

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

Groupe de travail

Clara Bouché

Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition,
Hôpital Saint-Louis, AP-HP,
1, avenue Claude-Vellefaux,
75475 Paris cedex 10.

Elise Bismuth

Endocrinologie-diabétologie pédiatrique,
Hôpital Robert Debré, AP-HP,
48, bd Sérurier, 75019 Paris.

Catherine Caliman

Infirmière spécialisée en diabétologie,
Service d'endocrinologie, ULB Hôpital Erasme,
Route de Lennik 808,
B-1070 Bruxelles, Belgique.

Jacques Lepercq

Service de gynécologie-obstétrique,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP,
74-82, av. Denfert-Rochereau,
75064 Paris cedex 14
& Faculté de médecine Paris V.

Vanessa Lubin

Cabinet privé,
52, Cours Mirabeau,
13100 Aix-En-Provence,
& Maternité de l'Etoile, RD 14,
13540 Puyriscard.

Delphine Rougé

Diététicienne, Service diététique,
Hôpital Paule-de-Viguier,
330, avenue de Grande Bretagne, TSA 70034,
31059 Toulouse cedex 9.

José Timsit

Service d'immunologie et diabétologie,
Hôpital Cochin-Saint-Vincent-de-Paul,
AP-HP, & Université Paris Descartes,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques,
75014 Paris.

Anne Vambergue

Service d'endocrinologie, diabétologie
et métabolisme, Clinique Marc Linquette,
Hôpital Claude-Huriez,
rue Polonovski, 59037 Lille cedex.

Correspondance :

Clara Bouché

Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude-Vellefaux
75475 Paris cedex 10
clara.bouche@sls.aphp.fr

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

Référentiel de la Société Francophone du Diabète (SFD) 2010

Management of pregnancy in type 1 diabetic women

Expert-consensus from Société Francophone du Diabète (SFD) 2010

La survenue d'une grossesse chez une femme ayant un diabète de type 1 (DT1) comporte potentiellement de nombreux risques pour la mère et l'enfant. Il est établi qu'une prise en charge optimisée, dès avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse, permet de diminuer ces risques. Cependant, les objectifs de la déclaration de Saint Vincent [1], qui étaient d'obtenir dans la grossesse diabétique des résultats comparables à ceux de la population générale, n'ont pas été atteints. L'objet de ce référentiel est donc de rappeler les mesures actuellement proposées pour réduire ces risques.

Descriptif des risques propres aux patientes enceintes présentant un DT1

Influence de la grossesse sur le contrôle glycémique

Chez les femmes qui ont un DT1, la grossesse peut favoriser la survenue de complications métaboliques aiguës (hypoglycémies et acidocétose diabétique).

Évolution des besoins en insuline

Au 1^{er} trimestre de la grossesse les besoins en insuline peuvent baisser, cette diminution pouvant atteindre 20 % des besoins pré-gestationnels [2]. Cette tendance peut

être majorée par les nausées et les vomissements du début de grossesse. À partir du 2^e trimestre, les besoins en insuline augmentent, quelquefois de façon majeure, souvent jusqu'au terme de 30 à 34 semaines d'aménorrhée (SA). En moyenne, les doses d'insuline nécessaires augmentent de 50 % [3]. Les besoins peuvent ensuite se stabiliser, voire diminuer jusqu'à l'accouchement. L'augmentation des besoins en insuline d'action rapide dans la matinée est souvent très marquée. Ces modifications sont cependant très variables d'une femme à l'autre [4]. Dès l'accouchement, les besoins en insuline reviennent à leur niveau pré-gestationnel, voire en dessous en cas d'allaitement. Les femmes doivent en être prévenues et les doses prévues dans le post-partum doivent être inscrites dans leur carnet d'autosurveillance pour éviter les hypoglycémies. Les objectifs glycémiques doivent être relevés dans le post-partum, d'autant que l'autosurveillance glycémique est souvent moins intensive.

Hypoglycémies

Les hypoglycémies sont fréquentes, particulièrement au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Leur survenue est favorisée par la recherche d'une normoglycémie stricte, la baisse initiale des besoins en insuline, les antécédents d'hypoglycémie avant la grossesse. La répétition des

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

hypoglycémies, par la désensibilisation qu'elle induit, augmente le risque d'hypoglycémie sévère [5]. Les femmes doivent être informées de ce risque et des moyens à mettre en œuvre pour le limiter.

Selon les études, des hypoglycémies sévères surviennent chez 20 à 70 % des patientes [6-9] et sont de l'ordre de 40-45 % dans des séries plus récentes [5, 9]. Les cas de mortalité maternelle imputable à des hypoglycémies sévères sont exceptionnels [10]. Bien que l'hypoglycémie soit tératogène chez les rongeurs, aucune donnée de la littérature ne permet actuellement d'associer les hypoglycémies, y compris sévères et récurrentes, à la survenue de malformations congénitales ou de mort *in utero*. Le devenir à court et long terme des enfants ne semble pas affecté de façon mesurable par l'exposition *in utero* à des hypoglycémies maternelles récurrentes. Des études complémentaires sont cependant nécessaires pour affirmer l'innocuité des hypoglycémies maternelles [11, 12].

L'optimisation du traitement au cours de la prise en charge pré-conceptionnelle permet d'améliorer le contrôle glycémique et de réduire le risque d'hypoglycémie sévère [9] (**niveau B**).

La définition du seuil de l'hypoglycémie au cours de la grossesse reste imprécise : la glycémie à jeun baisse physiologiquement dès les premières semaines de gestation et cette tendance s'accroît plus tard dans la grossesse [13]. Au 3^e trimestre, chez des femmes enceintes n'ayant pas de diabète, les glycémies capillaires sont en moyenne de $0,75 \pm 0,05$ g/l (\pm déviation standard), les glycémies à jeun étant de l'ordre de $0,55$ g/l [14]. De même, les seuils de sécrétion des hormones de contre-régulation sont abaissés au cours de la grossesse [7]. Il est donc possible que le seuil de glycémie capillaire définissant l'hypoglycémie doive être revu à la baisse, et se situe vers $0,60$ g/l.

Acidocétose diabétique

Sa fréquence est de 2 à 3 % au cours de la grossesse [15, 16]. Le risque est plus élevé à partir du 2^e trimestre, favorisé par de nombreux facteurs : utilisation de corticoïdes ou de β -mimétiques, infection intercurrente, diminution intempestive des doses d'insuline du fait de nausées et vomissements, mauvaise observance du traitement, autosurveillance glycémique

espacée [17]. Les femmes traitées par pompe à insuline sont particulièrement exposées (risque d'anomalie de la délivrance de l'insuline), *a fortiori* en cas d'utilisation d'un analogue rapide de l'insuline.

D'une manière générale, la grossesse majore le risque d'acidocétose du fait de modifications métaboliques favorisant la cétogénèse et d'une diminution du pouvoir tampon du plasma. Ceci explique aussi que d'authentiques acidocétoses peuvent s'observer à des niveaux modestes d'hyperglycémie, inférieurs à $16,5$ mmol/l (3 g/l) [18].

L'acidocétose diabétique comporte un risque de 10 à 20 % de mort fœtale [18]. Ses facteurs de risque et les symptômes d'alerte doivent être enseignés aux patientes. La recherche d'une cétonurie ou la mesure de la cétonémie doit être systématique en cas d'hyperglycémie inexpliquée (dès 11 mmol/l) afin de majorer les doses d'insuline d'action rapide sans tarder et les femmes doivent avoir le réflexe de contacter leur diabétologue en urgence dans cette situation. La suspicion d'acidocétose diabétique doit conduire d'extrême urgence à une hospitalisation et à un traitement en milieu spécialisé.

Risques associés au diabète pendant la grossesse

Hypertension artérielle et prééclampsie

La fréquence de l'hypertension artérielle (HTA) gravidique et de la prééclampsie est augmentée chez les femmes qui ont un DT1.

L'HTA gravidique est définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg après 20 SA, à deux occasions, à au moins 6 heures d'intervalle chez une femme antérieurement normotendue. La prééclampsie est définie par l'association d'une HTA gravidique à une protéinurie ≥ 300 mg/24 h [19]. En cas de néphropathie préexistante, le diagnostic de prééclampsie peut être difficile ; il repose sur la majoration des chiffres de pression artérielle (de plus de 15 %) et de la protéinurie. Globalement, la prévalence de la prééclampsie est de 12 à 20 %, cinq fois plus élevée que dans la population générale [20, 21]. Ce risque

augmente en cas de rétinopathie ou de néphropathie préexistantes et selon le stade de l'atteinte rénale : 30-40 % en cas de microalbuminurie, 40-50 % en cas de protéinurie, plus de 50 % en cas d'insuffisance rénale [22-24]. Dans ces situations, une restriction de croissance intra-utérine (RCIU) est plus fréquente.

Prématurité

La menace d'accouchement prématuré est plus fréquente chez les femmes qui ont un DT1. La prématurité modérée, définie par un âge gestationnel entre 32 et 37 SA, est cinq à dix fois plus fréquente que dans la population générale [23, 25]. La prématurité spontanée (menace d'accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes) et la prématurité induite (pour une pathologie maternelle ou fœtale) sont toutes deux augmentées. Les causes sont imprécises : un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation de fréquence des deux types de prématurité, la nulliparité et la prééclampsie étant de plus associées à un risque accru de prématurité induite [25]. Chez les femmes qui ont une néphropathie, le risque de prématurité, incluant la grande prématurité (avant 32 SA), est augmenté et pourrait être réduit par un meilleur contrôle de la pression artérielle [26].

Complications infectieuses

Le risque de pyélonéphrite aiguë n'est pas augmenté si les infections urinaires basses sont dépistées et traitées au cours de la grossesse. L'ECBU mensuel est plus sensible que le dépistage à la bandelette urinaire [27].

En post-partum, une augmentation de fréquence des endométrites en cas de césarienne a été rapportée en l'absence d'antibioprophylaxie [28].

Retentissement du diabète sur l'embryon et le fœtus

Les risques pour le fœtus sont liés à la fois aux facteurs métaboliques et vasculaires. « L'embryo-foetopathie diabétique » concerne aussi bien l'organogénèse que la croissance et la vitalité fœtale.

Fausse couches spontanées

Elles sont deux fois plus fréquentes en cas de mauvais équilibre glycémique

(risque d'environ 30 % en cas d'HbA_{1c} > 8 %, contre 15 % dans la population générale) [29]. Elles sont pour partie liées à des malformations létales.

Malformations

Le diabète prégestationnel est associé à une augmentation du risque de malformation congénitale. Le risque est principalement lié à l'effet tératogène des désordres métaboliques, et en premier lieu à l'hyperglycémie maternelle dans les huit premières semaines de grossesse.

La prévalence de ces malformations varie de 4 à 15 % (2,1 % dans la population générale). L'augmentation du risque malformatif apparaît pour des valeurs d'hyperglycémie modeste. En valeur absolue, ce risque passe de 2 % pour une HbA_{1c} de 5,5 %, à 6 % pour une HbA_{1c} de 9 % (figure 1) [30]. La relation entre le risque de malformation fœtale et l'HbA_{1c} péri-conceptionnelle est continue, sans que l'on puisse définir de seuil. Ces malformations ne sont pas spécifiques du diabète et concernent principalement l'appareil cardiovasculaire (communication interventriculaire, coarctation de l'aorte), le système nerveux central (*spina bifida*, hydrocéphalie, anencéphalie), le squelette, et l'appareil uro-génital. Elles sont

la principale cause de morbidité et mortalité néonatale [31].

Complications fœtales et néonatales

La macrosomie (mensurations foetales ou néonatales supérieure au 90^e percentile pour l'âge gestationnel) est expliquée par un hyperanabolisme fœtal en partie expliqué par l'hyperinsulinisme fœtal. Elle est développée au profit des tissus insulino-sensibles et se traduit par une adiposité accrue (principalement facio-tronculaire) et une splanchnomégalie chez le fœtus, alors que la croissance osseuse reste normale.

L'hypertrophie cardiaque septale s'intègre dans cette organomégalie mais sa valeur sur le pronostic fœtal reste à évaluer.

L'existence d'une hypoxie a été rapportée chez les fœtus macrosomes. L'hypoxie fœtale induit la production excessive d'érythropoïétine responsable chez le nouveau né d'une polyglobulie et d'une hyperbilirubinémie [32].

Une diminution de la synthèse du surfactant a été associée à l'hyperinsulinisme fœtal et peut être responsable d'un retard de maturation pulmonaire pouvant induire une détresse respiratoire néonatale. Celle-ci peut être aggravée encore par la prématurité.

Le risque de mort fœtale *in utero* est majoré au 3^e trimestre, favorisé par l'hyperglycémie maternelle (cf. chapitre « Évolution des besoins en insuline »).

L'HTA ou la néphropathie maternelle peuvent être associées à des anomalies vasculaires placentaires responsables d'une restriction de croissance fœtale (cf. chapitre « Prématurité »). Dans ce contexte une biométrie normale doit être interprétée avec précaution.

La prématurité est la source la plus importante de morbidité (cf. chapitre « Prématurité »).

Programmation de la grossesse

C'est bien en amont du projet de grossesse, dès l'adolescence, qu'un effort d'information des femmes DT1 doit être fait. Cette information doit rassurer en corrigeant les idées reçues qui sont fréquentes quant à la fertilité, au risque d'anomalie chromosomique, à la possibilité de mener des grossesses normales et à la survenue de diabète chez l'enfant. C'est également l'occasion de parler de l'importance de la programmation de la grossesse, donc des méthodes de contraception efficace.

La prévention du risque malformatif embryonnaire se situe avant la 6^e semaine de grossesse (soit 8 SA). Elle nécessite une information claire et détaillée concernant les objectifs glycémiques, les moyens à mettre en œuvre pour les obtenir et les risques s'ils ne sont pas atteints.

Le bénéfice de la programmation de la grossesse a été établi (**niveau B**). En dépit de ces données, il a été montré qu'il existe un défaut d'information par les professionnels de santé et/ou de compréhension chez les femmes ayant un DT1 [33].

Contraception de la femme DT1

La contraception doit être systématiquement abordée en consultation avec les femmes DT1 en âge de procréer.

Une programmation efficace de la grossesse, commence par une maîtrise de la conception, afin que celle-ci survienne dans un contexte optimisé.

Le choix du mode de contraception doit associer acceptabilité, efficacité, fiabilité et absence d'effet métabolique

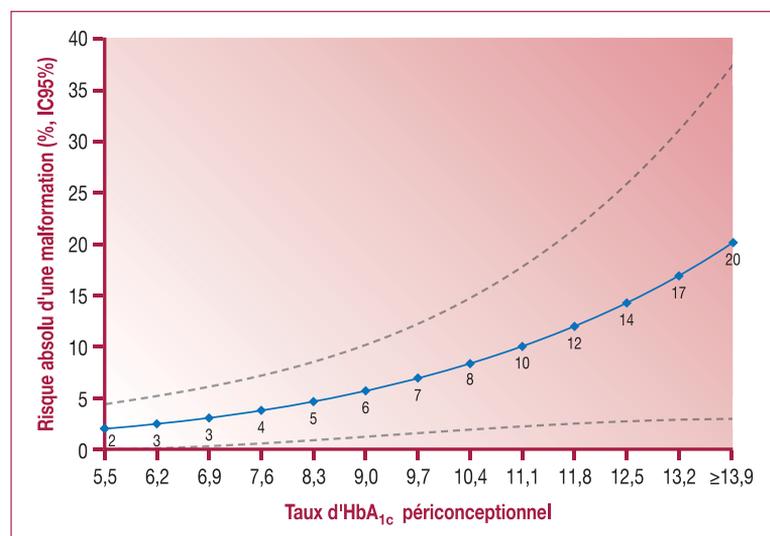


Figure 1 : Risque de malformation mineure ou majeure en fonction de l'HbA_{1c} péri-conceptionnelle. Les données sont représentées en risque absolu (ligne solide) avec l'intervalle de confiance à 95 % (lignes en pointillé) [D'après Guerin et al., 30].

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

néfastes. Ces points doivent être abordés avec le diabétologue, la méthode contraceptive peut être selon les cas hormonale (oestro-progestatifs, progestatifs ou implant) ou un dispositif intra-utérin (**niveau E**).

Objectifs d'HbA_{1c} et moyens

Objectifs

Compte tenu des données épidémiologiques (cf. chapitre « Malformations » et figure 1), l'objectif est d'obtenir une HbA_{1c} pré-conceptionnelle la plus basse possible. Le seuil de cette HbA_{1c} est à définir au cas par cas avec chaque patiente en fonction du contexte clinique, social et psychologique (**niveau E**).

Moyens

L'obtention d'un bon contrôle glycémique se fait par l'intensification thérapeutique, avec la prescription de schémas multi-injections, voire d'une pompe à insuline, assorties d'une auto-surveillance dense. Cet ajustement thérapeutique aura lieu de manière optimale en période pré-conceptionnelle.

Quelles sont les insulines autorisées ?

Les analogues de l'insuline, très utilisés pour la prise en charge des patients DT1, soulèvent des inquiétudes quant à leur innocuité en raison de leur affinité pour le récepteur à l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) et donc leur pouvoir mitogène [34-36].

- **L'insuline lispro** (Humalog®, Eli Lilly, Indianapolis, États-Unis) pionnière, a montré dans des études *in vitro* et *in vivo* l'absence de toxicité et de tératogénicité chez l'animal [37, 38]. Une étude rétrospective multicentrique réalisée chez 496 diabétiques traitées par lispro n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de malformations congénitales comparativement aux patientes traitées par insuline rapide. Le taux de malformations congénitales majeur était corrélé à l'HbA_{1c} du premier trimestre [39, 40]. De plus, il n'a pas été détecté d'insuline lispro dans le sang de cordon chez des patientes traitées durant le travail, argument en faveur de l'absence de passage transplacentaire de cet analogue rapide.

- **L'insuline asparte** (NovoRapid®, Novo Nordisk, Danemark) a été évaluée lors

d'études prospectives. Ces études attestent d'un bénéfice en terme de pronostic obstétrical, pédiatrique et même de coût relatif : moins de fausses couches, moins d'accouchement prématurés, meilleur contrôle glycémique [41, 42]. Une étude internationale prospective randomisée, portant sur 322 femmes enceintes DT1, comparant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'insuline asparte et de l'insuline humaine en multi-injections a permis la levée de la précaution d'emploi dans les mentions légales [43]. En effet, cette étude a montré que le taux de malformations néonatales était similaire dans le groupe de femmes traitées par asparte comparativement au groupe traité par insuline ordinaire. Il n'a pas été non plus mis en évidence de passage transplacentaire avec l'insuline asparte. L'asparte peut donc être utilisée chez les femmes enceintes (**niveau A**).

- **L'insuline glulisine** (Apidra®, Sanofi aventis, France) n'a pas été étudiée chez la femme enceinte (et l'animal), et ne doit donc pas être utilisée.

- **L'insuline glargine** (Lantus®, Sanofi aventis, France) est plus affine pour le récepteur de l'IGF-1 et huit fois plus mitogène sur cellules d'ostéosarcome en culture [44]. Des études *in vivo* chez les rats et lapins ont montré une augmentation des avortements et des morts intra-utérines, mais ceci a été rapporté aux fortes doses d'insuline utilisées. Les études chez l'animal à des doses plus physiologiques n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects de l'insuline glargine sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal [45]. Chez l'Homme, seules des données rétrospectives existent, attestant d'un taux de malformations congénitales identique à celui observé avec l'insuline humaine, sur un nombre total de 437 grossesses chez des femmes ayant un DT1 [35, 46, 47]. Ces résultats rassurants sont confortés par l'absence de passage transplacentaire de la glargine [48]. Plus récemment, les cas colligés chez 355 grossesses ont montré un taux de malformation comparable à celui des grossesses traitées par insuline humaine [35]. L'utilisation de la glargine au cours de la grossesse est donc possible si nécessaire (**niveau E**).

- **L'insuline détémir** (Levemir®, Novo Nordisk, Danemark) est en cours d'éva-

luation par une étude prospective dont les résultats sont attendus en 2010. Les analyses intermédiaires d'un comité indépendant (*Data Monitoring Safety Board*) ont pour l'instant donné leur accord pour la poursuite de l'étude.

Supplémentation en acide folique

L'acide folique bloque l'oxydation induite par l'hyperglycémie et diminue le risque de malformations neurologique et cardiaque [49-51].

Ceci souligne l'importance d'une supplémentation en acide folique qui doit être débutée 4 semaines avant la conception et poursuivie jusqu'à 12 SA [52] (**niveau B**). On commence donc l'acide folique à la posologie de 400 µg ou 5 mg dès que la conception est envisagée.

Précautions avec les autres traitements classiquement associés

La programmation de la grossesse est fondamentale afin de modifier les traitements fœto-toxiques en pré-conceptionnel.

Les femmes ayant un DT1 peuvent présenter des facteurs de risques cardio-vasculaires ou une néphropathie nécessitant des traitements antihypertenseurs et/ou hypolipémiants. Certains peuvent être continués sans crainte durant la grossesse, d'autres doivent faire peser le rapport bénéfice-risque d'un arrêt en cours de grossesse. La question de leur maintien durant la grossesse doit être abordée en pré-conceptionnel.

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) peut informer et conseiller les praticiens au 33 1 43 41 26 22, et sur Internet [53].

Les antihypertenseurs

- **Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et sartans (ou ARA2 = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)** [54]

Ils sont tératogènes au premier trimestre, responsables d'hypoplasie des os de la voûte du crâne et de malformations rénales. L'exposition fœtale aux IEC est associée à une augmentation de la morbidité et mortalité néonatale. Le suivi au long cours des enfants exposés *in utero* a révélé une toxicité rénale irréversible (insuffisance rénale, hypertension arté-

rielle et protéinurie). Ceci impose un suivi au long cours des enfants exposés (risque relatif [RR] malformatif multiplié par 2,71). De ce fait, les IEC, comme les sartans, sont contre-indiqués pendant la grossesse et doivent donc être interrompus dès la programmation de la grossesse. Cependant, chez certaines patientes ayant une néphropathie sévère, c'est au néphrologue que revient la décision d'interrompre ces médicaments en pré-conceptionnel ou de les maintenir jusqu'au diagnostic de grossesse.

• Les diurétiques

L'effet hypovolémiant des diurétiques peut entraîner une diminution de la perfusion placentaire et aggraver ainsi une ischémie de l'unité fœto-placentaire.

Les données publiées chez des femmes exposées au furosémide, quel que soit le terme de la grossesse, sont nombreuses et rassurantes, autorisant son utilisation au cours de la grossesse. Cependant le furosémide passe la barrière placentaire et de très rares troubles ioniques sans conséquence clinique (hypokaliémie, hypocalcémie, hyponatrémie), ainsi que des augmentations de la diurèse, ont été rapportés chez des nouveau-nés dont la mère était traitée en fin de grossesse.

Les données publiées chez les femmes exposées à l'amiloride en cours de grossesse sont très peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'est retenu à ce jour.

Il n'existe pas de donnée publiée chez les femmes enceintes exposées à l'indapamide (Fludex®), mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

Les données publiées chez les femmes exposées à la spironolactone en cours de grossesse sont très peu nombreuses. A ce jour, aucun effet malformatif, ni anti-androgénique n'ont été signalés. Cependant chez l'animal, la spironolactone entraîne une féminisation des fœtus mâles lors de l'administration de fortes doses en 2^e partie de gestation. De ce fait on préférera l'utilisation d'un autre diurétique pendant la grossesse.

• Les inhibiteurs calciques

Les données publiées chez la femme enceinte portent essentiellement sur la nifédipine aux 2^e et/ou 3^e trimestres. Ces données confortées par les études effectuées sur l'animal ne mettent pas

en évidence d'effet fœto-toxique. Du fait du niveau de preuve quant à l'innocuité des traitements, on préférera utiliser, lors de la grossesse, en 1^{ère} intention la nifédipine (Adalate®) et en 2^e intention la nicardipine (Loxen®) ou le vérapamil (Isoptine®). Cependant, si l'amlodipine (Amlor®) présente un réel avantage, sa poursuite est envisageable.

• Les bêta-bloquants

Les données publiées chez les femmes exposées au 1^{er} trimestre sont dans l'ensemble assez peu nombreuses, mais aucun effet malformatif particulier n'est retenu à ce jour. Aux 2^e et/ou 3^e trimestres, les données publiées concernent essentiellement le labétalol (Trandate®) et sont rassurantes. Les autres molécules sont moins étudiées, des cas d'hypoperfusion placentaire associés à des RCIU ont été rapportés [55]. De ce fait l'utilisation du Trandate® durant la grossesse doit être privilégiée.

Les hypolipémiants

• Les statines

Leur retentissement obstétrical a été peu évalué dans l'espèce humaine. Les registres prenant en compte uniquement les grossesses menées à terme et les effectifs sont faibles. Aux États-Unis, un registre national a permis de suspecter un risque malformatif neurologique et cardio-pulmonaire sévère [56]. A ce jour, la controverse se poursuit, en raison de la faible fréquence de ces malformations [57]. En l'état actuel des connaissances, il est légitime de maintenir une contre-indication des statines durant la grossesse, ce qui est d'ailleurs recommandé par l'Institut national de la santé (NIH) aux États-Unis [58].

• Les fibrates

Les études de tératogénicité chez l'animal ont retrouvé une diminution de l'adiposité, mais pas d'embryo-fœto-toxicité [59]. Il existe peu de données de la littérature, de ce fait l'utilisation des fibrates durant la grossesse est déconseillée.

L'aspirine

L'aspirine n'est pas contre-indiquée chez la patiente diabétique et peut donc être prescrite s'il existe une indication obstétricale. Cependant, afin de limiter le risque hémorragique per-partum, elle devra être stoppée au plus tard à 37 SA

(8 mois de grossesse). Les recommandations obstétricales chez les patientes DT1 portent essentiellement sur le risque de prééclampsie, où l'aspirine est introduite avant 20 SA [60, 61].

Bilan diabétologique

Ce bilan aura lieu idéalement en période pré-conceptionnelle afin de prendre en charge les complications en amont, la grossesse pouvant les aggraver (cf. chapitre « Effets de la grossesse sur les complications chroniques du diabète »).

Le bilan classique comporte le dépistage de la rétinopathie (rétinographe ou fond d'œil), de la néphropathie (créatininémie, microalbuminurie ou protéinurie), de la cardiopathie ischémique (au minimum un ECG). A ce bilan peut se rajouter le dépistage d'une thyroïdite d'Hashimoto (TSH, anticorps anti-TPO).

Bilan gynécologique

Si le bilan prénuptial n'a pas été effectué, il peut être programmé préalablement à la grossesse (groupe sanguin, rhésus et sérologies syphilis, rubéole, toxoplasmose, hépatite B, VIH). Les sérologies obligatoires au 1^{er} trimestre sont les mêmes que pour toute femme enceinte. Un bilan gynécologique au moins clinique s'impose avec des frottis récents et la prise en charge d'une hypofertilité est parfois nécessaire (plus fréquente chez les femmes DT1) [62].

Modalités de prise en charge diabétologique de la femme enceinte

Prise en charge diététique

Les conseils alimentaires lors d'une grossesse chez une femme DT1 ont nettement été modifiés ces dernières décennies pour se rapprocher des recommandations de la femme enceinte non diabétique [63]. Cependant les spécificités de cette prise en charge sont le risque d'hypoglycémies, d'acidocétose et d'hyperglycémies (cf. chapitre « Influence de la grossesse sur le contrôle glycémique »). L'alimentation proposée doit permettre de répondre aux besoins de la mère et du fœtus, permettre une prise de poids adéquate et maintenir une

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

glycémie correcte tout en préservant le plaisir de manger.

Principes généraux

La consultation diététique permet une prise en charge nutritionnelle personnalisée qui est effectuée de préférence par un(e) diététicien(ne) spécialisé(e) en diabétologie. Dans ce cadre, l'alimentation se base avant tout sur les besoins nutritionnels physiologiques liés à la grossesse. La répartition alimentaire se composera de trois repas par jour associés à des collations si nécessaire.

Les conseils alimentaires tiendront compte des goûts, de la culture, de la religion et du pouvoir d'achat de la patiente.

Cette prise en charge est facilitée si la patiente apporte, à chaque consultation, un recueil alimentaire (d'au moins 3 jours) où sont notés tous les aliments et boissons consommés. Ce recueil permet de vérifier le lien entre apport alimentaire et profil glycémique.

Le poids de la patiente doit être relevé à chaque visite afin d'ajuster la prise alimentaire et l'activité physique. La prise de poids ne doit pas être excessive car elle augmente le risque de macrosomie et de césarienne, ainsi qu'un gain de poids important pour la mère après l'accouchement [64]. Les recommandations de prise de poids durant la grossesse de la femme diabétique sont similaires à celle des femmes non diabétiques. L'objectif de prise de poids tiendra compte de l'indice de masse corporel (IMC) avant la conception [64-66], et sera fixé au niveau le plus bas de la prise de poids recommandée (**niveau C**). Il est détaillé dans le *tableau 1*.

Les différents besoins

Pour toute femme enceinte, les recommandations théoriques précisent d'augmenter de 150 kcal/jour l'apport alimentaire durant le 1^{er} trimestre et de 250 kcal/jour au 2^e et au 3^e trimestre [68]. Une femme enceinte a en moyenne un besoin énergétique au dessus de 2 000 kcal/j [69]. Les femmes enceintes obèses ou en surpoids peuvent restreindre leurs apports [70], mais jamais en dessous de 1 600 kcal/j [69].

Les besoins en protéines d'une femme enceinte DT1 sont similaires aux besoins de la femme enceinte non diabétique [43]. Ils représentent en général 15 % de l'apport énergétique total et peuvent

être augmentés, mais ne doivent pas excéder 20 % [70]. L'apport en protéines chez un patient diabétique représente 0,8 à 1 g/kg/jour [71] ; chez la femme enceinte, afin de répondre aux besoins du fœtus il ne doit pas être inférieur à 1,1 g/kg/jour [64]. En pratique, l'apport protidique journalier est au minimum de 60 g/jour [68].

Les besoins en lipides sont d'environ 35-40 % [72] au cours de la grossesse. Les recommandations sont d'encourager la consommation d'acides gras polyinsaturés ou d'acides gras essentiel de la famille n-6 et n-3, de limiter les acides gras saturés et de réduire au maximum les acides gras *trans* [64]. Les besoins en lipides sont de 30 à 35 % de l'apport énergétique total. En pratique, il faut varier les sources de lipides et consommer du poisson au minimum deux fois par semaine [70]. Pendant la grossesse, la consommation de produits enrichis en phytostérols (margarine, yaourts...) est déconseillée devant l'absence d'étude spécifique [65].

Les besoins en glucides sont au minimum de 50 % de l'apport énergétique total [69] afin de couvrir les besoins fœto-maternels. L'index glycémique des aliments intervient aussi dans la réponse postprandiale, et peut être influencé par différents facteurs tels que la nature des glucides, la cuisson, la quantité de fibres et les autres aliments consommés pendant le repas [63]. Bien quantifier l'apport glucidique permet de contrôler les glycémies postprandiales. La consommation de saccharose lors d'un régime diabétique reste controversée ; traditionnellement elle est exclue de l'alimentation [69]. Il peut cependant être consommé occasionnellement en petite quantité au cours d'un repas de préférence riche en fibres [63] (**niveau E**). Les édulcorants approuvés par l'union européenne sont listés dans le

journal officiel [directive 94/35/CE]. Dans les plus connus, apparaît l'aspartame ; les études indiquent qu'il n'existe pas de risque démontré lié à la consommation d'aspartame pendant la grossesse [65]. L'intérêt du fractionnement alimentaire reste débattu [43, 73]. Trois repas glucidiques par jour sont indispensables pour éviter le risque de cétose et les collations se discutent au cas par cas. Le fractionnement alimentaire permet aussi d'éviter les fringales et de réduire les nausées (repas plus fréquents et plus légers) [65]. En ce qui concerne les autres « nutriments », les fibres permettent de réduire la réponse glycémique postprandiale et la consommation recommandée est d'au moins 28 g/jour [64]. Les besoins en vitamines, minéraux, iode, calcium sont similaires à la femme enceinte non diabétique. Afin de diminuer le risque malformatif on recommande la supplémentation en acide folique au 1^{er} trimestre (cf. chapitre « Supplémentation en acide folique »).

L'hydratation doit comprendre 2,5 litres d'eau par jour, dont 1 litre est fourni par l'alimentation et 1,5 l par les boissons. Si l'alimentation est insuffisante en certains minéraux (Ca, Mg,...), il convient de conseiller des eaux riches en minéraux et pauvres en sodium. La consommation d'alcool est contre indiquée pendant la grossesse.

Les outils

Les différentes insulines et schémas

Le maintien d'un bon contrôle glycémique tout au long de la grossesse est indispensable pour réduire les complications materno-fœtales (**niveau A**). L'optimisation de l'insulinothérapie est par conséquent nécessaire en période pré-conceptionnelle et doit être maintenue tout au long de la grossesse. Pour ces raisons, l'utilisation

Tableau 1 : Prise de poids recommandée pendant la grossesse en fonction de l'IMC [67].

Poids	IMC (Poids/taille ²) avant grossesse	Prise de poids totale recommandée (en kg)
Maigreur	< 18,5 kg/m ²	12,5 à 18
Poids normal	18,5 à 24,9 kg/m ²	11,5 à 16
Surpoids	25 à 29,9 kg/m ²	7 à 11,5
Obésité*	≥ 30 kg/m ²	5 à 9

* une prise de poids plus faible peut être conseillée chez les femmes ayant un IMC > 35 kg/m² avant grossesse (conseils personnalisés).

des analogues rapides de l'insuline est à privilégier car ils permettent le plus souvent d'atteindre les objectifs recommandés au cours de la grossesse (**niveau C**). Les études expérimentales et cliniques réalisées avec les analogues d'action courte, l'aspartate et la lispro, ont confirmé qu'ils sont efficaces sans accroître la morbi-mortalité fœto-maternelle chez des patientes avec diabète pré-gestationnel. Ces insulines permettent une amélioration de l'HbA_{1c} (par une réduction des glycémies post-prandiales) au prix de moins d'hypoglycémies (notamment dans des périodes critiques comme les 12 premières semaines d'aménorrhée ou en fin de grossesse), mais également une meilleure qualité de vie [74].

En ce qui concerne les analogues d'action lente, l'intérêt apparaît évident pour des schémas de type basal/bolus. En effet, ils sont caractérisés par une absence de pic et une concentration relativement constante sur les 24 h. Ceci permet une amélioration de l'équilibre glycémique et un risque moindre d'hypoglycémie, surtout nocturnes, comparativement à l'insuline NPH [75] (cf. chapitre « Objectifs d'HbA_{1c} et moyens »).

Place de la pompe sous-cutanée d'insuline

Le niveau d'exigence métabolique implique le recours à une prise en charge et à une insulinothérapie intensive et peut justifier un traitement par pompe à insuline ambulatoire chez les femmes DT1, soit en pré-conceptionnel, soit en cours de grossesse. Comparée à un schéma conventionnel optimisé comprenant plusieurs injections d'insuline par jour, l'infusion continue sous-cutanée d'insuline par pompe externe, outre une meilleure qualité de vie, permet de réduire significativement les variations glycémiques, en particulier les hypoglycémies nocturnes et l'hypoglycémie du réveil (ou phénomène de l'aube) [76]. L'utilisation de cet outil thérapeutique requiert une expertise justifiant une prise en charge par un centre de référence (**niveau E**). Si la grossesse peut constituer pour certains auteurs une indication privilégiée du traitement par pompe à insuline [77], cette indication doit cependant être posée au cas par cas. Le traitement par pompe permet d'obtenir une amélioration rapide et constante de l'équilibre glycé-

mique lorsque le diabète est mal contrôlé sous injections en début de grossesse [77]. Néanmoins, le risque d'acidocétose sous pompe, plus particulièrement au cours du 3^e trimestre, est connu [77]. L'éducation des patientes est primordiale, de même que l'adhésion à ce traitement. Malgré cette intensification, il n'a pas été démontré dans la littérature que le pronostic fœtal était modifié par le traitement par pompe [78]. En effet, aucune étude randomisée n'a prouvé la supériorité du traitement par pompe sur la morbidité fœto-maternelle pendant la grossesse. Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer le surcoût du traitement par pompe afin d'évaluer le « bénéfice-risque » a mis en évidence une réduction de 0,5 % d'HbA_{1c} dans le groupe « grossesse » chez des patientes traitées par pompe ambulatoire. Cette différence (même si elle est peu importante) peut être déterminante sur la survenue des malformations en début de grossesse et sur les complications fœtales dont la macrosomie en seconde partie de grossesse [79].

Modalités de prise en charge médicale diabétologique

La surveillance diabétologique doit être fréquente. Une consultation tous les 15 jours est nécessaire jusqu'au 6^e mois. Cette consultation peut être espacée une fois par mois s'il existe des consultations téléphoniques et/ou un système de transmission des données de l'auto-surveillance du rythme cardiaque fœtale (par télémonitoring). La surveillance métabolique repose sur les glycémies capillaires qui doivent être réalisées avant les repas, 1 ou 2 heures après les repas ainsi qu'au coucher (**niveau E**)

Les objectifs glycémiques à atteindre sont de :

- 0,60 g/l à 0,90 g/l en pré-prandial,
 - < 1,40 g/l à 1 heure après les repas
 - < 1,20 g/l à 2 heures après les repas [64].
- L'acétonémie ou l'acétonurie doit être mesurée dès que la glycémie capillaire est > 2 g/l (**niveau B**)
- Il est utile d'effectuer un dosage d'HbA_{1c} de façon mensuelle et d'en apprécier la cinétique. Chez des femmes non diabétiques, la moyenne d'HbA_{1c} est de 5,5 ± 0,4 % en dehors de la grossesse, 5,1 ± 0,3 % en début de grossesse et 5,0 ± 0,3 % en fin de grossesse [80].

En l'absence de standardisation de la technique de dosage, la fructosamine a peu d'intérêt.

Le suivi multidisciplinaire et la coordination des soins et de la prise en charge sont indispensables, en particulier à partir du 6^e mois de grossesse (et peut s'organiser sous forme d'hospitalisation de jour en fonction des structures). L'hospitalisation est justifiée devant tout déséquilibre glycémique et se fera en diabétologie ou en obstétrique en fonction du terme (**niveau E**). Au décours de l'accouchement, les doses d'insuline seront réduites aux doses pré-conceptionnelles.

Place de l'infirmière spécialisée en diabétologie

Pour qu'une femme DT1 maintienne un équilibre glycémique correct, il faut s'assurer qu'elle ait acquis des connaissances, des compétences et qu'elle pourra suivre les recommandations alimentaires, réaliser et interpréter ses glycémies capillaires, s'injecter l'insuline au bon moment, sans oublier...

Une simple information ne suffit pas, la patiente doit participer activement à la gestion de son traitement et dans ce cadre l'éducation thérapeutique a sa place [81]. Idéalement, un dossier éducatif spécifique, reprenant ces items, devrait être créé, consulté et complété lors de chaque visite. Cela permet à tous les membres de l'équipe spécialisée de savoir où se situe la patiente (**niveau E**).

Lors de la consultation l'infirmière évaluera plusieurs conduites thérapeutiques, telles que :

- l'acquisition des connaissances nécessaires à la gestion du matériel et aux techniques d'injection : stylo et seringue à injection, pompe à insuline, matériel de surveillance glycémique. L'ensemble de ces conduites fait l'objet de recommandations spécifiques de l'ALFEDIAM paramédical [82] ;
- la connaissance des objectifs glycémiques de la grossesse (cf. chapitre « Modalité de prise en charge médicale diabétologique ») ;
- la nécessité d'effectuer une auto-surveillance glycémique comportant au minimum 6 glycémies quotidiennes (dont une au coucher), notée dans un carnet ;
- la connaissance des mesures thérapeutiques pour prévenir et corriger les hypo-

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

glycémies (cf. chapitre « Hypoglycémies ») et la cétose (cf. chapitre « Acidocétose diabétique »), d'autant plus que la grossesse constitue une période à risque ;
 – l'acceptation du traitement au quotidien (ne pas banaliser les efforts fournis par la patiente, lui laisser l'opportunité de livrer ses émotions, d'exprimer ses craintes,...) et faciliter l'accès aux consultations infirmières afin de répondre aux éventuelles difficultés éprouvées par la patiente (ajustement des doses d'insuline, souci de matériel, besoin d'être écoutée,...).

Effets de la grossesse sur les complications chroniques du diabète

Les complications de macroangiopathie sont rares chez les femmes en âge de procréer. La maladie coronarienne non revascularisée est une contre-indication classique à débuter une grossesse. La grossesse expose surtout à une aggravation des complications de microangiopathie diabétique (rétinopathie et néphropathie).

Rétinopathie diabétique

Tous stades confondus, c'est une complication très fréquente du DT1 : 60 % des patientes en sont atteintes après 5 à 15 ans d'évolution du diabète.

La fréquence d'apparition d'une rétinopathie au cours de la grossesse chez une femme dont l'examen ophtalmologique était antérieurement normal est de l'ordre de 10 à 20 % ; il s'agit le plus souvent de formes minimales ou modérées.

L'aggravation d'une rétinopathie préexistante à la grossesse est très fréquente, de 25 à 80 % des cas selon les séries, d'autant plus souvent et vers une forme d'autant plus grave que la rétinopathie était avancée en début de grossesse : 60 % des rétinopathies non prolifératives en début de grossesse s'aggravent, pour certaines vers une forme proliférative justifiant une photocoagulation urgente au laser. Les rétinopathies prolifératives s'aggravent systématiquement avec un risque élevé de complications sévères (hémorragie du vitré) et de séquelles [83, 84]. Plusieurs facteurs interviennent dans le risque de survenue ou d'aggravation au cours de la grossesse : la grossesse en elle-même,

l'ancienneté du diabète, l'existence d'une hypertension artérielle, la gravité de la rétinopathie initiale et surtout l'importance du déséquilibre glycémique en début de grossesse et sa correction très rapide.

Le risque d'aggravation est maximal au 2^e trimestre et persiste jusqu'à un an après l'accouchement. Ce phénomène est transitoire et le pronostic rétinien à long terme est le même que les femmes aient eu ou non une grossesse [11, 85]. C'est donc avant la grossesse qu'un examen doit être fait par un ophtalmologiste expérimenté. L'existence d'une rétinopathie n'est pas une contre-indication à la grossesse mais impose un traitement pré-conceptionnel des formes à risque. Un examen ophtalmologique doit être réalisé en début de grossesse, puis tous les trois mois en l'absence de rétinopathie, tous les mois, voire plus souvent, s'il existe une rétinopathie (quel qu'en soit le stade), et dans le post-partum.

Néphropathie diabétique

Après 15 ans d'évolution d'un DT1, 20 à 30 % au maximum des patients ont un stade débutant de néphropathie.

La grossesse s'accompagne d'une augmentation physiologique de la filtration glomérulaire. Il est donc fréquent de noter l'apparition d'une microalbuminurie pathologique (30 à 300 mg/24 h) chez une femme dont l'excrétion urinaire d'albumine était antérieurement normale et de voir progresser une néphropathie débutante (microalbuminurie pathologique) vers le stade de néphropathie clinique (protéinurie supérieure à 300 mg/24 h), voire de degré néphrotique, supérieure à 3 g/24 h.

Cependant, chez les femmes qui ont déjà une néphropathie débutante, et *a fortiori* une néphropathie clinique, les risques d'hypertension artérielle gravidique (60 % en fin de grossesse), de prééclampsie (40 %), d'accouchement prématuré, de retard de croissance fœtale et la fréquence des césariennes sont augmentés. Tous ces risques augmentent encore plus chez les femmes qui ont une insuffisance rénale avant la grossesse. Les patientes dont la protéinurie est supérieure à 3 g/l et/ou la créatininémie est supérieure à 130 µmol/l constituent un groupe à haut risque de morbidité maternelle et fœtale [22].

Le pronostic rénal est bon chez les femmes qui ont une néphropathie débutante ou une protéinurie macroscopique sans insuffisance rénale : la majoration de la protéinurie est transitoire, sans altération à long terme de la fonction rénale ni de la survie des patientes [11, 85, 86]. Chez les femmes qui ont une insuffisance rénale préexistante à la grossesse, les données de la littérature sont discordantes : certaines études ont conclu que la grossesse peut accélérer la dégradation de la fonction rénale chez les femmes dont la créatininémie est modérément élevée (> 124 µmol/l) [87], d'autres non [88], mais les effectifs de ces études sont faibles.

Les risques associés à l'existence d'une néphropathie soulignent l'importance d'une prise en charge pré-conceptionnelle et d'un suivi de la grossesse multidisciplinaire associant le diabétologue, le néphrologue et l'obstétricien. Le traitement de l'HTA est particulièrement important [89]. En période pré-conceptionnelle, les IEC et ARA2 doivent être interrompu (cf. chapitre « Les antihypertenseurs »). Pendant la grossesse, le traitement de l'HTA et de la néphropathie peut faire appel à l'alpha-méthyl-dopa (Aldomet[®]), au labétalol (Trandate[®]), à la nifédipine (Adalate[®]).

Gastroparésie, vomissements gravidiques

La survenue de vomissements chez une femme DT1 enceinte complique la prise en charge métabolique avec un risque accru d'hypoglycémies et d'acidocétose (par erreur thérapeutique). Ces risques justifient l'utilisation des anti-émétiques classiques.

Chez les femmes qui ont des vomissements ou en cas de gastroparésie diabétique, les injections d'analogues rapides de l'insuline peuvent être faites après les repas sans dégrader significativement le contrôle glycémique post-prandial [90]. En cas de troubles sévères ou persistants, il est recommandé d'apprécier leur retentissement (ionogramme sanguin), de rechercher une cause générale (hyperthyroïdie en particulier) et une cause digestive ou des complications des vomissements répétés par une fibroscopie digestive haute.

Les vomissements graves de la grossesse (*hyperemesis gravidarum*) sont rares. Les

risques de déséquilibre majeur du diabète, de déshydratation, de carence en vitamine B1, justifient une hospitalisation, souvent prolongée. Le métoclopramide (Primpéran®) par voie intraveineuse, éventuellement la chlorpromazine (Largactil®), peuvent être utilisés. Une alimentation parentérale est rarement nécessaire ; elle est associée à un risque élevé de complications maternelles.

Modalités de prise en charge obstétricale de la femme enceinte

Choix du lieu d'accouchement

La prise en charge obstétricale se fera dans une maternité disposant d'un environnement périnatal adapté et travaillant en étroite collaboration avec les diabétologues.

Il importe de privilégier la proximité et de tenir compte des contraintes de l'implantation régionale des structures de soin. Les maternités travaillant en réseaux, il est souhaitable pour les diabétologues d'établir pour les patientes ayant un DT1 des relations privilégiées avec les maternités de proximité (**niveau E**).

Des procédures spécifiques à la prise en charge des femmes DT1 avant, pendant et après l'accouchement sont hautement souhaitables (**niveau E**).

La prévention de l'hypoglycémie néonatale, tout en privilégiant la continuité du lien mère/enfant, est également hautement souhaitable.

Il a été vu précédemment que le risque de prématurité était accru, mais que le risque de grande prématurité < 32 SA ne l'était que pour les patientes ayant une néphropathie.

L'environnement périnatal dépend du niveau de soin pédiatrique, un centre périnatal de type 1 ne paraît pas adapté, sauf si un pédiatre est présent sur place, un centre périnatal de type 2 est suffisant, sauf éventuellement en cas de néphropathie préexistante (**niveau E**).

Surveillance obstétricale

En l'absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints, elle repose sur une consultation prénatale mensuelle. Lors de la consultation initiale

le dépistage systématique des infections urinaires sera expliqué. Sauf organisation particulière, le suivi obstétrical sera effectué par un médecin qui pourra s'adjoindre le concours de sages femmes pour la réalisation de certains actes de surveillance (**niveau E**).

Surveillance échographique trimestrielle (recommandée en France)

La 1^{ère} échographie entre 12 et 14 SA, a pour objectifs de préciser le début et l'évolutivité de la grossesse, le nombre d'embryons, et de réaliser une étude morphologique précoce, précisant notamment l'épaisseur de la clarté nucale qui est un signe d'appel de trisomie 21 lorsqu'elle dépasse un seuil défini en fonction de la longueur crânio-caudale de l'embryon. Ce paramètre n'est pas influencé par le contrôle glycémique [91]. Cette échographie ne permet pas d'effectuer une morphologie fœtale complète.

La 2^e échographie, entre 22 et 24 semaines d'aménorrhée, a pour objectif de détecter des malformations fœtales. Sa sensibilité globale est de 70 %, elle n'est que 30 % en cas d'obésité [92].

La sensibilité de l'échographie est de 40 % pour les malformations du cœur et des gros vaisseaux [93]. En cas de doute sur l'architecture du cœur ou des gros vaisseaux l'examen sera complété par une échocardiographie fœtale, dont la sensibilité peut atteindre 75 % [94]. L'étude des dopplers utérins peut aider, en cas de néphropathie préexistante, à repérer un risque accru de prééclampsie et de restriction de croissance fœtale (**niveau B**).

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

Une dernière échographie est généralement proposée vers 37 semaines d'aménorrhée pour mesurer la biométrie fœtale et aider au choix de la voie d'accouchement (**niveau E**).

En cas de menace d'accouchement prématuré

Les β -mimétiques sont contre-indiqués du fait du risque d'acidocétose qu'ils entraînent. Si une tocolyse est nécessaire,

on aura recours, en l'absence de contre-indication, aux inhibiteurs calciques ou à l'atosiban (Tractosil®) (**niveau B**). Le bénéfice néonatal de l'utilisation des glucocorticoïdes pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale (bétaméthasone, 12 mg/jour pendant 2 jours) n'a pas été démontré dans le cas du diabète [95]. En cas de risque de grande prématurité, inférieure à 32 SA, leur indication est licite, sous couvert d'une surveillance diabétologique renforcée et d'une augmentation franche des doses d'insuline pendant quelques jours (de 25 à 50 % pendant 3 à 5 jours) [96]. Cette corticothérapie n'est pas indiquée au-delà de 34 semaines d'aménorrhée (**niveau A**).

Surveillance en fin de grossesse

A partir de 32 semaines d'aménorrhée, la surveillance de la vitalité fœtale repose sur l'enregistrement répété du rythme cardiaque fœtal (RCF) (**niveau E**). Il n'y pas de consensus sur la fréquence des enregistrements. Le risque de faux négatif (mort fœtale *in utero* dans la semaine qui suit un RCF normal) a été évalué à 1,4 % [97]. En intégrant les limites de l'enregistrement du RCF pour prédire une acidose [32], l'apparition d'un RCF aréactif au cours de la surveillance d'une grossesse diabétique impose l'hospitalisation en urgence.

En l'absence de complications (néphropathie, prééclampsie, restriction de croissance fœtale) et si les objectifs glycémiques sont atteints, un enregistrement deux à trois fois par semaine jusqu'à l'accouchement permet de réduire le risque de mort fœtale *in utero* à celui de la population générale [98]. Il peut se faire en ambulatoire ou par télémonitoring (auto-enregistrement à domicile et télétransmission) (**niveau C**). L'intérêt du doppler ombilical systématique n'est pas démontré.

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, une hospitalisation est nécessaire pour améliorer les glycémies, intensifier la surveillance et éventuellement de décider d'une extraction avant terme en cas d'anomalies du RCF. Il n'existe pas de seuil justifiant l'hospitalisation, le risque de mort fœtale augmente si les glycémies moyennes dépassent 1,5 g/l [99]. Le choix du lieu d'hospitalisation, unité de diabétologie ou de gynécologie-obstétrique, dépendra du terme de la grossesse et du risque fœtal. S'il existe un risque fœtal à un terme viable,

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

l'hospitalisation en centre périnatal adapté doit être privilégiée.

L'hospitalisation est systématique en centre périnatal adapté en cas de prééclampsie, de restriction de croissance fœtale, de menace d'accouchement prématuré, ou de rupture prématurée des membranes (**niveau B**).

Accouchement

Il doit avoir lieu dans un environnement pédiatrique adapté, encadré par un protocole anesthésique et diabétologique pré-établi, comportant une perfusion de glucose et une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique dont le débit est adapté sur une surveillance horaire de la glycémie capillaire [100]. L'objectif est de maintenir une glycémie proche de la normale car le risque d'hypoglycémie néonatale est majoré par l'hyperglycémie maternelle au cours du travail [101].

Programmation vers 38-39 semaines d'aménorrhée

En cas de complications (menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, prééclampsie, restriction de croissance fœtale), une extraction prématurée peut être justifiée dans un centre périnatal adapté au terme de l'enfant.

Si le diabète est déséquilibré malgré une hospitalisation et une intensification de l'insulinothérapie, la discussion se fera au cas par cas en fonction du terme et du risque de mort fœtale *in utero*. La surveillance pluriquotidienne du RCF, voire du test à l'ocytocine, et l'évaluation de la maturation pulmonaire fœtale, peuvent aider à la décision.

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

Voie d'accouchement

Elle dépend des antécédents obstétricaux (utérus cicatriciel), de l'existence d'une macrosomie, de la perméabilité du bassin (radiopelvimétrie), de la présentation et des conditions locales. Le taux de césariennes est globalement de 60 %, contre 17 % dans la population non diabétique. Il est lié au risque accru

de dystocie des épaules chez un fœtus macrosome [102]. Il existe également un risque plus élevé de lésions génitales et d'hémorragie de la délivrance.

La dystocie des épaules est une complication redoutée par les obstétriciens. Sa fréquence moyenne dans la population générale est de 1,4 % des naissances. Quand le poids de naissance dépasse 4 500 grammes, elle est de 9,2 à 24 % en l'absence de diabète, et de 20 à 50 % en cas de diabète maternel [103]. Le risque de décès fœtal lié à une dystocie des épaules serait de l'ordre de 2 à 4 pour 100 000 naissances [104]. L'élongation du plexus brachial est une complication dont la fréquence est augmentée par les manœuvres d'extraction rendues nécessaires par la dystocie. Sa fréquence est de 0,5 à 3 pour 1 000 naissances dans les pays industrialisés [105], et de 4 à 40 % en cas de dystocie des épaules [103]. La grande majorité des élongations du plexus brachial est transitoire, la fréquence des séquelles graves étant de 1,5 %. Il a été rapporté que l'élongation du plexus brachial régresse spontanément dans la 1^{ère} année dans 92 % des cas [106]. Cependant, l'étude de 186 enfants ayant eu une élongation du plexus brachial n'a montré une régression complète que dans 22 % des cas, et des séquelles légères ou modérées dans 78 % des cas [107].

Le risque de dystocie des épaules souligne l'importance du diagnostic prénatal de la macrosomie pour choisir la voie d'accouchement. Ce diagnostic reste cependant difficile [108]. La mesure directe du diamètre biacromial par tomodensitométrie [109] ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) pourrait être intéressante [110]. Les valeurs prédictives positives de l'examen clinique et de l'échographie sont médiocres, mais la spécificité et la valeur prédictive négative sont à prendre en considération pour ne pas suspecter à tort une macrosomie, dont le diagnostic prénatal augmente le taux de césarienne. À terme, l'erreur moyenne de l'estimation pondérale fœtale par l'échographie est de l'ordre de 15 % [111]. La mesure de la circonférence abdominale semble un critère utile, en cas de diabète, pour prédire un poids de naissance supérieur à 4 000 g. Une circonférence abdominale supérieure à

36 cm a une valeur prédictive positive de 80 % et une valeur prédictive négative de 91 % [112]. Ces résultats d'une petite série n'ont pas été répliqués.

En l'absence de consensus, l'attitude suivante peut être proposée : si l'estimation pondérale fœtale est > 4 000 g ou la circonférence abdominale > 36 cm, une césarienne est programmée. Dans le cas contraire, la voie basse peut être acceptée, si les autres paramètres obstétricaux l'autorisent (**niveau E**).

Post-partum

Dès l'accouchement les doses d'insuline seront réduites aux doses pré-conceptionnelles. La surveillance glycémique capillaire sera maintenue au même rythme jusqu'à la reprise de l'alimentation normale et l'obtention de doses stables d'insuline. Les objectifs glycémiques sont alors moins stricts d'autant que le risque d'hypoglycémie est élevé dans cette période, *a fortiori* si la patiente allaite (**niveau E**). L'allaitement peut être envisagé sans restriction. Il doit même être encouragé compte tenu des données épidémiologiques qui suggèrent une augmentation du risque de DT1 chez l'enfant lorsque l'allaitement artificiel a été introduit précocement (**niveau C**).

La contraception avant le retour de couches peut être locale ou orale par micro-progestatifs ; une contraception adaptée doit être envisagée dès le retour de couches ou après 2 mois.

Modalités de prise en charge lors de l'accouchement

Modalités de prise en charge du diabète lors de l'accouchement

L'accouchement d'une patiente ayant un DT1 doit être programmé entre 38 et 39 SA. Les hypoglycémies maternelles sont sans répercussion pour le fœtus. En revanche l'hyperglycémie induit un hyperinsulinisme fœtal responsable d'hypoglycémies néonatales, dès la perfusion glucosée maternelle stoppée par la coupe du cordon. Il convient donc d'éviter l'hyperglycémie pendant le travail.

L'accouchement représente un effort physique qui nécessite des apports glucosés aux tissus, justifiant de l'apport de sérum glucosé couvrant les besoins quotidiens de 150 à 200 g de glucose/24 h. Les modalités d'administration d'insuline doivent être adaptées aux connaissances du personnel. Le diabétologue référent doit prescrire le protocole clairement. La seringue électrique administrant l'insuline ordinaire (ou analogue rapide) par voie intraveineuse continue est la solution de choix. Le contrôle de glycémie capillaire doit être horaire, afin de permettre un ajustement permanent. La pompe à insuline ne peut être maintenue que si le personnel est formé (**niveau E**).

Compte tenu de la chute rapide des besoins en insuline immédiatement après l'accouchement, la surveillance des glycémies capillaires et l'ajustement des doses d'insuline doivent être poursuivis après l'accouchement.

Modalité de prise en charge de l'enfant lors de l'accouchement

Grâce aux progrès de prise en charge des grossesses diabétiques, le pourcentage de mortalité périnatale est proche de celui des autres grossesses (environ 1 %). Pourtant le nouveau-né de mère diabétique demeure plus fragile que les autres et nécessite la présence d'une équipe entraînée à sa prise en charge spécifique. Afin d'éviter tout retard de prise en charge, il est indispensable qu'un pédiatre soit présent à l'accouchement (**niveau E**). En l'absence de complication immédiate (fracture, détresse respiratoire, hypoglycémie...), le nouveau-né peut rester auprès de sa mère sous réserve d'une surveillance rapprochée. La proximité d'un service de néonatalogie est indispensable en cas de nécessité de soins spécifiques (oxygénothérapie, nutrition entérale continue, perfusion...).

Au moment de l'accouchement la macrosomie peut être responsable de lésions osseuses (fracture du fémur ou clavicule), neurologiques (paralysie du plexus brachial), mais également d'encéphalopathie anoxo-ischémique en cas de souffrance fœtale.

L'hypertrophie cardiaque septale peut être responsable d'une insuffisance cardiaque

néonatale et nécessite rarement un traitement par bêtabloquants. Elle est le plus souvent régressive en 10-15 jours.

Un syndrome de détresse respiratoire néonatale est plus fréquemment rencontré. Plusieurs facteurs y contribuent, retard de maturation du surfactant, prématurité, extraction avant travail, souffrance fœtale, inhalation.

Les désordres métaboliques sont dominés par le risque d'hypoglycémie (glycémie < 0,40 g/l chez le nouveau-né à terme et < 0,35 g/l chez le prématuré dysmature). Sa prévention nécessite l'apport de glucides de façon itérative (fractionnée) dès la naissance, au mieux par la mise au sein rapide, sinon à l'aide de biberon ou d'une nutrition entérale par gavage si nécessaire. La glycémie doit être contrôlée dans l'heure suivant la naissance puis toutes les trois heures jusqu'à au moins la 48^e heure. En présence d'hypoglycémie

malgré des apports entéraux et enrichis si nécessaire, une perfusion continue de sérum glucosé à 10 % doit être mise en place à au moins 0,5 g/kg/h, puis adapté à la glycémie (**niveau E**). L'utilisation du glucagon n'est pas systématique, mais utilisé selon les équipes en salle de naissance ou en urgence en cas d'hypoglycémie malgré des apports de glucose de 13 g/kg/j. Il peut être utilisé par injection IV ou IM (0,3 mg/kg), certaines équipes l'utilisent par voie IV continue (1 mg/j) (**niveau E**).

L'hypocalcémie et l'hypomagnésémie sont le plus souvent asymptomatiques ; une supplémentation calcique intraveineuse sera mise en place en cas de calcémie inférieure à 1,8 mmol/l.

L'hyperbilirubinémie est traitée par photothérapie, la polyglobulie par saignée si nécessaire afin de ramener l'hématocrite en dessous de 60 %.

Conclusion

La prise en charge des femmes ayant un DT1 doit débuter en amont de la grossesse. Un effort d'information doit être fait sur ce plan car le taux de programmation est très insuffisant et la fréquence des malformations congénitales reste élevée. Un traitement optimisé visant des glycémies aussi proches que possible de la normale permet de réduire la plupart des risques associés au diabète. Les taux de macrosomie et d'accouchement par césarienne sont cependant encore très élevés. Au prix d'une médicalisation lourde, une grossesse pratiquement normale peut être menée dans la majorité des cas. Une telle prise en charge impose une collaboration multidisciplinaire.

Annexe

Définition du niveau de preuve des études.

La classification choisie ici est celle proposée par l'American Diabetes Association (ADA) [www.diabetes.org]

- Niveau A

Basée sur des études randomisées contrôlées de forte puissance dont les résultats sont généralisables dont les études multicentriques et les méta-analyses incluant l'analyse de la qualité des essais

- Niveau B

Basée sur des études de cohortes bien conduites dont les études prospectives, les registres et les méta-analyses d'études de cohortes

- Niveau C

Basée sur des études peu ou pas contrôlées dont les études randomisées avec un ou plusieurs défauts méthodologiques, des études observationnelles avec de forts risques de biais, des cas témoins, des séries de cas.

- Niveau E

Consensus d'experts ou expérience clinique lorsqu'il n'existe pas encore d'études ou lorsque celles-ci ne peuvent être faites ou en cas de données contradictoires.

Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1

Références

- [1] Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
- [2] Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al; National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Declining insulin requirement in the late first trimester of diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2001;24:1130-6.
- [3] Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ* 2007;334:742-5.
- [4] Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446-51.
- [5] Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemia in pregnant women with type 1 diabetes: predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care* 2008;31:9-14.
- [6] Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-53.
- [7] Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA. Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;87:568-74.
- [8] Evers IM, ter Braak EW, de Valk HW, et al. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2002;25:554-9.
- [9] Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1744-9.
- [10] Crowley T. *The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: RCOG Press; 2001.
- [11] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
- [12] ter Braak EW, Evers IM, Willem Erkelens D, Visser GH. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:96-105.
- [13] Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998;47:1140-4.
- [14] Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 2001;24:1319-23.
- [15] Chauhan SP, Perry KG Jr, McLaughlin BN, et al. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol* 1996;16:173-5.
- [16] Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13:449-51.
- [17] Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79:454-7.
- [18] Ramin KD. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:481-8, viii.
- [19] Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
- [20] Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364-9.
- [21] Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004;328:915.
- [22] Gordon M, Landon MB, Samuels P, et al. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol* 1996;87:401-9.
- [23] Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1520-4.
- [24] Ekbohm P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:1739-44.
- [25] Lepercq J, Coste J, Theau A, et al. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004;27:2824-8.
- [26] Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens* 2006;19:513-9.
- [27] McNair RD, MacDonald SR, Dooley SL, Peterson LR. Evaluation of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1076-9.
- [28] Takoudes TC, Weitzen S, Slocum J, Malee M. Risk of cesarean wound complications in diabetic gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:958-63.
- [29] Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, 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* 1988;319:1617-23.
- [30] Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHB concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-5.
- [31] Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000;24:120-35.
- [32] Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaidis KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:227-33.
- [33] Diabetes and Pregnancy Group. Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:443-7.
- [34] Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:611-20.
- [35] Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. *Acta Diabetol* 2009;46:163-72.
- [36] Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:275-91, ix.
- [37] Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
- [38] Buelke-Sam J, Byrd RA, Hoyt JA, Zimmermann JL. Reproductive and developmental toxicity study in CD rats of LY275585, [Lys(B28),Pro(B29)]-human insulin. *Int J Toxicol* 1994;13:247-60.
- [39] Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, et al; IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 2005;22:803-7.
- [40] Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al. Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med* 2003;20:46-50.
- [41] Mathiesen ER. Insulin aspart in diabetic pregnancy: state of the art. *Womens Health (Lond Engl)* 2008;4:119-24.
- [42] Kanat M, Tahtaci M. Possible fetal outcome of insulin aspart. *J Endocrinol Invest* 2008;31:841.
- [43] Hod MJL, Di Renzo GC, De Leiva A, Langer O. *Textbook of diabetes and pregnancy*, 2nd edition. Series in maternal-fetal medicine. London: Informa Healthcare; 2008.
- [44] Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
- [45] Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol* 2002;21:181-9.
- [46] Egerman RS, Ramsey RD, Kao LW, et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. *Am J Perinatol* 2009;26:591-5.
- [47] Lepercq J, Jacqueminet S, Hieronimus S, et al. Use of insulin glargine throughout pregnancy in 102 women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:209-12.
- [48] Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33:29-33.
- [49] Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001;94:435-44.
- [50] Oyama K, Sugimura Y, Murase T, et al. Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocr J* 2009;56:29-37.
- [51] Jia DY, Liu HJ, Wang FW, et al. Folic acid supplementation affects apoptosis and differentiation of embryonic neural stem cells exposed to high glucose. *Neurosci Lett* 2008;440:27-31.
- [52] <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031338.pdf>.
- [53] Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte (CRAT). <http://www.lecrat.org>.
- [54] Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, Neuhaus TJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F402-3.
- [55] Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol developmental toxicity: animal-to-human comparisons. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:181-92.
- [56] Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, et al; National Birth Defects Prevention Study. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2701-5.

- [57] Frias JL, Gilbert-Barnes E. Human teratogens: current controversies. *Adv Pediatr* 2008;55:171-211.
- [58] Thorogood M, Seed M, De Mott K; Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *BJOG* 2009;116:478-9.
- [59] Ujházy E, Onderová E, Horáková M, et al. Teratological study of the hypolipidaemic drugs etofylline clofibrate (VULM) and fenofibrate in Swiss mice. *Pharmacol Toxicol* 1989;64:286-90.
- [60] http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_preeclampsie_fr_BM2.pdf.
- [61] Caritis S, Sibai B, Hauth J, 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* 1998;338:701-5.
- [62] Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2007;30:2271-6.
- [63] Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG. *Diabetes Mellitus in Women: Adolescence through pregnancy and menopause*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- [64] Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
- [65] http://www.mangerbouger.fr/pro/IMG/pdf/guide_nutrition_grossesse.pdf.
- [66] <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1060.pdf>.
- [67] Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:521-6.
- [68] CERIN. L'alimentation des femmes enceintes : recommandations et conseils pratiques. Paris: CERIN; 2007.
- [69] Lansac J, Magnin G. *Obstétrique*. 5^e édition. Paris: Masson; 2008.
- [70] American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
- [71] <http://www.alfediam.org/magazine/alfediam%20nutrition%20diabete.htm>.
- [72] <http://www.afssa.fr/index.htm>.
- [73] Hod M, Damm P, Kaaja R, et al; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-7.
- [74] Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study. *Diabetes Care* 2010;33:473-7.
- [75] Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-77, discussion 1539-40.
- [76] Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;324:705.
- [77] Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1283-91.
- [78] Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, et al. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003;40:143-9.
- [79] Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, 1-171.
- [80] Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, et al. HbA_{1c} levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200-1.
- [81] Haute Autorité de santé (HAS) ; Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques. Guide méthodologique 2007. Santé Publique 2008;20(Hors série):1-92. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601290/structuration-dun-programme-deducation-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques.
- [82] Alfediam Paramédical. *Recommandations de bonnes pratiques. Surveillance glycémique et technique d'injection d'insuline*. Octobre 2006 (Mise à jour). Paris: Alfediam Paramédical. http://www.alfediam.org/membres/recommandations/Surveillance_injection.pdf.
- [83] Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103:1815-9.
- [84] Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631-7.
- [85] Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between pregnancy and long-term maternal complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1995;12:494-9.
- [86] Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002;45:36-41.
- [87] Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-74.
- [88] Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995;38:227-35.
- [89] Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care* 2009;32:38-44.
- [90] Carr KJ, Idama TO, Masson EA, et al. A randomised controlled trial of insulin lispro given before or after meals in pregnant women with type 1 diabetes -- the effect on glycaemic excursion. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:382-6.
- [91] Bartha JL, Wood J, Kyle PM, Soothill PW. The effect of metabolic control on fetal nuchal translucency in women with insulin-dependent diabetes: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:451-4.
- [92] Wong SF, Chan FJ, Cincotta RB, et al. Routine ultrasound screening in diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:171-6.
- [93] Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofet Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
- [94] Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, et al. Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002;88:387-91.
- [95] Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
- [96] Mathiesen ER, Christensen AB, Helmuth E, et al. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:835-9.
- [97] Barrett JM, Salyer SL, Boehm FH. The non-tress test: an evaluation of 1,000 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:153-7.
- [98] Kjos SL, Leung A, Henry OA, et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1532-9.
- [99] Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P, et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1385-9.
- [100] Lepercq J, Abbou H, Agostini C, et al. A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:33-7.
- [101] Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, et al. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). *Obstet Gynecol* 2002;99:537-41.
- [102] Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996;276:1480-6.
- [103] Dildy GA, Clark SL. Shoulder dystocia: risk identification. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:265-82.
- [104] Hope P, Breslin S, Lamont L, et al. Fatal shoulder dystocia: a review of 56 cases reported to the Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths in Infancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1256-61.
- [105] Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1999;93:536-40.
- [106] Michelow BJ, Clarke HM, Curtis CG, et al. The natural history of obstetrical brachial plexus palsy. *Plast Reconstr Surg* 1994;93:675-80; discussion 681.
- [107] Eng GD, Binder H, Getson P, O'Donnell R. Obstetrical brachial plexus palsy (OBPP) outcome with conservative management. *Muscle Nerve* 1996;19:884-91.
- [108] Johnstone FD, Prescott RJ, Steel JM, et al. Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:747-54.
- [109] Kitzmiller JL, Mall JC, Gin GD, et al. Measurement of fetal shoulder width with computed tomography in diabetic women. *Obstet Gynecol* 1987;70:941-5.
- [110] Kastler B, Gangi A, Mathelin C, et al. Fetal shoulder measurements with MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:777-80.
- [111] Lee W, Comstock CK, Kirk JS, et al. Birthweight prediction by three-dimensional ultrasonographic volumes of the fetal thigh and abdomen. *J Ultrasound Med* 1997;16:799-805.
- [112] Pedersen JF, Molsted-Pedersen L. Sonographic estimation of fetal weight in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:475-8.