre, l'adjonction d'insuline en cas de diminution de la glycémie ; et pour augmenter l'infusion d'insuline pendant les périodes d'élévation du taux de glucose ¹³⁸.

Le système de délivrance automatisée d'insuline comprend une pompe à insuline externe, un capteur de glucose MCG et un smartphone qui dispose de l'algorithme (B) ; l'algorithme pouvant également être intégré dans la pompe (A) ¹³⁸.

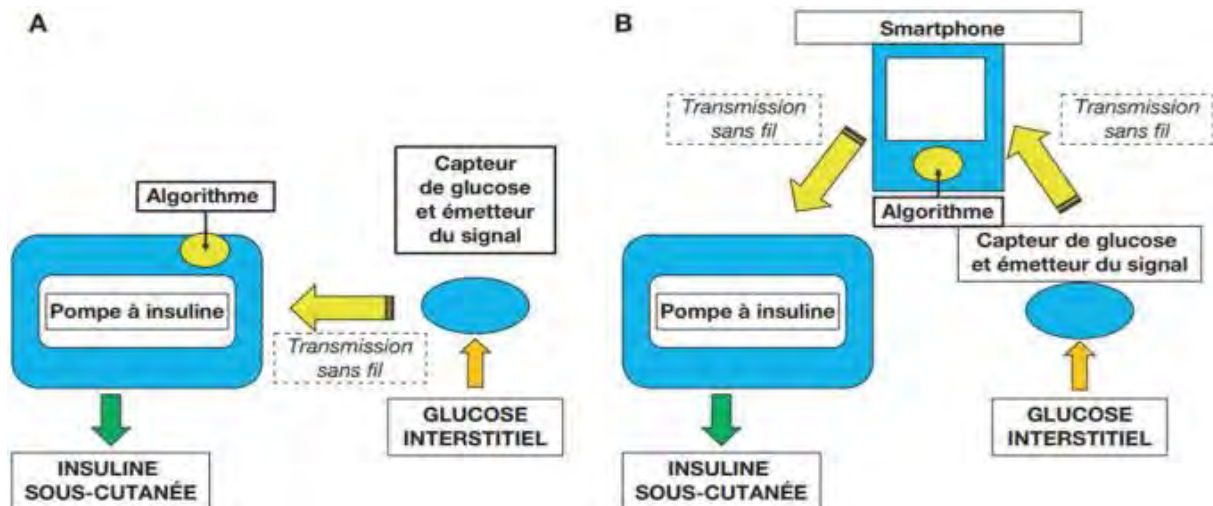


Figure 4 : Schémas explicatifs de systèmes de délivrance automatisée de l'insuline. En (A), le système comprend 2 éléments distincts (capteur et pompe externe), l'algorithme est intégré dans la pompe externe ; en (B), le système comprend 3 éléments distincts (pompe externe, capteur et smartphone où est intégré l'algorithme). Issue de *Prise de position SFD 2022 : prise en charge des patients vivant avec un diabète traité par pompe à insuline externe portable et/ou utilisant la mesure continue du glucose* ¹³⁸

Les premiers modèles disponibles en France sont hybrides (partiellement automatisés) : le patient doit rentrer manuellement la quantité de glucides ingérée et indiquer à l'algorithme la pratique d'une activité physique ¹³⁸.

En 2020, la SFD a délimité, dans sa position d'experts, la population cible de la boucle fermée : le dispositif s'adresse aux patients diabétiques de type 1 (ancienneté du diabète de plus de 6 à 12 mois) autonomes et s'engageant à suivre les formations spécifiques, ayant bénéficié d'un traitement par pompe externe pendant au moins 6 mois (car il est nécessaire qu'ils soient familiers avec cet élément qui compose la boucle fermée) et ayant pratiqué au préalable le comptage des glucides (insulinothérapie fonctionnelle). Chez les patients adultes réalisant ces prérequis, la boucle fermée est proposée à ceux qui ne parviennent pas à atteindre les cibles d'HbA1c recommandées et/ou à ceux dont la gestion quotidienne du diabète (calcul de doses, anxiété face au risque d'hypoglycémies), impacte significativement la qualité de vie ¹³⁷.

On peut citer comme dispositifs disponibles en France le système MiniMed 670 G® (*Medtronic*) et son évolution MiniMed 780 G®, le système DBLG1® (*Diabeloop*) et le système Control-IQ® (*Tandem Diabetes Care*).

Le dispositif CamAPS® de la société CamDiab, commercialisé au Royaume Uni, dispose d'une cible glycémique personnalisable et est utilisable pendant la grossesse¹³⁷.

Quelques études se sont intéressées à l'utilisation de la boucle fermée au cours de la grossesse, période où les adaptations des doses d'insuline sont complexes et constituent un enjeu majeur, tant pour la santé de la mère que pour celle du fœtus.

Un premier essai randomisé en cross-over mené par l'Université de Cambridge, a inclus 16 femmes enceintes diabétiques de type 1, avec comme assignation durant la nuit, soit la boucle fermée (groupe intervention), soit l'utilisation d'une pompe externe couplée au capteur (groupe contrôle)¹³⁹.

Les patientes, après leur première assignation et une période de « wash out », étaient assignées à l'autre groupe.

Le dispositif de boucle fermée était placé le soir après le dîner et retiré le matin avant le repas.

Les auteurs ont mis en évidence un temps passé dans la cible (63-140 mg/dl) durant la nuit plus important dans le groupe « boucle fermée » : 74,7 %, contre 59,5 % dans le groupe contrôle (IC 95% [6,1-24,2], p=0,002). De même, la moyenne glycémique nocturne était significativement différente entre les deux groupes (119 mg/dl dans le groupe « boucle fermée » et 133 mg/dl dans le groupe contrôle). Il n'a pas été montré de différence significative de temps passé en-dessous de la cible.

Après la fin de ces périodes d'assignation, les patientes volontaires pouvaient poursuivre l'essai avec l'utilisation de la boucle fermée jour et nuit.

14 patientes ont poursuivi l'utilisation du dispositif de boucle fermée, jour et nuit, jusqu'à l'accouchement. Dans cette population, le temps passé dans la cible était en moyenne de 68,7 % et le taux de glucose moyen de 126 mg/dl.

Durant le travail et l'accouchement, la boucle fermée s'est avérée particulièrement efficace, puisque dans les 24 heures qui précédaient l'accouchement, les patientes passaient en moyenne 86.8 % du temps dans la cible et 0,5% du temps en-dessous de la cible. Il en est de même dans les 48 heures qui suivaient l'accouchement, avec un temps dans la cible glycémique moyen à 73.7%, et 0 % du temps en-dessous de la cible.

Cette étude semble donc montrer la supériorité du dispositif de boucle fermée par rapport à l'utilisation d'une pompe externe couplée à un capteur glycémique, ainsi que l'efficacité de cette technique qui garantit un très bon équilibre glycémique au moment du travail et de l'accouchement, moments de fluctuations importantes des besoins en insuline¹³⁹.

Une autre étude publiée dans *Diabetes Care* en 2018, menée par la même équipe, a inclus 16 patientes diabétiques de type 1 au cours de la grossesse, randomisées en deux groupes : boucle fermée et pompe à insuline couplée à un capteur. A la différence de l'étude précédente, les dispositifs étaient portés nuits et jours ¹⁴⁰.

L'essai a été mené en *cross over* avec des périodes d'assignation de 4 semaines dans chacun des groupes, séparées par une période de wash out.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative de temps passé dans la cible glycémique (63-140 mg/dl) entre les deux groupes (62.3 vs. 60.1% [95% CI 24.1 to 8.3]; P = 0.47).

De même, la moyenne glycémique et le temps passé au-dessus de la cible (> 140 mg/dl) ne différaient pas entre les deux groupes (131.4 vs. 131.4 mg/dL [P=0.85] et 36.6 vs. 36.1% [P=0.86], respectivement).

Le temps passé dans la cible glycémique en période nocturne (de 23h à 7h) était plus élevé chez les patientes du groupe « boucle fermée », mais sans différence significative.

Les auteurs ont mis en évidence une survenue moins fréquente d'évènements hypoglycémiques chez les patientes portant le dispositif de boucle fermée (médiane 8 [plage 1–17] vs. 12.5 [1–53] sur 28 jours; P = 0.04) et moins de temps passé en-dessous de la cible (<63 mg/dl) (1.6 vs. 2.7%; P = 0.02).

Après l'essai, l'ensemble des patientes a choisi de poursuivre l'utilisation de la boucle fermée jusqu'à l'accouchement. Le temps passé dans la cible glycémique suivait les objectifs des recommandations internationales avec : 70.6 % entre 28 et 32 semaines, 71.5 % entre 32 et 36 semaines et 72,3 % de 36 semaines à l'accouchement ¹⁴⁰.

Dans le cas d'une patiente débutant une grossesse et utilisant la boucle fermée, dans sa position d'experts, la SFD recommande de laisser le choix de sa poursuite au diabétologue. Les résultats d'études plus puissantes sur ce sujet devraient pouvoir affiner ces recommandations ¹³⁷.

Partie 4 : Etude des paramètres de mesure continue du glucose et de leurs liens avec les issues maternelles et néonatales, chez 87 patientes diabétiques de type 1 suivies à la maternité du CHU de Toulouse.

I. Introduction

Le bénéfice de l'utilisation d'un dispositif de mesure continue du glucose chez les patients diabétiques de type 1 n'est plus à démontrer^{106,107,110,111}.

Chez les patientes enceintes, les sociétés savantes recommandent son utilisation en complément des contrôles des glycémies capillaires ; les études ayant démontré un bénéfice sur les issues néonatales et un moindre risque de nouveau-nés ayant un poids élevé pour l'âge gestationnel (LGA : *large for gestational age*), par rapport aux autocontrôles glycémiques capillaires seuls^{39,84}.

Les issues de grossesse, maternelles et fœtales, demeurent néanmoins précaires dans cette population.

Les recommandations internationales de la Conférence de Battelino en 2019 ont fixé les objectifs de paramètres de mesure continue du glucose au cours de la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1¹¹⁷.

Le respect de ces objectifs glycémiques permet de limiter les complications maternelles et fœtales dans cette population et doit donc demeurer la cible à atteindre pour toutes les patientes.

D'après les données de la littérature, ces recommandations sont ambitieuses et la plupart des patientes ne s'en rapprochent qu'en fin de grossesse^{122,123,127}.

Dès lors, il est utile de s'intéresser aux profils glycémiques, décrits par les paramètres de mesure continue du glucose tout au long de la grossesse, qui seraient pourvoyeurs d'issues maternelles et néonatales défavorables, ainsi que ceux pourvoyeurs de nouveau-nés LGA.

Une meilleure connaissance de ces profils glycémiques permettrait aux praticiens d'accroître leur vigilance à certaines étapes repérées comme étant déterminantes dans la survenue de complications maternelles et néonatales.

L'étude de cohorte suédoise que nous avons exposée plus tôt a mis en évidence des différences significatives de glucose moyen, de temps passé dans la cible glycémique et au-dessus, aux deuxième et troisième trimestres, entre les patientes ayant accouché de nouveau-nés LGA et celles ayant accouché de nouveau-nés de poids normaux¹²³.

Les mêmes constatations ont été retrouvées entre les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable et celles ayant eu une issue favorable¹²³.

Les auteurs ont mis en évidence, après ajustement, que la présence d'un TIR moins élevé, d'un TAR et d'un glucose moyen plus élevés, à tous les trimestres de la grossesse, était associée de façon significative à la survenue d'une issue néonatale défavorable.

La présence d'un TIR moins élevé, d'un TAR et un glucose moyen plus élevés aux deuxième et troisième trimestres était également associée de façon significative à la naissance d'un nouveau-né LGA¹²³.

D'autres études sont nécessaires pour corroborer et affiner ces résultats.

L'objectif principal de notre étude était de comparer les paramètres de mesure continue du glucose au cours de la grossesse, des patientes ayant eu une issue défavorable, maternelle ou fœtale, à celles ayant eu une issue favorable.

Les objectifs secondaires étaient de :

- comparer les paramètres de MCG des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA à celles ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal ;
- déterminer si certains paramètres de MCG, à certaines périodes de la grossesse, étaient associés à des issues de grossesse, maternelle ou fœtales, défavorables, ou à la naissance de nouveau-né LGA.

II. Matériel et méthodes

1. Population étudiée et déroulement du recueil

Nous avons conduit une étude de cohorte rétrospective à la maternité Paule de Viguier du CHU de Toulouse, chez 87 patientes enceintes diabétiques de type 1 suivies dès leur premier trimestre de grossesse au Centre Diabète Nutrition et Grossesse de l'hôpital, ayant accouché entre janvier 2020 et janvier 2023.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- femmes dont le diagnostic de diabète de type 1 est confirmé (y compris si la découverte a eu lieu au cours du premier trimestre de la grossesse),
- menant une grossesse unique,
- traitées par pompe externe ou multi-injections et porteuses au cours de la grossesse, d'un dispositif de mesure continue du glucose (Freestyle libre® 1 et 2, Dexcom G6®).

L'étude de plusieurs grossesses chez une même patiente répondant à ces derniers critères était réalisable.

Le suivi diabétologique était mensuel en consultation ou en hospitalisation de jour ; un entretien systématique avec une diététicienne y était associé. Une adaptation des doses

d'insuline était réalisée en fonction des données glycémiques et des conseils diététiques étaient prodigués si nécessaire.

Une séance d'éducation thérapeutique (nommée éducation « mi-chemin »), destinée aux patientes présentant un diabète prégestationnel, était proposée au deuxième trimestre de grossesse. Cette formation abordait les objectifs glycémiques au cours de la grossesse, les changements physiologiques des besoins en insuline et les adaptations nécessaires à réaliser, les risques maternels et fœtaux provoqués par un déséquilibre glycémique, les recommandations diététiques et d'activité physique.

Le suivi obstétrical était réalisé de manière régulière selon les recommandations spécifiques à cette population.

Les décisions concernant le terme du déclenchement de l'accouchement, le rapprochement des surveillances échographiques dans certaines circonstances ou encore la nécessité d'hospitalisation étaient prises conjointement entre diabétologues et obstétriciens.

Les données de mesure continue du glucose des patientes utilisant un dispositif Freestyle libre® ont été recueillies après la mise à jour du dispositif en juin 2019.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- grossesse multiple,
- antécédent de chirurgie bariatrique,
- prise d'un traitement par corticoïdes au long cours,
- utilisation d'un capteur couplé à une pompe externe avec système d'arrêt d'infusion de l'insuline avant hypoglycémie,
- prise en charge à la maternité au-delà du premier trimestre de grossesse.

Le recueil des éléments a été effectué sur les dossiers papier et le logiciel ORBIS® de façon rétrospective par le même investigateur, avec une présentation en trois parties : les données préconceptionnelles, les données de suivi de la grossesse et les données d'accouchement et néonatales.

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration officielle hors loi Jardé sous l'identifiant RnIPH 2023-22.

2. Définition des critères relevés

Données préconceptionnelles :

L'HbA1c préconceptionnelle correspondait à une valeur sur dosage sanguin réalisé dans les 3 mois précédant la conception. La valeur n'a pas été relevée chez les patientes présentant un variant de l'hémoglobine.

L'HTA prégestationnelle était définie comme la présence d'une HTA traitée avant la conception.

La rétinopathie diabétique était définie comme la présence d'une RDNP minime à sévère ou d'une RDP sur un examen antérieur à la conception ; la néphropathie comme la présence d'une microalbuminurie pathologique (≥ 30 mg/g de créatininurie) sur échantillon avant le diagnostic de grossesse.

Le mode de délivrance de l'insuline (pompe externe ou multi-injections) préconceptionnel était le mode utilisé au diagnostic de grossesse.

Le critère « prise d'acide folique » était considéré comme validé s'il était notifié dans le dossier une initiation du traitement avant 12 SA.

Données de suivi de grossesse :

Nous avons subdivisé la grossesse en 8 périodes (0 à 10 SA, 10 SA + 1 jour-16 SA, 16 SA+1jour-20 SA, 20 SA+1 jour-24 SA, 24 SA + 1 jour-28 SA, 28 SA +1 jour-32 SA, 32 SA + 1 jour-36 SA, 36 SA+1-39 SA), durant lesquelles un relevé des paramètres de mesure continue du glucose (MCG) a été effectué : pourcentages de temps passé dans la cible glycémique 63-140 mg/dl, au-dessus et en-dessous, coefficient de variabilité, glucose moyen et GMI.

Les données ont été prises en compte lorsqu'au moins 70 % d'entre elles avaient été capturées sur la période de temps analysée.

Les paramètres ont été relevés à la fin de chaque période et sur 28 jours ; pour la dernière période de recueil durant laquelle l'accouchement est survenu, l'intervalle de temps pris en compte a été adapté en fonction du terme.

Pour les patientes utilisant un capteur Freestyle libre®, l'utilisation de la plateforme Libreview® a permis, lorsque les données de MCG avaient été téléchargées, de recueillir des données manquantes sur les dossiers papier.

Les patientes pour lesquelles il existait une perte de données sur plus de deux périodes ont été exclues.

Pour celles qui présentaient une ou deux périodes de données manquantes, les paramètres ont été estimés par la réalisation d'une moyenne entre les valeurs des périodes précédant et suivant la période concernée.

L'étude du coefficient de variabilité n'a pu être réalisée que chez 76 patientes pour lesquelles nous disposions de ce paramètre.

L'HbA1c à chaque trimestre a été recueilli, pour les patientes ne présentant pas de variant de l'hémoglobine ; si plusieurs valeurs étaient disponibles, une moyenne était réalisée.

La prise de poids totale a été relevée en fin de grossesse et, en fonction de l'IMC préconceptionnel, les patientes ayant un excès de prises de poids (selon l'IOM) ont pu être comptabilisées.

Nous avons relevé les patientes ayant bénéficié de la pose d'une pompe externe ainsi que le trimestre de grossesse durant lequel elle avait eu lieu.

Les hospitalisations d'une durée supérieure à 24 heures ont été relevées avec la durée moyenne de séjour et le motif principal (premier motif figurant sur le courrier d'hospitalisation).

Le motif « diabète » incluait toute hospitalisation pour déséquilibre glycémique, prise en charge d'une hypoglycémie sévère ou d'une acidocétose, pose d'une pompe externe, éducation thérapeutique et gestion d'un retentissement fœtal du diabète.

Le motif « vasculaire » était composé des hospitalisations pour HTA, pré-éclampsie et prise en charge de RCIU.

Le motif « MAP » incluait les hospitalisations pour menace d'accouchement prématuré et corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale ; le motif « RPM » celles pour rupture prématurée des membranes.

Enfin les hospitalisations pour « TRCF » étaient celles durant lesquelles un trouble du rythme cardiaque fœtal était pris en charge.

Les hospitalisations pour tout autre motif qui n'a pas été sus-cité ont été regroupées dans la catégorie « autres ».

L'HTA gestationnelle était définie comme la présence d'une TA $\geq 140/90$ mmHg après 20 SA ; la pré-éclampsie comme l'association d'une HTA gestationnelle à une protéinurie (≥ 300 mg/g de créatininurie).

Le critère « prise d'aspirine » était validé si le traitement était initié avant 16 SA.

L'aggravation d'une rétinopathie était définie comme une détérioration objectivée sur un examen du fond de l'œil au cours de la grossesse.

L'hypoglycémie sévère était caractérisée par la survenue d'un épisode d'hypoglycémie ayant nécessité l'assistance d'un tiers pour le resucrage.

L'acidocétose était définie par l'association d'une hyperglycémie, d'une acidose (réserve alcaline < 15 mmHg) et d'une cétonémie élevée.

La mort fœtale in utero était définie par un arrêt spontanée de la grossesse après 14 SA.

Données d'accouchement et néonatales :

Nous avons relevé le terme et la voie d'accouchement.

Les césariennes en urgence incluaient les césariennes pour échec de déclenchement, les césariennes après travail spontané et toutes les autres interventions réalisées en urgence.

Les données pondérales ont été recueillies, avec le percentile moyen du poids de naissance selon AUDIPOG (qui prend en compte l'âge gestationnel, les poids de naissance, sexe, taille et périmètre crânien du nouveau-né).

Les nouveau-nés PAG (de petit poids pour l'âge gestationnel) avaient un poids de naissance inférieur au 10^e percentile (avec un relevé spécifique pour les PAG < 3^e percentile).

Les nouveau-nés étaient considérés comme LGA s'ils présentaient un poids de naissance supérieur au 90^e percentile selon AUDIPOG.

Les malformations congénitales, relevées par le pédiatre au moment de l'examen clinique du nouveau-né, ainsi que celles détectées sur les échographies obstétricales, ont été comptabilisées et décrites.

Nous avons recueilli les admissions des nouveau-nés en hospitalisation (secteurs de néonatalogie, soins intensifs et réanimation).

La détresse respiratoire à la naissance était définie par un score de Silverman supérieur ou égal à 4. Le score de Silverman prend en compte 5 éléments cliniques qui sont évalués systématiquement à la naissance : battement des ailes du nez, entonnoir xiphoïdien, tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal et geignement expiratoire. Chacun des critères est coté de 0 (absent) à 2 (intense), pour un score total sur 10 points. Ce score est notifié sur le dossier de naissance de chaque nouveau-né.

La présence d'une blessure néonatale était définie par la présence d'un élément parmi : une dystocie des épaules, une blessure du plexus brachial ou une fracture de la clavicule.

Le score d'Apgar est un score sur 10 points permettant d'évaluer l'état général du nouveau-né à la naissance qui prend en compte : la fréquence cardiaque, le tonus, la réactivité, l'état respiratoire et la coloration cutanée. Nous avons relevé les nouveau-nés présentant un score d'Apgar < 7, à cinq minutes de vie.

Nous avons défini l'ictère néonatal comme une hyperbilirubinémie ayant nécessité un traitement par photothérapie ; cet élément était mentionné dans le dossier de naissance.

Nous avons défini un critère de jugement composite néonatal, validé si au moins un des critères suivant était rempli parmi :

- mort fœtale in utero,
- malformation congénitale,
- prématurité (naissance avant 37 SA),
- blessure néonatale,
- hospitalisation en service de néonatalogie, de soins intensifs ou en réanimation,
- hypoglycémie néonatale ayant nécessité un resucrage intraveineux,
- détresse respiratoire,
- score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie,
- ictère néonatal,
- nouveau-né PAG (petit pour l'âge gestationnel) < 3^e percentile.

Un critère de jugement composite maternel a également été défini, validé si au moins un des éléments suivant était relevé :

- HTA gestationnelle,
- pré éclampsie,
- accouchement par césarienne en urgence.

3. Méthodes statistiques utilisées

Représentation graphique. Pour représenter l'évolution de différents paramètres de mesure continue du glucose durant la grossesse, nous avons choisi d'utiliser les diagrammes de type « boîte à moustaches ». Les boîtes à moustaches résument plusieurs caractéristiques importantes du paramètre étudié telles que la médiane, les quartiles, le minimum, le maximum.

Cette méthode est pertinente pour comparer visuellement un même paramètre dans deux groupes de tailles différentes.

Dans notre étude, nous avons comparé à chaque fois graphiquement les évolutions de six différents paramètres (TIR, TAR, TBR, glucose moyen, coefficient de variation, GMI) entre le groupe à issues favorables et le groupe à issues défavorables, et ceci pour 3 types d'issues : issue néonatale, issue maternelle, issue LGA. Pour chaque paramètre et chaque type d'issue, nous avons créé une figure qui représente côte à côte les boîtes à moustaches de la distribution de valeurs de ce paramètre dans un groupe à issues favorables et dans celui à issues défavorables, et ceci pour chaque période de grossesse.

Tests statistiques. Dans un premier temps nous avons comparé, séparément pour chaque période de grossesse, les valeurs moyennes de chaque paramètre de mesures continues de glucose entre le groupe à issue favorable et le groupe à issue défavorable, pour chacune des trois issues. Pour effectuer cette comparaison nous avons utilisé un test de Student.

Modèle explicatif (régression logistique). Dans un deuxième temps, nous avons ajusté séparément pour chaque type d'issue un modèle de régression logistique pour expliquer l'issue binaire favorable/défavorable en fonction de variables explicatives. Le modèle a été ajusté de manière indépendante pour chaque période de grossesse. La liste des variables explicatives du modèle contenait, pour chaque issue et chaque période, tous les paramètres de mesures continues de glucose et les variables d'ajustement qui étaient spécifiques à chaque type d'issue.

Ainsi, pour l'issue maternelle les variables d'ajustement étaient l'âge, l'IMC préconceptionnel, l'HbA1c préconceptionnelle, le tabagisme, la présence de complications du diabète et la primiparité.

Pour l'issue néonatale, nous avons ajusté sur l'âge, l'IMC préconceptionnel, la primiparité, l'HbA1c préconceptionnelle, la présence de complications du diabète et le tabagisme.

Pour l'issue LGA l'ajustement a été réalisé avec IMC préconceptionnel, excès de prise de poids gestationnelle (selon l'IOM) et HbA1c préconceptionnelle.

Ainsi, nous avons pu identifier, pour chaque période et chaque type d'issue, les variables dont l'effet était significativement différent de zéro.

III. Résultats

Au total, 130 patientes étaient inscrites sur les relevés d'archive des accouchements de patientes diabétiques de type 1 entre janvier 2020 et janvier 2023, avec 3 d'entre elles ayant eu 2 grossesses au cours de la période d'inclusion.

Nous avons analysé les données de 89 grossesses chez 87 patientes, comme l'explique le diagramme de flux ci-dessous.

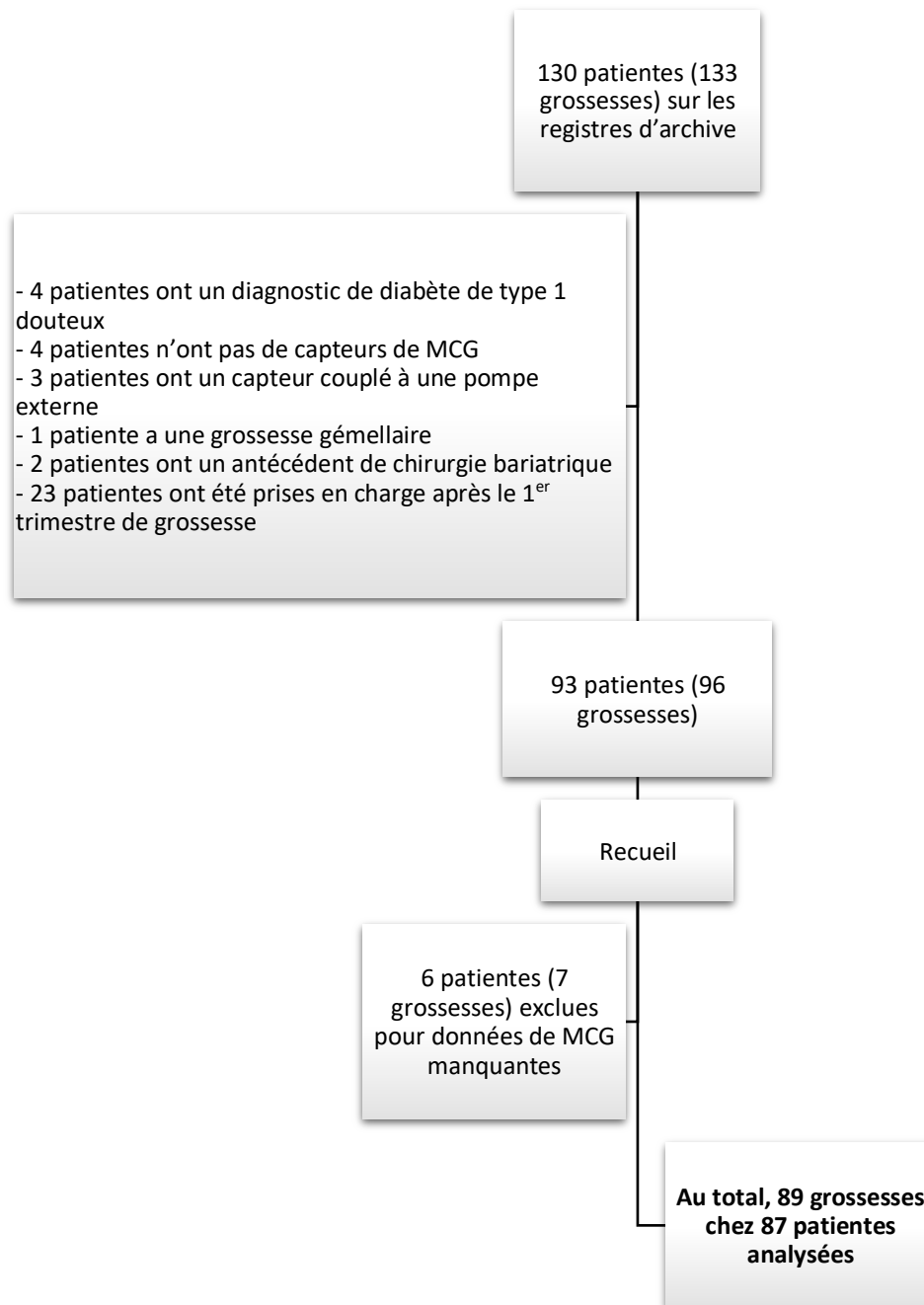


Figure 5 : Diagramme de flux

1. Descriptif des données prégestationnelles, de suivi de grossesse, d'accouchement et néonatales

1.1 Caractéristiques pré gestationnelles

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 2.

Nombre de grossesses (n)	89
Age (années) moy.± E.T.	31,2 ± 5,6 (18-42)
Durée diabète (années) moy.± E.T.	15,0 ± 8,9 (0-31)
HbA1c préconceptionnelle (%) moy.± E.T.	7,29 ± 1,27 (5,4-15)
HbA1c préconceptionnelle < 6,5% n (%)	19 (21,3)
IMC préconceptionnel (kg/m2) moy. ± E.T.	25,0 ± 4,7 (17,6-39,2)
Primipares n (%)	43 (48,3)
Traitement par multi-injections n (%)	29 (32,6)
Traitement par pompe externe n (%)	60 (67,4)
Capteur Freestyle libre® 1 et 2 n (%)	83 (93,2)
Capteur Dexcom G6® n (%)	6 (6,7)
Antécédent de tabagisme n (%)	21 (23,6)
Tabagisme actif n (%)	13 (14,6)
Tabagisme sevré début de grossesse n (%)	8 (9)
HTA pré gestationnelle n (%)	1 (1,1)
Diabète compliqué n (%)	28 (31,5)
Dont rétinopathie n (%)	26 (29,2)
Dont néphropathie n (%)	6 (6,7)
Prise d'acide folique n (%)	70 (78,7)

Tableau 2 : Caractéristiques prégestationnelles des patientes analysées

On note un IMC préconceptionnel moyen à 25 kg/m², correspondant au surpoids.

Le mode d'administration de l'insuline le plus fréquent était la pompe externe, utilisée par plus des deux tiers des patientes.

Une très large majorité des patientes (> 90%) utilisait un capteur de mesure continue du glucose intermittent Freestyle libre® 1 et 2. Les autres utilisaient un capteur en temps réel Dexcom G6®.

Un tiers des patientes environ présentait une complication du diabète en préconceptionnel, représentée majoritairement par la rétinopathie.

On retiendra la faible part des patientes (21 %) qui atteignaient les recommandations d'HbA1c en préconceptionnel.

Le diagnostic de diabète de type 1 a été posé chez une patiente au premier trimestre de grossesse.

Il s'agissait d'une patiente de 27 ans, sans antécédent médical particulier. Sur le plan familial, on notait un diabète insulino-requérant chez son père (type non précisé) et une hypothyroïdie chez sa mère.

Elle était primipare.

Elle a bénéficié d'un bilan à 6 SA qui a mis en évidence : une glycémie à jeun à 1,15 g/l, HbA1c à 6,1 %, anticorps anti GAD et anti IA2 positifs.

Un traitement par multi-injections d'insuline a été initié et un capteur Freestyle libre® lui a été posé.

La grossesse a été de déroulement normal.

Le nouveau-né avait un percentile de naissance normal et n'a pas présenté d'élément du critère composite d'issue défavorable.

1.2 Données de suivi de grossesse

Les données de suivi de grossesse sont résumées dans le tableau 3.

HbA1c moyen (%) moy. ± E.T. (1)	
T1	6,52 ± 0,84 (4,7-9,4)
T2	5,94 ± 0,63 (4,4-8,3)
T3	5,95 ± 0,62 (4,6-7,7)
Prise de poids gestationnelle (kg) moy.± E.T.	16,6 ± 5,98 (2-31)
Excès de prise de poids selon l'IOM n (%)	56 (62,9)
Prise d'aspirine n (%)	69 (77,5)
Pose de pompe externe n (%)	
T1	4 (4,5)
T2	3 (3,4)
T3	0 (0)
HTA gestationnelle n (%)	3 (3,4)
Pré-éclampsie n (%)	8 (9)
Hospitalisations n (%)	47 (52,8)
Durée moyenne de séjour (jour) moy. ± E.T.	4,5 ± 3,63 (1-20)
Motif principal	
Diabète n (%)	36 (40,4)
Vasculaire n (%)	9 (10,1)
MAP n (%)	3 (3,4)
TRCF n (%)	2 (2,2)
Autre n (%)	5 (5,6)
MFIU n (%)	1 (1,1)
Aggravation rétinopathie n (%)	15 (16,9)
Survenue d'hypoglycémie sévère n (%)	9 (10,1)
Survenue d'acidocétose n (%)	2 (2,2)
Participation à « mi-chemin » n (%)	53 (59,6)

Tableau 3 : Données de suivi de grossesse

On relève une HbA1c moyenne à 6,5 % au premier trimestre, qui diminue à 5,9 % au deuxième trimestre et qui reste globalement stable au troisième trimestre.

On note qu'une majorité de patientes a présenté une prise excessive de poids au cours de la grossesse, selon l'IOM.

Plus des trois quarts de la population a mené une grossesse sous aspirine.

Descriptif détaillé de la patiente ayant présenté une MFIU

La patiente ayant présenté une MFIU avait 36 ans, elle menait une deuxième grossesse, avait un équilibre glycémique préconceptionnel imparfait (HbA1c à 8 %).

Elle présentait comme antécédents médicaux une hypothyroïdie périphérique, des migraines sans traitement de fond, un urticaire chronique. On notait par ailleurs un tabagisme sevré, évalué à 5 à 6 paquets-année.

Le diabète de type 1, connu depuis 1992 (soit une durée de 28 ans), n'était pas compliqué sur le plan microangiopathique.

Elle était traitée en début de grossesse par un schéma par multi-injections puis une pompe Omnipod[®] lui avait été placée au premier trimestre (10 SA). Elle bénéficiait d'un capteur glycémique Freestyle libre[®].

Elle avait pris de l'acide folique en péri conceptionnel.

Un traitement par Aspégic avait été introduit à 10 SA devant le diabète ancien et déséquilibré, mais avait été interrompu à 14 SA suite à une réaction cutanée au traitement.

La grossesse s'était déroulée sans complication avec une amélioration de l'équilibre glycémique sous pompe externe, qui restait néanmoins précaire (HbA1c à 7,2 % au premier trimestre, 7 % au second trimestre et 6,7 % au troisième trimestre).

Elle avait participé à la séance d'éducation thérapeutique « mi-chemin ».

Une échographie cardiaque, normale, avait été réalisée à 24 SA dans le contexte de diabète déséquilibré.

A la 32^e SA, une HAD avec passage d'une sage-femme au domicile pour enregistrement du rythme cardiaque fœtal avait été organisé, à la fréquence de 2 à 3 fois par semaine.

Sur le plan diabétologique, un point hebdomadaire était fait à distance pour l'aide à l'adaptation des doses d'insuline.

Elle avait été vue en Hospitalisation de jour à 35 SA : les mouvements actifs fœtaux étaient présents et le rythme cardiaque fœtal était oscillant et réactif.

L'échographie obstétricale retrouvait une estimation du poids fœtal au 67^e percentile, un périmètre abdominal au 91^e percentile, un liquide amniotique en excès, un placenta antérieur haut.

Le bilan vasculorénal réalisé était sans particularité.

Il avait été décidé dans les suites de cette hospitalisation de jour d'une augmentation de la fréquence du passage de la sage-femme en HAD à 5 jours sur 7. Une nouvelle Hospitalisation de jour avait été programmée à 38 SA pour nouvelle échographie de croissance et organisation du déclenchement de l'accouchement.

La prise de poids était excessive d'après les recommandations de l'IOM.

La MFIU est survenue à 38 SA, diagnostiquée suite à une disparition des mouvements actifs fœtaux décrite par la patiente.

L'amniocentèse n'a pas mis en évidence d'anomalie particulière ; l'analyse anatomopathologique du placenta a mis en évidence un aspect mature avec quelques foyers de chorangiome (prolifération capillaire villositaire).

L'examen fœtopathologie n'a pas mis en évidence d'anomalie malformative évidente.

Descriptif des deux patientes ayant présenté une acidocétose diabétique au cours de la grossesse

La première était une patiente âgée de 34 ans, avait un diabète de type 1 depuis l'âge de 24 ans, traitée par pompe à insuline YpsoPump[®] depuis 2015. Le diabète était compliqué sur le plan microangiopathique d'une rétinopathie minime à droite.

Elle utilisait un capteur Freestyle libre[®].

Elle présentait un déséquilibre glycémique chronique, en lien avec des apports glucidiques irréguliers et la non réalisation systématique des bolus au moment des repas (HbA1c un an avant le début de la grossesse à 8,7%). Elle avait bénéficié d'une formation à l'insulinothérapie fonctionnelle quelques mois avant le début de la grossesse.

La grossesse était non programmée ; l'HbA1c préconceptionnelle était à 8,5 % et l'HbA1c du premier trimestre à 9,4 %.

Elle s'est présentée aux urgences à 10 SA+6 jours pour des vomissements et des métrorragies. Elle avait constaté depuis 48 heures des glycémies élevées (HI, > 6 g/l) sur son lecteur, pour lesquelles elle avait réalisé des bolus d'insuline au stylo.

A l'arrivée aux urgences, elle présentait une hyperglycémie à 2,95 g/l, une cétonémie à 5,5 mmol/l, un pH sanguin à 7,19 et une réserve alcaline à 7 mmol/l.

Elle a été prise en charge en réanimation où il est mis en place un protocole insuline IVSE-glucose avec réhydratation et supplémentation potassique.

L'évolution a été favorable sous traitement et l'échographie obstétricale retrouvait une grossesse évolutive.

Elle a bénéficié dans les suites d'une hospitalisation dans le service de diabétologie avec changement de pompe externe et éducation thérapeutique.

Les éléments favorisant la survenue de l'épisode d'acidocétose retrouvés étaient une alimentation déséquilibrée et une mauvaise gestion des bolus d'insuline.

A noter que le nouveau-né de la patiente présentait à la naissance des malformations congénitales : pouces adductus, doigt surnuméraire et hémivertèbre rachidienne.

La seconde patiente était âgée de 22 ans, diabétique depuis 8 ans au diagnostic de grossesse, sans complication microangiopathique.

Malgré une grossesse programmée, l'HbA1c préconceptionnelle était au-delà des objectifs à 7,9 %. Elle avait bénéficié, dans l'objectif d'une optimisation du contrôle glycémique avant la

grossesse, de la mise en place d'une pompe externe (Omnipod[®]) au CHU avec formation à son utilisation. Elle utilisait un capteur Freestyle libre[®].

La grossesse avait été diagnostiquée un mois après l'initiation de la pompe.

Elle a présenté un épisode d'acidocétose à 13 SA, sur dysfonction de la pompe, avec hyperglycémie à 4,08 g/l, réserve alcaline à 12 mmol/l, cétonémie à 5 mmol/l, qui a été prise en charge en clinique. Il n'y avait pas de retentissement fœtal.

L'évolution a été favorable sous traitement.

Le traitement du diabète a, dans les suites de cet épisode, été modifié par un schéma avec multi-injections d'insuline.

La patiente a bénéficié de deux autres hospitalisations au CHU au cours de sa grossesse pour déséquilibre glycémique.

Finalement, elle a accouché d'un nouveau-né de poids normal, n'ayant pas présenté de complications néonatales précoces. Aucune malformation congénitale n'a été relevé à la naissance.

1.3 Données d'accouchement et néonatales

Les données d'accouchement et néonatales sont résumées dans le tableau 4.

Nombre d'accouchements analysés <i>n</i>	88
Accouchement à terme (> 37 SA) <i>n (%)</i>	80 (90,9)
Accouchement prématuré (< 37 SA) <i>n (%)</i>	8 (9)
Dont accouchement prématuré < 34 SA <i>n (%)</i>	1 (1,1)
Déclenchement de l'accouchement <i>n (%)</i>	62 (70,5)
Modes d'accouchement	
Voie basse <i>n (%)</i>	46 (52,3)
Dont voie basse instrumentale <i>n (%)</i>	13 (14,8)
Césarienne programmée <i>n (%)</i>	13 (14,8)
Césarienne en urgence <i>n (%)</i>	29 (32,9)
Données pondérales	
Poids de naissance moyen (g) <i>moy. ± E.T.</i>	3391,7 ± 485,1 (1430-4380)
Percentile médian <i>n</i>	77,8
PAG < 10 ^e percentile <i>n (%)</i>	3 (3,4)
PAG < 3 ^e percentile <i>n (%)</i>	0 (0)
LGA > 90 ^e percentile <i>n (%)</i>	25 (28,4)
Macrosomie (> 4 kg) <i>n (%)</i>	10 (11,4)
Malformations* <i>n (%)</i>	4 (4,5)
Complications néonatales précoces	
Hospitalisations néonatalogie <i>n (%)</i>	8 (9,1)
Hospitalisation en soins intensifs ou réanimation <i>n (%)</i>	4 (4,5)
Blessure néonatale <i>n (%)</i>	7 (7,9)
Hypoglycémie ayant nécessité un resucrage intra veineux <i>n (%)</i>	3 (3,4)
Détresse respiratoire <i>n (%)</i>	21 (23,8)
Apgar < 7 à 5 min de vie <i>n (%)</i>	5 (5,7)
Ictère ayant nécessité photothérapie <i>n (%)</i>	4 (4,5)

Tableau 4 : Données d'accouchement et néonatales

* Les malformations relevées sont :

- pouces adductus bilatéraux, doigt surnuméraire de la main droite, anomalie de la courbure rachidienne en regard de la charnière thoraco lombaire évocatrice d'une hémivertèbre avec attitude scoliotique ;
- rein droit ectopique en position pelvienne ;
- agénésie sacrée ;
- fente vélo palatine.

*A signaler : n'ont pas été comptabilisés dans les malformations :

- des pieds varus réductibles et une fossette borgne sacro coccygienne chez un même nouveau-né ;
- une cryptorchidie ;
- un souffle cardiaque avec canal artériel persistant qui n'était plus présent à l'échocardiographie réalisée à 5 mois de vie.

1.3.1 Critères composites défavorables

CRITERE COMPOSITE DEFAVORABLE MATERNEL

Nombre total de grossesses validant le critère <i>n (%)</i>	32 (36)
HTA gestationnelle <i>n (%)</i>	3 (3,4)
Pré-éclampsie <i>n (%)</i>	8 (9)
Accouchement par césarienne en urgence <i>n (%)</i>	29 (32,6)

Tableau 5 : Critère composite défavorable maternel

CRITERE COMPOSITE DEFAVORABLE NEONATAL

Nombre total de grossesses validant le critère <i>n (%)</i>	35 (39,3)
MFIU <i>n (%)</i>	1 (1,1)
Malformations <i>n (%)</i>	4 (4,5)
Prématurité < 37 SA <i>n (%)</i>	8 (9)
Blessure néonatale <i>n (%)</i>	7 (7,9)
Hospitalisation néonatalogie/SI/réanimation <i>n (%)</i>	12 (13,4)
PAG < 3 ^e percentile <i>n (%)</i>	0 (0)
Hypoglycémie ayant nécessité un resucrage intra-veineux <i>n (%)</i>	3 (3,7)
Détresse respiratoire <i>n (%)</i>	21 (23,6)
Apgar < 7 à 5 min de vie <i>n (%)</i>	5 (5,6)
Ictère ayant nécessité photothérapie <i>n (%)</i>	4 (4,5)

Tableau 6 : Critère composite défavorable néonatal

2. Description et analyse des données de mesure continue du glucose au cours de la grossesse de l'ensemble de la population

Les résultats des paramètres de mesure continue du glucose en fonction des périodes de grossesse sont résumées sur le tableau 7 ci-dessous.

	TIR (%) <i>moy ± E.T.</i>	TAR (%) <i>moy ± E.T.</i>	TBR (%) <i>moy ± E.T.</i>	Glucose moyen (mg/dl) <i>moy ± E.T.</i>	CV (%) <i>moy ± E.T.</i>	GMI (%) <i>moy ± E.T.</i>
0-10 SA	56,4 ± 13,5	34,6 ± 15,1	9,0 ± 6,7	128 ± 23	40,0 ± 7,4	6,4 ± 0,6
10+1-16 SA	57,1 ± 14,2	31,6 ± 15,3	11,2 ± 8,0	124 ± 24	40,0 ± 7,5	6,3 ± 0,6
16+1-20 SA	58,8 ± 14,1	31,4 ± 15,3	9,7 ± 6,3	123 ± 21	38,8 ± 6,3	6,3 ± 0,5
20+1-24 SA	60,2 ± 12,9	31,3 ± 13,7	8,6 ± 5,8	122 ± 18	36,9 ± 5,8	6,2 ± 0,4
24+1-28 SA	61,8 ± 13,5	29,9 ± 14,3	8,4 ± 6,1	121 ± 18	36,4 ± 5,9	6,2 ± 0,4
28+1-32 SA	65,9 ± 11,1	25,2 ± 11,2	8,9 ± 6,6	116 ± 14	35,1 ± 5,7	6,1 ± 0,3
32+1-36 SA	70,1 ± 10,4	19,9 ± 9,3	10,0 ± 6,9	109 ± 12	34,5 ± 5,7	5,9 ± 0,3
36+1-39 SA	73,3 ± 11,9	15,6 ± 9,3	11,0 ± 7,7	104 ± 11	33,1 ± 5,8	5,8 ± 0,3

Tableau 7 : Paramètres de mesure continue du glucose aux différentes périodes de grossesse

2.1 Description de l'évolution des différents paramètres par périodes

Temps passé dans la cible glycémique (TIR)

Le temps passé dans la cible glycémique (63-140 mg/dl) augmente de façon relativement constante au cours des différentes périodes de la grossesse

Il passe de 56 % au début du premier trimestre, à 59 % au début du deuxième trimestre puis à 66 % au début du troisième trimestre.

L'augmentation se poursuit ensuite jusqu'à 70 % au cours du 8^e mois, puis 73 % dans les semaines qui précèdent l'accouchement.

La progression la plus franche paraît se situer entre 24 et 36 SA, soit au cours des 6^e, 7^e et 8^e mois de grossesse.

Les recommandations du consensus de Battelino¹¹⁷ ne sont atteintes qu'à partir de 32 SA, soit la fin du 7^e mois de grossesse .

Temps passé au-dessus de la cible glycémique (TAR)

Le temps passé au-dessus de la cible glycémique (> 140 mg/dl) passe de 34 % en début de grossesse à 31 % au début du second trimestre de grossesse.

On note par la suite une stagnation au cours du second trimestre avec un TAR proche de 30 % à la fin du deuxième trimestre de grossesse.

Une diminution a lieu au début du troisième trimestre avec un TAR à 25 %, avant une nouvelle diminution au 8^e mois de grossesse (20 %) puis le paramètre diminue à nouveau, tardivement, dans les semaines précédant l'accouchement (16 %).

Les recommandations de TAR < 25 % sont atteintes par les patientes un peu plus précocement que les recommandations de TIR, vers 28 SA.

Temps passé en-dessous de la cible glycémique (TBR)

Le temps passé en-dessous de la cible glycémique (< 63 mg/dl) augmente au cours du premier trimestre de grossesse, passant de 9 % en début de grossesse à 11 % à la fin du premier trimestre.

On note par la suite une légère décroissance avec un taux minimum qui reste néanmoins élevé (8 %) atteint à la fin du deuxième trimestre.

Une réascension a lieu en deuxième partie du troisième trimestre de grossesse pour atteindre 11 % dans les semaines qui précèdent l'accouchement.

A noter que le TBR moyen n'atteint, à aucune période analysée, l'objectif < 4 % fixé par les recommandations internationales.

Glucose moyen

Le taux de glucose moyen chute en début de grossesse, passant de 128 mg/dl en post conceptionnel à 124 mg/dl à la fin du premier trimestre.

Par la suite, on note une globale stabilité du paramètre au cours du 2^e trimestre de grossesse.

Une nouvelle diminution a lieu au début du troisième trimestre (116 mg/dl), avant une nouvelle chute (109 mg/dl) au cours du 8^e mois puis au cours des semaines précédant l'accouchement (104 mg/dl).

Coefficient de variabilité

Le coefficient de variabilité est stable à 40 % au premier trimestre de grossesse puis diminue très légèrement au début du second trimestre.

La diminution se poursuit au cours du deuxième trimestre de grossesse, avec un taux à 35 % atteint à la fin de ce trimestre.

Enfin, une légère diminution à 33 % a lieu dans les semaines précédant l'accouchement.

En dehors de la grossesse, il est recommandé d'avoir un coefficient de variation inférieur ou égal à 36 %.

On remarque que les patientes de notre étude n'atteignent ces recommandations qu'au troisième trimestre de la grossesse.

GMI

On constate une diminution logique du GMI au cours de la grossesse dans notre étude, en lien avec l'amélioration de l'équilibre glycémique : 6,4 % en début de grossesse, 6,2 % au début du deuxième trimestre puis 6,1 % au début du troisième trimestre et 5,8 % dans les semaines qui précèdent l'accouchement.

L'HbA1c veineuse était plus élevée que le GMI au premier trimestre (6,5%) et moins élevée que le GMI au second trimestre (5,94%). Au troisième trimestre, le GMI avait une valeur comparable à l'HbA1c veineuse (5,9%) (tableau 8).

A noter, chez la patiente dont la découverte du diabète a eu lieu au premier trimestre, des données de MCG très optimales, avec, à toutes les périodes de recueil, un temps passé dans l'objectif glycémie 63-140 mg/dl > 90 %, probablement due à l'insulinosécrétion pancréatique résiduelle.

2.2 Description de l'évolution des paramètres de MCG par trimestre

Afin de faciliter la comparaison avec les autres études, nous avons effectué des regroupements de périodes en trimestres, tel que :

- Premier trimestre : périodes 0-10 SA et 10+1-16 SA
- Deuxième trimestre : périodes 16+1-20 SA, 20+1-24 SA et 24+1-28 SA
- Troisième trimestre : périodes 28+1-32 SA, 32+1-36 SA et 36+1-39 SA

Le tableau ci-dessous présente les résultats des paramètres de MCG et d'HbA1c par trimestres.

	TIR (%) <i>moy ± E.T.</i>	TAR (%) <i>moy ± E.T.</i>	TBR (%) <i>moy ± E.T.</i>	Glucose moyen (mg/dl) <i>moy ± E.T.</i>	CV (%) <i>moy ± E.T.</i>	GMI (%) <i>moy ± E.T.</i>	HbA1c sanguine (%) <i>moy ± E.T.</i>
T1	56,7 ± 13,8	33,0 ± 15,2	10,2 ± 7,5	126 ± 23	40,0 ± 7,4	6,3 ± 0,6	6,52 ± 0,8
T2	60,2 ± 13,5	30,8 ± 14,4	8,9 ± 6,1	122 ± 19	37,4 ± 6,1	6,2 ± 0,5	5,94 ± 0,6
T3	69,6 ± 11,4	20,5 ± 10,7	9,9 ± 7,0	110 ± 13	34,2 ± 5,8	5,9 ± 0,3	5,95 ± 0,6

Tableau 8 : Paramètres de MCG et HbA1c sanguine par trimestre

2.3 Nombre de patientes atteignant les cibles des recommandations internationales et les objectifs d'HbA1c

	TIR > 70 % n (%)	TAR < 25 % n (%)	TBR < 4 % n (%)
T1	14 (15,7)	24 (27,0)	15 (17,0)
T2	22 (24,7)	31 (34,8)	16 (18,0)
T3	46 (51,7)	66 (74,2)	16 (18,0)

Tableau 9 : Nombre de patientes atteignant les recommandations de temps dans les différentes cibles, par trimestre

La NICE recommande de ne pas dépasser le seuil de 6,5 % d'HbA1c au cours de la grossesse, seuil au-delà duquel le risque de complications est augmenté³⁹.

L'ADA préconise une HbA1c inférieure à 6 %⁸⁴.

Les proportions des patientes atteignant les objectifs cibles d'HbA1c sanguine par trimestre, < 6,5 % et < 6 %, sont représentées dans le tableau ci-dessous^{39,84}.

	T1 n (%)	T2 n(%)	T3 n (%)
HbA1c < 6,5 %	45 (50,5)	73 (82,0)	67 (75,2)
Selon les recommandations de l'ADA (HbA1c < 6%)	21 (23,5)	46 (51,7)	48 (53,9)

Tableau 10 : Nombre de patientes atteignant les recommandations d'HbA1c par trimestre

3. Analyse comparative des données de mesure continue du glucose selon l'issue de grossesse et le poids de naissance

Nous avons décrit les paramètres en utilisant les moyennes à chaque période (non représentées sur les graphiques en boîte à moustaches) ; les tests statistiques de comparaison entre les deux groupes ayant été effectués sur les valeurs moyennes.

3.1 Paramètres de mesure continue du glucose et issues de grossesse néonatales défavorables

Les figures ci-dessous représentent la répartition des différents paramètres de mesure continue du glucose au cours des périodes définies de la grossesse, selon l'issue néonatale.

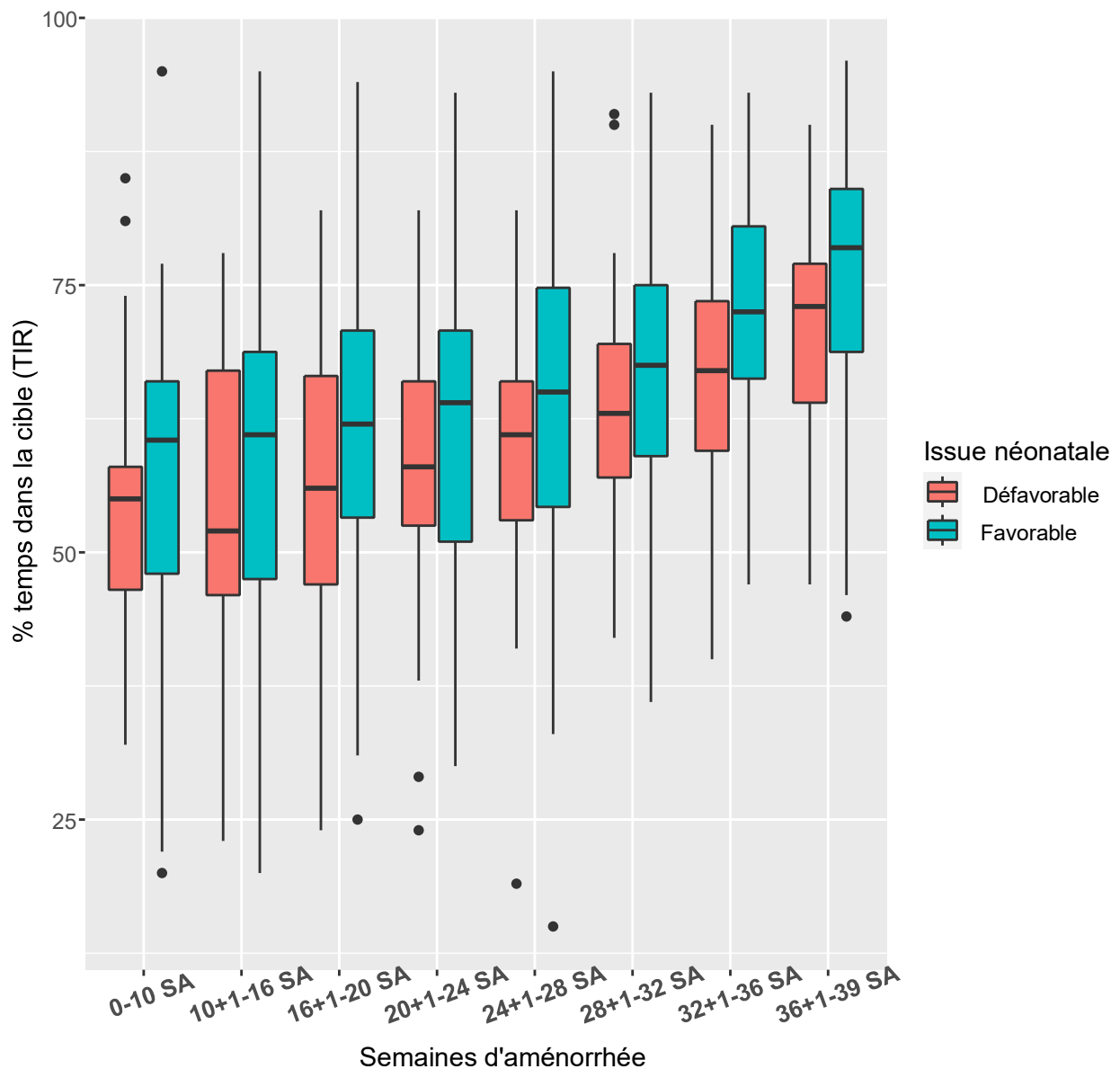


Figure 6. Temps passé dans la cible glycémique (63-140 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (rouge) (selon critère composite) ou favorable (bleu)

On constate des valeurs moyennes de TIR plus élevées, à chaque période, dans le groupe de patientes ayant eu une issue néonatale favorable, comparé au groupe ayant eu une issue défavorable.

Durant la période 32+1-36 SA, les patientes ayant eu une issue défavorable avaient un TIR moyen significativement moins élevé que celles ayant eu une issue défavorable, à 66,3 % vs 72,5 %, ($p = 0,006$).

Nous avons relevé des tendances, non significatives, de différences de TIR, aux périodes 28+1-32 SA (63,5% pour les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable vs 67,4%, $p = 0,1$)

et 36+1-39 SA (70,3% pour les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable vs 75,3%, $p = 0,08$).

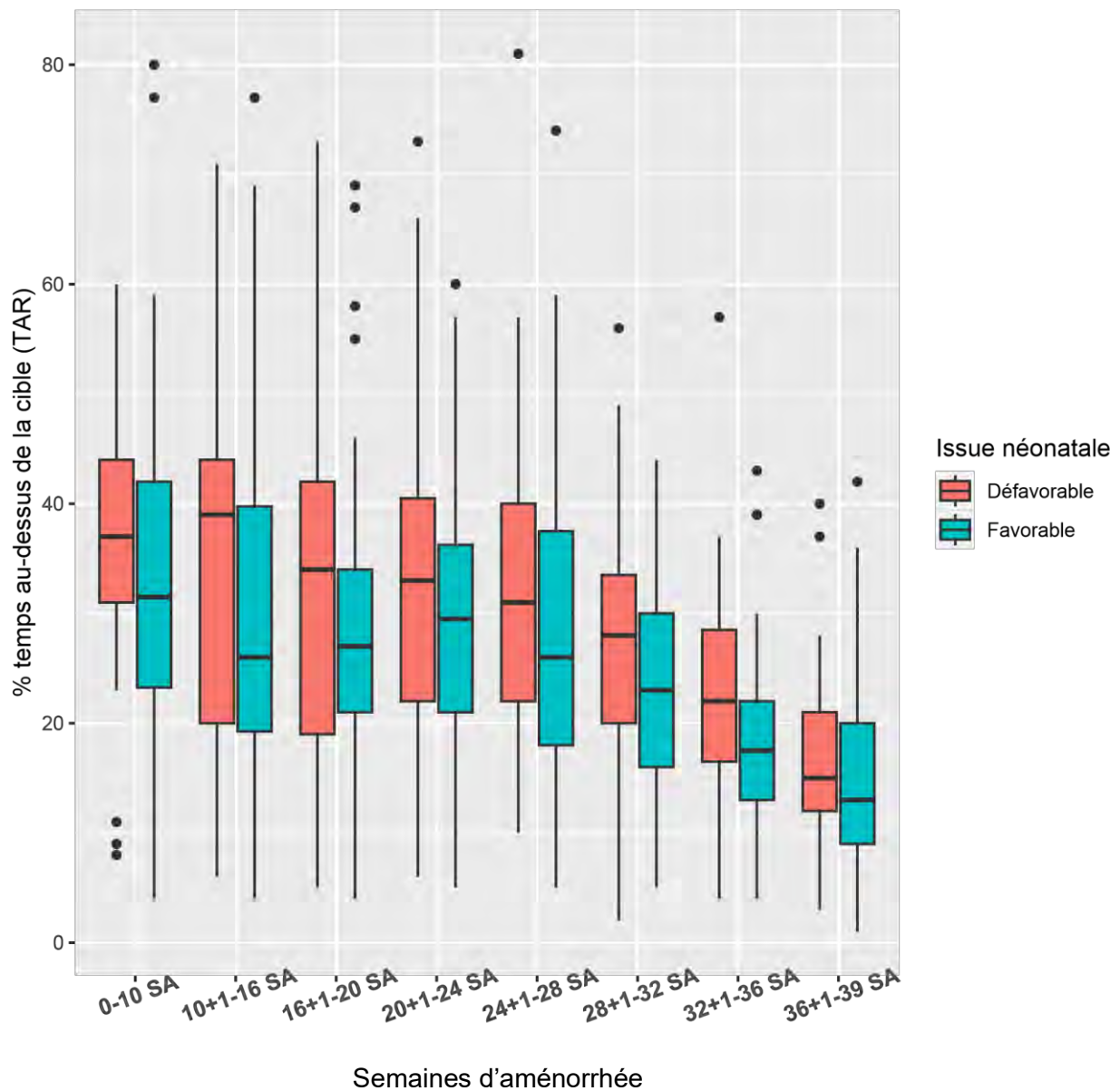


Figure 7. Temps passé au-dessus de la cible glycémique (> 140 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Les valeurs moyennes de TAR des patientes ayant eu une issue néonatale défavorable étaient plus élevées, à chaque période, que celles des patientes ayant eu une issue favorable.

Aucune différence significative n'a cependant été mise en évidence.

On note une tendance à la période 32+1-36 SA, avec un TAR à 22,3% chez les patientes ayant eu une issue défavorable vs 18,4% chez celles ayant eu une issue favorable (p=0,06).

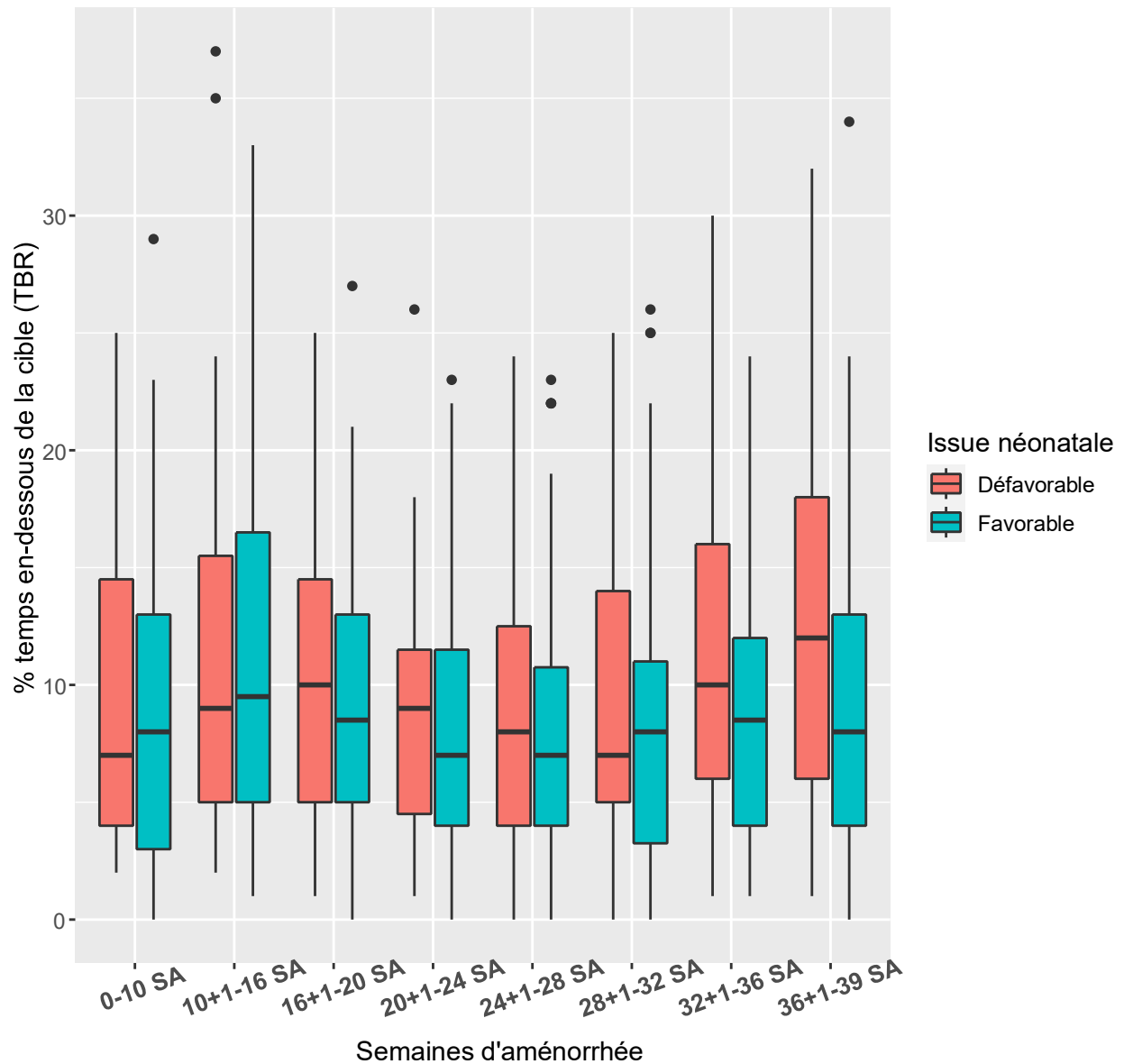


Figure 8. Temps passé en-dessous de la cible glycémique (< 63 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Les valeurs moyennes de TBR des patientes ayant eu une issue néonatale défavorable étaient plus élevées, à chaque période, que celles des patientes ayant eu une issue favorable.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

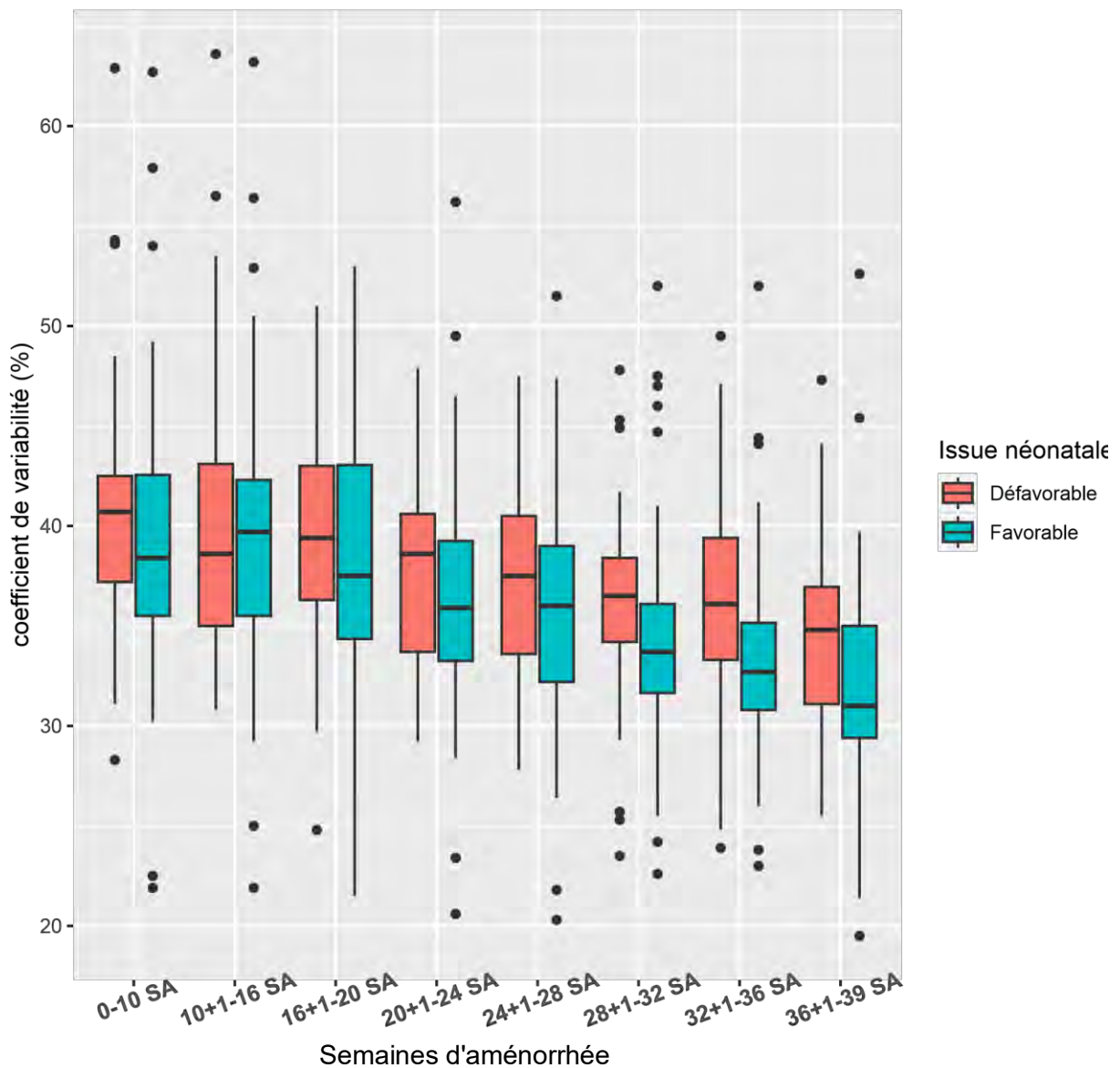


Figure 9. Coefficient de variabilité aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Le coefficient de variabilité était supérieur, à chaque période, chez les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable.

Il existait une différence significative à la période 32+1-36 SA, avec un CV à 36,5% chez les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable vs 33,3% chez celles ayant eu une issue favorable ($p = 0,02$).

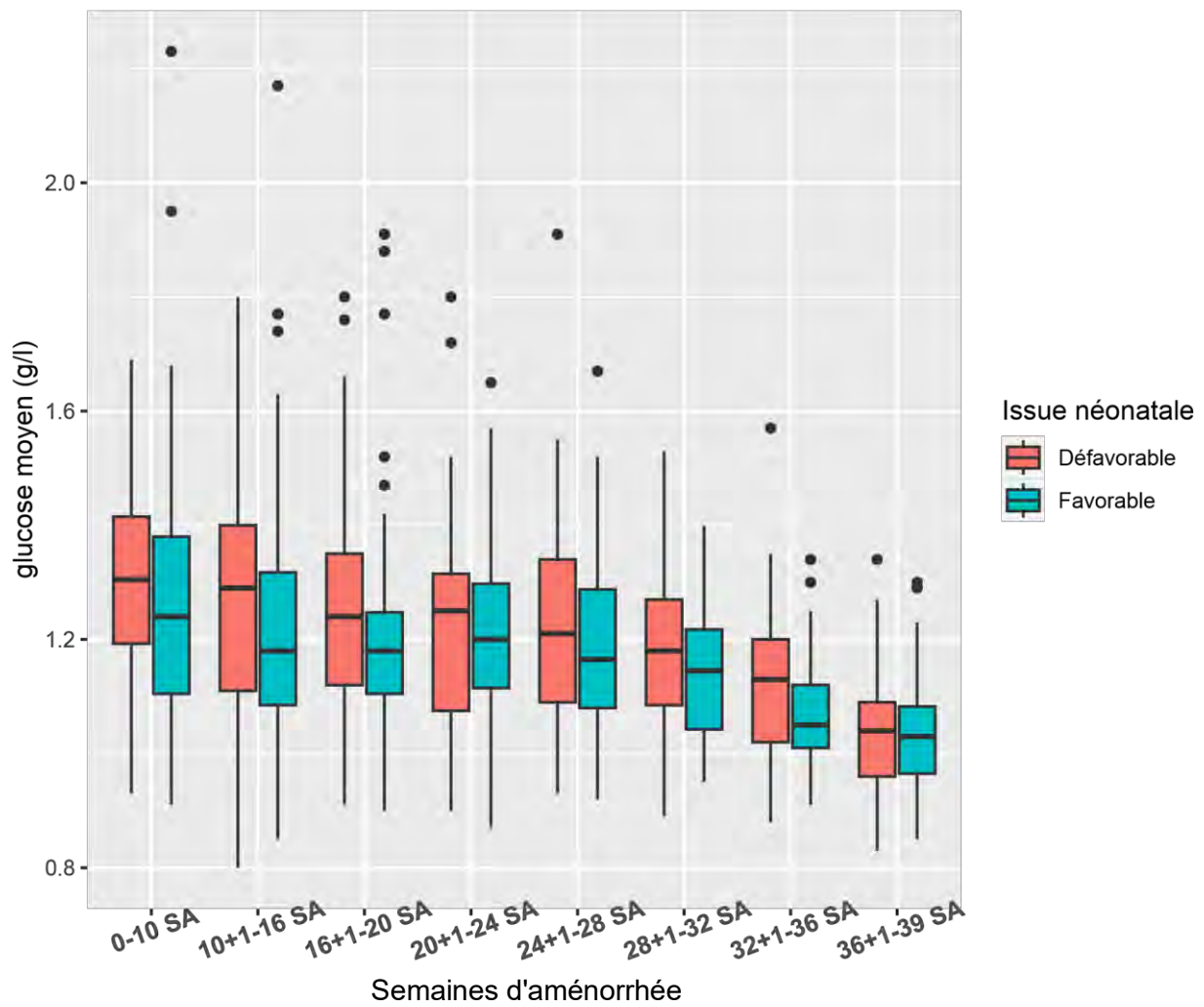


Figure 10. Taux de glucose moyen aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Le glucose moyen était supérieur, à chaque période, chez les patientes ayant eu une issue défavorable, à l'exception de la période 36+1-39 SA, où l'on retrouvait une valeur semblable dans les deux groupes (103 mg/dl).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

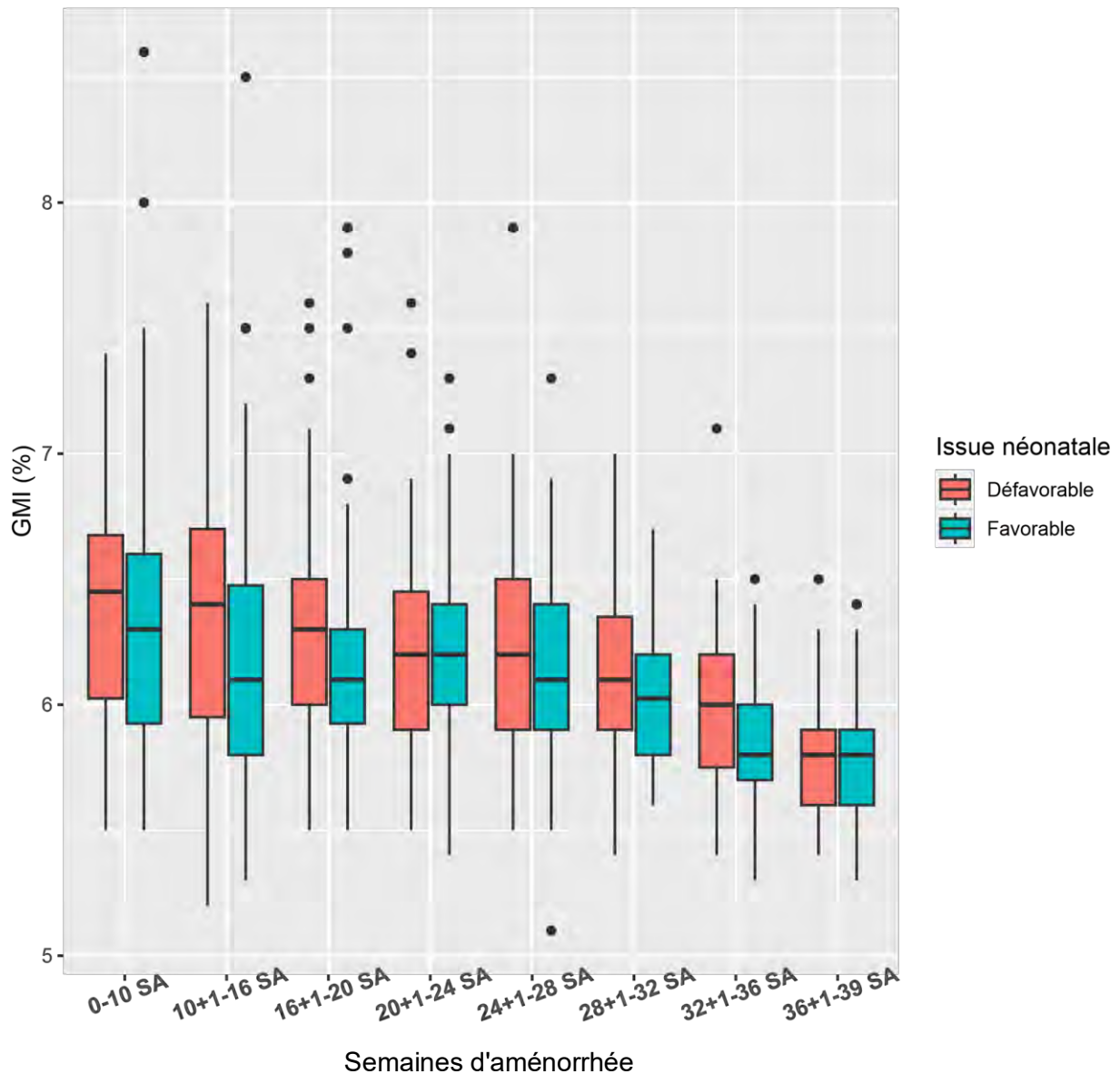


Figure 11. GMI (%) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Hormis des valeurs comparables aux première (0-10 SA) et dernière (36+1-39 SA) périodes, on note une supériorité des valeurs de GMI dans le groupe ayant eu une issue néonatale défavorable, sans que cette différence ne soit significative.

Ainsi, chez les patientes avec issue néonatale défavorable, le TIR était significativement plus bas (66,3 % vs 72,5 %, $p = 0,006$) et le CV significativement plus élevé (36,5% vs 33,3%, $p = 0,02$) au cours de la période 32+1-36 SA.

3.2 Paramètres de mesure continue du glucose et issues de grossesse maternelles défavorables

Les figures ci-dessous représentent la répartition des différents paramètres de mesure continue du glucose au cours des périodes définies de la grossesse, selon l'issue maternelle.

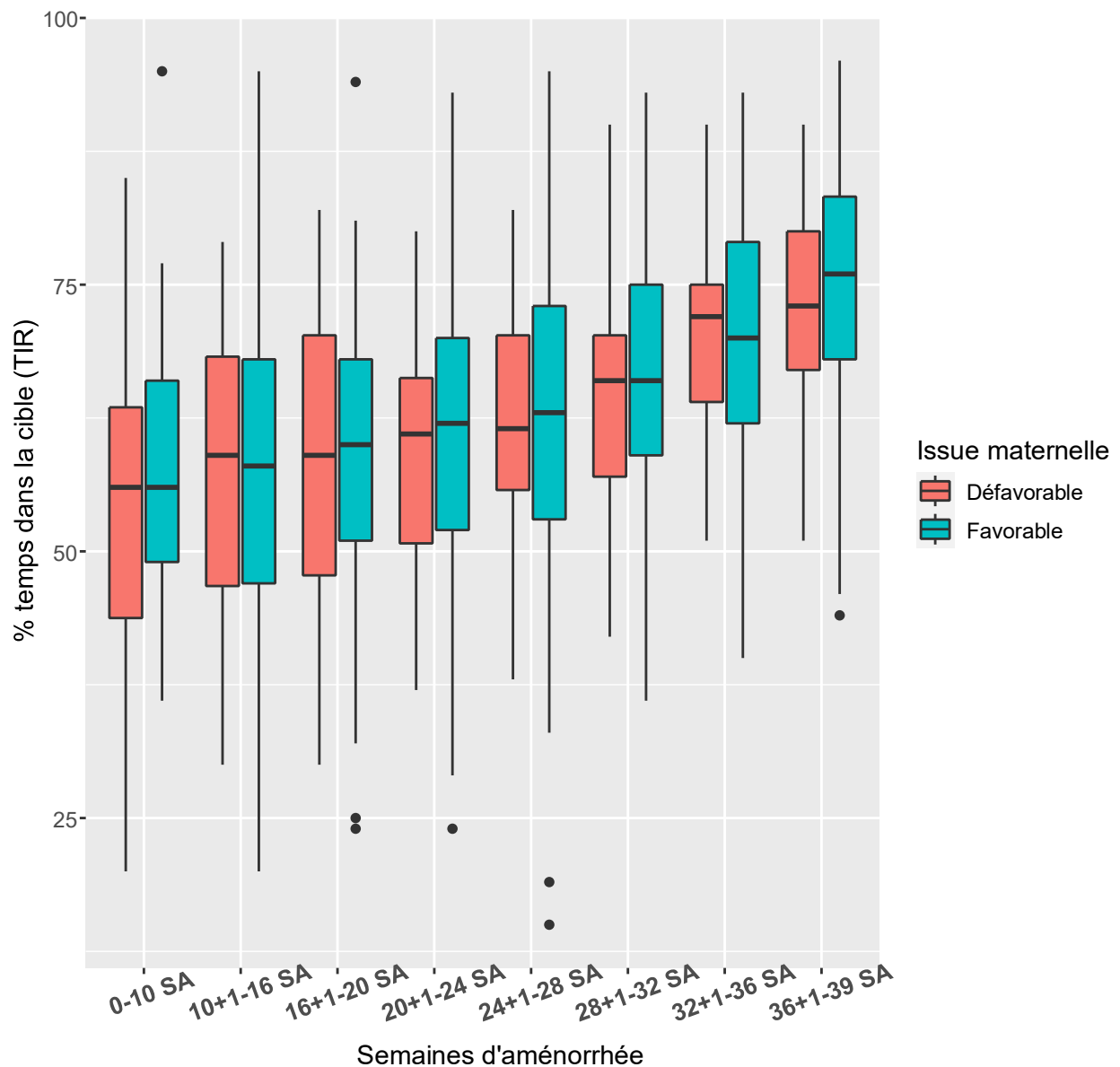


Figure 12. Temps passé dans la cible glycémique (63-140 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (rouge) (selon critère composite) ou favorable (bleu)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

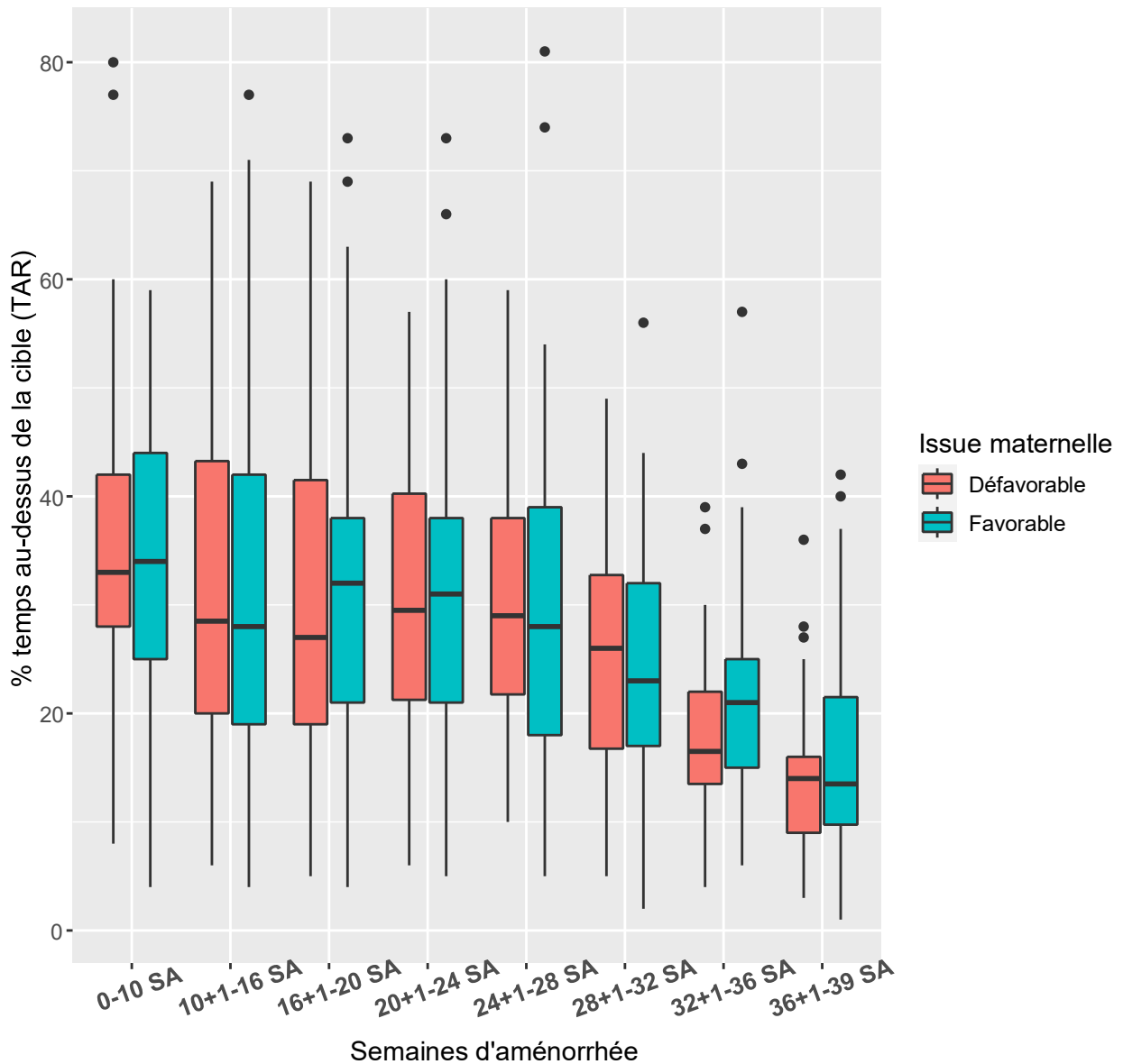


Figure 13. Temps passé au-dessus de la cible glycémique (> 140 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

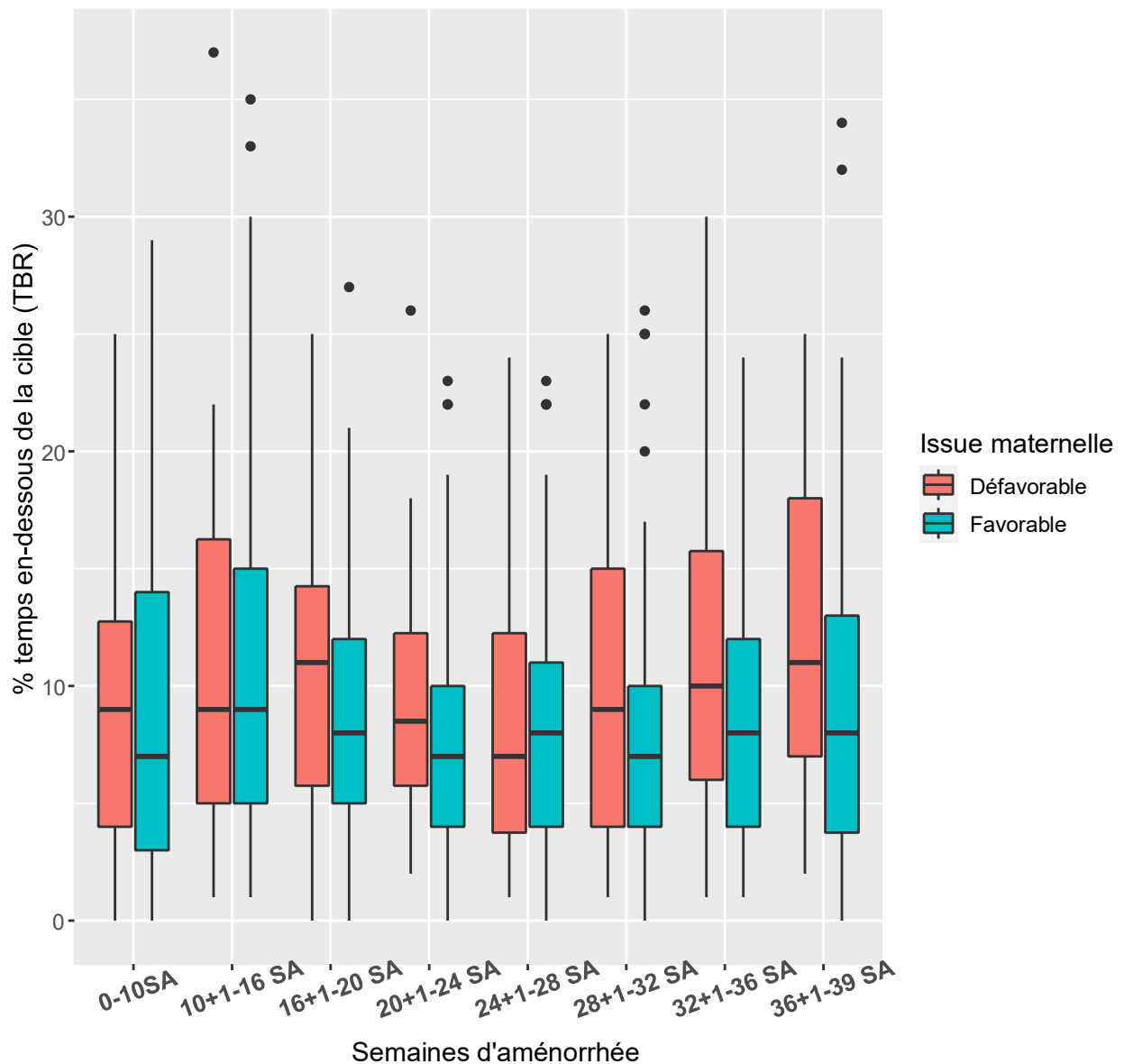


Figure 14. Temps passé en-dessous de la cible glycémique (< 63 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Hormis à la période 10+1-16 SA, on retrouve une moyenne de TBR plus élevée chez les patientes ayant eu une issue maternelle défavorable.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

On note toutefois une tendance à la période 32+1-36 SA, avec un TBR à 11,87 % pour les patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable vs 8,92 % pour les autres (p= 0,06).

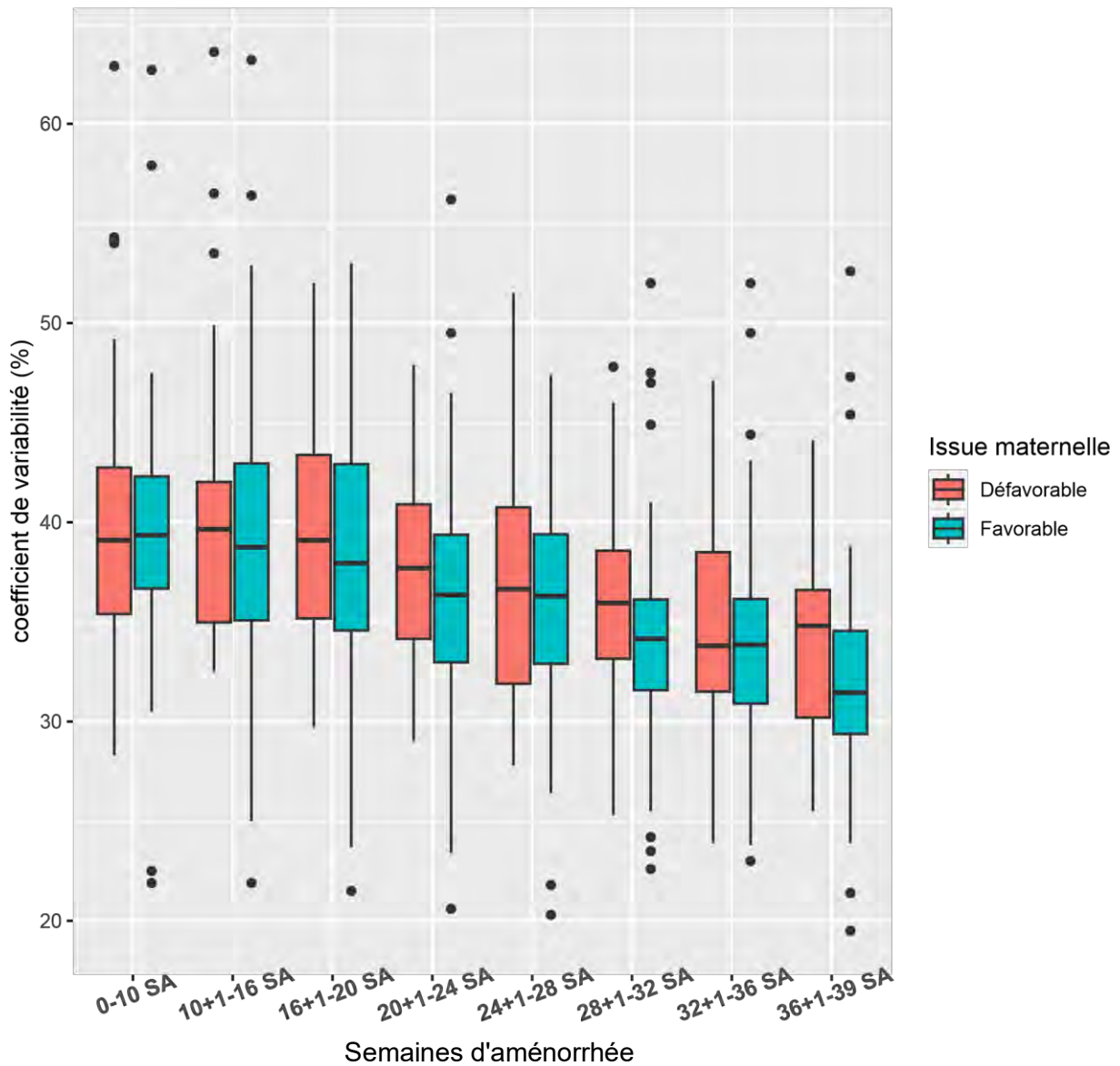


Figure 15. Coefficient de variabilité aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Les valeurs moyennes de CV étaient plus élevées, à chaque période, chez les patientes ayant eu une issue maternelle défavorable en comparaison à celles des patientes ayant eu une issue favorable.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

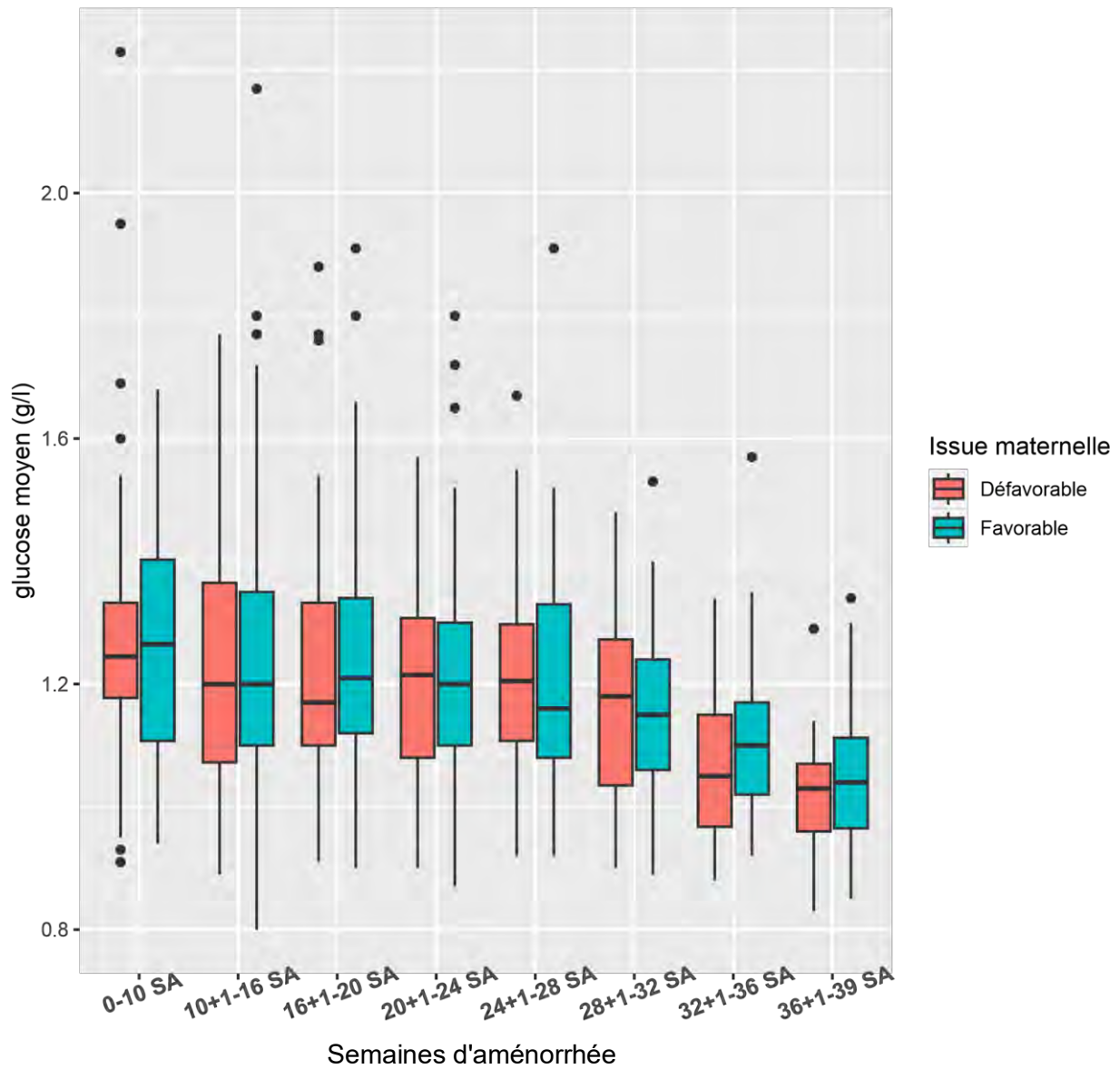


Figure 16. Taux de glucose moyen aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (selon critère composite) (rouge) ou favorable (bleu)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

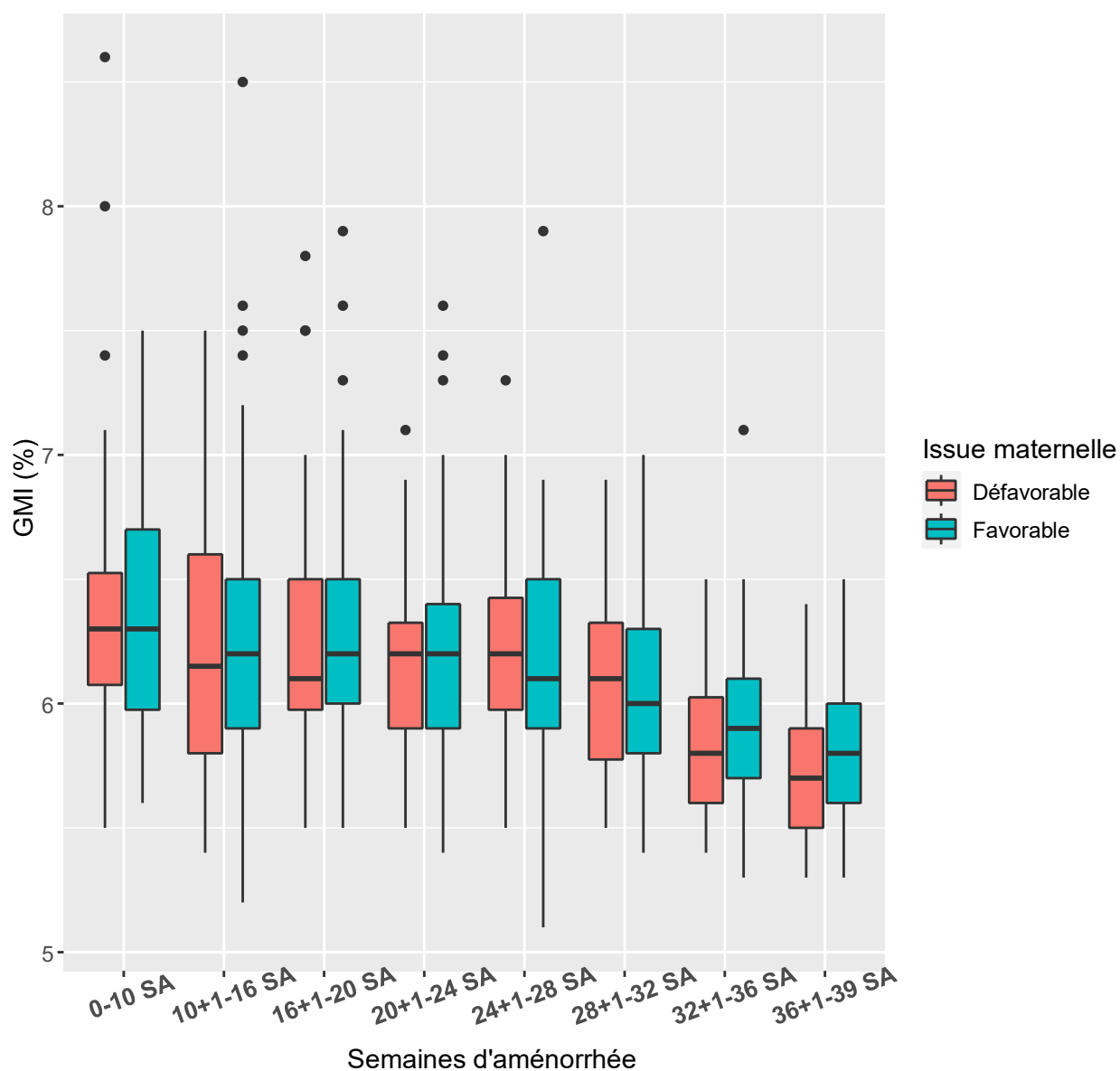


Figure 17. GMI (%) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable (selon critère composite) (rouge) et des autres (bleu)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Ainsi, aucune différence significative de paramètres de MCG n'a été mise en évidence entre les patientes avec issues maternelles défavorables et celles avec issues maternelles favorables.

3.3 Paramètres de mesure continue du glucose et poids de naissance

Nous avons comparé les paramètres de MCG des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (poids de naissance supérieur au 90^e percentile) à ceux des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal.

Les figures représentent la répartition des différents paramètres de MCG au cours des périodes de la grossesse, chez les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des autres (bleu).

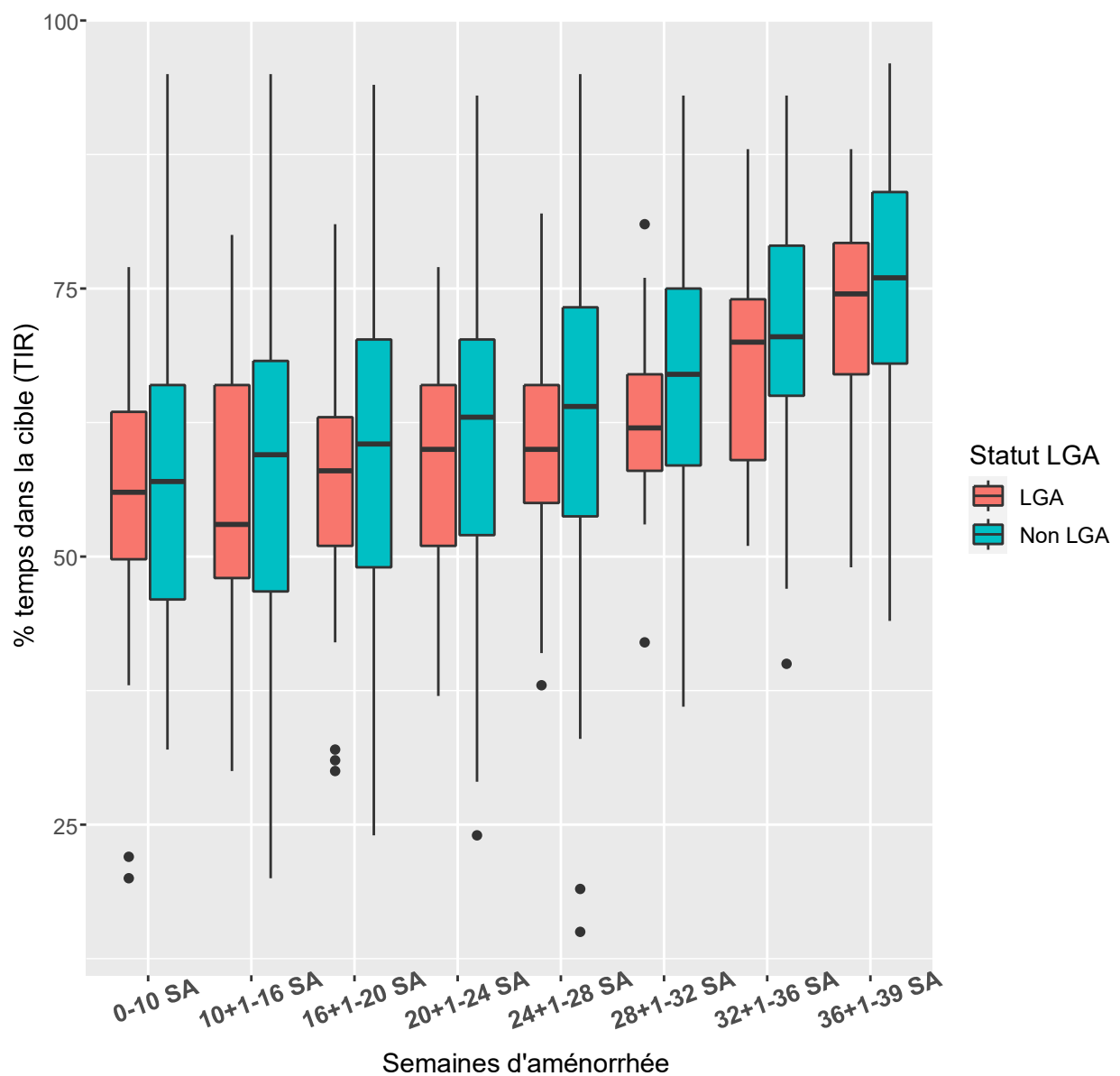


Figure 18. Temps passé dans la cible glycémique (63-140 mg/d) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

Les valeurs moyennes de TIR étaient plus élevées dans le groupe de patientes ayant eu un nouveau-né de poids de naissance normal, par rapport à celles des patientes ayant eu un nouveau-né LGA, à chaque période.

Toutefois, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

On note une tendance à la période 28+1-32 SA avec un TIR à 63,0% pour les patientes du groupe « LGA » vs 67,0 % pour les patientes du groupe « non LGA », $p = 0,08$.

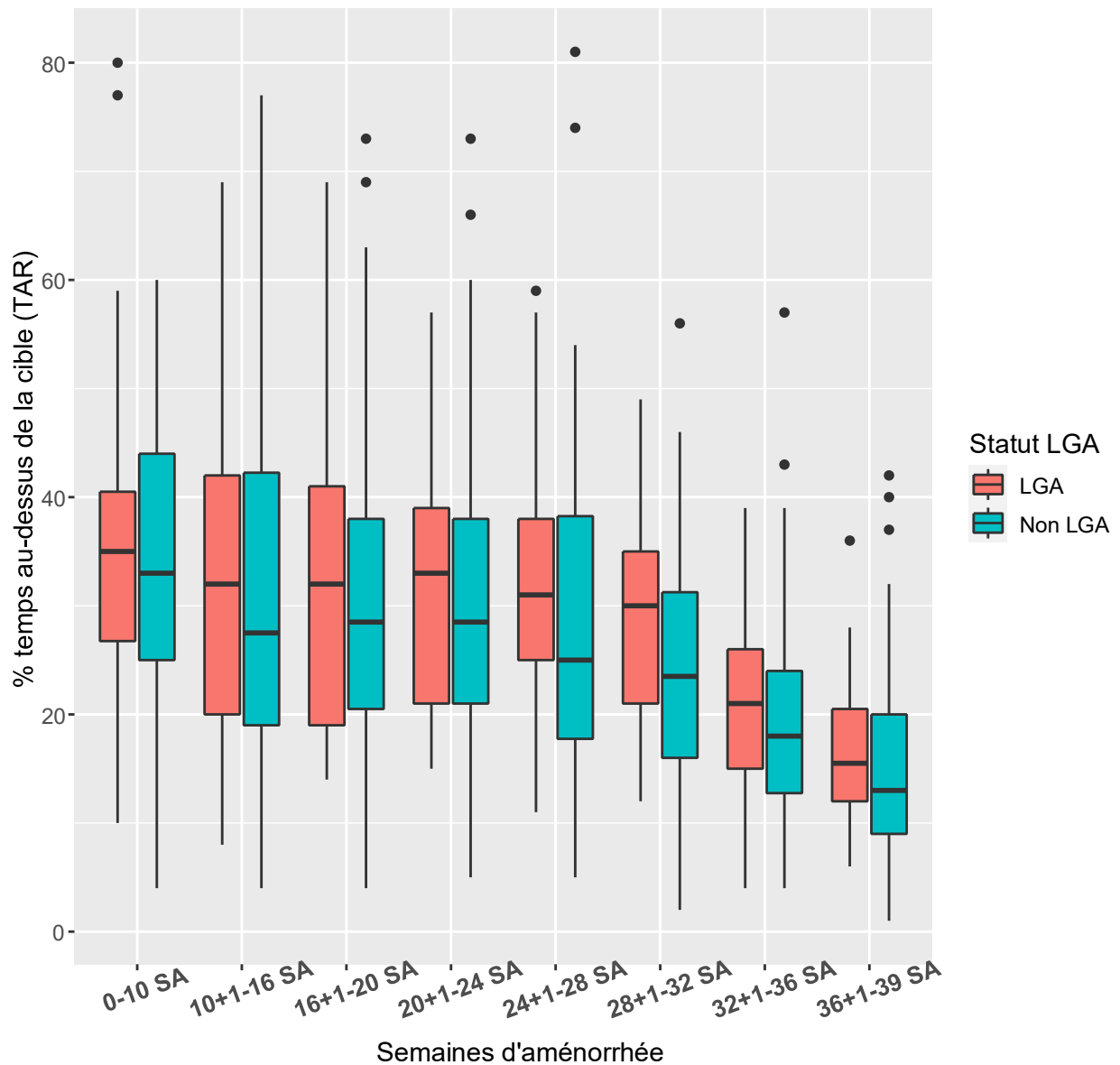


Figure 19. Temps passé au-dessus de la cible (> 140 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

A toutes les périodes, les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA avaient un TAR plus élevé que celles ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal, sans qu'une différence significative ne soit relevée entre les deux groupes.

A la période 28+1-32 SA, on retrouve une tendance avec un TAR à 28,2% pour le groupe « LGA », versus 23,9% pour le groupe « non LGA » ($p = 0,08$).

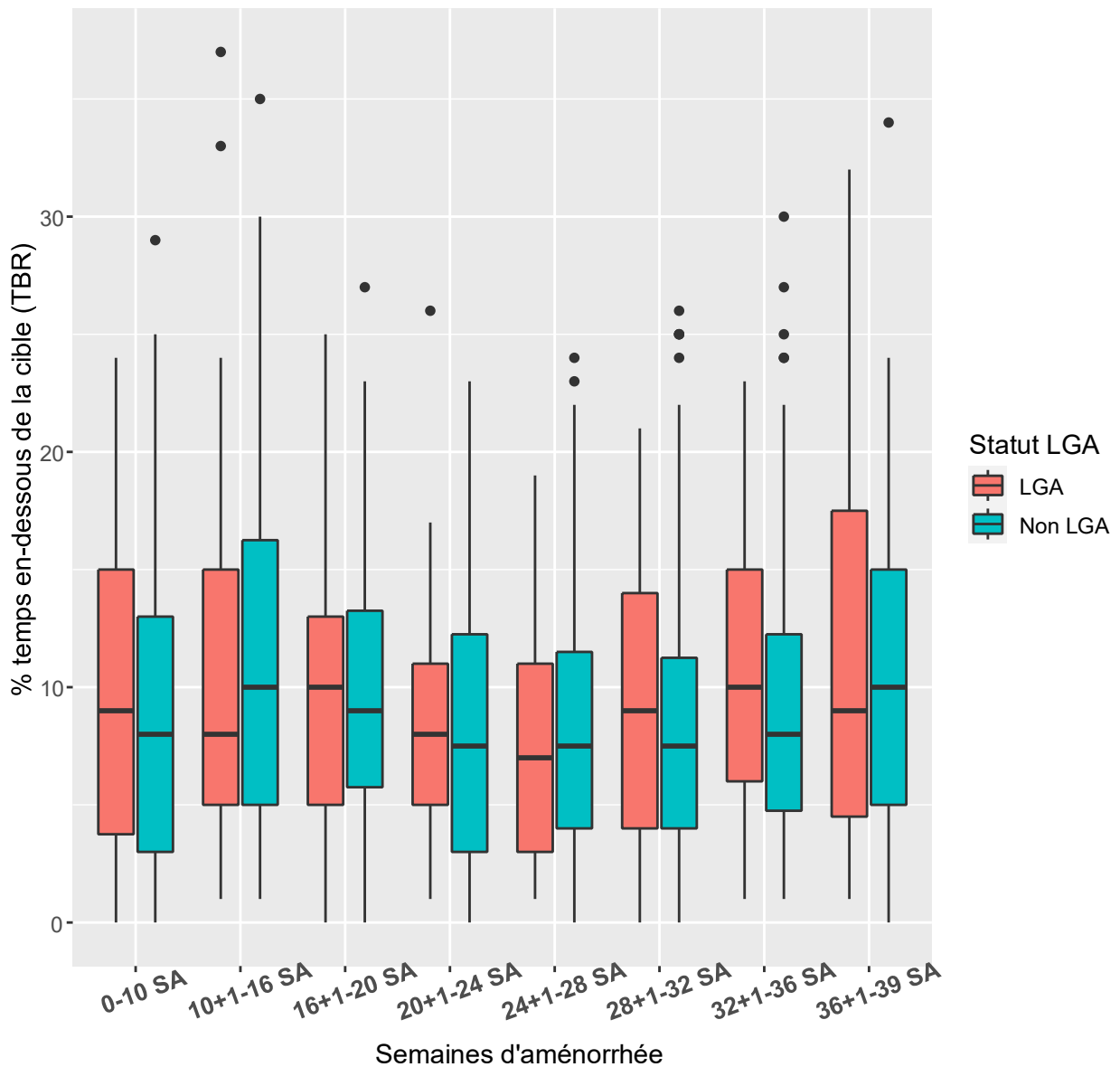


Figure 20. Temps passé en-dessous de la cible (< 63 mg/dl) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

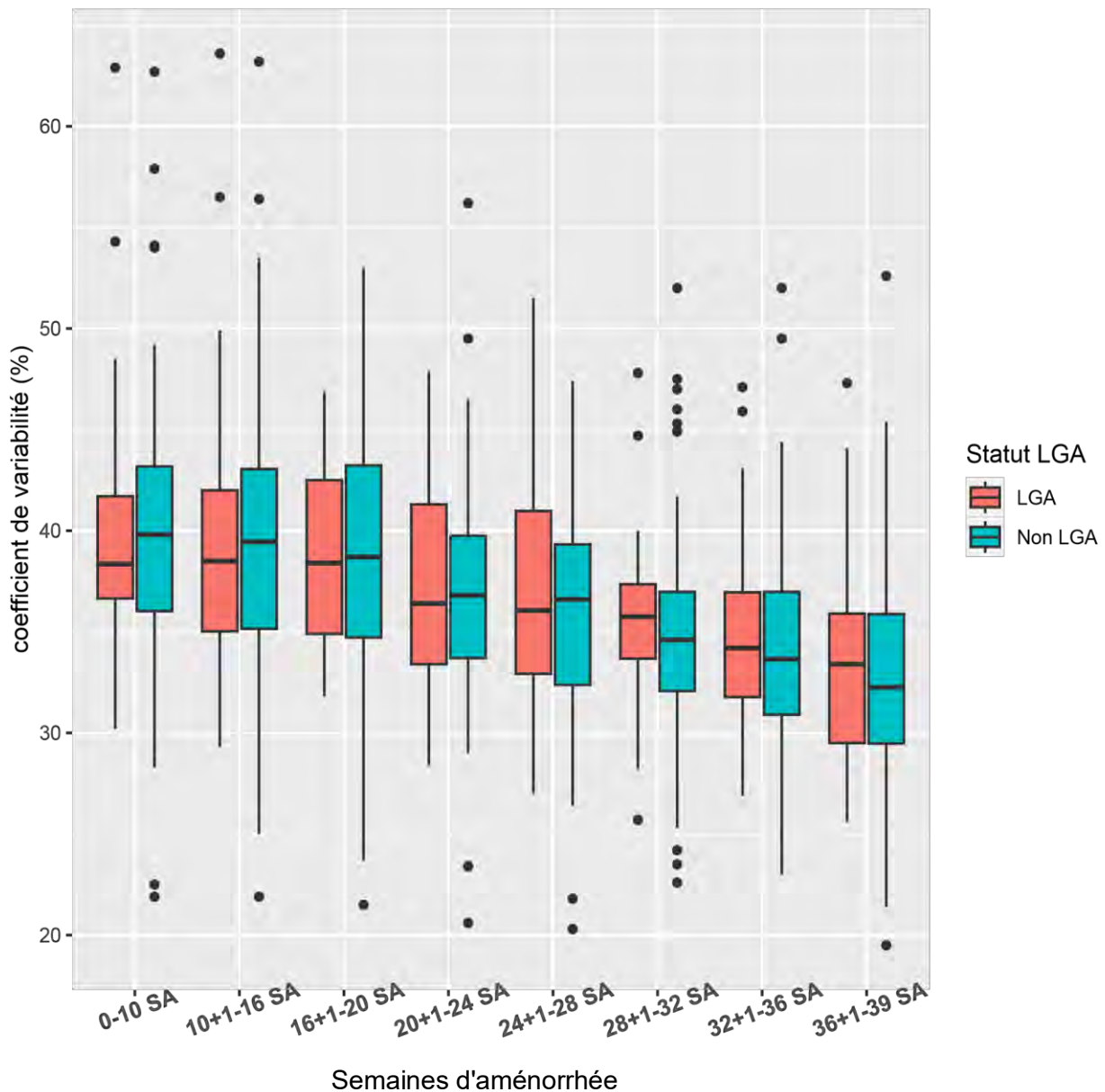


Figure 21. Coefficient de variabilité aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

Le coefficient de variabilité était plus élevé, à chaque période analysée, chez les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA, sans différence significative entre les deux groupes.

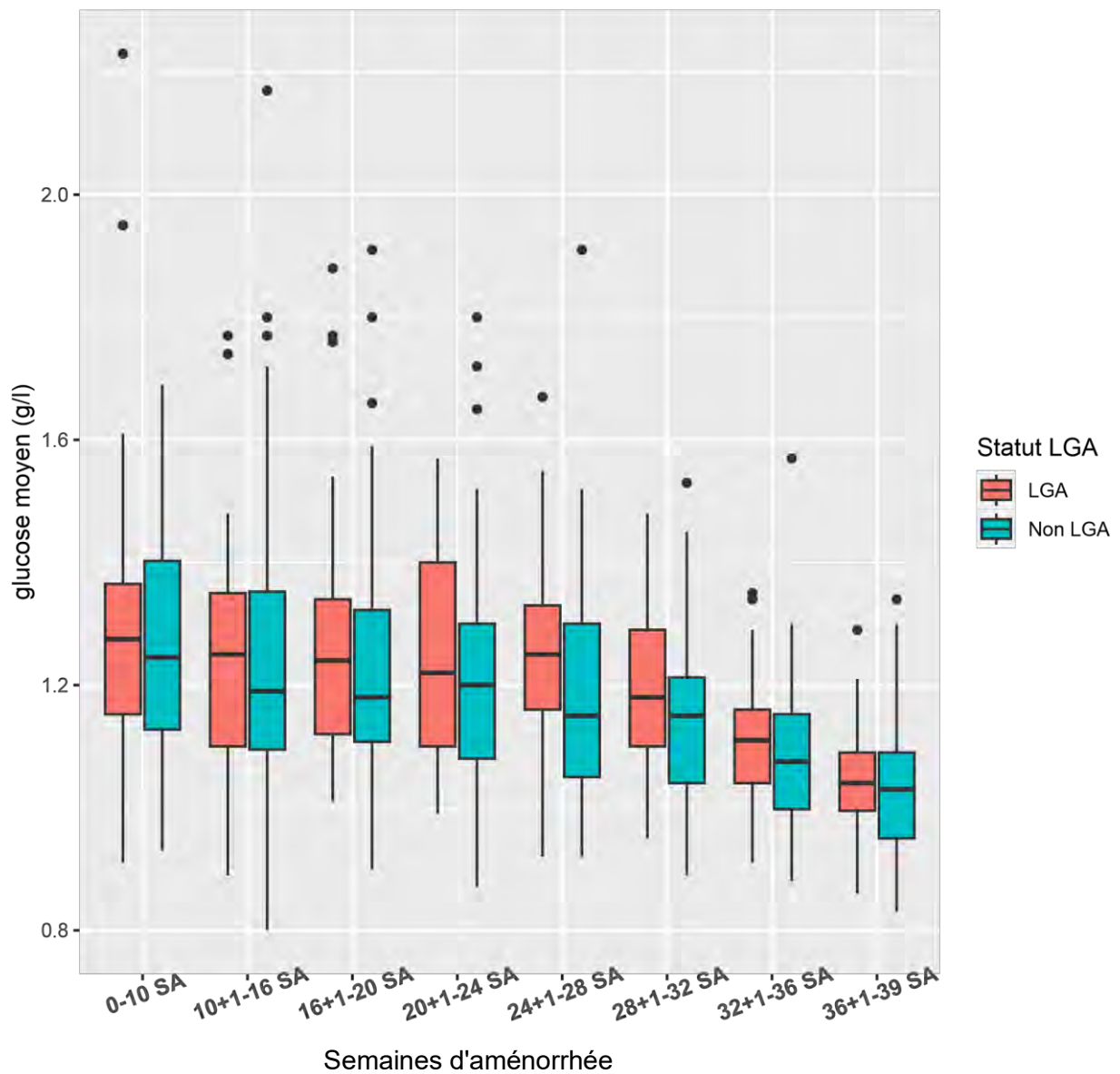


Figure 22. Taux de glucose moyen aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

Le taux de glucose moyen était plus élevé, à chaque période, chez les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA, sans différence significative avec le taux de glucose des autres patientes.

On retrouve néanmoins une tendance à la période 28+1-32 SA, avec un taux de glucose moyen à 120 mg/dl chez les patientes du groupe « LGA » versus 114 mg/dl pour le groupe « non LGA », $p = 0,07$.

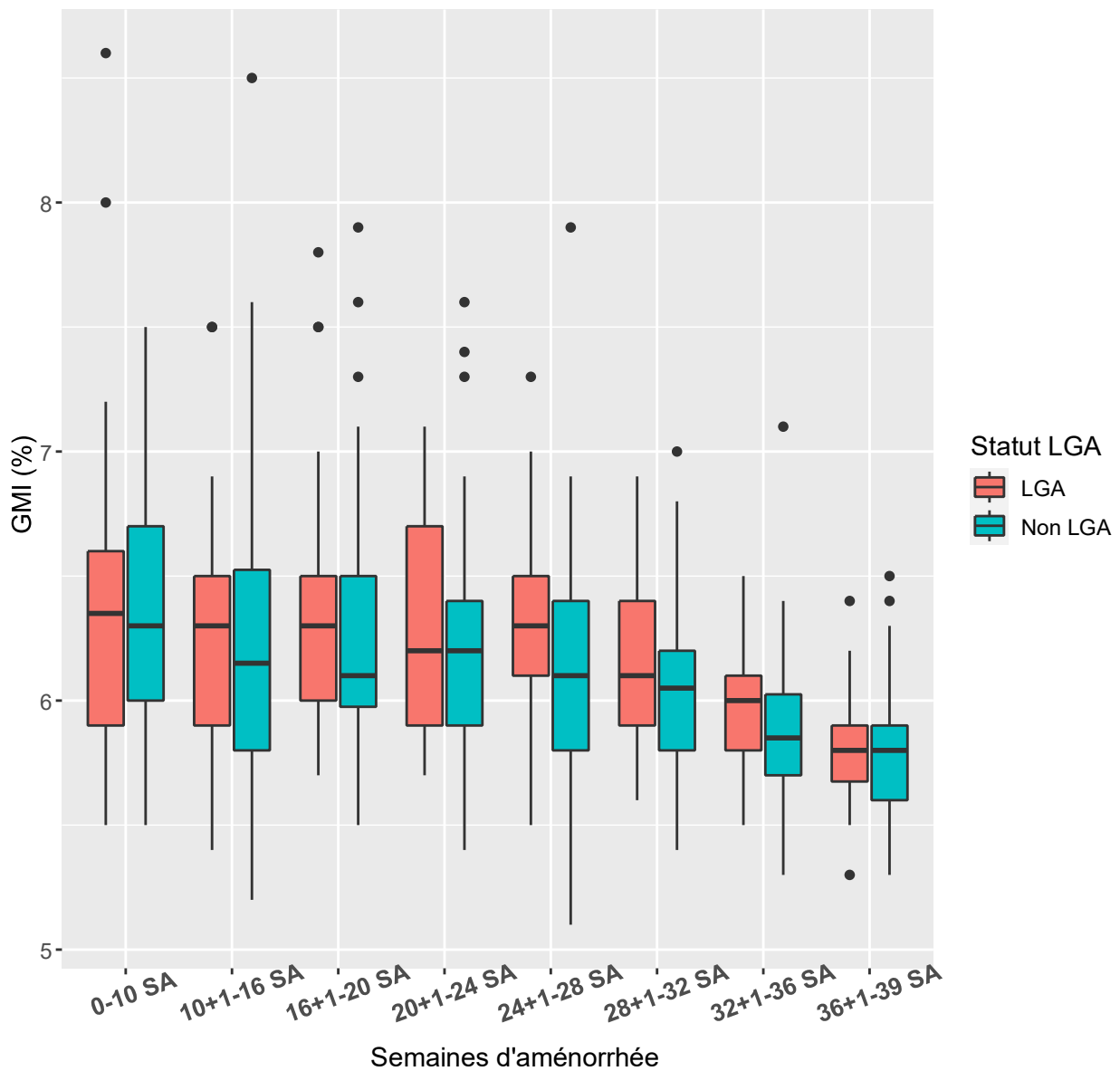


Figure 23. GMI (%) aux différentes périodes de grossesse, des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA (rouge) et des patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal (bleu)

Le GMI moyen était plus élevé dans le groupe « LGA » à toutes les périodes de la grossesse, sans différence significative avec le groupe « non LGA ».

A la période 24+1-28 SA, soit à la fin du deuxième trimestre de grossesse, on note une valeur moyenne de 6,31 % pour le groupe LGA vs 6,14 % pour le groupe non LGA, $p = 0,09$.

Cette tendance est retrouvée également à la période 28+1-32 SA avec un GMI à 6,2 % dans le groupe « nouveau-né LGA » versus 6,0 % dans le groupe « nouveau-né non LGA ».

Ainsi, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les paramètres de MCG des patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA ou d'un nouveau-né de poids normal.

4. Modèle explicatif

Nous avons effectué une régression logistique par périodes avec ajustement, afin d'analyser l'impact propre des paramètres de MCG sur les issues défavorables, maternelles et fœtales, et sur la naissance d'un nouveau-né LGA.

Pour le critère néonatal, nous avons ajusté sur l'âge maternel, l'IMC préconceptionnel, le tabagisme, l'HbA1c préconceptionnelle et la présence de complications du diabète au diagnostic de grossesse.

Il a été mis en évidence une association significative, entre :

- un TIR à 32+1-36 SA moins élevé, et la survenue d'une issue néonatale défavorable (TIR à 66,3 % pour les patientes ayant présenté une issue défavorable vs 72,5 % pour celles ayant eu une issue favorable, p ajusté = 0,02)
- un TAR à 32+1-36 SA plus élevé, et la survenue d'une issue néonatale défavorable (TAR à 22,3 % pour les patientes ayant présenté une issue défavorable vs 18,4 % pour celles ayant eu une issue favorable, p ajusté = 0,04)
- un glucose moyen plus élevé à 32+1-36 SA et la survenue d'une issue néonatale défavorable (glucose moyen à 111 mg/dl pour les patientes ayant eu une issue défavorable vs 107 mg/dl pour celles ayant eu une issue favorable, p ajusté = 0,01).

On relève également une tendance, avec une relation entre un glucose moyen plus élevé au cours de la période 10+1-16 SA et la survenue d'une issue néonatale défavorable (glucose moyen à 125 mg/dl pour le groupe à issues néonatales défavorables vs 123 mg/dl pour le groupe à issues favorables, p ajusté = 0,05).

Pour le critère maternel, nous avons ajusté le modèle sur l'âge maternel, l'IMC préconceptionnel, la primiparité, le tabagisme, l'HbA1c préconceptionnelle et la présence d'une complication du diabète.

Aucun paramètre de MCG n'a été identifié comme étant explicatif de l'issue maternelle défavorable.

Enfin, pour le critère « LGA », nous avons réalisé un ajustement sur l'IMC préconceptionnel, l'excès de prise de poids selon l'IOM et l'HbA1c préconceptionnelle.

Il a été constaté qu'un coefficient de variation plus élevé à la période 36+1-39 SA, était associé de façon significative à la naissance d'un nouveau-né LGA (CV à 33,5 % chez les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA vs 32,8 % chez les patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal, p ajusté = 0,03).

Ainsi, notre régression logistique a mis en évidence qu'un TIR moins élevé, un TAR et un glucose moyen plus élevés au cours de la période 32+1-36 SA, étaient associés significativement à la survenue d'une issue néonatale défavorable.

Un coefficient de variation plus élevé au cours de la période 36+1-39 SA était associé significativement à naissance d'un nouveau-né LGA.

IV. Discussion

1. Comparaison des données de suivi de grossesse, d'accouchement et néonatales aux données de la littérature

Nous avons effectué, d'une part, une comparaison de nos données avec l'étude de cohorte polycentrique ayant inclus plus de 8 000 patientes diabétiques de type 1, menée par H Murphy *et al*, qui s'est particulièrement intéressée aux issues néonatales de ces grossesses⁵⁴ (tableau 11).

	Notre étude (n = 89)	Etude de cohorte polycentrique, H Murphy <i>et al</i> ⁵⁴ (n = 8690)
Age (an)	31	30
IMC (kg/m2)	25	25,9
Durée diabète (an)	15	13
HTA prégestationnelle n%	1,1	3,7
HbA1c (%) moy		
<i>T1</i>	6,5	7,6
<i>T2</i>	5,9	NR
<i>T3</i>	5,9	6,7
HbA1c < 6,5% au T3 n%	75,2	41,7
Prématurité < 37 SA n%	8	42,5
Prématurité < 34 SA % n%	1,1	9,2
Nouveau-né LGA (> 90^e p) n%	28,4	52,2
Nouveau-né PAG (< 10^e p) n%	3,4	5,4
MFIU n%	1,1	1
Malformations congénitales n%	4,5	4,5
Hospitalisation en néonatalogie n%	9,1	30,6
Hospitalisation en soins intensifs néonataux ou réanimation n%	4,5	12,7

NR : non renseigné

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques des populations et de la fréquence de survenue de complications néonatales, entre notre étude et l'étude de cohorte d'H Murphy *et al*.

Les patientes de la cohorte d'H Murphy présentaient un équilibre glycémique plus précaire que nos patientes, comme en témoignent les HbA1c des premier et troisième trimestres, et la proportion de la population atteignant l'objectif d'HbA1c < 6,5% au troisième trimestre.

On relève un taux de prématurité avant 37 SA plus de quatre fois supérieur à celui de notre étude, dans la cohorte d'H Murphy.

La proportion de nouveau-nés LGA était moindre dans notre étude, comparée à celle de la cohorte d'H Murphy ; tandis que les taux de PAG, MFIU et malformations congénitales étaient comparables.

Enfin, on note un taux près de trois fois supérieur d'hospitalisations en secteur de néonatalogie et en soins intensifs/réanimation, dans la cohorte d'H Murphy.

Les différences notées sur l'équilibre glycémique sont très probablement liées au biais de sélection de nos patientes.

D'une part, elles utilisaient toutes un dispositif de MCG. Dans la cohorte d'H Murphy, la proportion de patientes utilisant un tel dispositif n'est pas renseignée, mais l'inclusion ayant eu lieu entre 2014 et 2018, il est vraisemblable qu'une minorité de patientes en ait bénéficié⁵⁴.

D'autre part, les patientes incluses dans notre étude ont été prises en charge dès le premier trimestre de grossesse à la maternité et ont pu bénéficier en conséquence d'un suivi précoce et régulier sur le plan diabétologique. Les patientes transférées d'autres structures ou admises tardivement, souvent avec un déséquilibre glycémique, ont été exclues de notre étude. A l'inverse, l'étude de cohorte d'H Murphy a étudié l'ensemble des patientes ayant accouché au cours de la période d'inclusion⁵⁴.

La survenue plus fréquente de complications néonatales dans l'étude de H Murphy est certainement, en partie, en lien avec cet équilibre glycémique moins satisfaisant, soulignant l'importance majeure de cet élément.

L'âge des patientes, de même que l'IMC moyen et la durée de diabète étaient proches entre les deux études, n'expliquant pas les différences observées de complications néonatales. Il n'est pas mentionné, en revanche, la proportion de patientes présentant des complications du diabète dans l'étude d'H Murphy.

D'autre part, nous avons comparé nos données à celles des autres études ayant inclus des patientes diabétiques de type 1 utilisant un dispositif de MCG au cours de la grossesse (tableaux 12 et 13).

	Notre étude n=89	CONCEPTT Feig et al ¹²² (groupe MCG) n=100	Cohorte suédoise Kristensen et al ¹²³ n=186	Cohorte espagnole Perea et al ¹²⁷ (groupe MCG) n=132
Données préconceptionnelles				
Age (an)	31,2	31,4	31	33,5
IMC (kg/m ²)	25,0	26,1	25,9	23,6
Primiparité n%	48,3	41	47	48,5
Durée de diabète n%	15,0	17	15	17
HbA1c préconceptionnelle ou à l'inclusion n%	7,29	NR	NR	6,8
Tabagisme n%	14,6	12	11	17,1
Prise d'acide folique n%	78,7	50	NR	60,2
Traitement par pompe externe n%	67,4	46	29	0
Traitement par multi-injections n%	32,6	54	71	100
Diabète compliqué n%	31,5	25	NR	31
Données de suivi de grossesse				
HbA1c (%) moy				
T1	6,52	7,37	6,9	6,4
T2	5,94	6,23	6,3	5,9
T3	5,95	6,35	6,3	6,1
HbA1c < 6,5% au T3 n%	75,2	66	NR	71,9
Hypoglycémie sévère n%	10,1	11	NR	8,5
Acidocétose diabétique n%	2,2	2	NR	NR
Mise en place d'une pompe externe pendant grossesse n%	7,9	1	NR	NR
MFIU n%	1,1	0	NR	1,5
Pré-éclampsie n%	9	9	18*	9,1
HTA gestationnelle n%	3,4	8	*	NR

NR : non renseigné

Tableau 12 : Comparaison des données préconceptionnelles et de suivi de grossesse entre notre étude et les études ayant inclus des patientes utilisant un dispositif de MCG

*ce pourcentage inclut les patientes ayant présenté une HTA gestationnelle et celles ayant présenté une pré-éclampsie.

	Notre étude n=89	CONCEPTT Feig et al ¹²² (groupe MCG) n=100	Cohorte suédoise Kristensen et al ¹²³ n=186	Cohorte espagnole Perea et al ¹²⁷ (groupe MCG) n=132
Données d'accouchement et néonatales				
Accouchement voie basse n%	52,3	37	53	42,4
Accouchement par césarienne n%	47,7	63	47	57,6
Accouchement par césarienne en urgence n%	32,9	NR	NR	NR
Prématurité < 37 SA n%	8,0	38	28	27,3
Prématurité < 34 SA n%	1,1	5	NR	4,5
LGA* n%	28,4	53	53	40,6
PAG < 10 ^e p n%	3,4	2	NR	1,6
Macrosomie > 4 kg n%	11,4	23	NR	18,5
Hospitalisation néonatalogie/SI/réanimation n%	13,4	27	45	NR
Détresse respiratoire n%	23,8	9	NR	13,7
Hyperbilirubinémie n%	4,5	25	NR	NR
Dystocie des épaules et blessure néonatale n%	7,9	2	3	NR
Hypoglycémie néonatale ** n%	3,4	15	24	27,4
Malformation n%	4,5	2	NR	8,5
Apgar <7 à 5min n%	5,7	NR	3	NR
Issue néonatale défavorable*** n%	39,3	42,9	45	NR

NR : non renseigné

Tableau 13 : Comparaison des données d'accouchement et néonatales entre notre étude et les études ayant inclus des patientes utilisant un dispositif de MCG

* défini comme : un poids de naissance > 90^e percentile selon Audipog[®] (notre étude), un poids de naissance supérieur à deux écart-types au-dessus du poids attendu pour l'âge gestationnel et le sexe selon une courbe de référence de croissance fœtale suédoise (cohorte suédoise), un poids de naissance > 90^e percentile, ajusté sur le sexe, l'âge gestationnel du nouveau-né et le poids, la taille, la parité et l'ethnie de la mère (CONCEPTT)^{122,123}.

**définie comme : nécessitant un resucrage IV (CONCEPTT et notre étude), < 2,6 mmol, > 3 h après la naissance (cohorte suédoise), glycémie < 2,2 mmol/l, nécessitant un traitement dans les 24h suivant la naissance (cohorte espagnole)^{122,123,127}.

*** les éléments considérés pour ce critère étaient différents selon les études et sont rappelés ci-dessous.

Notre étude : ≥ 1 élément parmi : mort fœtale in utero, malformation congénitale, prématurité (avant 37 SA), blessure néonatale, hospitalisation en service de néonatalogie, de soins intensifs ou en réanimation, hypoglycémie néonatale ayant nécessité un resucrage intraveineux, détresse respiratoire, score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie, ictère néonatal, nouveau-né PAG (petit pour l'âge gestationnel) $< 3^{\text{e}}$ percentile.

CONCEPTT¹²² : ≥ 1 élément parmi : perte de grossesse (fausse couche, MFIU ou décès néonatal), blessure à la naissance, hypoglycémie néonatale (avec recours à un resucrage intraveineux), hyperbilirubinémie, détresse respiratoire ou admission en service de soins intensifs néonatal.

Cohorte suédoise¹²³ : ≥ 1 élément parmi : macrosomie (définie par un poids supérieur ou égal à 4500 g), dystocie des épaules, hypoglycémie néonatale (définie par une glycémie $< 2,6$ mmol/l, > 3 heures après la naissance) ou admission en soins intensifs pour plus de 24 heures.

Sur le plan des complications maternelles :

- La survenue d'hypoglycémies sévères au cours de la grossesse était comparable entre notre étude et les autres s'y étant intéressées, et concernait approximativement 10% des patientes. A noter que cette proportion n'était pas moins élevée dans notre cohorte, malgré une part importante de patientes traitée par pompe externe.
- Le taux de survenue d'acidocétose était comparable entre notre étude et l'étude CONCEPTT, proche de 2%¹²².
- On note que la part des patientes de notre étude ayant présenté une pré-éclampsie est comparable à celle de CONCEPTT et de la cohorte espagnole. Le taux d'HTA gestationnelle était moins élevée dans notre étude que dans l'étude CONCEPTT^{122,127}.
- Le taux d'accouchement par césarienne de notre population était comparable à celui de la cohorte suédoise. En revanche, dans CONCEPTT et la cohorte espagnole, ce taux était plus élevé^{122,123,127}.
- La part des patientes ayant bénéficié d'une césarienne en urgence n'avait pas été relevée dans les autres études.

Sur le plan des complications néonatales :

- On constate un taux de prématurité bien inférieur dans notre étude, en comparaison aux trois autres, où la prématurité concernait plus d'un quart à plus d'un tiers des nouveau-nés.
- La proportion de nouveau-nés LGA dans notre cohorte était inférieure à celle constatée dans les autres études. Dans CONCEPTT et la cohorte suédoise, plus d'un nouveau-né sur deux était LGA^{122,123}.
- Le taux de nouveau-nés PAG constaté dans notre cohorte était supérieur à celui de CONCEPTT et de la cohorte espagnole^{122,127}.
- On relève une proportion moins élevée, dans notre étude, de nouveau-nés ayant présenté une hyperbilirubinémie, une hypoglycémie néonatale et ayant été hospitalisé.
- En revanche, on notait plus de blessures néonatales et de détresse respiratoire, en comparaison aux autres données.
 Dans notre étude, on constate que près d'un quart des nouveau-nés avait présenté une détresse respiratoire à la naissance.
 Nous avons considéré ce critère comme rempli si le score clinique de Silverman était supérieur ou égal à 4.
 Dans CONCEPTT, la définition adoptée pour ce critère n'est pas précisée¹²².
 On note, dans notre étude, que la moitié seulement (52%) des nouveau-nés ayant présenté une détresse respiratoire à la naissance ont été hospitalisés.
 La part conséquente de nouveau-nés comptabilisés comme ayant présenté une détresse respiratoire doit donc être nuancée, puisque, pour la moitié d'entre eux, elle a été rapidement résolutive et n'a pas mené à une hospitalisation.
- Le taux de malformations retrouvé dans notre cohorte était assez proche de celui de l'étude CONCEPTT, et inférieur à celui de la cohorte espagnole^{122,127}.

2. Comparaison des profils glycémiques obtenus par les paramètres de MCG avec les données de la littérature

	Notre étude n=89 MCG intermittent et temps réel	CONCEPTT ¹²² n=107 (T1) n=90 (T2) n=77 (T3) MCG temps réel	Cohorte suédoise ¹²³ n=186 MCG intermittent et temps réel	Cohorte espagnole ¹²⁷ n=132 MCG intermittent
T1				
TIR %	56,7	52	50,0	61
TAR %	33,0	39	43,0	29
TBR %	10,2	8	7,0	9
Glucose moyen <i>mg/dl</i>	126	133	142	120
CV %	40,0	42	40,5	NR
GMI %	6,3	NR	NR	NR
HbA1c T1 %	6,52	6,83	6,9	6,4
T2				
TIR %	60,2	53	54,7	60
TAR %	30,8	43	38,1	32
TBR %	8,9	3	7,2	5
Glucose moyen <i>mg/dl</i>	122	138	135	124
CV %	37,4	35	37,7	NR
GMI %	6,2	NR	NR	NR
HbA1c T2 %	5,94	6,23	6,3	5,9
T3				
TIR %	69,6	68	59,8	69
TAR %	20,5	27	33,7	22
TBR %	9,9	3	6,5	6
Glucose moyen <i>mg/dl</i>	110	122	129	113
CV %	34,2	32	36	NR
GMI %	5,9	NR	NR	NR
HbA1c T3 %	5,95	6,35	6,3	6,1

NR : non renseigné

Tableau 14 : Comparaison des données de paramètres de MCG, par trimestre, entre notre étude et les données de la littérature

Dans notre étude, le TIR au premier trimestre (57 %) était plus élevé que celui de la cohorte suédoise¹²³ (50 %) et de l'étude CONCEPTT¹²² (52 %). Il était en revanche inférieur à celui décrit

dans la cohorte espagnole (patientes traitées par un schéma multi-injections uniquement), où il était de 61 %¹²⁷.

Le TAR, à 33 % au premier trimestre de grossesse, était inférieur à celui constaté dans la cohorte suédoise (43 %) et dans CONCEPTT (39%) ; mais supérieur à celui de l'étude espagnole (29 %).

Le TBR au premier trimestre était de 10 %, légèrement supérieur à celui relevé dans la cohorte suédoise (7%) et CONCEPTT (8%), mais proche de celui observé dans la cohorte espagnole (9%).

Comme dans les études disponibles, dans notre cohorte, on note que le TIR augmentait aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse, tandis que le TAR diminuait^{122,123,127}.

Alors que dans l'étude CONCEPTT et la cohorte espagnole, on notait une franche diminution du TBR au troisième trimestre de grossesse (3 et 6 %, respectivement)^{122,127}, on constate que dans notre population, après une légère diminution au deuxième trimestre, il revient à sa valeur initiale proche de 10 % au troisième trimestre.

Dans la cohorte suédoise, ce paramètre évoluait peu également, avec un TBR à 7 % au premier trimestre, 7,2 % au deuxième et 6,5 % au troisième trimestre¹²³.

A noter, dans notre étude, qu'un certain nombre de patientes rapportaient une sous-estimation des glycémies avec leur capteur de mesure continue du glucose. Il leur était recommandé de réaliser en parallèle des glycémies capillaires en pré et post-prandiales et d'ajuster leurs doses d'insuline en se basant sur ces dernières données.

Dans l'étude de Eleanor M Scott *et al* qui a mis en commun les données des paramètres de MCG des patientes de la cohorte suédoise et de CONCEPTT¹³⁰, il a été noté un pic du TBR à 10 %, à 10 SA. Nous constatons une valeur maximale de ce paramètre proche de cette observation, avec une valeur moyenne à 11,2 % sur la période 10+1-16 SA (tableau 8).

Au troisième trimestre de grossesse, notre population atteignait un TIR moyen de 70 %, soit très proche des recommandations internationales (> 70 %), un résultat supérieur à celui de l'étude suédoise (60 %) mais proche de l'étude CONCEPTT (68 %) et de la cohorte espagnole (69 %). Le TAR était de 21 % donc réalisant les objectifs des recommandations (< 25 %), tandis que l'on notait un taux à 34 % dans la cohorte suédoise, 27 % dans CONCEPTT et 22 % dans la cohorte espagnole^{122,123,127}.

On constate dans notre population, une augmentation du TIR entre les deuxième et troisième trimestres de la grossesse de près de 10 % ; cette élévation de TIR n'est pas reflétée par l'HbA1c, dont la valeur est similaire au second et troisième trimestre (5,95 % et 5,94 %, respectivement).

La tendance était identique dans la cohorte suédoise, où les HbA1c des deuxième et troisième trimestres étaient identiques (6,5 %), malgré une augmentation du TIR de 52 à 58 %¹²³.

De même, chez les patientes porteuses d'un dispositif de MCG de la cohorte espagnole, l'HbA1c passait de 5,9 % au deuxième trimestre à 6,1 % au troisième trimestre, malgré une amélioration du TIR de 60 à 69 %¹²⁷.

Le paramètre de glucose moyen, comme dans les trois études disponibles dans la littérature, diminue au cours de la grossesse dans notre population, passant de 126 mg/dl au premier trimestre à 110 mg/dl au troisième trimestre ^{122,123,127}(tableau 14).

Dans notre cohorte, on constate une diminution dans les premières semaines de la grossesse (passant de 128 mg/dl en post conceptionnel à 124 mg/dl à la fin du premier trimestre de la grossesse). Par la suite, on note une globale stagnation du paramètre, avant une nouvelle diminution à partir de 28 SA (tableau 7).

Une dynamique identique avait été rapportée dans l'étude de Scott *et al*¹³⁰.

Ce paramètre était plus élevé au premier trimestre chez les patientes de la cohorte suédoise et de CONCEPTT (140 mg/dl et 131 mg/dl respectivement) et diminuait dans ces deux études de façon moins marquée que pour notre population au troisième trimestre (128 mg/l et 121 mg/dl, respectivement)^{122,123} (tableau 14).

Dans la cohorte espagnole, le paramètre de glucose moyen était plus bas que celui de notre étude au premier trimestre (119 mg/dl) et diminuait également de façon moindre par rapport à notre paramètre, avec un glucose moyen de 112 mg/dl au troisième trimestre¹²⁷.

Le coefficient de variation évoluait de manière décroissante au cours de la grossesse dans notre étude, signant une diminution de la variabilité glycémique, avec une valeur allant de 40 % au premier trimestre à 34 % au troisième trimestre.

Cette tendance avait déjà été observée dans la cohorte suédoise, où le coefficient de variation passait de 41 % au premier trimestre à 36 % au troisième trimestre. De même, dans CONCEPTT, on observait un CV à 42 %, diminué à 32 % au troisième trimestre de grossesse ^{122,123} (tableau 14).

L'étude combinée des paramètres de ces deux dernières études avait retrouvé un pic du CV à 10 SA, à 38-40 %¹³⁰.

On retrouve une valeur proche à cette période dans notre population avec un CV à 40 %, valeur maximale, aux périodes 0-10 SA et 10+1-16 SA. On ne retrouve pas en revanche d'élévation du coefficient de variabilité dans les premières semaines de grossesse, comme cela avait été décrit par Eleanor M Scott *et al*¹³⁰ (tableau 7).

Il n'existe pas de recommandations spécifiques du coefficient de variabilité au cours la grossesse.

3. Comparaison du nombre patientes atteignant les objectifs glycémiques au cours de la grossesse (paramètres MCG et HbA1c) avec les données de la littérature

	Notre étude n=89	Cohorte suédoise Kristensen <i>et al</i> ¹²³ n=186	Cohorte espagnole Perea <i>et al</i> ¹²⁷ n=132
T1			
TIR > 70 % n%	16	NR	18
TAR < 25 % n%	27	NR	37
TBR < 4 % n%	17	NR	21
HbA1c < 6,5 % n%	51	36	55
HbA1c < 6 % n%	24	NR	NR
T2			
TIR > 70 % n%	25	NR	31
TAR < 25 % n%	35	NR	33
TBR < 4 % n%	18	NR	38
HbA1c < 6,5 % n%	82	70	77
HbA1c < 6 % n%	52	NR	56
T3			
TIR > 70 % n%	52	NR	43
TAR < 25 % n%	74	NR	58
TBR < 4 % n%	18	NR	27
HbA1c < 6,5 % n%	75	70	72
HbA1c < 6 % n%	54	NR	36

NR : non renseigné

Tableau 15 : Comparaison du nombre de patientes (en %) atteignant les recommandations de paramètres de MCG et d'HbA1c, par trimestre, entre notre étude et les données de la littérature

On note la faible proportion des patientes de notre étude qui atteignait les recommandations de TIR au premier trimestre (15 %), une proportion bien inférieure à celle des patientes atteignant les objectifs d'HbA1c.

Un quart de nos patientes environ atteignait les objectifs de TIR au second trimestre et la moitié au troisième trimestre.

Les objectifs de TAR sont atteints pour plus de 25 % de notre population au premier trimestre, soit plus fréquemment que les objectifs de TIR. Près de trois quarts des patientes atteignaient les objectifs de TAR au troisième trimestre.

On note que les objectifs de TBR sont atteints par une minorité de la population (< 20 %) avec peu de variation au cours des différents trimestres.

Dans la cohorte espagnole, on constate une plus grande proportion de patientes atteignant les objectifs de TIR, TAR et TBR, au premier trimestre.

On note une différence importante au niveau de la proportion de patientes atteignant les recommandations de TBR entre notre cohorte et l'étude espagnole, particulièrement au deuxième trimestre.

Au troisième trimestre de grossesse, une plus grande proportion de patientes atteignait les objectifs de TIR, TAR et TBR dans notre étude, en comparaison à la cohorte de Perea *et al.*

On constate qu'un peu plus de la moitié des patientes atteignait les recommandations d'HbA1c de la NICE (< 6,5 %) au premier trimestre. Ce taux augmentait de façon importante au deuxième trimestre, où plus de quatre patientes sur cinq avaient une valeur d'HbA1c dans l'objectif, avant une légère diminution au troisième trimestre.

Ces résultats sont meilleurs que dans la cohorte suédoise, où 36 % des patientes atteignaient une HbA1c < 6,5 % au premier trimestre, ce taux s'élevant à 70 % aux deuxième et troisième trimestres ¹²³.

Dans la cohorte espagnole, 55 % des patientes du groupe MCG atteignaient les objectifs d'HbA1c < 6,5 % au premier trimestre. Ce taux passait à 77 % au deuxième trimestre puis 72 % au troisième trimestre ¹²⁷.

Les recommandations de l'ADA, plus ambitieuses, n'étaient atteintes que par moins d'un quart des patientes au premier trimestre de grossesse. Un peu plus de la moitié des patientes parvenaient à l'objectif au deuxième trimestre et ce taux restait globalement stable au troisième trimestre.

Dans le groupe MCG de la cohorte espagnole, on notait que 56 % des patientes atteignaient une valeur d'HbA1c < 6 % au deuxième trimestre ; cette proportion chutant à 36 % au troisième trimestre¹²⁷.

4. Paramètres de MCG et issues de grossesse : comparaison de nos données avec celles de la littérature

4.1 Issues néonatales

Bien que les critères composites définis dans CONCEPTT, dans la cohorte suédoise et notre étude étaient différents, on retrouve un taux d'issues néonatales défavorables proche entre ces études, avoisinant 40 % des grossesses (tableau 13).

Dans CONCEPTT, il n'avait pas été mis en évidence de différence de paramètres de MCG, entre les patientes ayant présenté une issue néonatale défavorable et celles n'en ayant pas présenté¹²².

Dans le tableau ci-dessous, nous avons résumé les différences de paramètres de MCG observées dans la cohorte suédoise et dans notre étude.

	Issue néonatale défavorable	Issue néonatale favorable	Significativité (p < 0,05)
T1			
Cohorte suédoise Kristensen <i>et al</i> ¹²³			
TIR %	46,8	52,4	p=0,02
TAR %	46,2	40,9	p=0,04
Notre étude*			
TIR %	54,5	57,6	NS
TAR %	36,1	33,6	NS
T2			
Cohorte suédoise Kristensen <i>et al</i> ¹²³			
TIR %	51,9	57,3	p=0,01
TAR %	41,9	35	p< 0,01
Glucose moyen _{mg/dl}	138	129	p=0,01
Notre étude**			
TIR %	59,5	63,3	NS
TAR %	31,8	28,6	NS
Glucose moyen _{mg/dl}	122	119	NS
T3			
Cohorte suédoise Kristensen <i>et al</i> ¹²³			
TIR %	56,4	62,5	p< 0,01
TAR %	37,9	30,4	p< 0,001
Glucose moyen _{mg/dl}	133	125	p< 0,01
CV %	36,3	35,5	p=0,39
Ecart-type au glucose moyen _{mg/dl}	49	44	p=0,02
Notre étude***			
TIR %	66,3	72,5	p=0,006
TAR %	22,3	18,4	p=0,06
Glucose moyen _{mg/dl}	111	107	NS
CV %	36,5	33,3	p=0,02

NS : non significatif

Tableau 16 : Différences significatives de paramètres de MCG mises en évidence, dans notre étude et la cohorte suédoise, entre les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable et celles ayant eu une issue favorable.

*période 10+1-16 SA

**période 24+1-28 SA

***période 32+1-36 SA.

Contrairement à la cohorte suédoise, dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de TIR, TAR, glucose moyen aux premier et deuxième trimestres, entre les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable et celles ayant eu une issue favorable.

Au troisième trimestre, on retrouvait, dans notre étude comme dans la cohorte suédoise, une différence significative de TIR entre les deux groupes, avec un TIR plus élevé chez les patientes ayant eu une issue néonatale favorable.

Alors que l'étude de Kristensen *et al* relevait aussi une différence de TAR et de glucose moyen au troisième trimestre, notre étude ne la constatait pas ; mais on observait une différence de TAR proche du seuil de significativité, à la période 32+1-36 SA.

On relevait dans notre étude, un CV significativement plus élevé (sur la période 32+1-36 SA) chez les patientes ayant eu une issue néonatale, élément qui n'était pas constaté dans la cohorte suédoise.

Dans la cohorte suédoise, les auteurs ont noté un écart-type au glucose moyen, reflet de la variabilité glycémique, significativement plus élevé chez les patientes avec issue néonatale défavorable.

Le fait que nous n'ayons pas mis en évidence de différence de paramètre aux deux premiers trimestres de grossesse est probablement dû à la petite taille de notre échantillon.

On note, en effet, que la significativité des différences de paramètres entre les deux groupes de la cohorte suédoise a tendance à augmenter à chaque trimestre, donc que les différences ont tendance à s'accroître (tableau 16).

Ainsi, il est logique que les différences significatives que nous avons soulignées se situent sur une période du troisième trimestre ; des différences plus précoces auraient probablement été relevées avec une cohorte plus importante.

La différence de CV relevée dans notre cohorte à la période 32+1-36 SA et non retrouvée dans la cohorte suédoise, peut s'expliquer par le fait que, dans cette dernière étude, le CV a été relevé sur le troisième trimestre dans son ensemble, rendant les observations moins précises. Les auteurs relevaient toutefois une différence de variabilité glycémique entre les deux groupes, reflétée par l'écart-type au glucose moyen.

4.2 Issues maternelles

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de paramètres de MCG, entre les patientes ayant présenté une issue maternelle défavorable et celles ayant eu une issue favorable.

Dans les études sus-citées où les patientes utilisaient un dispositif de MCG, les auteurs n'avaient pas défini de critère maternel défavorable.

L'étude CONCEPTT avait mis en évidence une absence de différence de paramètres de MCG entre les patientes ayant présenté une pré-éclampsie et les autres. De même, il n'y avait pas de différence de paramètres entre les patientes ayant bénéficié d'une césarienne et celles ayant accouché par voie basse¹²².

4.3 Poids de naissance

Notre étude n'a pas relevé de différence significative de paramètres de MCG, entre les patientes ayant accouché de nouveau-nés LGA (poids de naissance > 90^e percentile) et celles ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal.

Dans la cohorte suédoise, les auteurs avaient mis en évidence des différences significatives de TIR, TAR, TBR et glucose moyen entre les deux groupes, aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Dans CONCEPTT, il avait été constaté une différence significative de TIR et de TAR au troisième trimestre, entre les patientes ayant eu un nouveau-né LGA et les autres.

L'absence de différence significative objectivée dans notre étude pourrait s'expliquer par la plus faible part de nouveau-nés LGA (28 %), comparé à CONCEPTT et la cohorte suédoise (53%), d'une part, et par la petite taille de notre échantillon, d'autre part¹²².

Nous avons pu, cependant, relever des tendances proches du seuil de significativité, de différences de TIR, TAR et glucose moyen, au cours de la période 28+1-32 SA : les patientes ayant eu un nouveau-né LGA avaient un TIR moins élevé, un TAR et un glucose moyen plus élevés, que les patientes ayant accouché d'un nouveau-né de poids normal.

Dans l'étude d'Eleanor M Scott *et al*, il avait été constaté que les profils glycémiques des deux groupes LGA/non LGA commençaient à se dissocier sur le plan du glucose moyen à partir de 10 SA, cette différence se majorait entre 20 et 30 SA avant de s'estomper en fin de grossesse¹³⁰.

De façon assez similaire, la différence de TIR entre les deux groupes était mise en évidence précocement (6-8 SA), restait stable entre 10 et 20 SA puis se majorait entre 20 et 30 SA ; à partir de 36 SA, il n'y avait plus de différence de TIR entre les deux groupes.

Les auteurs ont noté une différence de TAR de l'ordre de 5 % à partir de 10 SA entre les deux groupes ; cette différence se majorait entre 18 et 28 SA, avant de s'estomper en fin de grossesse.

Ces résultats ont été obtenus à partir d'un relevé exhaustif des données de mesure continue du glucose chez 386 patientes¹³⁰.

Du fait de la taille de notre échantillon et de données moins précises (relevées sur des périodes de 4 à 10 semaines), nous n'avons pu relever qu'une période où les paramètres de MCG avaient tendance à diverger entre les deux groupes LGA/non LGA ; probablement la période durant laquelle la différence de profil glycémique était la plus marquée.

5. Comparaison de notre modèle explicatif avec les données de la littérature

Pour le critère néonatal, nous avons constaté qu'un TIR moins élevé, un TAR et un glucose moyen plus élevés, au cours de la période 32+1-36 SA, étaient associés significativement à la survenue d'une issue néonatale défavorable (après ajustement sur l'âge maternel, l'IMC et l'HbA1c préconceptionnels, le tabagisme, la présence d'une complication du diabète).

Dans la cohorte suédoise, les auteurs avaient effectué une régression logistique avec ajustement sur l'âge, l'IMC, le tabagisme et le dispositif de MCG utilisé¹²³.

Il a été constaté que :

- Un TIR moins élevé était associé de façon significative à la survenue d'une issue néonatale défavorable, à tous les trimestres ;
- Un TAR et un glucose moyen plus élevés étaient associés de façon significative à la survenue d'une issue néonatale défavorable à tous les trimestres ;
- Un TBR moins élevé aux second et troisième trimestres était associé significativement à la survenue d'une issue néonatale défavorable¹²³.

Pour le critère du poids de naissance, nous avons mis en évidence qu'un coefficient de variation plus élevé en fin de grossesse (36+1-39 SA) était significativement associé à la naissance d'un nouveau-né LGA (après ajustement sur l'HbA1c préconceptionnelle, l'IMC préconceptionnel et l'excès de prise de poids maternelle).

Dans la cohorte suédoise, après ajustement sur les mêmes critères que pour l'issue néonatale, il est relevé que :

- Un TIR et un TBR moins élevés aux deuxième et troisième trimestres étaient associés significativement à la naissance d'un nouveau-né LGA ;
- Un TAR et un glucose moyen plus élevés, aux deuxième et troisième trimestres, étaient associés significativement à la naissance d'un nouveau-né LGA.

Il n'a pas été mis en évidence, dans la cohorte suédoise, de lien entre CV et naissance de nouveau-né LGA.

Cela est probablement lié au fait que nous avons réalisé une régression logistique par période, tandis que, dans la cohorte suédoise, elle a été réalisée par trimestre. Notre modèle était ainsi plus discriminant pour mettre en évidence ce facteur explicatif.

6. Forces et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs forces.

Tout d'abord, peu d'études se sont intéressées aux paramètres de mesure continue du glucose chez les patientes enceintes diabétiques de type 1.

A notre connaissance, notre étude est la seule à avoir relevé les paramètres de mesure continue du glucose par périodes plus courtes que par trimestre.

Dans l'étude d'Eleanor M Scott *et al*, les auteurs disposaient des données glycémiques continues des patientes de la cohorte suédoise et de CONCEPTT, ce qui leur a permis d'établir un profil glycémique au cours de la grossesse. Cependant, ils ne disposaient pas des données par périodes comme nous en disposions¹³⁰.

Cette précision nous a permis, d'une part, la description plus fine de l'évolution des paramètres de mesure continue du glucose au cours de la grossesse, de l'ensemble de notre population.

D'autre part, l'étude comparative des paramètres entre les patientes ayant eu une issue de grossesse défavorable et celles ayant eu une issue favorable, réalisée par périodes, a permis de mettre en évidence des différences plus circonscrites dans le temps qu'une analyse par trimestre. Des différences de paramètres non décrits dans la littérature ont pu émerger.

Enfin, notre modèle explicatif avec régression logistique par périodes a permis d'identifier un paramètre (CV) comme élément explicatif de la naissance de nouveau-né LGA qui n'avait pas été retrouvé dans la littérature.

Le recueil a été effectué par un investigateur unique, limitant les biais.

Chez les patientes incluses, nous avons peu de données de MCG manquantes, notamment grâce à l'utilisation de la plateforme Libreview® qui a permis de combler certaines informations manquantes dans les dossiers papier.

Nous avons proposé un critère d'issue maternelle défavorable, élément qui n'est pas retrouvé en tant que tel dans les autres études de patientes diabétiques enceintes utilisant un dispositif de MCG.

Notre étude a également certaines limites.

En premier lieu, la taille de notre échantillon était réduite, ce qui n'a probablement pas pu permettre d'identifier certaines différences dans le modèle comparatif. Les tendances, que nous avons choisi de notifier, auraient certainement été significatives avec une population plus importante.

Ensuite, les éléments du critère néonatal différaient dans notre étude de ceux choisis par les études avec lesquelles nous avons effectué la comparaison.

Cependant, notre critère, plus exhaustif, incluait les éléments entrant en compte dans le critère néonatal défavorable de CONCEPTT et de la cohorte suédoise (hormis la macrosomie > 4500 g de la cohorte suédoise)^{122,123}.

Par ailleurs, nous avons été confrontés à des données manquantes de paramètres de MCG sur quelques périodes ; nous avons réalisé un remplacement de ces données en effectuant une moyenne des paramètres précédant et suivant la période, ce qui a pu être à l'origine d'imprécisions.

De par son caractère rétrospectif, le relevé de certaines données a pu être imprécis et nous avons été confrontés à des données manquantes sur les dossiers.

Enfin, du fait de la nécessité de disposer des données de MCG tout au long de la grossesse, nous avons dû exclure un grand nombre de patientes pour lesquelles nous avons une quantité trop importante de données manquantes ainsi que celles prises en charge tardivement à la maternité.

De ce fait, notre population d'étude n'était pas complètement représentative de l'ensemble des patientes diabétiques de type 1 utilisant un dispositif de MCG ayant accouché à la maternité au cours de notre période d'inclusion.

Nos résultats concernent donc les patientes suivies dès le premier trimestre de la grossesse, dans le même centre, avec des modalités de suivi diabétologique et obstétrical identiques.

Conclusion

La grossesse chez les patientes diabétiques de type 1 est associée à un risque majoré de complications maternelles et fœtales.

Les outils de mesure continue du glucose peuvent contribuer à améliorer l'équilibre glycémique de ces patientes et donc à limiter les complications de la grossesse.

Nous avons mené une étude rétrospective chez 87 patientes diabétiques de type 1 porteuses d'un dispositif de mesure continue du glucose (MCG), ayant accouché à la maternité du CHU de Toulouse entre janvier 2020 et janvier 2023.

Nous avons montré, après analyse de 89 grossesses, que les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable présentaient un temps passé dans la cible glycémique (TIR) significativement moins élevé et un coefficient de variation (CV) significativement plus élevé au cours de la période 32+1-36 SA, en comparaison à celles ayant eu une issue favorable.

Après ajustement, le modèle explicatif a mis en évidence qu'un TIR moins élevé, un temps passé au-dessus de la cible glycémique (TAR) et un glucose moyen plus élevés au cours de la période 32+1-36 SA étaient associés à un risque accru d'issue néonatale défavorable.

Concernant le poids de naissance, la régression logistique a mis en évidence, après ajustement, qu'un coefficient de variation (CV) plus élevé en fin de grossesse, au cours de la période 36+1-39 SA, était associé de façon significative à la naissance d'un nouveau-né LGA.

Nos résultats apportent donc des informations complémentaires concernant les paramètres de MCG des femmes enceintes diabétiques de type 1 et de leur lien avec les issues de grossesse.

La poursuite de ce travail avec un plus grand effectif permettra certainement d'affiner nos conclusions.

Vu le 29.03.2023
Le Président du Jury

Professeur Hélène HANAIRE
Chef de Service - Diabétologie
Maladies Métaboliques et Nutrition
RPPS : 10002867173
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil
TSA 50032 - 31059 Toulouse Cedex 9
tél. : 05.61.32.30.18

le 03/04/2023

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY



Références bibliographiques

1. Young, J. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. (Elsevier Masson, 2016).
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S17–S38 (2022).
3. Norris, J. M., Johnson, R. K. & Stene, L. C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 226–238 (2020).
4. Addendum. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S15-S33. *Diabetes Care* **44**, 2182 (2021).
5. Briet Claire et al. *La Revue du praticien*, 2018,. **68**, 607–610.
6. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C. & Oram, R. A. Type 1 diabetes. *Lancet* **391**, 2449–2462 (2018).
7. Hartemann-Heurtier, A. & Grimaldi, A. *Guide pratique du diabète*. (Elsevier Masson, 2019).
8. Jones, A. G. & Hattersley, A. T. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* **30**, 803–817 (2013).
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group *et al.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329**, 977–986 (1993).
10. Nathan, D. M. & DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* **37**, 9–16 (2014).
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S60–S82 (2022).
12. Evert, A. B. *et al.* Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* **42**, 731–754 (2019).
13. Vambergue, A. [Gestational diabetes: diagnosis, short and long term management]. *Presse Med* **42**, 893–899 (2013).
14. INSERM, DRESS. *Enquete nationale périnatale. Rapport 2016*. (2017).
15. Järvelä, I. Y. *et al.* Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age: predictive role of autoantibodies. *Diabetes Care* **29**, 607–612 (2006).
16. Auvinen, A.-M. *et al.* Type 1 and type 2 diabetes after gestational diabetes: a 23 year cohort study. *Diabetologia* **63**, 2123–2128 (2020).

17. Ehrmann, D. *et al.* Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 436–446 (2020).
18. Holt, R. I. G. *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). *Diabetes Care* **44**, 2589–2625 (2021).
19. Evans, K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)* **19**, 396–398 (2019).
20. Cryer, P. E. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* **39**, 641–654 (2010).
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S83–S96 (2022).
22. Szadkowska, A. *et al.* [Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* **2018**, 126–134 (2018).
23. Massin, P. & Feldman-Billard, S. Référentiel pour le dépistage et la surveillance des complications oculaires du patient diabétique – 2016. Validé par la Société Francophone du Diabète (SFD) et par la Société Française d’Ophtalmologie (SFO). *Médecine des Maladies Métaboliques* **10**, 774–784 (2016).
24. Wang, W. & Lo, A. C. Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci* **19**, E1816 (2018).
25. Alicic, R. Z., Rooney, M. T. & Tuttle, K. R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* **12**, 2032–2045 (2017).
26. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S175–S184 (2022).
27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S185–S194 (2022).
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S144–S174 (2022).
29. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. *Diabetes Care* **39**, 686–693 (2016).
30. Baumann, M. U., Deborde, S. & Illsley, N. P. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine* **19**, 13–22 (2002).

31. Blundell, C. *et al.* A microphysiological model of the human placental barrier. *Lab Chip* **16**, 3065–3073 (2016).
32. Illsley, N. P. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* **21**, 14–22 (2000).
33. Baeyens, L., Hindi, S., Sorenson, R. L. & German, M. S. β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes Obes Metab* **18 Suppl 1**, 63–70 (2016).
34. García-Patterson, A. *et al.* Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* **53**, 446–451 (2010).
35. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* **44**, S200–S210 (2021).
36. Padmanabhan, S. *et al.* The Association of Falling Insulin Requirements With Maternal Biomarkers and Placental Dysfunction: A Prospective Study of Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care* **40**, 1323–1330 (2017).
37. Bouché Clara & Bismuth Elie. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 Référentiel de la Société Francophone du Diabète (SFD) 2010. (2011).
38. Feldman, A. Z. & Brown, F. M. Management of Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Curr Diab Rep* **16**, 76 (2016).
39. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period.* (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020).
40. Nielsen, L. R. *et al.* Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* **31**, 9–14 (2008).
41. Kimmerle, R., Heinemann, L., Delecki, A. & Berger, M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type I diabetic women. *Diabetes Care* **15**, 1034–1037 (1992).
42. Björklund, A. O. *et al.* Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* **103**, 413–420 (1996).
43. Rizzo, T., Metzger, B. E., Burns, W. J. & Burns, K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* **325**, 911–916 (1991).
44. Cullen, M. T., Reece, E. A., Homko, C. J. & Sivan, E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* **13**, 449–451 (1996).
45. de Alencar, J. C. G. *et al.* Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Clin Pract Cases Emerg Med* **4**, 26–28 (2020).
46. Ramin, K. D. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* **26**, 481–488, viii (1999).

47. Delabaere, A. *et al.* [Definition of pregnancy losses: Standardization of terminology from the French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **43**, 756–763 (2014).
48. Gutaj, P., Zawiejska, A., Wender-Ożegowska, E. & Brązert, J. Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn* **123**, 21–28 (2013).
49. Mills, J. L. *et al.* Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* **319**, 1617–1623 (1988).
50. Anomalies et malformations congénitales. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales>.
51. Ludvigsson, J. F. *et al.* Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. *BMJ* **362**, k2638 (2018).
52. Loeken, M. R. Mechanisms of Congenital Malformations in Pregnancies with Pre-existing Diabetes. *Curr Diab Rep* **20**, 54 (2020).
53. Eriksen, N. B., Damm, P., Mathiesen, E. R. & Ringholm, L. The prevalence of congenital malformations is still higher in pregnant women with pregestational diabetes despite near-normal HbA1c: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* **32**, 1225–1229 (2019).
54. Murphy, H. R. *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* **9**, 153–164 (2021).
55. HAS. Indications de la césarienne programmée à terme Méthode Recommandations pour la pratique clinique. (2012).
56. Courbes de morphométrie standard. <https://www.audipog.net/Courbes-morpho>.
57. Ladfors, L. *et al.* Fetal overgrowth in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* **12**, e0187917 (2017).
58. Morrens, A. *et al.* Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth* **16**, 162 (2016).
59. *Gynécologie, obstétrique*. (Elsevier Masson, 2018).
60. Stabilité de la mortalité périnatale entre 2014 et 2019 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/stabilite-de-la-mortalite-perinatale-entre-2014-et-2019>.
61. Carbonne, B., Sentilhes, L. & Vayssière, C. [Intra uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Introduction]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **42**, 868–869 (2013).

62. Gutaj, P. & Wender-Ozegowska, E. Diagnosis and Management of IUGR in Pregnancy Complicated by Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* **16**, 39 (2016).
63. Howarth, C., Gazis, A. & James, D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* **24**, 1229–1234 (2007).
64. Sørholm, J. C. *et al.* Potentially modifiable risk factors of preterm delivery in women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* **64**, 1939–1948 (2021).
65. Carr, D. B. *et al.* Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens* **19**, 513–519 (2006).
66. Ludvigsson, J. F. *et al.* Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* **170**, 691–701 (2019).
67. Cours.
http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatric/enseignement/nouveau_ne/site/html/4_8.html.
68. Li, Y., Wang, W. & Zhang, D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol* **56**, 729–740 (2019).
69. Sentilhes, L. *et al.* [Shoulder dystocia: Guidelines for clinical practice--Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **44**, 1303–1310 (2015).
70. Motte-Signoret, E. Hypoglycémie néonatale. *Perfectionnement en Pédiatrie* **1**, 48–54 (2018).
71. Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. *BMJ* **336**, 714–717 (2008).
72. Kitzmiller, J. L., Ferrara, A., Peng, T., Cissell, M. A. & Kim, C. Preexisting Diabetes and Pregnancy. in *Diabetes in America* (eds. Cowie, C. C. *et al.*) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018).
73. Elsevier. Le nouveau-né de mère diabétique. *Elsevier Connect* <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/gyneco-sage-femme/le-nouveau-ne-de-mere-diabetique>.
74. Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., Ray, J. G., & High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* **353**, i1753 (2016).
75. Garner, P. R., D'Alton, M. E., Dudley, D. K., Huard, P. & Hardie, M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* **163**, 505–508 (1990).
76. Gutaj, P., Zawiejska, A., Mantaj, U. & Wender-Ozegowska, E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* **54**, 1115–1121 (2017).
77. Jensen, D. M. *et al.* Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study. *Diabetes Care* **33**, 90–94 (2010).

78. Herraiz, I., Llurba, E., Verlohren, S., Galindo, A., & Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* **43**, 81–89 (2018).
79. Kifle, M. M., Dahal, P., Vathish, M., Cerdeira, A. S. & Ohuma, E. O. The prognostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and placental growth factor (PIGF) biomarkers for predicting preeclampsia: a secondary analysis of data from the INSPIRE trial. *BMC Pregnancy Childbirth* **22**, 520 (2022).
80. Holmes, V. A. *et al.* The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **36**, 3671–3677 (2013).
81. Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D. & Nicolaides, K. H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* **33**, 8–15 (2013).
82. Fischer, M. B., Vestgaard, M., Ásbjörnsdóttir, B., Mathiesen, E. R. & Damm, P. Predictors of emergency cesarean section in women with preexisting diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **248**, 50–57 (2020).
83. Seah, J.-M. *et al.* Risk factors for pregnancy outcomes in Type 1 and Type 2 diabetes. *Intern Med J* **51**, 78–86 (2021).
84. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S232–S243 (2022).
85. Guerin, A., Nisenbaum, R. & Ray, J. G. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* **30**, 1920–1925 (2007).
86. Jensen, D. M. *et al.* Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **32**, 1046–1048 (2009).
87. Kekäläinen, P., Juuti, M., Walle, T. & Laatikainen, T. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* **29**, 2252–2258 (2016).
88. Mourou, L. *et al.* Assessment of the effect of pregnancy planning in women with type 1 diabetes treated by insulin pump. *Acta Diabetol* **58**, 355–362 (2021).
89. Alexopoulos, A.-S., Blair, R. & Peters, A. L. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA* **321**, 1811–1819 (2019).
90. Maresh, M. J. A. *et al.* Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **38**, 34–42 (2015).
91. Żurawska-Kliś, M. *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion does not correspond with pregnancy outcomes despite better glycemic control as compared to multiple daily injections in type

- 1 diabetes - Significance of pregnancy planning and prepregnancy HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* **172**, 108628 (2021).
92. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. (National Academies Press (US), 2009).
93. Scifres, C. M., Feghali, M. N., Althouse, A. D., Caritis, S. N. & Catov, J. M. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* **123**, 1295–1302 (2014).
94. Kawakita, T. *et al.* Characterizing Gestational Weight Gain According to Institute of Medicine Guidelines in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Perinatal Outcome. *Am J Perinatol* **33**, 1266–1272 (2016).
95. Caritis, S. *et al.* Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* **338**, 701–705 (1998).
96. Rolnik, D. L. *et al.* Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* **377**, 613–622 (2017).
97. Recommendations | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations> (2019).
98. Borot, S. *et al.* Practical implementation, education and interpretation guidelines for continuous glucose monitoring: A French position statement. *Diabetes Metab* **44**, 61–72 (2018).
99. Galindo, R. J. & Aleppo, G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract* **170**, 108502 (2020).
100. FREESTYLE LIBRE. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/c_2657325/fr/freestyle-libre.
101. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé de l'HAS. Avis du 20/10/2020. Freestylelibre 2, système flash d'autosurveillance du glucose. (2020).
102. DEXCOM G6. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165673/fr/dexcom-g6.
103. Arrêté du 17 octobre 2022 portant inscription du système de mesure en continu du glucose interstitiel GUARDIAN 4 de la société MEDTRONIC France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046442145>.
104. FREESTYLE LIBRE 3. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3351664/fr/freestyle-libre-3.
105. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45**, S97–S112 (2022).

106. Laffel, L. M. *et al.* Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **323**, 2388–2396 (2020).
107. Lind, M. *et al.* Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* **317**, 379–387 (2017).
108. Bolinder, J., Antuna, R., Geelhoed-Duijvestijn, P., Kröger, J. & Weitgasser, R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* **388**, 2254–2263 (2016).
109. Charleer, S. *et al.* Quality of Life and Glucose Control After 1 Year of Nationwide Reimbursement of Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring in Adults Living With Type 1 Diabetes (FUTURE): A Prospective Observational Real-World Cohort Study. *Diabetes Care* **43**, 389–397 (2020).
110. Al Hayek, A., Al Dawish, M. & El Jammal, M. The Impact of Flash Glucose Monitoring on Markers of Glycaemic Control and Patient Satisfaction in Type 2 Diabetes. *Cureus* **13**, e16007 (2021).
111. Deshmukh, H. *et al.* Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care* **43**, 2153–2160 (2020).
112. Reddy, M. *et al.* A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* **35**, 483–490 (2018).
113. Hásková, A. *et al.* Real-time CGM Is Superior to Flash Glucose Monitoring for Glucose Control in Type 1 Diabetes: The CORRIDA Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* **43**, 2744–2750 (2020).
114. Remboursement et prise en charge du Dexcom G4® Platinum | Société Francophone du Diabète. <https://www.sfdiabete.org/actualites/medical-paramedical/remboursement-et-prise-en-charge-du-dexcom-g4r-platinum>.
115. Arrêté du 17 mai 2021 portant inscription du système flash d'autosurveillance du glucose FREESTYLE LIBRE 2 de la société ABBOTT France au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/texte_jo/JORFTEXT000043507006.
116. Arrêté du 17 novembre 2020 portant inscription du système de mesure en continu du glucose DEXCOM G6 de la société Dexcom International Limited au titre I de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042539214>.
117. Battelino, T. *et al.* Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* **42**, 1593–1603 (2019).

118. Renard, P. É. Les nouveaux indicateurs d'équilibre du glucose. **16**, (2021).
119. Beck, R. W. *et al.* Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* **42**, 400–405 (2019).
120. Beck, R. W. *et al.* The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* **13**, 614–626 (2019).
121. Vigersky, R. A. & McMahon, C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* **21**, 81–85 (2019).
122. Feig, D. S. *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* **390**, 2347–2359 (2017).
123. Kristensen, K. *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* **62**, 1143–1153 (2019).
124. Scott, E. M., Feig, D. S., Murphy, H. R., Law, G. R., & CONCEPTT Collaborative Group. Continuous Glucose Monitoring in Pregnancy: Importance of Analyzing Temporal Profiles to Understand Clinical Outcomes. *Diabetes Care* **43**, 1178–1184 (2020).
125. Murphy, H. R. *et al.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* **337**, a1680 (2008).
126. Voormolen, D. N. *et al.* Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **20**, 1894–1902 (2018).
127. Perea, V. *et al.* Addition of intermittently scanned continuous glucose monitoring to standard care in a cohort of pregnant women with type 1 diabetes: effect on glycaemic control and pregnancy outcomes. *Diabetologia* **65**, 1302–1314 (2022).
128. Murphy, H. R. *et al.* Changes in the glycaemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* **30**, 2785–2791 (2007).
129. Murphy, H. R. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters. *Diabetologia* **62**, 1123–1128 (2019).
130. Scott, E. M. *et al.* Continuous Glucose Monitoring Metrics and Birth Weight: Informing Management of Type 1 Diabetes Throughout Pregnancy. *Diabetes Care* **45**, 1724–1734 (2022).
131. Borg, R. *et al.* Associations between features of glucose exposure and A1C: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study. *Diabetes* **59**, 1585–1590 (2010).
132. Law, G. R. *et al.* Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia* **60**, 618–624 (2017).
133. Ling, P. *et al.* Achieving the HbA1c Target Requires Longer Time in Range in Pregnant Women With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **106**, e4309–e4317 (2021).

134. Yoeli-Ullman, R. *et al.* The association between novel glucose indices in parturients with type 1 diabetes mellitus and clinically significant neonatal hypoglycemia. *Gynecol Endocrinol* **36**, 615–619 (2020).
135. Feig, D. S. *et al.* Pumps or Multiple Daily Injections in Pregnancy Involving Type 1 Diabetes: A Prespecified Analysis of the CONCEPTT Randomized Trial. *Diabetes Care* **41**, 2471–2479 (2018).
136. Kjölhede, K. *et al.* Glycemic, maternal and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy - Pump vs multiple daily injections, a secondary analysis of an observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* **100**, 927–933 (2021).
137. Franc, S. *et al.* Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine des Maladies Métaboliques* **14**, S1–S40 (2020).
138. Durain, D., Vannier, A. & Desserprix, A. DES PATIENTS VIVANT AVEC UN DIABÈTE TRAITÉS PAR POMPE À INSULINE EXTERNE PORTABLE ET/OU UTILISANT LA MESURE CONTINUE DE GLUCOSE. (2022).
139. Stewart, Z. A. *et al.* Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **375**, 644–654 (2016).
140. Stewart, Z. A. *et al.* Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* **41**, 1391–1399 (2018).

Paramètres de mesure continue du glucose chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 et issues de grossesse : Etude rétrospective de 89 grossesses au CHU de Toulouse.

RESUME EN FRANÇAIS :

La grossesse constitue une période à risque chez les patientes diabétiques de type 1, qui sont exposées à une prévalence accrue de complications maternelles et fœtales.

L'utilisation d'un dispositif de mesure continue du glucose leur est recommandée, dans l'objectif d'atteindre des cibles glycémiques strictes, ce qui permet de limiter les événements préjudiciables.

On dispose de peu de données dans la littérature au sujet des profils glycémiques pourvoyeurs d'issues de grossesse défavorables.

Nous avons étudié les données de mesure continue du glucose, recueillies sur 8 périodes de grossesse, de 87 patientes (89 grossesses) au CHU de Toulouse, dans l'objectif de comparer les profils de patientes ayant eu une issue défavorable avec celles ayant eu une issue favorable.

Pour cela, nous avons défini des critères défavorables néonatal et maternel et étudié séparément le poids de naissance (normal ou LGA, *large for gestational age*).

Dans notre étude, les patientes ayant eu une issue néonatale défavorable avaient un TIR moins élevé et un CV plus élevé, de façon significative, au cours de la période 32+1-36 SA, en comparaison aux patientes ayant eu une issue favorable.

Après ajustement, la présence d'un TIR moins élevé, d'un TAR et d'un glucose moyen plus élevés au cours de la période 32+1-36 SA étaient associés significativement à la survenue d'une issue néonatale défavorable.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patientes ayant eu des issues maternelles défavorable ou favorable. Il n'y avait pas de différence significative de profils glycémiques entre les patientes ayant accouché d'un nouveau-né LGA ou de poids normal.

Le modèle explicatif a montré, après ajustement, qu'un coefficient de variation plus élevé au cours de la période 36+1-39 SA était associé significativement à la naissance d'un nouveau-né LGA.

TITRE EN ANGLAIS : Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes and pregnancy outcomes. A retrospective cohort study at Toulouse University Hospital.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : mesure continue du glucose, diabète de type 1, équilibre glycémique, complications néonatales, complications maternelles, nouveau-nés LGA

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de Santé de Toulouse 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Frédérique RIMAREIX