



**HAL**  
open science

**Évaluation de l'équilibre glycémique et des complications maternofoetales chez des femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1 utilisant une mesure continue du glucose : étude comparative d'un traitement par pompe à insuline versus multi-injections sur une cohorte de patientes suivies à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy**

Cindy Guichard

► **To cite this version:**

Cindy Guichard. Évaluation de l'équilibre glycémique et des complications maternofoetales chez des femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1 utilisant une mesure continue du glucose : étude comparative d'un traitement par pompe à insuline versus multi-injections sur une cohorte de patientes suivies à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517135

**HAL Id: hal-04517135**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517135v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
2023

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**THÈSE**  
**pour obtenir le grade de**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de médecine

par

**Cindy GUICHARD**

Le 11 avril 2023

**Évaluation de l'équilibre glycémique et des complications materno-  
fœtales chez des femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1  
utilisant une mesure continue du glucose :**

**Étude comparative d'un traitement par pompe à insuline versus  
multi-injections sur une cohorte de patientes suivies à  
la Maternité Régionale Universitaire de Nancy**

**Membres du Jury :**

Monsieur le Professeur GUERCI Bruno

Président du Jury

Monsieur le Professeur MOREL Olivier

Juge

Madame le Docteur LANGBOUR-REMY Christelle

Directrice de Thèse

Madame le Docteur BOURGEOIS Caroline

Juge



**Présidente de l'Université de Lorraine :**  
**Madame Hélène BOULANGER**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Louise TYVAERT

**Assesseurs :**

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

**Chargé de mission**

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

**Présidente du Conseil Pédagogique** : Pr Louise TYVAERT  
**Président du Conseil Scientifique** : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE – Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT – Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ –

Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL –

Professeur Jacques JONAS

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

#### 2<sup>e</sup> sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

#### 3<sup>e</sup> sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

### **2° sous-section : Médecine intensive-réanimation**

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

### **3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4° sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie**

Professeur Nicolas GIRERD

### **5° sous-section : Médecine d'urgence**

Professeur Tahar CHOUIHED

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Neurologie**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2° sous-section : Neurochirurgie**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -  
Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

### **4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie**

Professeur Bernard KABUTH

### **5° sous-section : Médecine physique et de réadaptation**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Rhumatologie**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2° sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3° sous-section : Dermato-vénéréologie**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

### **4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Pneumologie ; addictologie**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2° sous-section : Cardiologie**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN  
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

### **3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY –

Professeure Nicla SETTEMBRE

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2° sous-section : Chirurgie viscérale et digestive**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

### **3° sous-section : Néphrologie**

Professeur Luc FRIMAT

### **4° sous-section : Urologie**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

### **3° sous-section : Médecine générale**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Pédiatrie**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2° sous-section : Chirurgie infantile**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : Oto-rhino-laryngologie**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU - Professeur Patrice GALLET

**2° sous-section : Ophtalmologie**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

**3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : Médecine générale**

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Anatomie**

Docteur Bruno GRIGNON

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : Biochimie et biologie moléculaire**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2° sous-section : Physiologie**

Docteure Iulia-Cristina IOAN

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section : Parasitologie et mycologie**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention**

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

**2° sous-section Médecine et Santé au Travail**

Docteure Isabelle THAON

**4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication**

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : Hématologie ; transfusion**

Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : Immunologie**

Docteure Alice AARNINK

**4° sous-section : Génétique**

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : Neurochirurgie**

Docteur Fabien RECH

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1° sous-section : Pédiatrie**

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

**3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale**

Docteur Charline BERTHOLD

**4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES**

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

**69° Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

**90° Section : MAÏEUTIQUE**

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)**

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

## **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences  
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# Remerciements

---

À notre Maître et Président du Jury,

**Monsieur le Professeur Bruno GUERCI,**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition*

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Merci pour vos conseils, votre enseignement et votre expérience qui nous ont fait progresser durant notre internat.

Veillez trouver ici l'expression de notre respect et de notre sincère reconnaissance.

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Olivier MOREL,**

*Professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Gynécologie-Obstétrique*

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse qui montre l'importance d'une collaboration entre nos deux spécialités pour une prise en charge optimale des patientes.

Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et l'expertise que vous y apportez.

**À notre Maître et Directrice de Thèse,**

**Madame le Docteur Christelle LANGBOUR-REMY,**

*Docteur en Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition*

Je suis très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la direction de cette thèse. Grâce à votre expertise dans le domaine, ce travail m'aura apporté des bases fondamentales pour ma future pratique.

Merci pour votre confiance, votre aide, vos conseils et votre disponibilité tout au long de la rédaction de ce manuscrit.

**À notre Maître et Juge,**

**Madame le Docteur Caroline BOURGEOIS,**

*Docteur en Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition*

Je suis très touchée par l'honneur que tu m'as fait en acceptant de juger cette thèse. Merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur lors de mon semestre d'internat dans ton service à Épinal.

Ta détermination et ta générosité sont pour moi un modèle.

## **À ma famille,**

À mes parents, merci de m'avoir soutenue et d'avoir cru en moi, même dans les moments les plus difficiles. Les mots ne suffiront pas pour vous témoigner ma reconnaissance. Cette réussite est aussi la vôtre.

Maman, malgré les épreuves de la vie, ton soutien sans faille depuis le début de ma scolarité m'a permis de devenir Docteur. Maintenant que nous avons tous réussi, tu dois penser à toi. Merci pour tout.

Papa, merci de m'avoir permis de réaliser ces longues études. Ton soutien durant ces dures années aura été fondamental. Merci pour tout.

À ma sœur, ma complice, merci d'être toi, avec ton caractère et ton grand cœur. Merci de m'avoir aidée tout au long de mes études et d'avoir comblé mes lacunes en informatique dans la rédaction de ce travail. Je suis fière aujourd'hui de devenir la deuxième Docteur Guichard. À Hugo, merci de prendre soin d'elle et de la soutenir dans les moments difficiles.

À mon frère, nous n'avons pas souvent réussi à exprimer nos sentiments mais je sais que tu seras toujours là pour moi. Je suis heureuse de te voir épanoui auprès de Hana.

À mes grands-parents maternels,

À mon étoile, Papi Bouchon, tes papinades et nos parties de jeux endiablées me manquent. J'espère t'avoir rendu fier.

Mamie, merci de toujours m'accueillir les bras ouverts, merci pour tous les bons moments partagés ensemble. Tu es un modèle de ténacité et ta présence aujourd'hui me touche énormément.

À mes grands-parents paternels,

Mamie, la maladie t'a malheureusement emportée trop tôt. Je te promets de rester empathique et à l'écoute de mes patients pour te rendre hommage.

Papi, merci d'avoir cru en moi depuis toute petite.

À mes oncles et tantes, cousins et cousines, à cette grande famille que j'apprécie tant. Merci à vous de m'avoir permis d'être celle que je suis aujourd'hui. Un merci particulier à ceux qui ont pu se déplacer en ce jour si important dans ma vie.

À Mathieu, mon Roudia, merci d'être entré dans ma vie et d'avoir fait de moi une vraie Lorraine. Merci pour ton soutien au quotidien, notamment durant la réalisation de ce travail. Nous pouvons désormais envisager notre avenir plus sereinement. À tous nos projets qui, bientôt, deviendront réalité.

À Évan, mon bébé, merci de m'avoir fait connaître les joies de la maternité. Tu es le rayon de soleil qui illumine mes journées. Ton sourire et ta bonne humeur m'ont donné la force d'achever ce travail.

À ma belle famille, merci de m'avoir accueillie les bras ouverts.

## **À mes amis,**

Au fan club de Maurice, ces amis si précieux.

À Manon, mon aventurière Woop, à tous nos voyages, nos fou-rires, nos soirées, nos péripéties... Merci d'être un soutien sans faille. Merci à Stéphane de te rendre heureuse et épanouie en amour.

À Rémi, merci de toujours mettre l'ambiance avec ta bonne humeur et ta grosse voix. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Tu es un exemple de détermination et une source de savoir inépuisable.

À Solange, un énorme merci pour ton aide dans la réalisation de ce travail qui n'aurait certainement pas vu le jour sans toi. Merci de ta générosité et de ta bienveillance.

À Bastien, merci pour ton humour et ton entrain.

À Jean-Noël, merci pour tes talents culinaires et ta gentillesse.

À Morgane, ma Momoune d'amour, une amitié qui vieillit mais ne prend pas une ride.

À Céline, cette amie si précieuse qui a traversé tant d'épreuves. Ton courage est un modèle.

À Aurélie, ma copine de colo, merci pour tous ces souvenirs de vacances.

À Sandrine, Aurore et Cécile, les copines du lycée, qui m'ont accueillie à Toulouse et avec qui j'ai partagé de belles années.

À mes copains d'internat, Samsam, David et Camille. Merci pour votre présence et votre bienveillance durant ces années d'externat. Je vous rejoins enfin dans la Team des Docteurs.

À mes copains restés sous le soleil du sud, Laurine, merci d'avoir été là dans certains moments difficiles et de m'avoir rendue fière de devenir la marraine d'Apolline, ma filleule adorée. À Jean et Victorine, pour tous ces moments de partage. À toutes les copines de fac, même si la distance nous a éloignées, merci pour le partage de connaissances sur les bancs des amphis de Jules Guesde.

## **À mes co-internes,**

À Potinland, Meliha, Ioana et Cécile, trois co-internes devenues de véritables amies. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ces années d'internat et lors de la réalisation de cette thèse. À tous les bons moments passés en votre compagnie et à tous ceux à venir.

À George et Gabriel, les meilleurs co-internes. George, il aura fallu arriver à Nancy pour se découvrir, merci d'avoir été mon co-référent et mon complice durant l'internat. Gabriel, merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité. J'espère un jour avoir confiance en moi, mais en attendant merci d'avoir toujours répondu à mes interrogations.

À mes Thionvilloises, Sabrina, Anne-Laure et Marianne. Sabrina, un grand merci pour ton soutien sans faille, ta bienveillance et ton altruisme. Anne-Laure, merci pour ce super semestre à Thionville et pour tes conseils de super maman. Marianne, merci d'avoir apporté ton dynamisme et ta bonne humeur durant ces courtes semaines de travail commun.

À Cécile Fezzi, merci pour ta spontanéité et ton insouciance.

Aux autres co-internes, Marie-Héloïse, Mathilde, Raphaëlle, Mélissa et Olivia, merci pour les moments partagés en votre compagnie.

À vous tous, merci de former une extraordinaire équipe de médecins.

**À mes chefs et collègues,**

**Aux médecins du CHRU de Nancy,** un grand merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et votre indulgence tout au long de mon internat. Chacun d'entre vous a participé, de près ou de loin, au développement de mes connaissances afin d'exercer au mieux notre belle spécialité.

**Aux médecins du CHR de Thionville,** un grand merci pour le semestre passé dans votre service. La bonne ambiance de travail et les pauses café m'ont permis de passer un agréable été à vos côtés, tout en développant mes connaissances professionnelles et culturelles.

**Aux médecins d'Épinal,**

Caroline, merci pour ton soutien sans faille, ta gentillesse et ta bienveillance. Les 6 mois passés dans ton service m'ont permis de développer mes connaissances et de découvrir le monde de la consultation afin d'acquérir une expérience ambulatoire si chère à notre spécialité.

Anne-Laure, merci pour toutes les connaissances, tant professionnelles que culturelles, que tu m'as transmises durant mes 6 mois dans les Vosges.

Marie-Ange, merci de m'avoir accueillie sous ton parapluie lors de mon arrivée sous le mauvais temps Nancéien et de m'avoir cocoonée lors de mon premier semestre au CHRU.

**Aux médecins de l'Hôpital d'Enfants,**

Un grand merci pour ces 6 mois de stage passés à vos côtés. Les connaissances acquises durant ce semestre sont précieuses et constituent un pilier pour ma future carrière.

À toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai eu l'honneur de travailler, c'est en œuvrant ensemble que nous améliorons la prise en charge des patients.

Et enfin, à toutes les personnes que j'ai croisées durant mon cursus, celles avec qui j'ai perdu contact mais qui ont fait partie de cette aventure. Merci.

## Serment

---

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Table des matières

---

|  |           |
|--|-----------|
| Tables des sigles et abréviations .....                                | 21        |
| Table des figures.....   | 22        |
| Table des tableaux .....   | 23        |
| <b>Partie I : Introduction à l'étude clinique .....</b>                | <b>24</b> |
| 1. Histoire du diabète.....  | 24        |
| 2. Epidémiologie.....  | 25        |
| 3. Définition et classification .....                                  | 26        |
| 4. Le diabète de type 1 .....  | 27        |
| 4.1. Généralités .....   | 27        |
| 4.1.1. Epidémiologie.....  | 27        |
| 4.1.2. Physiopathologie .....  | 28        |
| 4.1.3. Prédisposition génétique .....                                  | 29        |
| 4.2. Diagnostic.....   | 29        |
| 4.3. Traitement.....   | 30        |
| 4.3.1. Généralités.....  | 30        |
| 4.3.2. Insulinothérapie.....   | 30        |
| 4.3.3. Surveillance glycémique.....                                    | 33        |
| 4.3.4. Surveillance biologique .....                                   | 35        |
| 4.3.5. Complications et suivi.....                                     | 36        |
| 4.4. L'avenir, la boucle fermée.....                                   | 36        |
| 5. La grossesse chez la patiente atteinte d'un diabète de type 1 ..... | 37        |
| 5.1. Généralités .....   | 37        |
| 5.2. Préparation .....   | 39        |
| 5.3. Suivi médical.....  | 41        |
| 5.4. Alimentation.....   | 42        |
| 5.5. Accouchement .....  | 43        |
| 5.6. Allaitement et post-partum .....                                  | 44        |
| 6. Conséquences et risques maternels .....                             | 45        |
| 6.1. Effets de la grossesse sur les complications du diabète .....     | 45        |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.1.1. Rétinopathie diabétique .....   | 45        |
| 6.1.2. Néphropathie diabétique.....  | 45        |
| 6.1.3. Neuropathie diabétique .....  | 46        |
| 6.1.4. Maladies coronariennes .....  | 46        |
| 6.2. Répercussions du diabète sur le déroulement de la grossesse.....        | 46        |
| 6.2.1. Hypertension artérielle et pré-éclampsie.....                         | 46        |
| 6.2.2. Complications infectieuses.....                                       | 46        |
| 6.2.3. Dysthyroïdies .....   | 47        |
| 6.2.4. Acidocétose .....   | 47        |
| 7. Complications et risques pour le bébé.....                                | 47        |
| 7.1. Pendant la grossesse.....   | 47        |
| 7.1.1. Avortement spontané et mort fœtale in utero .....                     | 47        |
| 7.1.2. Malformations congénitales.....                                       | 48        |
| 7.1.3. Prématurité.....  | 48        |
| 7.1.4. Macrosomie et hypertrophie cardiaque.....                             | 49        |
| 7.1.5. Retard de croissance intra-utérin.....                                | 49        |
| 7.2. En période néonatale .....  | 50        |
| 7.2.1. Mortalité néonatale.....  | 50        |
| 7.2.2. Hypoglycémies.....  | 50        |
| 7.2.3. Hypocalcémie.....   | 50        |
| 7.2.4. Hyperbilirubinémie et ictère néonatal .....                           | 51        |
| 7.2.5. Détresse respiratoire .....   | 51        |
| 7.2.6. Traumatismes fœtaux.....  | 51        |
| 7.2.7. Admission en néonatalogie.....  | 52        |
| <b>Partie II : Etude clinique.....</b>                                       | <b>53</b> |
| 1. Introduction.....   | 53        |
| 2. Patientes et méthodes.....  | 54        |
| 2.1. Patientes .....   | 54        |
| 2.2. Méthodes.....   | 54        |
| 2.3. Analyses statistiques .....   | 58        |
| 3. Résultats .....   | 58        |
| 3.1. Caractéristiques de la population.....                                  | 58        |
| 3.2. Critère de jugement primaire : évolution de l'équilibre glycémique..... | 60        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.2.1. Hémoglobine glyquée .....   | 60        |
| 3.2.2. Paramètres de la mesure continue de glucose .....   | 61        |
| 3.3. Critères de jugement secondaires .....  | 63        |
| 3.3.1. Caractéristiques et complications diabétologiques maternelles .....   | 63        |
| 3.3.2. Complications obstétricales et modalités d'accouchement .....   | 65        |
| 3.3.3. Caractéristiques fœtales .....  | 65        |
| 3.3.4. Complications néonatales.....   | 66        |
| 4. Discussion .....  | 68        |
| 5. Conclusion .....  | 76        |
| <b>Partie III : Bibliographie .....</b>  | <b>77</b> |
| <b>Partie IV : Annexes .....</b>   | <b>94</b> |
| Annexe 1 : Représentation de l'évolution du TIR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse .....                   | 94        |
| Annexe 2 : Représentation de l'évolution du TAR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse .....                   | 95        |
| Annexe 3 : Représentation de l'évolution du TBR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse .....                   | 96        |
| Annexe 4 : Représentation de l'évolution de la moyenne glycémique avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse ..... | 97        |
| Annexe 5 : Score d'Apgar .....   | 98        |

## Tables des sigles et abréviations

---

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA American Diabetes Association

ARCF Altérations du Rythme Cardiaque Fœtal

CFEF Collège Français d'Échographie Fœtale

CNGOF Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DT1 Diabète de Type 1

HAS Haute Autorité de Santé

HTA Hypertension Artérielle

HbA1c Hémoglobine glyquée A1c

IMC Indice de Masse Corporelle

MAP Menace d'Accouchement Prématuro

MCG Mesure Continue du Glucose

MFIU Mort Fœtale In Utero

OMS Organisation Mondiale de la Santé

RCIU Retard de Croissance In Utero

SA Semaines d'Aménorrhée

SFD Société Francophone du Diabète

SPF Santé Publique France

TBR Time Below Range

TAR Time Above Range

TIR Time In Range

# Table des figures

---

## Figures de l'introduction

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : L'histoire du traitement du diabète .....  | 25 |
| Figure 2 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement en 2020 .....   | 25 |
| Figure 3 : Taux d'incidence brut du diabète de type 1 chez l'enfant (pour 100 000) 2015-2017.....                             | 27 |
| Figure 4 : Histoire naturelle du diabète de type 1 .....  | 28 |
| Figure 5 : Schéma "basal-bolus" d'insulinothérapie sous multi-injections quotidiennes (A) et sous pompe à insuline (B) .....  | 31 |
| Figure 6 : Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée .....                      | 36 |
| Figure 7 : Les indications de la boucle fermée chez le patient diabétique adulte, extrait des recommandations de la SFD ..... | 37 |
| Figure 8 : Les cibles de la mesure continue du glucose selon différentes populations diabétiques .....                        | 39 |
| Figure 9 : Recommandations sur le terme d'accouchement selon le collège américain des gynécologues obstétriciens (ACOG) ..... | 44 |
| Figure 10 : Risque de malformation en fonction de l'HbA1c péri-conceptionnelle.....   | 48 |

## Figures de l'article

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude .....   | 57 |
| Figure 2 : Evolution de l'hémoglobine glyquée au cours de la grossesse.....   | 60 |
| Figure 3 : Evolution du TIR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections.....                        | 61 |
| Figure 4 : Evolution du TAR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections.....                        | 62 |
| Figure 5 : Evolution du TBR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections.....                        | 62 |
| Figure 6 : Evolution de la moyenne glycémique (mg/dL) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections ..... | 63 |

# Table des tableaux

---

## Tableaux de l'introduction

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Prédisposition génétique au diabète de type 1 .....   | 29 |
| Tableau 2 : Données standardisées obtenues grâce aux capteurs de mesure continue du glucose<br>.....  | 35 |
| Tableau 3 : Tableau de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes, obtenu dans une<br>population américaine de patients avec un diabète (type 1 et type 2)..... | 35 |

## Tableaux de l'article

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes incluses dans l'étude..... | 59 |
| Tableau 2 : Caractéristiques et complications diabétologiques.....              | 64 |
| Tableau 3 : Complications obstétricales et modalités d'accouchement.....        | 65 |
| Tableau 4 : Caractéristiques fœtales.....                                       | 66 |
| Tableau 5 : Complications néonatales .....                                      | 67 |

# Partie I : Introduction à l'étude clinique

---

## 1. Histoire du diabète

Les premières descriptions du diabète remontent à 4000 ans avant Jésus Christ où on parlait déjà d'urines sucrées. C'est au deuxième siècle après Jésus Christ qu'Arétée de Cappadoce attribue le nom de « diabète », issu du terme grec « diabêtès » qui signifie « qui traverse » pour décrire le fait que les patients malades ne cessent d'uriner.

En 1855, Claude Bernard montre que le sucre est stocké dans le foie sous forme de glycogène et en 1869 Paul Langherans découvre qu'il existe des cellules pancréatiques regroupées en îlots. On est alors dans la période de la médecine expérimentale et, en 1889, Oskar Minkowski et Josef Von Mering vont montrer que l'absence de pancréas conduit au diabète. L'existence de l'insuline, hormone vitale sécrétée par les îlots de Langherans, est finalement découverte en 1921. En janvier 1922, Léonard Thomson, un jeune diabétique dans le coma, reçoit plusieurs injections d'insuline (du latin « insula » qui signifie « île ») qui lui permettent de survivre. Le Prix Nobel de médecine est décerné en 1923 à Banting et MacLeod, qui partagent leur prix avec leurs confrères Best et Collip. En effet, Frederick Banting et Charles Herbert Best sont à l'origine de la découverte de l'insuline. Leurs travaux ont permis la préparation d'insulines purifiées utilisables dans le traitement du diabète, grâce au travail du chimiste James Collip et sous la direction de John James Richard Macleod, à l'Université de Toronto. C'est le début de la production d'insuline à partir de pancréas de bœuf et de porc. Puis, dans les années 1978-1982, l'insuline est produite par génie génétique suite à la description dans les années 1955 de la structure chimique de l'insuline humaine par Frederick Sanger. Ce dernier a reçu un premier prix Nobel en 1958 pour son travail sur la structure des protéines.

C'est ensuite dans les années 70 qu'apparaissent les premiers lecteurs de glycémie puis, en 1976, est découvert le dosage de l'hémoglobine glyquée. Les analogues rapides apparaissent en 1997 puis les analogues lents en 2003.

Dans les années 2000, les découvertes se poursuivent avec le remboursement des pompes à insuline, des capteurs de mesure continue du glucose, du glucagon intra-nasal ainsi que l'arrivée sur le marché du pancréas artificiel, encore appelé boucle fermée (1,2).

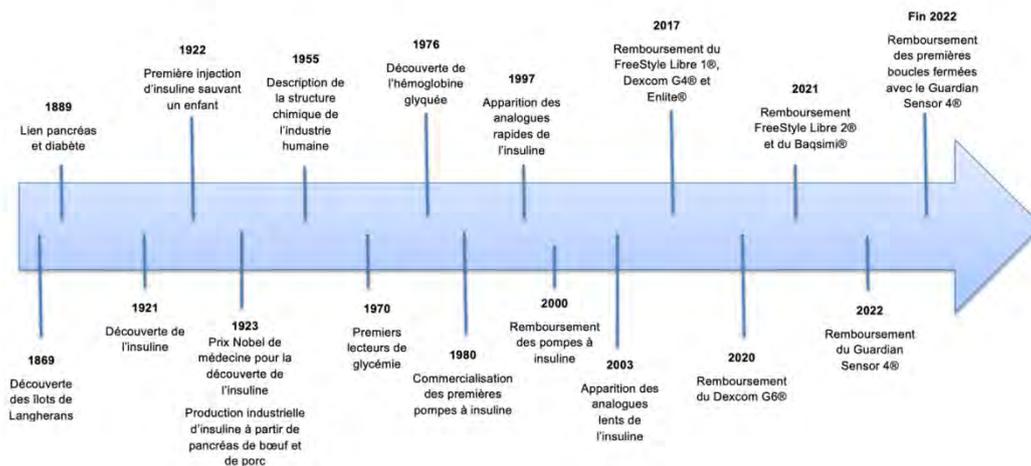


Figure 1 : L'histoire du traitement du diabète

## 2. Epidémiologie

En France en 2020, plus de 3,5 millions de personnes sont traitées médicalement pour un diabète, soit 5,3% de la population d'après Santé Publique France (SPF) (3). Ces données sont sous-estimées puisqu'elles ne prennent pas en compte les personnes non traitées, ni celles non diagnostiquées.

La troisième étude nationale ENTRED de Santé Publique France, dont les résultats sont parus le 14 novembre dernier lors de la Journée mondiale du diabète, montre que les patients avec un diabète de type 1 sont plus jeunes et ont un niveau socio-culturel plus élevé que ceux avec un diabète de type 2. Ils ont cependant un diabète plus ancien, moins de complications macrovasculaires mais plus de complications microvasculaires. Un point important est soulevé, 50% des patients avec un diabète de type 1 sont en surpoids ou obèses. A la carence en insuline s'ajoute donc une part d'insulinorésistance (4).

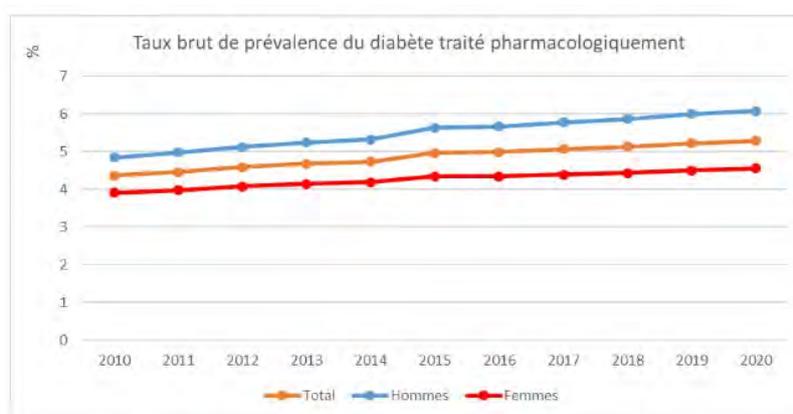


Figure 2 : Prévalence du diabète traité pharmacologiquement en 2020 (3)

### 3. Définition et classification

Le diabète est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, voire des deux. La définition du diabète repose sur deux glycémies veineuses à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L ou une glycémie veineuse supérieure à 2 g/L associée à un syndrome cardinal (polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement) à n'importe quel moment de la journée.

Classiquement on parle de diabète de type 1 et de diabète de type 2 mais de nombreux autres types de diabète existent.

Le diabète de type 2 est le plus fréquent, il concerne presque 90% des patients avec un diabète en France. Il survient le plus souvent chez l'adulte mais on constate un âge de découverte de plus en plus précoce en lien principalement avec la malnutrition et la sédentarité. Il se développe silencieusement pendant de nombreuses années et est souvent découvert de façon fortuite à l'occasion d'une prise de sang, voire d'une complication.

Le diabète gestationnel survient pendant la grossesse et disparaît après l'accouchement. Il est dépisté chez les patientes qui présentent des facteurs de risque comme le fait d'avoir plus de 35 ans, d'avoir déjà eu du diabète lors d'une précédente grossesse, le surpoids et l'obésité, l'antécédent de diabète de type 2 chez un apparenté au premier degré et le fait d'avoir accouché d'un bébé macrosome.

Le diabète de type 1 lent, ou LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), est une forme de diabète entre le type 1 et le type 2 puisqu'il se développe plutôt de façon insidieuse, souvent après l'âge de 30 ans, mais que les marqueurs d'auto-immunité spécifiques du diabète de type 1 (anticorps anti-GAD, anti-IA2 ou anti-ZnT8) sont présents.

Le diabète à tendance cétosique du sujet noir d'origine africaine se caractérise par une décompensation cétosique suivie, après normalisation de la glycémie, d'un arrêt prolongé de l'insuline dans la majorité des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission.

Les diabètes génétiques sont recherchés en présence d'un contexte évocateur de transmission autosomique dominante et à début précoce chez l'enfant ou l'adulte jeune, ce sont les MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Il en existe plusieurs types, les plus fréquents sont les MODY 2 et 3.

Il existe également des diabètes secondaires à des pancréatopathies, mais également à certaines pathologies comme l'hémochromatose ou la mucoviscidose. Des médicaments peuvent induire un diabète, comme les corticoïdes. De plus, certaines endocrinopathies comme l'hypercorticisme ou l'acromégalie sont pourvoyeuses de diabète.

## 4. Le diabète de type 1

### 4.1. Généralités

#### 4.1.1. Epidémiologie

La prévalence du diabète de type 1 est en augmentation dans le monde entier. En France, en 2019, l'incidence du diabète de type 1 est d'environ 15 cas pour 100000 enfants de moins de 15 ans. Depuis 20 ans, le nombre de personnes diabétiques de type 1 progresse de 3 à 4% par an et apparaît de plus en plus précocement, notamment chez les enfants de moins de 5 ans. Le sex-ratio est proche de 1 (3,5).

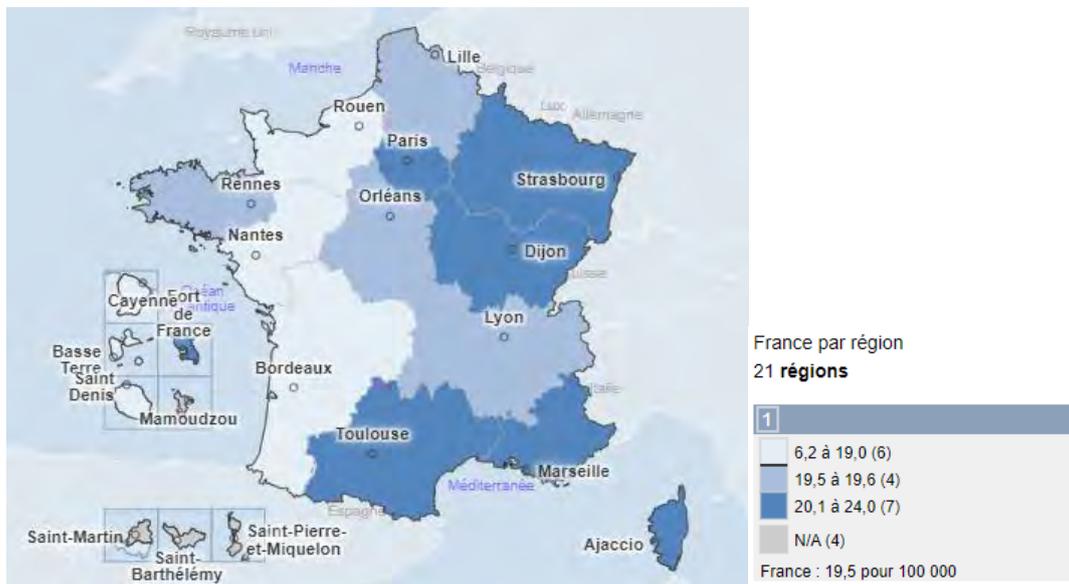


Figure 3 : Taux d'incidence brut du diabète de type 1 chez l'enfant (pour 100 000) 2015-2017 (6)

#### 4.1.2. Physiopathologie

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par une phase préclinique au cours de laquelle les mécanismes immuns détruisent les cellules bêta du pancréas. La lésion pancréatique est l'insulite qui est une inflammation avec infiltration cellulaire des îlots de Langerhans.

Le diagnostic est réalisé lorsque la majorité des cellules bêta sont détruites et qu'il reste seulement entre 10 et 30% de cellules productrices d'insuline.

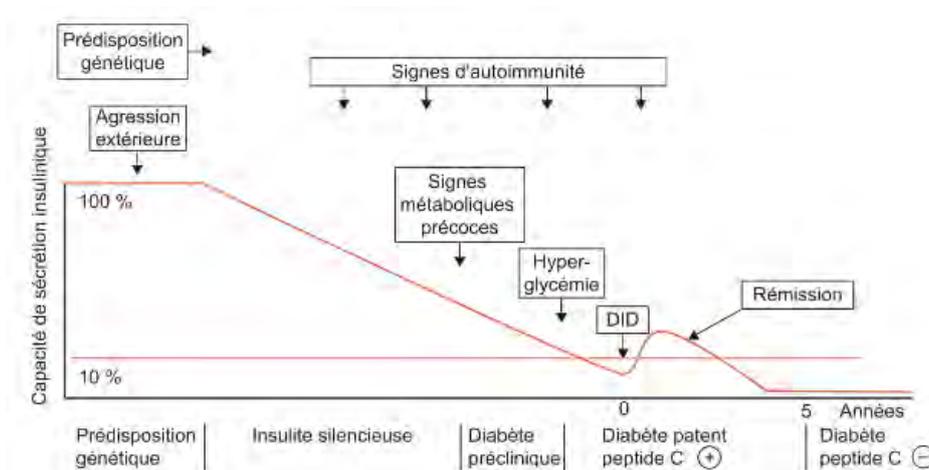


Figure 4 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (7)

Le diabète de type 1 est alors caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction spécifique des cellules bêta pancréatiques qui sécrètent l'insuline, sans atteinte des autres cellules endocrines du pancréas, en particulier les cellules alpha qui sécrètent le glucagon.

Le système immunitaire permet à l'organisme de se défendre contre les microbes, les virus ou diverses substances qui lui sont étrangères et qu'il considère comme des antigènes. Une maladie auto-immune survient lorsque le système immunitaire se retourne contre des éléments de son propre organisme. Cela se traduit par la présence d'anticorps dans le sang.

Les anticorps qui signent un diabète de type 1 sont les suivants :

- les anticorps anti-ICA (*Islet Cell Antibodies*) ;
- les anticorps anti-GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) ;
- les anticorps anti-IA2 (*Insulinoma Antigen-2*) ;
- les anticorps anti-insuline ;
- les anticorps anti-ZnT8 (*Zinc Transporter-8*).

Certaines autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe sont fréquemment associées au diabète de type 1 comme la thyroïdite de Hashimoto et la maladie cœliaque.

Plusieurs facteurs environnementaux ont été évoqués pour expliquer le diabète dont le rôle des virus, la modification de la flore intestinale ou encore l'alimentation. Le facteur le plus nettement mis en cause est le taux d'infection par des entérovirus mais aucune explication n'est encore clairement démontrée.

#### 4.1.3. Prédilection génétique

On note que l'hérédité joue un rôle dans la survenue du diabète de type 1 puisque la probabilité d'avoir un diabète dans la famille est d'environ 10% lorsqu'une personne est malade, alors qu'elle n'est que de 0,3 à 0,5% dans la population générale. La plupart des diabètes surviennent néanmoins de façon isolée. Les principaux gènes de prédisposition et de protection appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, appelés HLA (Human Leukocytes Antigens). En effet, les groupes HLA-DR3 ou DR4 sont trouvés chez 90% des personnes ayant un diabète de type 1 alors qu'ils ne sont présents que chez 50% des personnes dans l'ensemble de la population (8).

Tableau 1 : Prédilection génétique au diabète de type 1 (8)

| Personne ayant un diabète héréditaire | Risque                    |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Père                                  | Pour un enfant : 5-6%     |
| Mère                                  | Pour un enfant : 2-3%     |
| Père et Mère                          | Pour un enfant : env. 20% |
| Frère ou Soeur                        | Pour un enfant : 5-6%     |
| Vrai jumeau                           | Pour un enfant : env. 50% |

## 4.2. Diagnostic

Les signes cliniques évocateurs d'un diabète de type 1 sont des symptômes de survenue brutale avec notamment le fameux syndrome cardinal associant un syndrome polyuro-polydipsique et un amaigrissement malgré une polyphagie ou un appétit conservé. On note parfois une énurésie secondaire chez les enfants.

L'examen clinique pourra retrouver, dans les cas les plus sévères, des signes d'acidose avec la dyspnée de Kussmaul, l'odeur acétonique de l'haleine et des signes de déshydratation. En effet, l'acidocétose est un des modes d'entrée classique dans la maladie, notamment chez les enfants.

Comme nous l'avons vu plus haut, le diagnostic est posé par la mesure de la glycémie. Le dosage des anticorps permettra de confirmer le type de diabète.

### **4.3. Traitement**

#### **4.3.1. Généralités**

Le diabète de type 1 est une maladie chronique. L'acceptation de la maladie est essentielle pour parvenir à gérer au mieux le diabète et ses contraintes quotidiennes. Le but est d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible afin de retarder les complications de la maladie.

On note une période qui suit la mise en route du traitement par insuline qu'on nomme classiquement la « lune de miel ». Il s'agit d'une période durant laquelle l'équilibre glycémique est correct avec des besoins en insuline qui chutent. Ceci est dû à la reprise de la sécrétion d'insuline associée à une meilleure insulinosensibilité. En effet, la mise au repos des cellules  $\beta$  les rend moins vulnérables à l'agression auto-immune. Malheureusement, cette période n'est pas éternelle (9).

De nombreux freins sont mis en évidence dans la gestion de la maladie par les parents dans un premier temps, puis par les enfants eux-mêmes lorsqu'ils grandissent. On note notamment la peur des hypoglycémies, essentiellement nocturnes, la non-acceptation de la maladie, le refus des contraintes, en particulier, au moment de l'adolescence.

La prise en charge est complexe et doit être multidisciplinaire, associant diabétologue, infirmière d'éducation thérapeutique, diététicienne et psychologue.

#### **4.3.2. Insulinothérapie**

Le traitement du diabète de type 1 repose sur une insulinothérapie à vie. L'objectif métabolique repose sur une valeur cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Différents seuils sont fixés par l'ADA (American Diabetes Association) selon les étapes de la vie (7) :

- pour les enfants, un objectif entre 7,5 et 8,5% pour les enfants de moins de 6 ans, < 8% pour les enfants prépubères et < 7,5% pour les adolescents de 13 à 19 ans ;
- HbA1c inférieure à 7% chez les adultes jeunes en dehors de la grossesse ;
- HbA1c inférieure à 6,5% dans le cadre de la grossesse.

Les nouvelles recommandations sont cependant plus strictes avec des objectifs entre 7 et 7,5% d'hémoglobine glyquée (10,11).

Cependant, l'hémoglobine glyquée reflète l'équilibre glycémique des 3 derniers mois sans tenir compte des variations glycémiques, que ce soit les hypoglycémies ou les hyperglycémies et désormais c'est plutôt le temps dans la cible (TIR) que l'on surveille avec des capteurs qui mesurent la glycémie en continu.

En 1993, les résultats de l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) apportent la preuve incontestable d'une corrélation entre le mauvais contrôle glycémique et la fréquence des complications microangiopathiques (12). Le traitement insulinaire intensifié par multi-injections ou par pompe à insuline devient la référence pour les patients diabétiques de type 1. Les insulines utilisées en 2022-2023 dans le traitement du diabète de type 1 reposent sur les analogues rapides et lents de l'insuline. Le gold standard du schéma par multi-injections repose sur le schéma basal bolus associant une insuline lente, « l'insuline pour vivre », qui est réalisée une fois par jour et des bolus d'insuline rapide, « l'insuline pour manger », à réaliser au début de chaque repas.

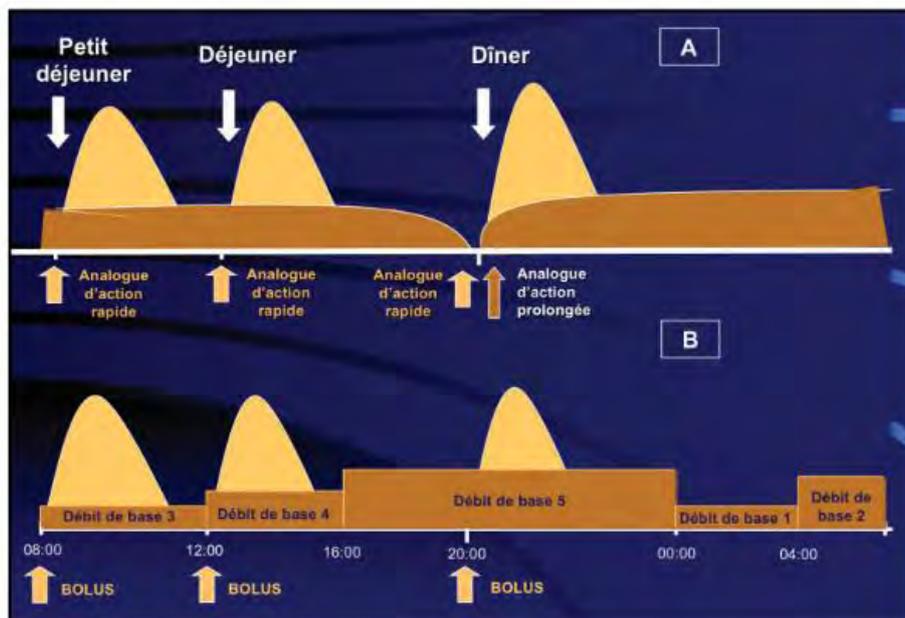


Figure 5 : Schéma "basal-bolus" d'insulinothérapie sous multi-injections quotidiennes (A) et sous pompe à insuline (B) (13)

L'histoire de la pompe à insuline remonte à 1974 quand le Professeur Gérard Slama traite des patients par pompe externe à insuline par voie intraveineuse, suivi en 1978 par le Professeur John Pickup qui teste la voie sous-cutanée (14,15). Depuis l'obtention du remboursement en 2000 (16) mais aussi depuis la parution de recommandations en 2006 (17), l'accès au traitement par pompe à insuline s'améliore. Selon l'étude ENTRED 3, 36,2% des patients diabétiques de type 1 avaient été remboursés d'une pompe à insuline au cours des 12 derniers mois (4). La pompe à insuline sous cutanée permet la délivrance d'un débit basal d'insuline programmable heure par heure, donc plus proche de la sécrétion physiologique, et de bolus au moment des repas. Elle présente comme avantages principaux d'équilibrer les glycémies en mimant la sécrétion physiologique d'insuline et d'améliorer la qualité de vie des patients, notamment en diminuant le nombre de piqûres quotidiennes et en offrant une certaine flexibilité des horaires de repas. En revanche, cette méthode présente certaines limites dont le risque d'acidocétose et le fait de devoir porter un outil en permanence sur soi, ce qui rappelle l'existence de la maladie et la dépendance au traitement.

Il est à noter que bien que le coût initial du traitement par pompe à insuline soit supérieur à celui du traitement par multi-injections, le rapport coût/efficacité s'inverse à long terme en faveur de la pompe du fait notamment de son impact positif sur l'équilibre glycémique et les complications du diabète. En effet, plusieurs études montrent que la pompe à insuline est plus efficace en termes de diminution de l'HbA1c voire même du nombre d'hypoglycémies sévères (18–20).

Plusieurs modèles de pompe sont disponibles en France en 2023. Le choix de la pompe est partagé entre le diabétologue et le patient mais également par certaines contraintes techniques comme le fait de posséder un réservoir de volume suffisant, notamment pendant la grossesse où les besoins augmentent de façon conséquente. Les pompes sont remplies avec un analogue rapide de l'insuline concentré à 100 unités par millilitre. Dans tous les cas, pour assurer une régularité de la diffusion sous-cutanée de l'insuline par la pompe, il est essentiel que le patient pratique un changement du réservoir, du cathéter et de la canule ou de la pompe patch tous les 3 jours maximum, ainsi qu'une rotation des sites d'insertion. L'adhésion du patient à son traitement reste indispensable.

Les pompes les plus utilisées en France en 2023 :

- L'OMNIPOD® et l'OMNIPOD Dash® du laboratoire INSULET ;
- La 640G® et la 780G® de chez MEDTRONIC ;
- La T-SLIM® de chez TANDEM DIABETES CARE ;

- L'YPSOPUMP® de chez YPSOMED.

La Société Francophone de Diabétologie (SFD) a également édité des recommandations sur les indications de mise sous pompe chez les adultes avec un diabète de type 1 (21) : une HbA1c supérieure aux objectifs malgré un traitement intensifié par multi-injections bien mené, des hypoglycémies récurrentes, une variabilité glycémique marquée, des besoins en insuline variables, un traitement par multi-injections non compatible avec la vie professionnelle et sociale de la personne. La grossesse reste une situation particulière durant laquelle le bénéfice du traitement par pompe doit être évalué au cas par cas en raison du risque majoré d'acidocétose.

Différentes fonctions sont disponibles sur les pompes à insuline comme la fonction débit de base temporaire, assistant-bolus, préréglage de plusieurs schémas basaux, etc. Chaque pompe a ses avantages et ses inconvénients. Nous discuterons ici seulement de la 640G® de chez Medtronic qui est une pompe très utilisée durant la grossesse car elle présente l'avantage de pouvoir moduler la vitesse de passage des bolus et adapter au mieux le traitement aux contraintes physiopathologiques de la grossesse.

Plusieurs contre-indications au traitement par pompe à insuline ont cependant été soulevées par la SFD comme les pathologies psychiatriques graves, la rétinopathie non traitée ou non stabilisée ou l'exposition à des champs magnétiques intenses. D'autres contre-indications sont relatives et à évaluer selon la balance bénéfice-risque.

#### **4.3.3. Surveillance glycémique**

La surveillance glycémique est indispensable pour adapter les doses d'insuline et gérer les situations d'urgence. L'auto-surveillance glycémique a longtemps reposé sur des mesures pluriquotidiennes sur sang capillaire. Depuis 2017, le remboursement des capteurs de glucose qui mesurent la glycémie en continu a révolutionné la surveillance glycémique. Il faut cependant noter que la glycémie est alors mesurée en interstitiel et non en capillaire, d'où des mesures parfois différentes. Des recommandations françaises ont été émises en 2017 pour aider à l'utilisation de ces systèmes (22).

Les différents systèmes de mesure continue du glucose disponibles en France (23–26) :

- Le FreeStyle Libre 1® du laboratoire Abbott qui a été remplacé récemment par le FreeStyle Libre 2®. Il est composé d'un capteur servant également de transmetteur et d'un récepteur qui n'est activé qu'en le scannant. Sa durée de vie est de 14 jours. Il ne nécessite pas de calibration et dispose d'alarmes activables à la demande pour informer d'une hypoglycémie et/ou d'une hyperglycémie. C'est le premier capteur à avoir été remboursé en France.

- Le Dexcom G6® de chez Dexcom International Limited. Il est composé d'un capteur, d'un transmetteur et d'un récepteur. Sa durée de vie est de 10 jours. Des alarmes sont également disponibles. Un de ses avantages est la diversité des sites d'insertion cutanée.

- Les capteurs de chez Medtronic : Enlite®, Guardian Sensor 3®, puis récemment, Guardian Sensor 4®. Il s'agit de capteurs qui bénéficient de la fonction arrêt avant hypoglycémie. Ce sont les premiers capteurs couplés à une pompe à insuline. Le Guardian Sensor 4® est le dernier capteur remboursé sur le marché. Il permet de s'abstenir de glycémie de calibration et est remboursé avec la boucle fermée hybride Minimed 780G®.

Les capteurs sont couplés à un émetteur qui transmet les données recueillies à un récepteur par liaison sans fil. Le récepteur peut être un lecteur de glycémie, une pompe à insuline externe ou encore un récepteur spécifique indépendant (27). Ces systèmes proposent plusieurs fonctionnalités dont des flèches de tendance, l'affichage des courbes du taux de glucose, des systèmes d'alarmes et un partage des données avec le diabétologue via des plateformes dédiées. Cette mesure en continu sur 24h apporte une vision dynamique sur l'équilibre glycémique et offre de nouveaux marqueurs de suivi, tel que le temps dans la cible (TIR). On note alors que pour une diminution de 10% du temps dans la cible, l'HbA1c augmente de 0,8% (28). L'innovation de la mesure continue du glucose a fait ses preuves sur l'amélioration du contrôle glycémique (29,30).

Tableau 2 : Données standardisées obtenues grâce aux capteurs de mesure continue du glucose (31)

|  |          |
|--|----------|
| 1. Number of days CGM worn (recommend 14 days) (42,43)                             |          |
| 2. Percentage of time CGM is active (recommend 70% of data from 14 days) (41,42)   |          |
| 3. Mean glucose  |          |
| 4. Glucose management indicator (GMI) (75)   |          |
| 5. Glycemic variability (%CV) target $\leq 36\%$ (90)*                             |          |
| 6. Time above range (TAR): % of readings and time $>250$ mg/dL ( $>13.9$ mmol/L)   | Level 2  |
| 7. Time above range (TAR): % of readings and time 181–250 mg/dL (10.1–13.9 mmol/L) | Level 1  |
| 8. Time in range (TIR): % of readings and time 70–180 mg/dL (3.9–10.0 mmol/L)      | In range |
| 9. Time below range (TBR): % of readings and time 54–69 mg/dL (3.0–3.8 mmol/L)     | Level 1  |
| 10. Time below range (TBR): % of readings and time $<54$ mg/dL ( $<3.0$ mmol/L)    | Level 2  |
| <i>Use of Ambulatory Glucose Profile (AGP) for CGM report</i>                      |          |

#### 4.3.4. Surveillance biologique

Il existe une fixation non enzymatique et irréversible du glucose sur toutes les hémoglobines, la fraction la plus spécifique est l'HbA1c. Cependant, toute pathologie augmentant le turn-over des globules rouges ou diminuant leur nombre réduit le temps de la glycation et donc sous-estime la valeur d'hémoglobine glyquée attendue. Il existe une correspondance entre la moyenne glycémique et le taux attendu d'hémoglobine glyquée.

Tableau 3 : Tableau de correspondance entre HbA1c et glycémies moyennes, obtenu dans une population américaine de patients avec un diabète (type 1 et type 2) (7)

| HbA1c | Glycémie nyctémérale     |
|-------|--------------------------|
| 5 %   | 0,97 g/l (0,76–1,20 g/l) |
| 6 %   | 1,26 g/l (1,00–1,52 g/l) |
| 7 %   | 1,54 g/l (1,23–1,85 g/l) |
| 8 %   | 1,83 g/l (1,47–2,17 g/l) |
| 9 %   | 2,12 g/l (1,70–2,49 g/l) |
| 10 %  | 2,40 g/l (1,93–2,82 g/l) |
| 11 %  | 2,69 g/l (2,17–3,14 g/l) |
| 12 %  | 2,98 g/l (2,40–3,47 g/l) |

#### 4.3.5. Complications et suivi

Le diabète de type 1 doit être suivi de façon régulière, à savoir au moins 3 à 4 consultations annuelles assurées par un diabétologue ou un pédiatre endocrinologue.

Un bilan biologique annuel inclut l'exploration lipidique, la fonction rénale et la microalbuminurie. Un électrocardiogramme doit également être réalisé, de même qu'un examen ophtalmologique à la recherche d'une rétinopathie au fond d'œil et qu'une consultation chez le dentiste. Une consultation en cardiologie est recommandée au bout de 10 ans d'évolution de la maladie, plus précocement si symptômes cliniques.

Les complications du diabète sont multiples. On différencie les complications macro-vasculaires comme l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou l'artérite des membres inférieurs des complications micro-vasculaires qui touchent les artères des reins, de la rétine et des nerfs des membres inférieurs.

#### 4.4. L'avenir, la boucle fermée

Le couplage de la mesure continue du glucose avec la pompe à insuline ouvre de nouvelles perspectives de systèmes partiellement automatisés de délivrance de l'insuline, encore appelés boucles fermées ou pancréas artificiels. Il s'agit en pratique de boucles semi-fermées puisque les bolus restent sous le contrôle du patient via la détermination des glucides. Les études cliniques réalisées sur ces systèmes montrent une amélioration considérable de l'équilibre glycémique en réduisant les hypoglycémies (32–35). Leur arrivée sur le marché en France révolutionne le quotidien de nombreux patients. Il s'agit de systèmes qui regroupent un capteur de mesure continue du glucose, une pompe à insuline externe et un algorithme de contrôle de la glycémie.

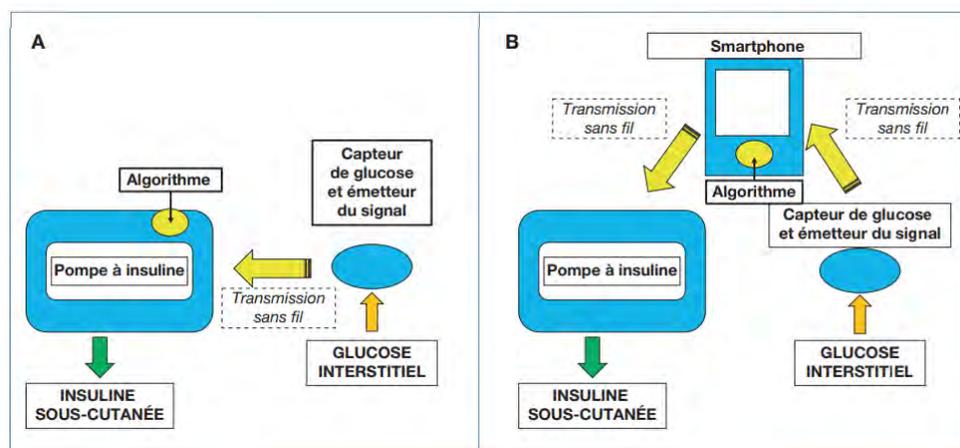


Figure 6 : Schéma illustrant les deux types de systèmes disponibles d'insulinothérapie automatisée (36)

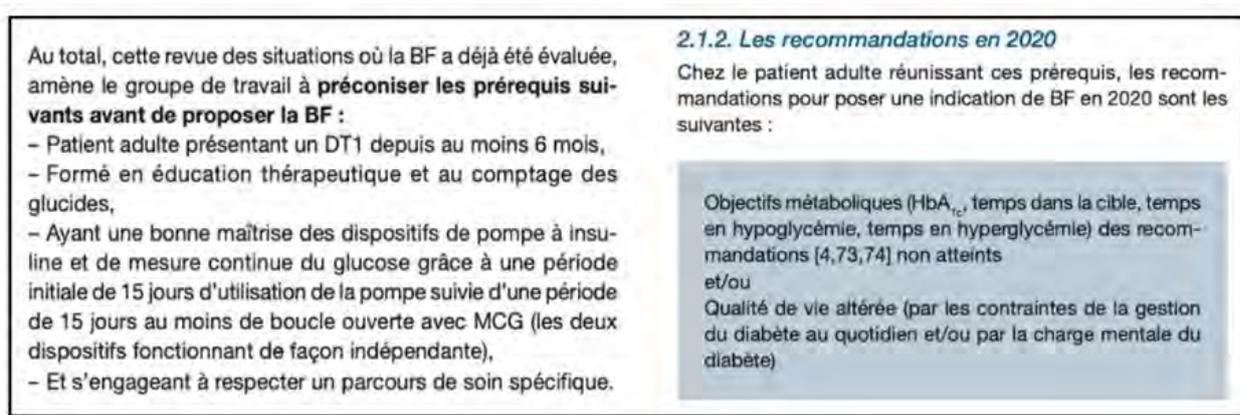


Figure 7 : Les indications de la boucle fermée chez le patient diabétique adulte, extrait des recommandations de la SFD (36)

Actuellement, une grossesse sous boucle fermée est suivie à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy. En effet, les recommandations de mise sous boucle fermée de la SFD laisse à l'appréciation du diabétologue le choix de poursuivre la boucle fermée chez une patiente qui débute une grossesse (37).

## 5. La grossesse chez la patiente atteinte d'un diabète de type 1

### 5.1. Généralités

Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), en 2015, l'âge moyen des femmes à la naissance de leur premier enfant était de 28,5 ans et l'âge moyen à l'accouchement, tout rang confondu, était de 30,4 ans (38). Le diabète de type 1 se révélant à un âge plus précoce, le nombre de patientes enceintes atteintes de diabète de type 1 augmente. A la Maternité Régionale Universitaire de Nancy sont suivies chaque année entre 15 et 25 patientes enceintes avec un DT1. Il s'agit d'une maternité de niveau 3, c'est-à-dire qu'elle dispose d'un service de réanimation néonatale et est spécialisée dans le suivi des grossesses pathologiques. Elle a été inaugurée en 1929 et plus de 2800 accouchements y sont pratiqués chaque année. Le nombre d'accouchements avait diminué ces dernières années, probablement à cause du contexte sanitaire et de l'évolution démographique générale. La natalité chez les patientes avec un diabète de type 1 semble en ré-ascension récemment.

Une prise en charge spécialisée diabéto-obstétricale est indispensable pour ces grossesses, idéalement débutée en période pré-conceptionnelle pour que le pronostic soit le meilleur possible. En effet, la grossesse chez une patiente atteinte de diabète de type 1 reste une grossesse avec un risque materno-fœtal plus élevé que dans la population générale malgré les ambitions de la déclaration de Saint-Vincent en 1989 (39,40).

La grossesse peut être divisée en deux périodes successives au regard de la croissance fœtale. Aux premier et deuxième trimestres de grossesse, la croissance du fœtus est faible donc la femme stocke les nutriments nécessaires au développement futur. Au troisième trimestre, le fœtus grandit de manière importante et les stocks maternels sont utilisés afin de les transmettre au fœtus.

Les besoins en insuline varient tout au long de la grossesse. On note classiquement une tendance à la diminution des besoins durant le premier trimestre puis, une majoration drastique des doses d'insuline jusqu'à environ 30 à 34 semaines d'aménorrhée, en raison d'une insulino-résistance favorisée par les hormones placentaires (hormone lactogène placentaire et progestérone) et l'augmentation des hormones maternelles de contre-régulation comme le cortisol et l'hormone de croissance. Les besoins se stabilisent ou diminuent, selon les cas, jusqu'à l'accouchement pour ensuite revenir brutalement à leur niveau pré-gestationnel, voire inférieur en cas d'allaitement (41–43). De plus, l'altération de la résorption sous cutanée de l'insuline dans un contexte d'infiltration sous cutanée complique l'obtention d'un équilibre glycémique optimal. A cela s'ajoute le ralentissement de la vidange gastrique qui est responsable de pics post prandiaux plus tardifs.

On note alors des hypoglycémies fréquentes lors du premier trimestre de la grossesse. Leur survenue est favorisée par les objectifs glycémiques qui sont plus stricts, la baisse initiale des besoins insuliniques et les antécédents d'hypoglycémies avant la grossesse (44). Les cas d'hypoglycémies sévères restent cependant exceptionnels.

Les objectifs glycémiques interstitiels sont très stricts, 0,63 à 1,10 g/L avant les repas et 1 à 1,40 g/L en post prandial. Pour contrecarrer les contraintes sus mentionnées, les bolus d'insuline sont réalisés progressivement entre 10 et 30 minutes avant le repas (le temps augmentant au fur et à mesure de la grossesse) pour atteindre les objectifs post prandiaux (45,46), sans majorer le risque d'hypoglycémie sévère (47).

Il est recommandé d'obtenir une hémoglobine glyquée inférieure à 6,5% en période pré-conceptionnelle. Chez des femmes non diabétiques, la moyenne d'HbA1c est de  $5,5 \pm 0,4\%$  en dehors de la grossesse,  $5,1 \pm 0,3\%$  en début de grossesse et  $5,0 \pm 0,3\%$  en fin de grossesse. La littérature suggère en effet une baisse artificielle de l'HbA1c d'environ 0,5% pendant la grossesse, non liée à la glycémie maternelle (48,49).

Les objectifs de surveillance continue du glucose sont un temps dans la cible (63-140 mg/dL) d'au moins 70% avec moins de 25% du temps avec des glycémies supérieures à 140 mg/dL et moins de 4% du temps avec des glycémies inférieures à 63 mg/dL dont moins de 1% du temps avec des glycémies inférieures à 54 mg/dL (31).

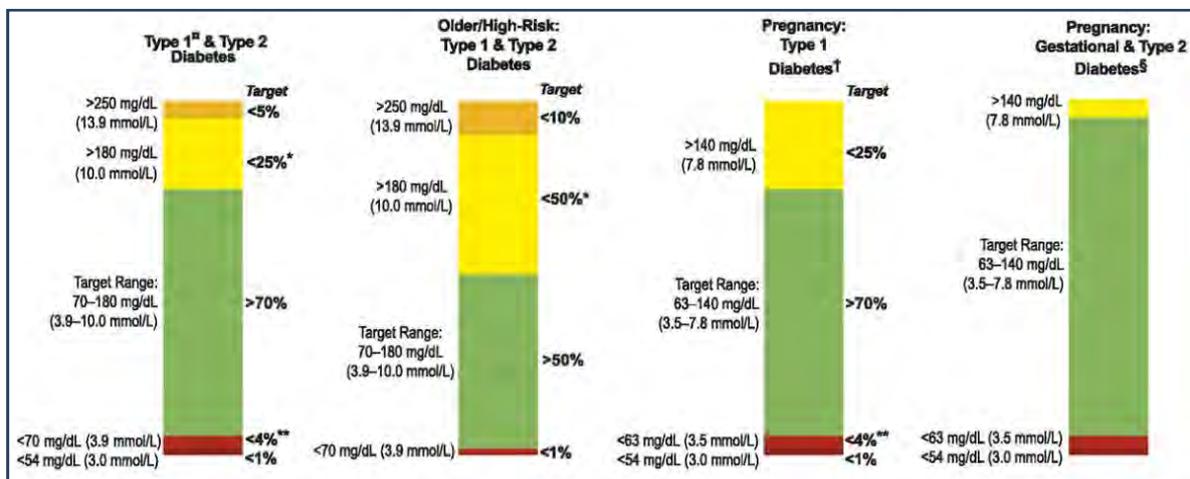


Figure 8 : Les cibles de la mesure continue du glucose selon différentes populations diabétiques (31)

Il existe deux contre-indications formelles à une grossesse qui sont une rétinopathie proliférative floride non traitée et une cardiopathie instable.

## 5.2. Préparation

Il convient que la grossesse soit préparée et planifiée en raison du risque malformatif précoce, bien avant que le diagnostic de grossesse ne soit établi. Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir une contraception efficace. Plusieurs possibilités s'offrent aux patientes selon la HAS (Haute Autorité de Santé) (50) :

- Les pilules œstroprogestatives : femmes jeunes avec un diabète de moins de 20 ans, sans complication, non fumeuses et dont le diabète est relativement bien équilibré ;

- Les dispositifs intra-utérins si les œstroprogestatifs sont mal supportés ou relativement contre-indiqués par l'existence de complications métaboliques ou vasculaires ;
- Les contraceptions progestatives ;
- La contraception mécanique.

En effet, la vie reproductive commence à l'adolescence, période durant laquelle le diabète est difficile à équilibrer devant l'augmentation des besoins liée à la puberté et le fait que le diabète soit mal accepté psychologiquement pendant cette étape de la vie. En effet, l'intervention du patient dans son traitement est pluriquotidienne, complexe et déterminante pour son état de santé. Les contraintes quotidiennes exigées deviennent difficilement compatibles avec les besoins de liberté et d'autonomie de l'adolescent. Des informations sur la maternité doivent être données progressivement dès l'adolescence.

De nombreuses études ont montré un intérêt de la consultation pré-conceptionnelle pour réduire le risque de malformations et de mortalité fœtale dû à un mauvais équilibre durant la phase précoce d'embryogenèse (51), mais également le risque de morbidité maternelle qui est plus élevé en cas de mauvais équilibre pré-conceptionnel (52). Pour exemple, une méta-analyse a montré une réduction des malformations fœtales (risque relatif : 0,25) et de la mortalité périnatale (risque relatif : 0,34) dans les grossesses préparées (53). Cette préparation inclut une évaluation des complications du diabète, à savoir un examen ophtalmologique, une recherche de microalbuminurie, le dosage de la TSH et de l'hémoglobine glyquée. Un examen cardiovasculaire peut être réalisé au cas par cas et notamment en fonction de l'ancienneté du diabète, de symptômes ou de facteurs de risque cardiovasculaire (54–57).

Cette préparation est également l'occasion de débiter la supplémentation en acide folique. Les recommandations varient selon les sociétés savantes avec un minimum de 0,4 mg par jour (ADA ou ACOG) jusqu'à un maximum de 5 mg par jour recommandé notamment par la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC). De son côté, la SFD recommande une supplémentation en acide folique à débiter 4 semaines avant la conception et à poursuivre tout le premier trimestre, à la posologie de 0,4 ou 5 mg (49).

Elle permet également d'expliquer les objectifs glycémiques qui sont plus stricts et de pouvoir intensifier voire modifier le traitement avant le début de grossesse. En effet, l'instauration d'une pompe à insuline peut se discuter pour améliorer le profil glycémique et réduire les variations glycémiques. Dans la littérature, le traitement par pompe à insuline sous cutanée permet de réduire l'hémoglobine glyquée de 0,5%, différence qui peut être déterminante dans la survenue de

malformations en début de grossesse. Pour cela, l'éducation et l'adhésion des patientes sont primordiales (49).

La consultation sera également l'occasion de modifier les traitements de la patiente et notamment les médicaments tératogènes comme les hypolipémiants (statines et fibrates) et certains traitements antihypertenseurs (les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Malheureusement, encore trop de grossesses ne sont pas programmées. Les données varient selon les études, 39% des grossesses n'étaient pas préparées dans une étude anglaise (56), 73,9% dans une étude irlandaise (58). Ces chiffres sont alarmants. Une étude française a montré qu'il existe un défaut d'information par les professionnels de santé et/ou de compréhension chez les femmes ayant un DT1 (59).

### **5.3. Suivi médical**

La prise en charge des femmes enceintes avec un diabète de type 1 est multidisciplinaire. Des recommandations sur le suivi de ces femmes ont été réalisées par les différentes sociétés savantes (60,61).

Un bilan gynécologique pré-conceptionnel est prescrit, comme pour toute autre grossesse. En effet, la connaissance de certaines sérologies est obligatoire lors du premier trimestre pour connaître le statut d'immunisation (toxoplasmose, rubéole, syphilis). Si besoin, certains vaccins, notamment celui de la coqueluche, ou de la grippe en période hivernale, peuvent être administrés (62). Ce bilan comprend également la recherche du groupe sanguin, du rhésus et des agglutinines irrégulières. La réalisation d'un frottis sera nécessaire en fonction de l'ancienneté du dernier examen effectué. De plus, la recherche de consommation de toxiques sera indispensable pour prévenir les complications engendrées par l'utilisation de ces substances (63).

Plusieurs paramètres sont surveillés systématiquement dont la prise pondérale avec pour objectif une prise de poids identique à celle des femmes non diabétiques, à savoir 11,5 à 16 kg pour un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup> (64). Il a été démontré que de nombreuses femmes dépassent la prise de poids recommandée alors qu'une prise de poids excessive favorise les complications maternelles et néonatales (65,66). Une méta-analyse a montré que le fait d'intervenir sur le mode de vie en jouant sur l'activité physique et/ou l'alimentation permettait de réduire l'excès de prise de poids permettant des bénéfices maternels et fœtaux (67).

La tension artérielle est également contrôlée, en gardant en mémoire que le risque de pré-éclampsie est majoré.

La surveillance diabétologique doit être fréquente et est renforcée en cas de déséquilibre. L'existence de plateforme de santé pour transmettre les données glycémiques a favorisé le développement de la télésurveillance ainsi que de consultations distancielles intermédiaires aux consultations présentes qui restent néanmoins indispensables. Sur le plan des complications microangiopathiques, il est recommandé un contrôle du fond d'œil trimestriel ou mensuel en cas de rétinopathie avérée ainsi que la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'albumine et d'acétone.

Concernant la surveillance gynécologique, le suivi est à minima mensuel. La datation de la grossesse est importante puisque grand nombre de ces grossesses nécessiteront un déclenchement ou une césarienne programmée. L'échographie de datation est réalisée entre 5 et 9 SA par la mesure de la longueur crânio-caudale mais la confirmation sera obtenue lors de l'échographie du premier trimestre entre 12 et 14 SA. En effet, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande la mesure de la longueur crânio-caudale au premier trimestre pour dater une grossesse avec une précision de plus ou moins cinq jours (68). De plus, le suivi échographique trimestriel habituel est renforcé avec une échographie ajoutée vers 18 SA pour effectuer l'analyse morphologique précoce. Puis l'échographie du deuxième trimestre, entre 22 et 24 SA, a pour objectif de détecter les malformations fœtales. Celle du troisième trimestre, effectuée entre 32 et 34 SA, a pour objectif de mesurer la biométrie fœtale. Une dernière échographie est généralement proposée vers 36-37 SA pour surveiller la croissance et décider de la voie et du terme d'accouchement. Une échographie cardiaque fœtale est quant à elle recommandée au terme de 24 SA.

Une surveillance fœtale par enregistrement du rythme cardiaque fœtal à domicile est recommandée à partir de 32 SA d'après les recommandations du réseau périnatal lorrain et de la SFD.

#### **5.4. Alimentation**

Pour toute femme enceinte, les recommandations théoriques précisent d'augmenter de 150 kcal/jour l'apport alimentaire durant le premier trimestre et de 250 kcal/jour aux deuxième et troisième trimestres. Une répartition alimentaire est donnée avec un apport calorique qui ne doit pas être inférieur à 1600 kcal/jour aux deuxième et troisième trimestres. L'alimentation est

fractionnée avec le plus souvent trois repas principaux et éventuellement des collations si besoin (49,69,70).

Les besoins en protéines d'une femme enceinte avec un DT1 sont similaires aux besoins de la femme enceinte sans diabète et représentent en général 15% de l'apport énergétique total et ne doit pas être inférieur à 1,1 g/kg/jour.

Les besoins en lipides sont de 30 à 35% de l'apport énergétique total.

Les besoins en glucides sont au minimum de 50% de l'apport énergétique total afin de couvrir les besoins fœto-maternels. Le compte des glucides reste primordial pour calculer les bolus d'insuline et contrôler au mieux les glycémies post prandiales, tout en assurant une certaine flexibilité alimentaire.

L'hydratation doit comprendre 2,5 litres d'eau par jour, dont 1 litre est fourni par l'alimentation et 1,5 litres par les boissons. La consommation d'alcool est contre indiquée pendant la grossesse.

## **5.5. Accouchement**

Le terme d'accouchement est décidé suite à une discussion entre les gynécologues-obstétriciens et les diabétologues sur la balance entre les risques maternels et fœtaux en fonction du risque de mort fœtale in utero tardive et de l'augmentation du risque de dystocie d'épaule d'une part, des complications potentielles d'un accouchement prématuré et du risque lié aux différentes complications obstétricales du déclenchement en lui-même d'autre part. Dans tous les cas, le fait d'avoir un diabète de type 1 ne contre-indique pas la voie basse. Il est cependant recommandé par l'ACOG de considérer la césarienne en cas de macrosomie supérieure à 4500g pour éviter les traumatismes fœtaux dont la dystocie des épaules. Certaines équipes préconisent la césarienne dès un poids fœtal estimé supérieur à 4000g. Par ailleurs, indépendamment du diabète, une césarienne est recommandée en cas d'utérus pluri-cicatriciel. Les recommandations françaises du CNGOF précisent qu'une césarienne est indiquée de principe si le poids fœtal estimé est supérieur ou égal à 4500g. Dans les autres cas, un déclenchement à 39 SA peut être envisagé pour limiter les conséquences de la macrosomie ainsi que les morts fœtales in utero (MFIU).

Le taux de césarienne en France est de 21,4% toute grossesse confondue selon l'enquête nationale périnatale de 2021. La fréquence de césarienne est plus élevée chez les patientes avec un diabète de type 1, de 50 à 71% selon les études, soit 2,5 à 3,5 fois le taux de la population générale (71–73). Les facteurs de risque modifiables identifiés sont la macrosomie et le poids pré-conceptionnel.

Sur le plan diabétologique, en cas de menace d'accouchement prématuré, les inhibiteurs calciques ou les antagonistes de l'ocytocine sont utilisés pour la tocolyse. Si une corticothérapie est nécessaire, les doses d'insuline doivent être majorées d'environ 50 à 80% pendant trois à cinq jours (74).

De plus, l'expulsion doit être facilitée en cas de rétinopathie sévère.

Des protocoles sont mis en place dans les services pour la gestion de l'insulinothérapie durant le travail et l'accouchement. Le taux de glucose doit être surveillé toutes les 2 à 4 heures durant la phase précoce du travail puis toutes les heures durant la phase active. L'insuline peut être administrée par pompe, par voie sous cutanée ou encore par voie intraveineuse selon les connaissances du personnel. Par ailleurs, l'accouchement représente un effort physique qui nécessite des apports de solutés glucosés par voie intraveineuse. L'objectif final est de maintenir une glycémie proche de la normale car le risque d'hypoglycémie néonatale semble majoré par l'hyperglycémie maternelle au cours du travail (75).

| Condition  | General Timing          | Suggested Specific Timing        |
|--|-------------------------|----------------------------------|
| Diabetes   |                         |                                  |
| Pregestational diabetes well-controlled†   | Full term               | 39 0/7–39 6/7 weeks of gestation |
| Pregestational diabetes with vascular complications, poor glucose control, or prior stillbirth | Late preterm/early term | 36 0/7–38 6/7 weeks of gestation |
| Gestational: well controlled on diet and exercise  | Full term               | 39 0/7–40 6/7 weeks of gestation |
| Gestational: well controlled on medications  | Full term               | 39 0/7–39 6/7 weeks of gestation |
| Gestational: poorly controlled   | Late preterm/early term | Individualized                   |

**Figure 9** : Recommandations sur le terme d'accouchement selon le collège américain des gynécologues obstétriciens (ACOG) (75)

## 5.6. Allaitement et post-partum

L'allaitement maternel exclusif est recommandé par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) pendant les six premiers mois de vie. L'allaitement maternel augmente le risque hypoglycémique donc un contrôle de la glycémie est préconisé avant et après chaque tétée pour adapter au mieux l'insulinothérapie (76,77).

## **6. Conséquences et risques maternels**

### **6.1. Effets de la grossesse sur les complications du diabète**

#### **6.1.1. Rétinopathie diabétique**

La rétinopathie est une pathologie oculaire qui correspond à l'atteinte des capillaires de la rétine, pouvant entraîner une baisse de la vision voire une cécité. Elle peut être aggravée par la grossesse et nécessite une surveillance renforcée, au minimum trimestrielle, voire mensuelle en cas de rétinopathie (78–80). Ce phénomène est transitoire, le pronostic rétinien à long terme est identique chez toutes les femmes, qu'elles aient ou non eu une ou plusieurs grossesses (81).

L'angiographie rétinienne et le traitement par laser ne sont pas contre-indiqués mais l'idéal reste le traitement préalable d'une rétinopathie proliférative. On rappelle que seule une rétinopathie proliférative floride non traitée est une contre-indication à la grossesse mais une rétinopathie proliférative peut justifier d'un accouchement facilité pour limiter les efforts de poussée.

#### **6.1.2. Néphropathie diabétique**

Le dépistage se fait par le dosage de la créatininémie et du rapport albuminurie/créatininurie. La néphropathie peut apparaître ou s'aggraver pendant la grossesse et les facteurs de risque sont l'hypertension artérielle, un mauvais équilibre glycémique, l'existence d'une rétinopathie et l'ancienneté du diabète (82).

La microalbuminurie augmente physiologiquement durant la grossesse. Il est ainsi fréquent de constater l'apparition d'une microalbuminurie pathologique chez une femme dont l'excrétion urinaire d'albumine était strictement normale antérieurement à la grossesse mais elle revient le plus souvent au niveau antérieur à la grossesse quelques mois après l'accouchement. Une progression de néphropathie préexistante est également à craindre et l'insuffisance rénale entraîne des risques importants de retard de croissance intra-utérin, de pré-éclampsie et par conséquent de déclenchement prématuré (83,84). Dans tous les cas, il convient de prendre en charge l'hypertension artérielle mais les traitements néphroprotecteurs (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) sont contre-indiqués en raison de leur tératogénicité, notamment rénale.

### **6.1.3. Neuropathie diabétique**

L'étude prospective EURODIAB s'est intéressée à l'influence de la grossesse sur le développement et la progression des complications microvasculaires dans le diabète de type 1 et n'a pas retrouvé d'impact sur la neuropathie, qu'elle soit périphérique ou végétative (81). Néanmoins, la présence d'une neuropathie autonome, particulièrement d'une gastroparésie, complique la prise en charge du diabète pendant la grossesse (85).

### **6.1.4. Maladies coronariennes**

Elle est exceptionnelle mais reste une contre-indication absolue à la grossesse car il existe un risque vital pour la mère. Elle doit être dépistée en cas de diabète ancien avec des complications microvasculaires par un électrocardiogramme de repos et par la réalisation, au moindre doute, d'un test d'ischémie myocardique.

## **6.2. Répercussions du diabète sur le déroulement de la grossesse**

### **6.2.1. Hypertension artérielle et pré-éclampsie**

La fréquence de survenue varie selon les études mais est toujours supérieure à celle de la population générale. On différencie l'hypertension artérielle préalable à la grossesse qui arrive classiquement avant 20 SA de l'hypertension qui survient après 20 SA. Dans ce cas, on note un risque accru de pré-éclampsie, d'autant plus s'il existe des complications microvasculaires du diabète et surtout une néphropathie. Les études montrent un risque de pré-éclampsie multiplié par 5 à 6 au cours du diabète de type 1 (82). Il s'agit d'une complication grave pour la mère et l'enfant, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette complication impose d'utiliser des antihypertenseurs non contre-indiqués chez la femme enceinte (Trandate®, Adalate®, Loxen®, Méthyldopa®) (86) et justifie le plus souvent de déclencher l'accouchement.

### **6.2.2. Complications infectieuses**

Il est recommandé de réaliser un examen cyto bactériologique des urines mensuel pour dépister et traiter les infections urinaires basses afin de prévenir le risque de pyélonéphrite qui pourrait avoir des conséquences dramatiques comme le fait d'entraîner un épisode acidocétosique.

### **6.2.3. Dysthyroïdies**

Dépistage systématique en début de grossesse devant une prévalence élevée des dysthyroïdies chez la femme atteinte d'un diabète de type 1 (87).

### **6.2.4. Acidocétose**

Elle survient dans 1 à 3% des grossesses de femmes atteintes de diabète avec un risque plus important à partir du deuxième trimestre. Il est recommandé de surveiller l'acétone si l'hyperglycémie est supérieure à 2 g/L. Les facteurs de risque sont l'usage de corticoïdes ou de bêtamimétiques, les épisodes infectieux, la diminution trop importante des doses d'insuline ou la majoration des besoins, la mauvaise surveillance glycémique et, bien sûr, le traitement par pompe. L'acidocétose comporte un risque de 10 à 20% de mort fœtale, parfois plus selon les études (88,89).

## **7. Complications et risques pour le bébé**

### **7.1. Pendant la grossesse**

#### **7.1.1. Avortement spontané et mort fœtale in utero**

Le risque d'avortement spontané, défini comme la perte précoce d'un fœtus avant 22 SA, est augmenté lors des grossesses chez les femmes atteintes de diabète, notamment de type 1. L'incidence des fausses couches spontanées chez les femmes souffrant d'un diabète antérieurement à la grossesse est difficile à évaluer avec précision, car les études n'incluent que rarement ces femmes dont la grossesse s'est arrêtée précocement. Une étude récente a retrouvé un taux d'avortement spontané plus faible dans le groupe de patientes porteuses d'un système de mesure continue du glucose par rapport à un groupe de patientes réalisant des auto-surveillances glycémiques capillaires, 5,3% versus 20% respectivement (90).

La mort fœtale in utero survient essentiellement en cas de diabète déséquilibré. Elle est définie par le décès du fœtus dont l'âge gestationnel est supérieur à 22 SA ou dont le poids excède 500g. Une étude récente a montré une majorité de cardiomyopathies fœtales à l'autopsie de fœtus de femmes diabétiques de type 1 (91). Les études retrouvent des taux de morts fœtales in utero entre 2 et 3%, soit 4 à 5 fois plus que dans la population de femmes indemnes de diabète. Le risque est d'autant plus élevé que l'équilibre glycémique est précaire (92–96).

Des modifications placentaires pathologiques fonctionnelles et structurales ont été mises en évidence chez les femmes avec un diabète pré-gestationnel comme l'augmentation du poids placentaire, des défauts de maturation des villosités, une angiogenèse accrue et une nécrose fibrinoïde (97). De plus, on note la présence de globules rouges fœtaux nucléés comme reflet de l'hypoxie fœtale chronique (98).

### 7.1.2. Malformations congénitales

Elles sont plus fréquentes chez les femmes porteuses de diabète de type 1 par rapport au reste de la population. La prévalence des malformations varie de 4 à 15% contre 2,1% dans la population générale (49,51,99–101). La relation entre le risque de malformations et l'HbA1c pré-gestationnelle est continue et passe de 2% pour une HbA1c de 5,5%, à 8% pour une HbA1c de 10%. 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), et dans une moindre mesure l'appareil uro-génital. De plus, ces malformations sont probablement en cause dans le risque majoré de fausses couches spontanées et de mortalité fœtale.

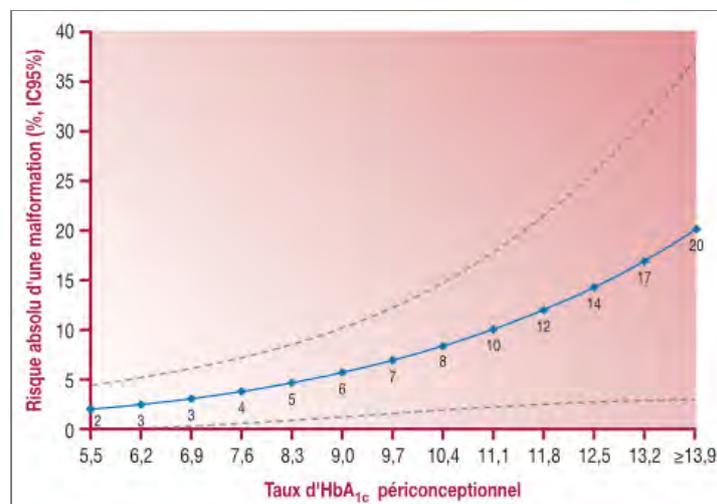


Figure 10 : Risque de malformation en fonction de l'HbA1c péri-conceptionnelle (103)

### 7.1.3. Prématurité

La prématurité est définie par un accouchement avant 37 SA. Il peut s'agir d'un accouchement spontané, d'une rupture prématurée des membranes ou d'une prématurité induite pour raison

maternelle ou fœtale. L'ACOG recommande de ne pas retarder un accouchement à 39 SA si une indication médicale ou obstétricale est retenue pour un accouchement prématuré (102).

La prématurité est associée à une majoration significative de la morbidité fœtale. Le risque d'hypoglycémies néonatales est multiplié par 3, celui de détresse respiratoire par 6 et celui d'admission du nouveau-né en soins intensifs par 7, comparativement à un groupe de référence de femmes avec un diabète ayant accouché à terme (103).

Une étude multicentrique réalisée récemment dans une cohorte de patientes atteintes de diabète de type 1 et 2 a montré un taux de prématurité de 42,5% parmi les patientes avec un DT1 (104). Les raisons maternelles associées à cette prématurité sont la rétinopathie, la néphropathie, l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie ainsi qu'un mauvais contrôle glycémique (99,105).

#### **7.1.4. Macrosomie et hypertrophie cardiaque**

La macrosomie est définie comme un poids de naissance supérieur à 4000g, voire 4500g selon les études, sans considération du terme. Une autre notion, l'excès de poids pour l'âge gestationnel (LGA), tient compte du terme. Elle est définie comme des mensurations supérieures au 90<sup>ème</sup> percentile pour le terme, selon les courbes du Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF).

Cet excès de poids est lié à un hyperanabolisme fœtal déclenché par l'hyperinsulinisme fœtal consécutif à l'hyperglycémie maternelle. En effet, le glucose passe la barrière placentaire, l'insuline non. On surveille surtout, à l'échographie, l'augmentation du périmètre abdominal. La macrosomie expose à un risque augmenté de décès, d'asphyxie périnatale, de traumatismes obstétricaux, de détresse respiratoire et d'hypoglycémie. Au niveau maternel, la macrosomie entraîne une majoration de l'induction du travail, du recours à la césarienne ou d'une extraction fœtale instrumentalisée. Des études ont montré que l'utilisation des capteurs de mesure continue du glucose permettait de réduire le temps en hyperglycémie, avec un risque diminué de macrosomie, d'hypoglycémie néonatale et d'admission en néonatalogie (106).

L'hypertrophie cardiaque septale s'intègre dans l'organomégalie générale constatée chez ces fœtus.

#### **7.1.5. Retard de croissance intra-utérin**

Même si la situation la plus fréquemment rencontrée reste l'excès de croissance pour l'âge gestationnel, il existe également des cas de retard de croissance intra-utérin, probablement sous-

estimés par un excès de croissance relatif. Le retard de croissance intra-utérin est fréquemment associé à la pré-éclampsie, elle-même plus fréquente en cas de pathologies vasculaires sous-jacentes comme l'hypertension artérielle, la néphropathie et la rétinopathie (84).

## **7.2. En période néonatale**

### **7.2.1. Mortalité néonatale**

La mortalité néonatale reste rare mais est tout de même quatre fois plus fréquente que dans la population générale selon une étude réalisée en République d'Irlande (107). De plus, les connaissances actuelles ainsi que la surveillance accrue et la prise en charge optimale à la naissance ont permis de la voir régresser chez les patientes atteintes de diabète de type 1, comme le montre l'étude Japonaise sur les femmes enceintes avec un diabète de type 1 et 2 de 1982 à 2020 (108).

### **7.2.2. Hypoglycémies**

L'incidence des hypoglycémies retrouvée dans les études fluctue entre 25 et 63%. Les fœtus de mères ayant une glycémie sous-optimale auront une hyperplasie pancréatique et une hyperinsulinémie in utero, qui n'est pas corrigée par l'euglycémie pendant la période intra-partum. Ces nouveau-nés auront besoin d'une surveillance accrue voire d'un traitement en cas d'hypoglycémie grave ou prolongée (109,110).

L'étude CONCEPTT a montré qu'une augmentation du temps dans la cible durant les deuxième et troisième trimestres était associée à une réduction du risque d'hypoglycémie (111).

La société d'endocrinologie recommande une glycémie entre 72 et 126 mg/dL durant la période du per-partum (112). Cependant, une large étude ne retrouve pas d'association significative entre le contrôle glycémique per-partum dans la cible et l'hypoglycémie néonatale sévère (113). L'utilisation des capteurs de mesure continue du glucose semble diminuer le risque d'hypoglycémie néonatale (114). Néanmoins, de nombreuses études retrouvent un lien entre ces hypoglycémies et l'hémoglobine glyquée en fin de grossesse ou l'hyperglycémie durant le travail voire durant les 24h précédant la naissance (75,115,116).

### **7.2.3. Hypocalcémie**

Un diabète maternel est un facteur de risque d'hypocalcémie néonatale en raison d'une carence brutale des apports maternels chez ces enfants en hyperanabolisme.

#### **7.2.4. Hyperbilirubinémie et ictère néonatal**

L'hyperbilirubinémie est plus fréquente chez ces nouveau-nés. Des séances de photothérapie peuvent être nécessaire dans certains cas en fonction des taux de bilirubine afin d'en prévenir la toxicité.

#### **7.2.5. Détresse respiratoire**

Les nouveau-nés issus de grossesses avec diabète sont plus à risque de développer une détresse respiratoire néonatale. Elle est en rapport avec une hypoxie fœtale chronique dont le reflet est l'augmentation de l'érythropoïétine fœtale qui entraîne une polyglobulie et une hyperbilirubinémie. Par ailleurs, une anomalie de la synthèse du surfactant est associée à l'hyperinsulinisme fœtal et sera responsable d'un retard de maturation pulmonaire qui est aggravé par la prématurité. En effet, les nouveau-nés prématurés n'ont pas achevé leur maturation pulmonaire. Des injections de corticoïdes peuvent palier à ce défaut de maturation mais déséquilibrent les glycémies. Une étude a récemment montré un sur-risque de détresse respiratoire néonatale lorsque le TIR est inférieur à 70% versus supérieur à 70% (117).

On note néanmoins que la détresse respiratoire est le plus souvent transitoire, due à un retard de résorption du liquide intra-pulmonaire.

#### **7.2.6. Traumatismes fœtaux**

La dystocie des épaules au cours d'un accouchement par voie basse en présentation céphalique est définie par l'absence de dégagement des épaules du fœtus après expulsion de la tête, rendant nécessaire le recours à des manœuvres obstétricales autres que la traction douce de la tête ou la manœuvre de restitution. Selon cette définition, la dystocie des épaules complique 0,5 à 1% des accouchements par voie basse (118). Le risque chez les patientes avec un diabète de type 1 varie selon les études entre 1 et 2,5% (119–121). Un poids élevé à la naissance est la principale cause des traumatismes secondaires à l'accouchement, le plus fréquent étant la dystocie des épaules. Cette dernière fait suite à une difficulté d'engagement des épaules lors de l'accouchement qui rend ce dernier plus long et plus compliqué. Elle accroît le risque de fracture de la clavicule ou de l'humérus, de lésion du plexus brachial ainsi que d'asphyxie périnatale (118). Du côté maternel, le risque consiste en un dommage à la vessie, au sphincter anal et au rectum. L'hémorragie du post-partum est également plus fréquente dans cette situation. Les facteurs de risque sont représentés en premier lieu par le diabète et la macrosomie ainsi que l'antécédent de dystocie des épaules (122). D'autres facteurs de risque sont retrouvés comme l'accouchement instrumentalisé, l'IMC

supérieur ou égal à 25, l'âge au-delà de 40 ans et l'âge gestationnel supérieur ou égal à 41 semaines (123). Des scores ont été établis mais, souvent, la dystocie des épaules survient sans facteur de risque préalable (124). Les recommandations françaises du CNGOF préconisent un déclenchement du travail en cas de macrosomie si le col est favorable à 39 SA ou plus. La césarienne est quant à elle recommandée si l'estimation du poids fœtal est supérieure à 4500g en cas de diabète maternel, s'il y a un antécédent de dystocie associée à des complications sévères néonatales ou maternelles et, durant le travail, en cas d'échec de progression (125).

### **7.2.7. Admission en néonatalogie**

A cause de toutes ces complications, l'admission en néonatalogie des nouveau-nés de mères atteintes de diabète de type 1 est considérable. Une étude a montré un risque 8 fois plus élevé que dans la population générale (126). Une étude française a retrouvé un taux d'admission en néonatalogie trois fois plus important chez les prématurés en comparaison avec les bébés nés à terme (127). Les recommandations actuelles du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) préconisent l'utilisation de capteur de mesure continue du glucose chez toutes les femmes enceintes avec un diabète de type 1 afin de les aider à améliorer leur équilibre glycémique pour prévenir les complications néonatales (128). En effet, des études ont montré que les nouveau-nés de patientes utilisant un CGM ont un taux d'admission en néonatalogie plus faible (129,130).

## Partie II : Etude clinique

---

**Évaluation de l'équilibre glycémique et des complications materno-fœtales chez des femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1 utilisant une mesure continue du glucose : Étude comparative d'un traitement par pompe à insuline versus multi-injections sur une cohorte de patientes suivies à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.**

### 1. Introduction

La prévalence du diabète de type 1 ne cesse de croître en France (3,5), bien que son facteur déclenchant demeure inconnu. L'âge de diagnostic de la maladie est de plus en plus précoce. Un nombre croissant de grossesses survenant dans un contexte de diabète pré-gestationnel est constaté avec également une ancienneté du diabète qui se majore. Or, les complications dégénératives apparaissent avec l'ancienneté de la maladie et un contrôle optimal est nécessaire pour diminuer leur incidence (12).

La grossesse chez la patiente avec un diabète de type 1 reste une situation à risque materno-fœtal majoré par rapport à la population générale malgré les ambitions de la déclaration de Saint Vincent en 1989 (39,40). En effet, une surveillance diabétologique et gynécologique intensifiée est nécessaire. Les femmes présentent notamment un sur-risque d'accouchement avant terme, de césarienne et de pré-éclampsie (99,131). Les complications diabétologiques microvasculaires sont monitorées car potentiellement aggravées durant cette période. Les fœtus ont quant à eux un risque majoré de mort fœtale in utero ou néonatale (107). De plus, le risque de prématurité, de malformations, de macrosomie et d'admission en néonatalogie est prépondérant (104,131). Ces nouveau-nés sont exposés au risque d'hypoglycémie, d'hypocalcémie, de détresse respiratoire, d'hyperbilirubinémie et de traumatismes au moment de l'accouchement (118).

Les sociétés savantes recommandent un objectif d'hémoglobine glyquée pré-conceptionnelle inférieure à 6,5% et la réalisation d'une consultation pré-conceptionnelle (64). Dans la pratique, très peu de grossesses débutent dans un équilibre métabolique optimal et la majorité des grossesses n'est malheureusement pas préparée (58). L'information et la sensibilisation des patientes restent primordiales dès l'adolescence.

Récemment, de nombreuses révolutions technologiques ont modifié le quotidien de millions de patients. L'autorisation de mise sur le marché des capteurs de mesure continue du glucose a

permis de faciliter les contrôles glycémiques tout en améliorant l'équilibre métabolique (29,30). De nouveaux marqueurs de suivi diabétologique sont apparus concomitamment tel que le pourcentage du temps passé dans la cible glycémique (TIR). Alors que l'auto-surveillance glycémique capillaire peut ne pas détecter les périodes transitoires d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie, la surveillance continue du glucose mesure la concentration sous-cutanée de glucose interstitiel tout au long de la journée. D'autre part, l'utilisation de la pompe à insuline se généralise et une part majoritaire des patientes en âge de procréer sont traitées par ce dispositif qui tente de reproduire au mieux la sécrétion insulinaire physiologique (21).

Longtemps désiré, le couplage de la pompe à insuline avec ces capteurs révolutionne désormais le quotidien de nombreux patients en améliorant considérablement leur équilibre glycémique tout en allégeant leur charge mentale (132–134).

L'objectif de notre étude a été d'évaluer l'équilibre glycémique et les complications materno-fœtales chez des femmes enceintes présentant un diabète de type 1 et utilisant une mesure continue du glucose en comparant un traitement par pompe à insuline avec un traitement par multi-injections, avant l'ère du pancréas artificiel.

## **2. Patientes et méthodes**

### **2.1. Patientes**

Cette étude observationnelle rétrospective, comparative et monocentrique a été menée au sein du service de diabétologie de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN). Ce service fait partie d'une maternité de niveau 3 spécialisée dans le suivi des grossesses à risque et équipée d'un service de réanimation néonatale.

53 patientes avec un diabète de type 1 pour un total de 64 grossesses suivies et dont l'accouchement s'est déroulé à la MRUN entre janvier 2017 et janvier 2023 ont été incluses dans cette étude.

### **2.2. Méthodes**

L'étude a été conduite selon la méthodologie de référence MR-003 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (numéro 2022PI175-329).

Les données ont été recueillies à partir des dossiers informatisés des patientes sur le logiciel informatique médical DxCare ainsi que dans les dossiers papiers archivés. Une lettre

d'information a été envoyée au préalable à chaque patiente. Sans retour de leur part sous un délai d'un mois, leurs données de santé ont pu être exploitées pour cette étude. Une seule patiente a exprimé son refus.

Notre échantillon est divisé en deux groupes, les grossesses sous multi-injections (n = 15) et celles sous pompe à insuline (n = 49).

Pour chaque patiente des deux groupes, les données suivantes sont relevées :

- Caractéristiques maternelles générales : âge, parité, statut marital, tabagisme, consommation d'alcool, présence d'une thyroïdite de Hashimoto, poids et IMC pré-conceptionnels, prise de poids durant la grossesse ;
- Caractéristiques et complications du diabète : année de diagnostic, durée d'évolution, existence de complications micro- (rétinopathie, néphropathie, neuropathie et gastroparésie) et macrovasculaires (HTA pré-gestationnelle, cardiopathie et athérome) ;
- Période pré-conceptionnelle : préparation de la grossesse et hémoglobine glyquée pré-conceptionnelle ;
- Suivi diabétologique : plusieurs variables continues issues de la MCG sont relevées mensuellement dont la moyenne glycémique (en mg/dL), le pourcentage de temps passé dans la cible (TIR : 63-140 mg/dL), au-dessus de la cible (TAR > 140 mg/dL) et en-dessous de la cible (TBR < 63 mg/dL) sur les 14 derniers jours. L'hémoglobine glyquée est dosée chaque trimestre ;
- Complications maternelles diabétologiques : hospitalisation pour raison diabétologique, cétose, acidocétose, hypoglycémie sévère ;
- Complications maternelles obstétricales : hospitalisation pour raison obstétricale, menace d'accouchement prématuré et usage de corticoïdes, pré-éclampsie, éclampsie, HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelets), HTA gravidique ;
- Modalités d'accouchement : terme, césarienne et déclenchement ;
- Caractéristiques fœtales : genre, poids, Apgar 1 et 5 minutes (score permettant d'évaluer la vitalité d'un nouveau-né), durée d'hospitalisation et mort fœtale ;

- Complications néonatales : prématurité (définie comme un terme de naissance inférieur à 37 SA), admission en secteur mère-enfant, unité kangourou, néonatalogie ou réanimation, retard de croissance intra-utérin (RCIU, défini comme un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique), excès de croissance pour l'âge gestationnel (LGA, défini comme un poids supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile pour le terme selon les courbes du CFEF), macrosomie (définie comme un poids de naissance supérieur à 4500g), hypoglycémie (glycémie inférieure à 40 mg/dL), hypocalcémie, détresse respiratoire, hyperbilirubinémie, nécessité de photothérapie, dystocie des épaules, fracture claviculaire, hypertrophie myocardique et malformations du système nerveux central ou urogénitales.

Le critère de jugement principal porte sur l'équilibre glycémique par la comparaison dans chaque groupe du taux d'hémoglobine glyquée trimestrielle et du temps passé dans la cible relevé mensuellement.

Les critères secondaires concernent la survenue de complications obstétricales et néonatales.

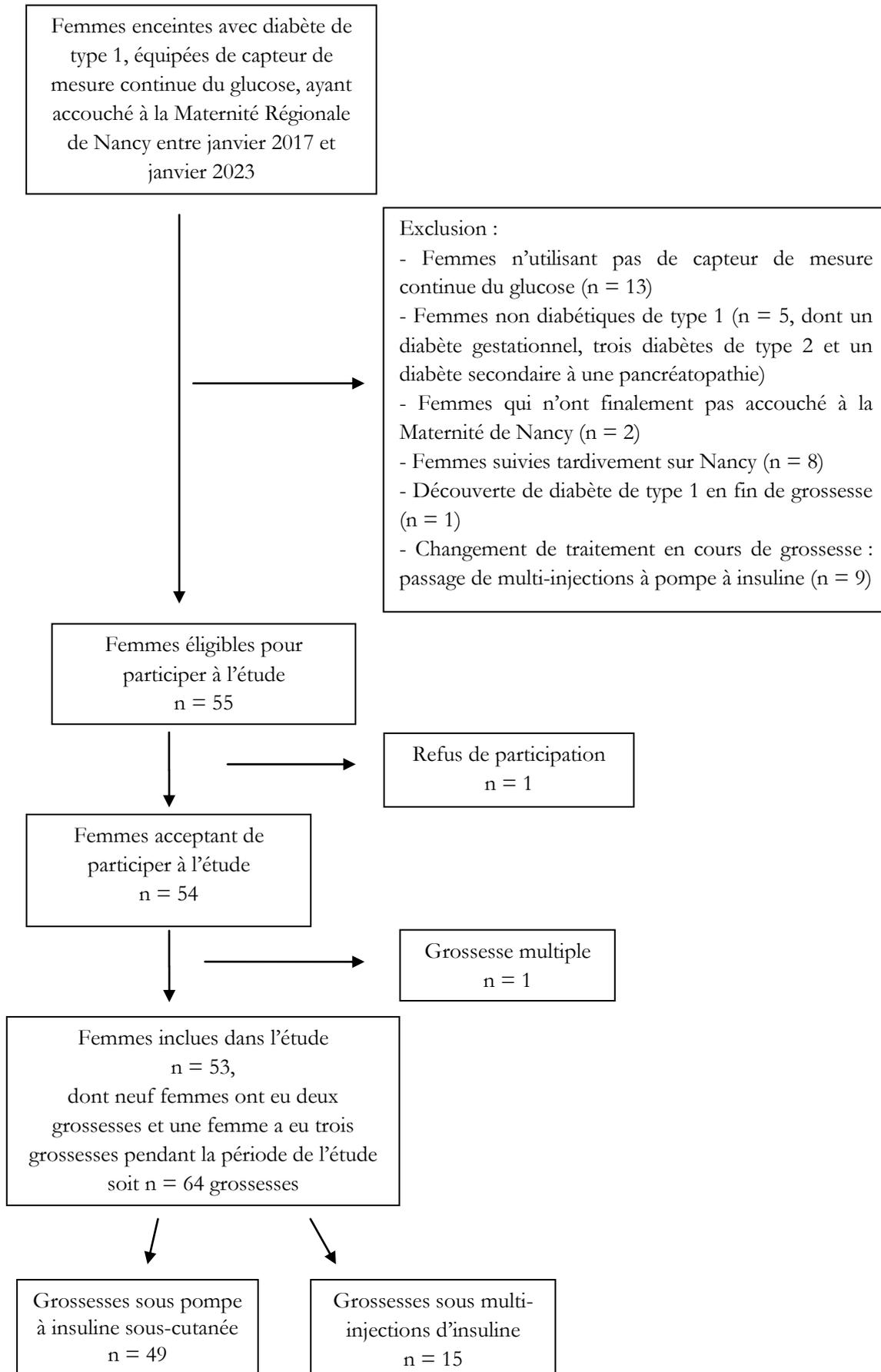


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

## 2.3. Analyses statistiques

La base de données a été anonymisée et encodée sous forme de classeur Excel. Le recueil de données s'est étalé entre décembre 2022 et début janvier 2023.

Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de médiane et de quartiles avec Q1 et Q3 correspondant respectivement à 25% et 75% des valeurs se situant en-dessous de cette valeur. Le minimum et le maximum sont également relevés.

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Les analyses statistiques comparatives sont effectuées à l'aide d'un test exact de Fischer pour les variables qualitatives.

Des tests de Shapiro-Wilk sont utilisés pour vérifier la normalité des variables quantitatives. Un test non paramétrique de la somme des rangs de Wilcoxon est utilisé pour les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale (TAR, TBR, moyenne glycémique et HbA1c) tandis que le test de Welch est utilisé pour les variables quantitatives suivant une loi normale (TIR).

Statistiques faites à l'aide du logiciel R version 4.0.2 à travers l'interface Rstudio version 1.3.1093

Le seuil de significativité des tests est fixé à 5% ( $\alpha = 0,05$ ).

## 3. Résultats

### 3.1. Caractéristiques de la population

Dans notre étude, 64 grossesses uniques provenant de 53 femmes atteintes de diabète de type 1 ont été incluses.

11 grossesses ont eu lieu chez des primipares et 53 chez des multipares au moment de l'étude.

37 grossesses ont eu lieu chez des femmes en couple, 24 chez des femmes mariées, 2 chez des femmes célibataires et une chez une femme divorcée.

17 grossesses sous intoxication tabagique sont à noter, aucune consommation alcoolique n'est à déplorer.

L'âge médian au moment de la conception est de 30,3 ans (27,6-33,4). Le diabète évolue depuis 15 ans (11-20). Le poids médian au début de la grossesse est de 65,5 kg (58-78), soit un IMC médian de 24,4 kg/m<sup>2</sup> (21,5-28,6). La prise de poids médiane est de 13 kg (10-16).

Le capteur majoritairement utilisé est le FreeStyle Libre® de chez Abbott avec 60 grossesses (93,7%). Le capteur Enlite® de chez Medtronic arrive en deuxième position avec 3 grossesses

(4,7%) et ensuite le capteur Dexcom G6® de chez Dexcom, Inc. utilisé durant une seule grossesse (1,6%).

Parmi les grossesses sous pompe, 36 se sont déroulées sous 640G® de chez Medtronic (73,5%), 5 sous OMNIPOD® de chez Insulet (10,2%), 5 sous YPSOPUMP® de chez Ypsomed (10,2%), 2 sous ANIMAS® de chez Animas Corporation (4,1%) et 1 sous ACCU CHEK INSIGHT® de chez Roche (2%).

Le schéma insulinique des patientes sous multi-injections repose sur un schéma basal-bolus. L'insuline lente utilisée était la TRESIBA® pour 4 patientes (26,7%), la LANTUS® ou ABASAGLAR® pour 9 patientes (60%) et la LEVEMIR® pour 2 patientes (13,3%). L'insuline rapide utilisée était la NOVORAPID® pour 4 patientes (26,7%), l'HUMALOG® pour 7 patientes (46,7%), la FIASP® pour 3 patientes (20%) et l'APIDRA® pour 1 patiente (6,6%).

Au total, 31 grossesses sont préparées, soit 48,4% des grossesses de l'étude. L'hémoglobine glyquée médiane pré-conceptionnelle est de 7,2% (6,7-8).

Les grossesses sont séparées en deux groupes en fonction du mode d'insulinothérapie, pompe à insuline sous-cutanée versus multi-injections d'insuline. Le tableau 1 montre que les groupes sont comparables.

**Tableau 1** : Caractéristiques générales des patientes incluses dans l'étude

| Caractéristiques maternelles                | Pompe            | Multi-injections | p-value |
|---|------------------|------------------|---------|
| Nombre de patientes                         | 49               | 15               | /       |
| Age (années)                                | 30,3 (28,6-33)   | 29,5 (26,9-37,3) | 0,98    |
| Min – Max                                   | 22 – 43          | 22 – 43          |         |
| Primiparité                                 | 11 (22,4%)       | 0 (0%)           | 0,054   |
| Tabac                                       | 11 (22,4%)       | 6 (40%)          | 0,20    |
| Hashimoto                                   | 14 (28,6%)       | 4 (26,7%)        | 1       |
| Poids avant la grossesse (kg)               | 69,2 (58-78)     | 67,9 (57,5-73)   | 0,75    |
| IMC avant la grossesse (kg/m <sup>2</sup> ) | 24,4 (21,4-28,8) | 24,5 (23,5-28,9) | 0,55    |
| Min – Max                                   | 19,6 – 38,1      | 20 – 32,6        |         |
| Prise de poids pendant la grossesse (kg)    | 13 (11-16)       | 10 (5,5-16,5)    | 0,15    |
| Min – Max                                   | 4 – 25           | - 3 – 19         |         |

*Données quantitatives représentées sous forme de médiane (Q1-Q3) et minimum-maximum.*

*Données qualitatives représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.*

*Analyses réalisées à l'aide de tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$*

*Analyses réalisées à l'aide de tests de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$ .*

## 3.2. Critère de jugement primaire : évolution de l'équilibre glycémique

### 3.2.1. Hémoglobine glyquée

L'évolution de l'HbA1c entre les deux groupes est représentée dans la figure 2. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur les HbA1c au 1<sup>er</sup> ( $p = 0,25$ ), au 2<sup>ème</sup> ( $p = 0,3$ ) et au 3<sup>ème</sup> trimestre ( $p = 0,6$ ).

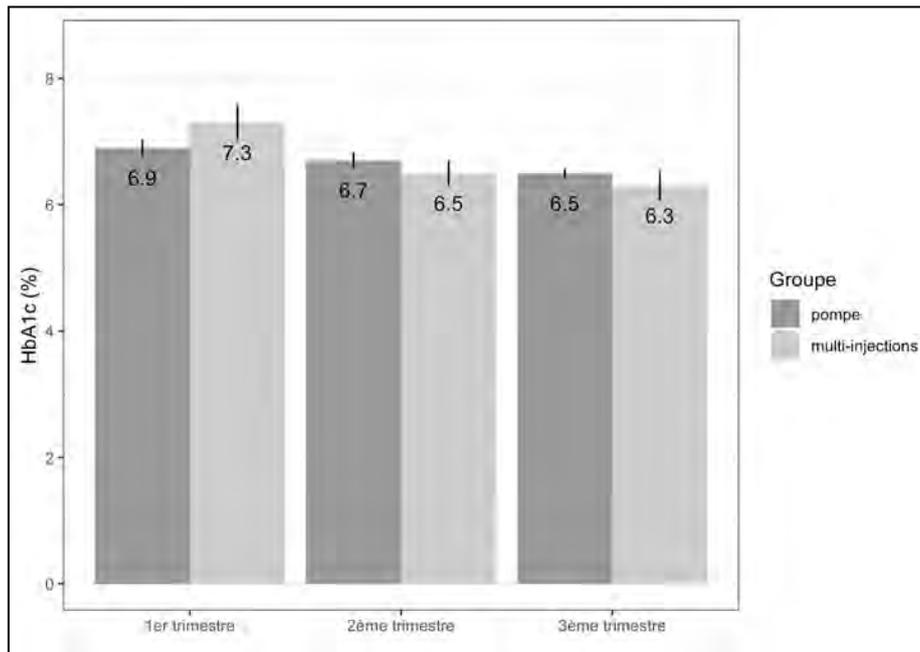


Figure 2 : Evolution de l'hémoglobine glyquée au cours de la grossesse

*Comparaison du taux moyen d'HbA1c aux 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse dans les groupes pompe versus multi-injections. Analyses réalisées à l'aide d'un test de la somme des rangs de Wilcoxon sur 31 patientes dans le groupe pompe et 12 dans le groupe multi-injections au 1<sup>er</sup> trimestre, 27 patientes dans le groupe pompe et 10 dans le groupe multi-injections au 2<sup>ème</sup> trimestre, 31 patientes dans le groupe pompe et 7 dans le groupe multi-injections au troisième trimestre. Aucune différence significative n'est mise en évidence.*

Nous évaluons également l'évolution du paramètre hémoglobine glyquée au cours de la grossesse au sein d'un même groupe. On note une différence significative de l'hémoglobine glyquée entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre au sein de chaque groupe,  $p = 0,006$  dans le groupe pompe et  $p = 0,022$  dans le groupe multi-injections. On note également une différence significative entre l'hémoglobine glyquée du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestre dans le groupe multi-injections,  $p = 0,047$ .

### 3.2.2. Paramètres de la mesure continue de glucose

Sur les 49 grossesses du groupe pompe, les données du CGM sont disponibles pour 20 grossesses au 1<sup>er</sup> mois (40,8%), 35 au 2<sup>ème</sup> mois (71,4%), 41 au 3<sup>ème</sup> mois (83,7%), 42 au 4<sup>ème</sup> mois (85,7%), 40 au 5<sup>ème</sup> mois (81,6%), 39 au 6<sup>ème</sup> mois (79,6%), 45 au 7<sup>ème</sup> mois (91,8%) et 25 au 8<sup>ème</sup> mois (51%).

Sur les 15 grossesses du groupe multi-injections, les données du CGM sont disponibles pour 4 grossesses au 1<sup>er</sup> mois (26,7%), 11 grossesses au 2<sup>ème</sup> mois (73,3%), 11 grossesses au 3<sup>ème</sup> mois (73,3%), 12 grossesses au 4<sup>ème</sup> mois (80%), 11 grossesses au 5<sup>ème</sup> mois (73,3%), 10 grossesses au 6<sup>ème</sup> mois (66,7%), 11 grossesses au 7<sup>ème</sup> mois (73,3%) et 11 grossesses au 8<sup>ème</sup> mois (73,3%).

Aucune différence significative n'est retrouvée entre les deux groupes de traitement pour les différents paramètres de suivi diabétologique. En effet, les p-value sont de 0,91 pour la variable TIR, 0,94 pour la variable TAR, 0,67 pour la variable TBR et 0,8 pour la variable moyenne glycémique.

Ces données sont résumées dans les figures 3 à 6.

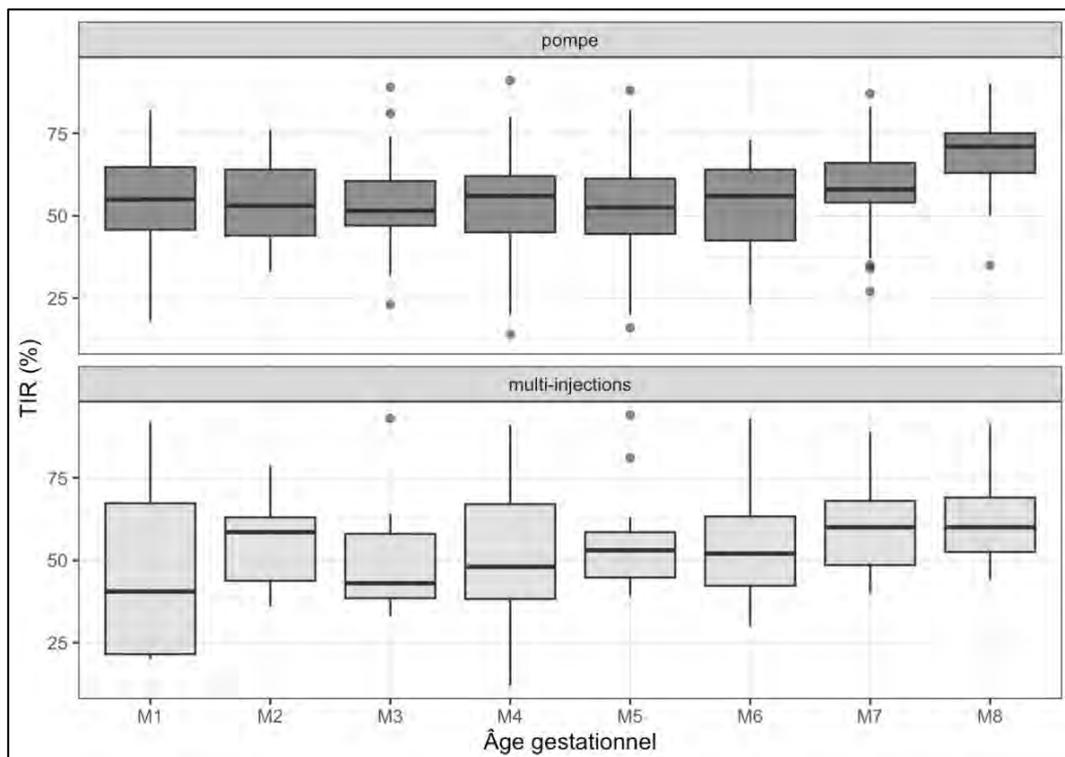


Figure 3 : Evolution du TIR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections

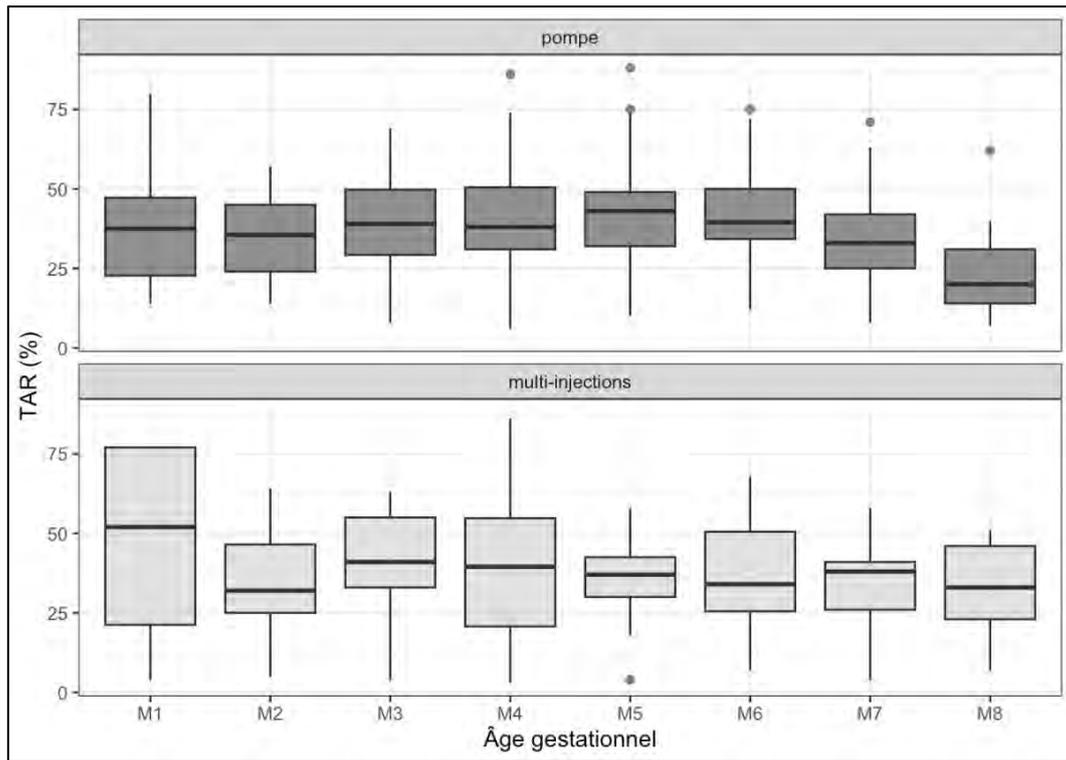


Figure 4 : Evolution du TAR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections

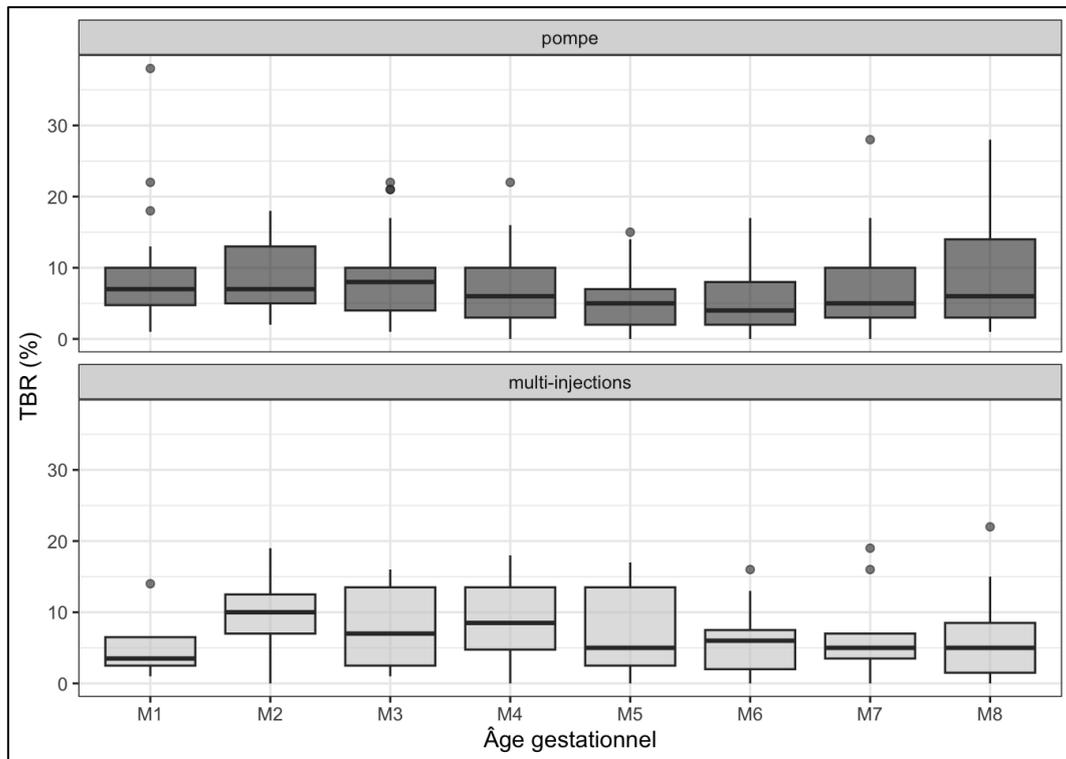


Figure 5 : Evolution du TBR (%) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections

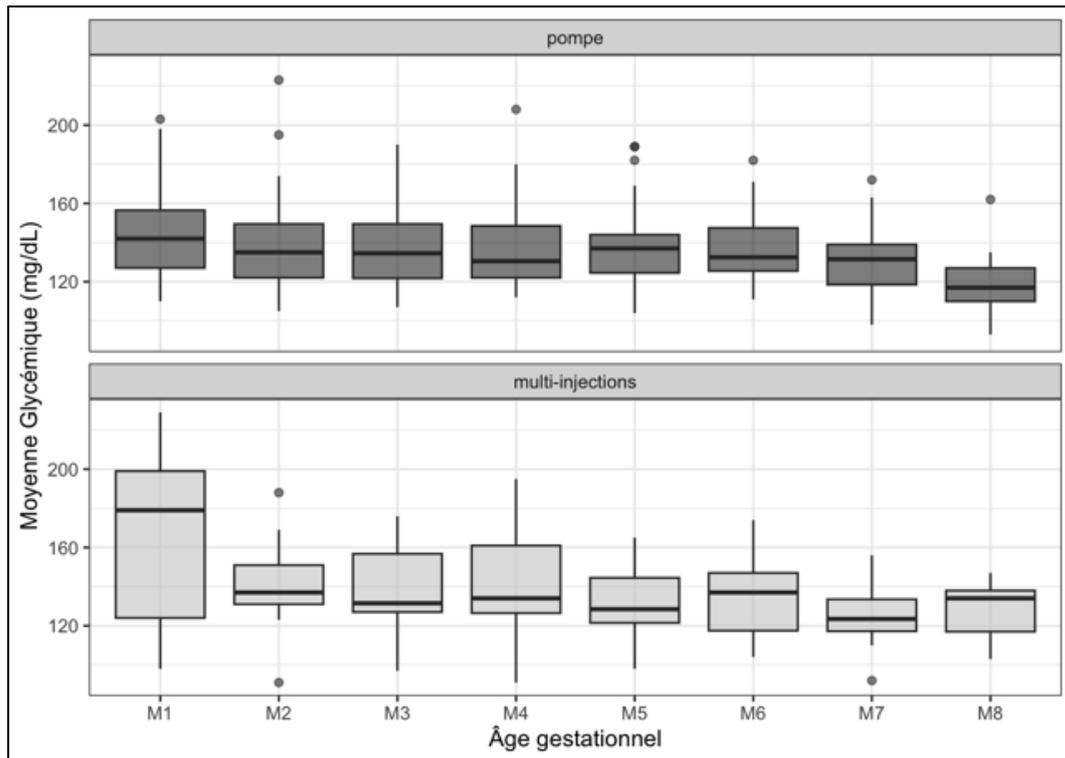


Figure 6 : Evolution de la moyenne glycémique (mg/dL) au cours de la grossesse dans les groupes pompe et multi-injections

### 3.3. Critères de jugement secondaires

#### 3.3.1. Caractéristiques et complications diabétologiques maternelles

Nous montrons l'existence d'un lien entre le fait d'avoir réalisé une consultation pré-conceptionnelle et le niveau d'hémoglobine glyquée pré-gestationnelle. Cette différence est mise en évidence entre les hémoglobines glyquées inférieures à 6,5% et celles entre 8 et 10% ( $p = 0,0016$ ). De même entre le niveau 6,6 à 7% et celui entre 8 et 10% ( $p = 0,004$ ) et pour celles du niveau 7,1 à 8% et celui entre 8 et 10% ( $p = 0,037$ ).

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre le fait d'avoir eu une consultation pré-conceptionnelle et un niveau d'HbA1c supérieure à 10% versus n'importe quel autre niveau d'hémoglobine glyquée.

La description des complications diabétologiques maternelles est présentée dans le tableau 2. Les groupes pompe et multi-injections sont comparables en dehors des hospitalisations pour cause diabétologique qui sont plus fréquentes dans le groupe multi-injections ( $p = 0,001$ ). Cependant, ces patientes n'ont pas plus de risque d'être hospitalisées à plusieurs reprises ( $p = 0,36$ ).

**Tableau 2** : Caractéristiques et complications diabétologiques

|   | Pompe           | Multi-injections  | p-value      |
|---|-----------------|-------------------|--------------|
| <b>Caractéristiques</b>   |                 |                   |              |
| Durée d'évolution du diabète (années)   | 15 (12-20)      | 12 (6-19,5)       | 0,27         |
| <i>Min – Max</i>  | <i>3 – 31</i>   | <i>0 – 30</i>     |              |
| HbA1C pré-conceptionnelle (%)   | 7,1 (6,7-7,7)   | 8 (7,1-8,6)       | 0,10         |
| <i>Min – Max</i>  | <i>6,2 – 10</i> | <i>4,9 – 13,6</i> |              |
| Grossesse préparée  | 26 (53%)        | 5 (33,3%)         | 0,24         |
| <b>Complications</b>  |                 |                   |              |
| Hospitalisation pour cause diabétologique   | 15 (30,6%)      | 12 (80%)          | <b>0,001</b> |
| <i>Une seule hospitalisation</i>  | 13 (86,7%)      | 8 (66,7%)         | 0,36         |
| <i>Plusieurs hospitalisations</i>   | 2 (13,3%)       | 4 (33,3%)         |              |
| Cétose  | 1 (2%)          | 1 (6,7%)          | 0,42         |
| Acidocétose   | 2 (4,1%)        | 0 (0%)            | 1            |
| Coma hypoglycémique   | 2 (4,1%)        | 0 (0%)            | 1            |
| Rétinopathie  | 10 (20,4%)      | 3 (20%)           | 1            |
| <i>Progression de la rétinopathie</i>   | 2 (4,1%)        | 1 (6,7%)          | 0,56         |
| <i>Progression de la rétinopathie chez les patientes avec rétinopathie préexistante</i> | 2 (20%)         | 0 (0%)            | 0,11         |
| Néphropathie préalable  | 2 (4,1%)        | 1 (6,7%)          | 0,56         |
| <i>Protéinurie</i>  | 6 (12,2%)       | 3 (20%)           | 0,43         |
| Neuropathie   | 4 (8,2%)        | 1 (6,7%)          | 1            |
| Gastroparésie   | 1 (2%)          | 0 (0%)            | 1            |
| HTA pré-gestationnelle  | 4 (8,2%)        | 2 (13,3%)         | 0,62         |
| Cardiopathie  | 1 (2%)          | 0 (0%)            | 1            |
| Athérome  | 0 (0%)          | 0 (0%)            | /            |

*Données quantitatives représentées sous forme de médiane (Q1-Q3) et minimum-maximum.*

*Données qualitatives représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.*

*Analyses réalisées à l'aide de tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$*

*Analyses réalisées à l'aide de tests de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$ .*

### 3.3.2. Complications obstétricales et modalités d'accouchement

Les données obstétricales maternelles sont représentées dans le tableau 3. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes de traitement.

Tableau 3 : Complications obstétricales et modalités d'accouchement

|   | Pompe                  | Multi-injections       | p-value |
|---|------------------------|------------------------|---------|
| <b>Complications</b>                    |                        |                        |         |
| Hospitalisation pour cause obstétricale | 19 (38,8%)             | 3 (20%)                | 0,45    |
| <i>1 seule hospitalisation</i>          | 16 (84,2%)             | 2 (66,7%)              | /       |
| <i>Plusieurs hospitalisations</i>       | 3 (15,8%)              | 1 (33,3%)              |         |
| MAP                                     | 7 (14,3%)              | 1 (6,7%)               | 0,67    |
| Corticoïdes                             | 6 (12,2%)              | 1 (6,7%)               | 1       |
| Pré-éclampsie                           | 4 (8,2%)               | 1 (6,7%)               | 1       |
| Eclampsie                               | 0 (0%)                 | 0 (0%)                 | /       |
| HELLP                                   | 1 (2%)                 | 0 (0%)                 | 1       |
| HTA gravidique                          | 4 (8,2%)               | 1 (6,7%)               | 1       |
| Infections                              | 0 (0%)                 | 0 (0%)                 | /       |
| <b>Modalités d'accouchement</b>         |                        |                        |         |
| Terme (SA+jours)                        | 37SA (36SA+1 – 38SA)   | 37SA+6 (34SA+3 – 38SA) | 0,75    |
| <i>Min – Max</i>                        | <i>18SA+4 – 38SA+5</i> | <i>19SA+3 – 38SA+1</i> |         |
| Césarienne                              | 27 (55,1%)             | 9 (60%)                | 0,78    |
| <i>Césarienne programmée</i>            | 9 (33,3%)              | 6 (66,7%)              | 0,12    |
| <i>Césarienne en urgence</i>            | 18 (66,7%)             | 3 (33,3%)              | 0,12    |
| Déclenchement                           | 30 (61,2%)             | 6 (40%)                | 0,23    |

Données qualitatives représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Analyses réalisées à l'aide de tests exacts de Fisher, seuil de significativité  $p < 0,05$

### 3.3.3. Caractéristiques fœtales

Les caractéristiques « sexe » et « poids de naissance » sont analysées pour 61 fœtus. Nous ne disposons pas des données pour les fœtus malheureusement décédés avant 22 SA. L'Apgar à 1 et 5 minutes ainsi que la durée d'hospitalisation des nouveau-nés sont relevés seulement chez les nouveau-nés vivants. Les données sont représentées dans le tableau 4. Aucune différence significative dans les caractéristiques fœtales n'est mise en évidence entre les fœtus issus des patientes qui sont traitées par pompe ou par multi-injections pendant la grossesse.

Tableau 4 : Caractéristiques fœtales

| Caractéristiques  | Pompe                                   | Multi-injections                       | p-value |
|---|---|--|---------|
| Sexe bébé   | 23 garçons (47,9%)<br>25 filles (52,1%) | 8 garçons (61,5%)<br>5 filles (38,5%)  | 0,53    |
| Poids de naissance<br>(g)<br><i>Min – Max</i>             | 3480 (3042-3842)<br><i>1110 – 4820</i>  | 3280 (2640-3600)<br><i>1365 – 4430</i> | 0,36    |
| Mort fœtale   | 3 (6,1%)                                | 2 (13,3%)                              | 0,58    |
| Apgar 1<br><i>Min – Max</i>                               | 8 (6-9)<br><i>1 – 10</i>                | 7 (2-8)<br><i>0 – 9</i>                | 0,16    |
| Apgar 5<br><i>Min – Max</i>                               | 9 (8-10)<br><i>4 – 10</i>               | 9 (8-10)<br><i>4 – 10</i>              | 0,79    |
| Durée<br>d'hospitalisation<br>(jours)<br><i>Min – Max</i> | 5 (5-7)<br><i>3 – 45</i>                | 5 (4-5)<br><i>3 – 85</i>               | 0,052   |

*Données quantitatives représentées sous forme de médiane (Q1-Q3) et minimum-maximum.*

*Données qualitatives représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages.*

*Analyses réalisées à l'aide de tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$*

*Analyses réalisées à l'aide de tests de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables quantitatives, seuil de significativité  $p < 0,05$ .*

### 3.3.4. Complications néonatales

La description des complications néonatales est présentée dans le tableau 5. Aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes. Les données ne sont analysées que sur les fœtus nés vivants, soit 46 nouveau-nés dans le groupe pompe et 13 dans le groupe multi-injections.

Tableau 5 : Complications néonatales

| Complications                               | Pompe      | Multi-injections | p-value |
|---|------------|------------------|---------|
| Prématurité                                 | 19 (41,3%) | 2 (15,4%)        | 0,11    |
| <i>Spontanée</i>                            | 3 (15,8%)  | 0 (0%)           | 1       |
| <i>Induite</i>                              | 16 (84,2%) | 2 (100%)         | 1       |
| Orientation en sortie de salle de naissance |            |                  |         |
| <i>Réanimation</i>                          | 10 (21,7%) | 2 (15,4%)        | 0,72    |
| <i>Néonatalogie</i>                         | 9 (19,6%)  | 3 (23%)          | 1       |
| <i>Unité Kangourou</i>                      | 19 (41,3%) | 6 (46,2%)        | 1       |
| <i>Section mère-enfant</i>                  | 8 (17,4%)  | 2 (15,4%)        | 1       |
| LGA   | 32 (69,6%) | 9 (69,2%)        | 0,76    |
| Macrosomie                                  | 3 (4,9%)   | 0 (0%)           | 1       |
| RCIU  | 4 (8,7%)   | 1 (7,7%)         | 1       |
| Hypoglycémie                                | 15 (32,6%) | 2 (15,4%)        | 0,32    |
| Hypocalcémie                                | 8 (17,4%)  | 1 (7,7%)         | 0,67    |
| Détresse respiratoire                       | 25 (54,3%) | 7 (53,8%)        | 1       |
| Hyperbilirubinémie                          | 17 (37%)   | 6 (46,2%)        | 0,76    |
| <i>Dont nécessité de photothérapie</i>      | 15 (88,2%) | 5 (83,3%)        | 1       |
| Dystocie épaule                             | 0 (0%)     | 2 (15,4%)        | 0,052   |
| Fracture claviculaire                       | 2 (4,3%)   | 0 (0%)           | 1       |
| Hypertrophie cardiaque                      | 11 (23,9%) | 0 (0%)           | 0,054   |
| Anomalies                                   |            |                  |         |
| <i>Système nerveux central</i>              | 0 (0%)     | 0 (0%)           | /       |
| <i>Urogénitales</i>                         | 1 (2,2%)   | 0 (0%)           | 1       |

Données qualitatives représentées sous forme d'effectifs et de pourcentages. Analyses réalisées à l'aide de tests exacts de Fisher, seuil de significativité  $p < 0,05$ .

## 4. Discussion

Notre étude avait pour objectif principal l'évaluation de l'équilibre glycémique chez des femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 utilisant une mesure continue du glucose et traitées soit par pompe à insuline soit par multi-injections. Nos résultats ne montrent pas de différence significative en termes d'équilibre glycémique entre les deux groupes, que ce soit sur le paramètre TIR ou HbA1c, quelque soit le trimestre de la grossesse.

On montre néanmoins une amélioration attendue de l'hémoglobine glyquée au cours de la grossesse au sein d'un même groupe et, au sein du groupe multi-injections, une amélioration également entre le premier et le deuxième trimestre. En accord avec les données de la littérature, ces résultats ne sont malheureusement pas corrélés à une amélioration des complications materno-fœtales (64). L'hémoglobine glyquée est considérée comme un mauvais paramètre pendant la grossesse car soumis à de nombreux artéfacts comme l'hémodilution. D'autre part, le temps passé dans la cible s'améliore également entre le début et la fin de la grossesse, sans qu'une différence significative ne soit mise en évidence entre les deux groupes. Parallèlement, la non amélioration des complications materno-fœtales peut s'expliquer par une « mémoire glycémique » du déséquilibre initial qui reste ancré malgré une amélioration des paramètres diabétologiques induit par une motivation maternelle et une intensification du traitement.

Nos résultats sont en faveur d'une différence significative entre le fait d'avoir eu ou non une consultation pré-gestationnelle et l'hémoglobine glyquée pré-conceptionnelle. Ce résultat suggère qu'une préparation de la grossesse participe à un meilleur équilibre glycémique pré-conceptionnel, comme le montre les données de la littérature (54). Étonnamment, aucune différence significative n'est mise en évidence dans le sous-groupe avec hémoglobine glyquée supérieure à 10%. En effet, on s'attendait à une différence significative entre les patientes avec un équilibre métabolique optimal et celles débutant une grossesse avec un équilibre glycémique précaire. Cette information est à nuancer par le fait que nous n'avons pas le délai entre la consultation pré-conceptionnelle et la conception en elle-même. Ce dernier était peut-être insuffisant et la préparation pouvait s'avérer insuffisante.

De plus, bien que la différence ne soit pas significative, on note une hémoglobine glyquée médiane pré-gestationnelle inférieure dans le groupe pompe par rapport au groupe multi-injections, 7,1% (6,7-7,7%) versus 8% (7,1-8,6%). Ces données sont concordantes avec un taux de préparation de la grossesse plus important dans le groupe pompe, 53% versus 33,3% dans le groupe multi-injections, bien que cette différence ne soit pas significative. Nous pouvons faire

l'hypothèse d'un plus grand nombre de grossesses préparées dans ce groupe car les patientes ont pu bénéficier d'une modification du traitement en pré-conceptionnel (64). Cependant, nous n'avons malheureusement pas l'information de la durée de traitement par pompe avant la conception. Cette notion pourrait induire un biais, certaines patientes seraient alors plus à l'aise quant à l'utilisation de cette technologie. En effet, une bonne gestion du traitement par pompe est indispensable à la sécurité des patientes et participe à l'équilibre du diabète (21). Concernant les patientes traitées par multi-injections, il serait intéressant de connaître la raison pour laquelle le traitement par pompe à insuline n'a pas été envisagé. Il pourrait s'agir de patientes moins technophiles ou qui ne souhaitent pas porter le dispositif en permanence, ou bien d'un frein de la part du diabétologue pour des raisons de sécurité notamment chez des patientes non investies dans leur prise en charge, avec un risque de complications potentiellement mortelles en cas de mauvaise gestion de l'outil (21).

Une démocratisation de la pompe à insuline a eu lieu ces dernières années. Ce traitement permet de reproduire au mieux la sécrétion physiologique pancréatique d'insuline avec des débits basaux réglables heure par heure. Une étude a montré une majoration croissante des besoins prandiaux avec une diminution franche des ratios glucidiques mais une majoration plus modérée des besoins basaux pendant la grossesse (135). La pompe à insuline permet de s'adapter au mieux à ces modifications. Il est également possible de modifier la sensibilité à l'insuline et la durée de l'insuline active. Néanmoins, les résultats des études qui montrent une amélioration de l'hémoglobine glyquée de 0,5 à 0,6% (18,20) ne semblent pas extrapolables au contexte singulier de la grossesse.

En effet, les études réalisées dans ce contexte ne montrent pas de différence significative entre ces deux groupes d'insulinothérapie. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés n'a montré aucun avantage de la pompe à insuline en 2007 (136). Une cohorte Suédoise de 185 patientes publiée en 2020 montre que les objectifs glycémiques ne sont pas atteints dans les deux groupes et qu'aucune différence significative n'est mise en évidence (137). Finalement, malgré le fait que les patientes sous multi-injections soient moins bien équilibrées en pré-conceptionnel, on note une efficacité de la prise en charge diabétologique avec une intensification du traitement qui permet finalement de ne pas majorer le nombre de complications materno-fœtales par rapport aux patientes sous pompe à insuline. L'implication et la motivation maternelle sont cruciales et restent des leviers importants dans ce contexte singulier qu'est la grossesse.

Concernant les complications diabétologiques, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Malgré des durées d'évolution du diabète parfois conséquentes, peu de complications microangiopathiques sont notées en dehors d'une prévalence de la rétinopathie d'environ 20%. Il est bien connu que les femmes avec une néphropathie ont un risque important de complications maternelles et fœtales, d'autant plus qu'une hypertension artérielle et/ou une protéinurie y sont associées (83). Dans notre étude, dans chacun des groupes, environ 8% des femmes ont développé une pré-éclampsie et environ 8% de bébés sont nés avec un retard de croissance intra-utérin. Ces résultats sont bien inférieurs à ceux d'une revue systématique de la littérature, basée sur 11518 grossesses, qui retrouve un taux de pré-éclampsie de 17% (82).

Une différence significative a été retrouvée sur le critère « hospitalisation pour cause diabétologique » avec plus d'hospitalisations dans le groupe de patientes traitées par multi-injections. Une étude corrobore notre résultat avec un risque multiplié par 6 d'être hospitalisé dans le groupe multi-injections (138). Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'équilibre métabolique n'est pas optimal dans ce groupe et qu'une hospitalisation pour rééquilibrer a été plus souvent nécessaire. Un biais de suivi peut être mis en avant dans ce groupe, les patientes ayant pu bénéficier d'un suivi renforcé en raison du déséquilibre. Ces hospitalisations pour raison diabétologique surviennent majoritairement au premier trimestre dans le groupe multi-injections (8 femmes sur 12 hospitalisées dans ce groupe) tandis qu'elles surviennent plutôt aux deuxième et troisième trimestres dans le groupe pompe. Nous n'avons pas retrouvé d'autre différence significative entre les deux groupes.

Nous mettons en évidence un nombre important de césariennes dans les deux groupes (55,1 et 60% respectivement dans les groupes pompe et multi-injections). Il existe plus de césariennes programmées dans le groupe multi-injections (66,7%) et plus de césariennes en urgence dans le groupe pompe (66,7%), en lien avec un poids de naissance plus élevé dans ce groupe. Le taux de césarienne dans la population générale est de 21,4%, bien inférieur à celui des patientes avec un diabète de type 1. Nos résultats sont néanmoins concordants avec les données de la littérature. Zeki et al. retrouvent un taux de césarienne de 53,6% parmi les femmes avec un diabète pré-gestationnel, tandis qu'une petite cohorte française marseillaise comparant les patientes avec diabète de type 1 (19 patientes) et celles avec diabète de type 2 (22 patientes) montre un taux important de césarienne de 71,4% dans le groupe de patientes avec un DT1 (71,73).

Dans notre cohorte, les causes des césariennes programmées dans le groupe pompe étaient pour la plupart d'entre elles dues à une suspicion de macrosomie (66,7%). Les autres raisons évoquées sont une césarienne programmée pour un placenta accreta (11,1%), une pour fœtus en siège avec refus de la voie basse par la patiente (11,1%) et une pour utérus pluri-cicatriciel (11,1%). Pour les patientes sous multi-injections, les raisons des césariennes étaient similaires, quatre pour suspicion de macrosomie (66,6%), une pour siège avec contre-indication à la voie basse (16,7%) et une pour utérus pluri-cicatriciel (16,7%).

Les causes des césariennes en urgence dans le groupe pompe étaient majoritairement des altérations du rythme cardiaque fœtal avec quatorze césariennes (77,8%) dont dans un cas une acidocétose maternelle associée, dans un autre cas un échec de déclenchement et dans un dernier cas, un non engagement. Les quatre autres césariennes en urgence dans le groupe de patientes traitées par pompe à insuline étaient pour échec de déclenchement (22,2%). Dans le groupe multi-injections, les césariennes en urgence étaient globalement similaires avec deux césariennes pour ARCF (66,7%) et une pour suspicion de rupture utérine (33,3%).

En ce qui concerne les complications fœtales et néonatales, on note un poids de naissance plus élevé et plus de macrosomes chez les nouveau-nés de maman sous pompe à insuline, bien que ces résultats ne soient pas significatifs. Ces résultats sont cohérents avec certaines données de la littérature. En effet, Beksac et al. ont montré, dans une étude sur 53 patientes, un poids médian de naissance de 3540g versus 3095g avec un taux de LGA de 36,4 versus 19% respectivement dans le groupe pompe et dans le groupe multi-injections (139). De leur côté, Kjöllhede et al. retrouvent dans une cohorte suédoise de 185 femmes enceintes atteintes de diabète de type 1, un taux de LGA de 63% versus 49% et un taux de macrosomie de 20% versus 15% respectivement dans le groupe pompe et dans le groupe multi-injections, bien que la différence ne soit pas significative (140). Une explication plausible consiste en la prise de poids maternelle excessive.

Par ailleurs, il est admis qu'un poids de naissance élevé est corrélé aux complications obstétricales au moment de l'accouchement avec des traumatismes plus fréquents tels que la dystocie des épaules. Ces résultats sont cohérents avec un taux de césarienne élevé, conformément aux recommandations qui stipulent qu'en cas d'estimation du poids fœtal supérieur à 4500g, une césarienne est d'emblée indiquée. Par ailleurs, deux cas de fractures claviculaires sont survenus chez des fœtus sans dystocie des épaules associée. Les facteurs de risque principaux de fractures claviculaires sont représentés par la dystocie des épaules, le diabète et un poids de naissance supérieur à 4000g (141). Par ailleurs, une étude réalisée sur 519 patientes montre que le fait

d'avoir eu un nouveau-né avec une fracture claviculaire néonatale isolée est un facteur de risque de dystocie des épaules lors d'un prochain accouchement (142).

Les données de notre étude sont préoccupantes avec près de 70% des enfants qui naissent avec un excès de poids pour l'âge gestationnel, plus de 50% présentent une détresse respiratoire et 15 à 32% des hypoglycémies néonatales. La définition de la macrosomie varie selon les études et certaines ne distinguent pas cette notion et celle de LGA. Nos résultats sont donc difficiles à comparer mais semblent tout de même plus élevés que dans la littérature (143,144). La détresse respiratoire est fréquente mais souvent transitoire, en lien avec une hypoxie fœtale chronique liée à l'hyperinsulinisme et un retard de maturation pulmonaire aggravé par la prématurité. Le taux d'hypoglycémie semble cohérent avec les résultats de l'étude CONCEPT qui montre que l'utilisation du CGM réduit le risque d'hypoglycémie néonatale (106).

Un autre constat inquiétant est le taux d'admissions en réanimation et en néonatalogie de près de 40% dans les deux groupes, probablement en lien avec un taux de prématurité de 35,6%. En effet, 41,3% des nouveau-nés de maman sous pompe à insuline et 15,4% des nouveau-nés de maman sous multi-injections sont nés prématurément. Cette prématurité était spontanée dans seulement 14,3% des cas avec des ruptures prématurées des membranes chez trois patientes sous pompe. Le taux de prématurité induite est donc de 85,7% des naissances prématurées dans notre étude. Les raisons retrouvées sont la prévention de la macrosomie et de ses conséquences chez les fœtus LGA pour huit d'entre elle (44,4%) puis les causes vasculaires avec des pré-éclampsies et des hypertensions artérielles non équilibrées pour quatre grossesses (22,2%), des ARCF pour trois grossesses (16,6%), une pour suspicion de rupture utérine (5,6%), une en raison d'un test de Kleihauer positif (5,6%) et une pour placenta accreta (5,6%). Cependant, la prématurité induite en prévention de la macrosomie n'est pas sévère et malgré un nombre conséquent d'hospitalisations en néonatalogie, la grande majorité des nouveau-nés ont quitté la maternité en bonne santé après une durée de séjour hospitalier relativement brève au regard du terme de naissance.

Une information cependant rassurante est le taux de malformations qui semble moindre que dans certaines études. En effet, une revue de la littérature en 2017 retrouve un risque de malformations de 6,4%, trois fois plus élevé par rapport à la population générale (100). Dans notre cohorte, nous avons mis en évidence une seule malformation urogénitale, un rein unique, et deux morts fœtales pour cardiopathie, soit un taux de malformations de 4,7%. Nous retrouvons toutefois 11 cas d'hypertrophie cardiaque, soit 20,4% des nouveau-nés de l'étude. Des biais sont cependant à signaler comme le fait que les fausses couches spontanées précoces n'ont pas été incluses dans l'étude, ce qui peut entraîner un biais de sélection. Cependant, ces grossesses ont été suivies dans

une maternité de niveau 3 avec une très bonne expertise en diabète et grossesse qui a pu minimiser le risque de complications.

Cependant, cinq morts fœtales sont à déplorer dans notre étude dont deux interruptions médicales de grossesse, une pour cardiopathie sévère avec ventricule unique à 26 SA + 6 jours et une pour trisomie 21 à 19 SA + 3 jours. On note trois morts fœtales in utero, une à 21 SA + 6 jours, une à 31 SA + 6 jours et une dernière à 18 SA + 4 jours dans un contexte de RCIU sévère et précoce avec suspicion de cardiopathie fœtale. Ces 5 décès représentent 9,3% des fœtus de notre étude. Une étude de Murphy et al. montre que le taux de mortinatalité (défini par des bébés nés sans vie après le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse) a diminué depuis le début des années 2000 mais pas la mortalité néonatale (définie par des enfants né vivants mais décédés avant le 28<sup>ème</sup> jour de vie) (145).

Dans notre étude, les patientes étaient toutes porteuses d'un capteur de mesure continue du glucose. En effet, leur utilisation, dont l'essor a été permis par leur récent remboursement par l'Assurance Maladie, apporte une réelle valeur ajoutée dans la surveillance glycémique des patientes. L'auto-surveillance capillaire ne montrait des glycémies qu'à un temps donné alors que les capteurs permettent de suivre l'évolution glycémique tout au long de la journée et de ne pas sous-estimer les fluctuations glycémiques qui peuvent engendrer des complications comme une croissance excessive responsable d'un fœtus avec un excès de poids pour l'âge gestationnel (146). L'arrivée sur le marché du pancréas artificiel renforce l'importance des capteurs de mesure continue du glucose qui transmettent les glycémies en temps réel à la pompe pour une adaptation immédiate.

Les CGM ont fait leur preuve quant à l'amélioration de l'équilibre glycémique grâce à un système moins fastidieux pour tester sa glycémie, bien que des glycémies capillaires de calibration restent parfois nécessaires avec certains dispositifs, notamment avec le capteur Enlite®. Les CGM ont également permis une réduction des hypoglycémies par un contrôle glycémique plus fréquent et par un système d'alarme et de flèche de tendance (29,147). L'étude IMPACT, réalisée pendant 6 mois chez 328 patients atteints de DT1 dont l'HbA1c initiale était à 7,5%, a montré une réduction de 38% du temps passé en hypoglycémie, y compris la nuit, sans détérioration de l'HbA1c. L'étude BIG DATA a quant à elle montré que plus les patients se scannent, plus l'HbA1c diminue, plus le temps passé dans la cible augmente et plus le temps passé en hypoglycémie diminue (29).

Les études montrent également une réduction de l'hémoglobine glyquée chez les utilisateurs de CGM et de pompe à insuline (148). Cependant, une étude montre que pour un TIR donné, il existe plusieurs valeurs d'HbA1c correspondantes possibles (149). Un nouveau marqueur de suivi de l'équilibre diabétologique est fourni par les capteurs de glucose. Il s'agit du GMI (glucose management indicator), anciennement appelé eHbA1C, l'hémoglobine glyquée estimée. Le GMI est calculé à partir d'une formule utilisant le taux moyen de glucose (150).

Une étude montre que l'objectif d'un temps dans la cible supérieur à 70%, soit plus 16h48 par jour et d'un temps au-dessus de la cible inférieur à 25% soit moins 6h par jour n'est atteint qu'en fin de grossesse (114). Nos résultats montrent en effet que le TIR s'améliore en fin de grossesse. Nous pouvons expliquer cela par la diminution des besoins après une période d'insulinorésistance élevée. Cette étude montre également qu'une majoration de 5% du temps passé au-dessus de la cible, au détriment du temps passé dans la cible durant les deuxième et troisième trimestres est associée à un risque majoré d'enfants avec un excès de poids pour l'âge gestationnel (114). Une autre étude corrobore ces résultats en montrant que l'amélioration de l'équilibre glycémique entraîne une baisse du poids de naissance et du nombre de macrosomes (151).

Les limites de notre étude sont marquées par un manque de puissance du fait de son caractère rétrospectif, unicentrique et du fait de données manquantes concernant certains critères les rendant inexploitable. Par ailleurs, on pourrait s'attendre à un effectif plus important, corrélé à l'incidence grandissante du diabète de type 1 en France. Ce faible effectif peut s'expliquer par la crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19 mais également par les nombreux critères d'exclusion de notre étude. En effet, nous avons décidé d'exclure les patientes qui n'ont pas accouché à Nancy et celles qui ont été suivies tardivement dans ce centre pour limiter le manque de données et le biais de suivi. Les patientes qui n'ont pas utilisé le CGM ou partiellement durant la grossesse ont été exclues pour non seulement limiter le nombre de données manquantes mais aussi pour être conforme aux recommandations qui stipulent l'inclusion de patientes utilisant le capteur au moins 14 jours consécutifs avec au moins 80% des données capturées (152).

Une autre de nos limites est le recueil mensuel des données qui ne s'est pas fait exactement au même terme pour toutes les patientes, de même que pour la mesure trimestrielle de l'hémoglobine glyquée. Ceci s'explique par des rendez-vous de consultations non honorés par les patientes et donc un décalage du recueil voire une perte de données.

Une force de notre étude, qui en fait également un biais, est l'inclusion de tous les capteurs disponibles sur le marché au moment de l'étude. Cependant, les valeurs du CGM sont biaisées pour le capteur Enlite® puisque le réglage de la cible 63-140 mg/dL n'était pas réalisable, contrairement aux autres systèmes. La cible par défaut était de 70 à 180 mg/dL. Inclure les patientes porteuses de ce dispositif a néanmoins permis d'élargir notre cohorte. Les résultats de notre étude sont en adéquation avec ceux de la littérature, bien que nous attendions de meilleurs résultats avec la pompe à insuline versus le traitement par multi-injections comme dans les situations hors grossesse. Notre étude constitue une base de données importante de patientes avec capteur de glucose associé à un traitement par pompe à insuline, qui pourra servir à une étude future comparant nos données de patientes sous pompe à insuline avec celles des premières grossesses sous boucle fermée.

Le traitement par pompe à insuline ne cesse de s'améliorer et de se perfectionner. Le tant attendu système des boucles fermées est désormais disponible et remboursé en France. Sa place dans le traitement du diabète de type 1 pendant la grossesse reste pour l'instant à l'appréciation du diabétologue. Une étude a tout de même montré un effet bénéfique de la bouclée fermée versus boucle ouverte avec un temps passé dans la cible de 74,7% versus 59,5% (132), une autre a montré moins d'hypoglycémies, notamment nocturnes (133). Des études de sécurité ont déjà été réalisées (134) et des études contrôlées, randomisées sont en cours comme AiDAPT (automated insulin delivery amongst pregnant women with type 1 diabetes) (153).

## 5. Conclusion

Le diabète de type 1 est une pathologie en augmentation dans le monde entier, diagnostiqué chez des patients de plus en plus jeunes. Il s'agit d'une maladie chronique au cours de laquelle l'implication du patient est indispensable. Malgré les progrès technologiques de ces dernières années, l'équilibre métabolique au cours des grossesses de patientes avec un diabète de type 1 reste toujours sous-optimal et les complications materno-fœtales demeurent plus importantes que dans la population générale. Le pronostic de ces grossesses passe tout d'abord par une programmation puis par une collaboration multidisciplinaire entre diabétologues et gynécologues afin d'obtenir le meilleur équilibre de la conception à l'accouchement. La patiente reste au centre de la prise en charge, c'est la principale actrice dans la gestion de son traitement afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Dans notre étude, aucune différence significative n'est mise en évidence quant à l'équilibre glycémique selon l'administration d'insuline par multi-injections ou par pompe sous cutanée chez des patientes porteuses d'un capteur de mesure continue du glucose. Malgré l'amélioration de l'hémoglobine glyquée à chaque trimestre dans chaque groupe, le contrôle glycémique est resté insuffisant pour prévenir les complications maternelles et fœtales. Les données du CGM permettent d'affiner la prise en charge en cernant plus précisément l'évolution glycémique nyctémérale. Nous avons malheureusement toujours une action rétrospective et en décalage par rapport aux besoins d'ajustement réels et inédits du traitement insulinique au cours de la grossesse, y compris en cas de suivi rapproché. L'avènement de la boucle fermée reste un véritable espoir pour de nombreuses patientes afin d'améliorer l'équilibre glycémique tout en diminuant la charge mentale liée à la gestion de la maladie dans un contexte singulier qu'est la grossesse. Cette nouvelle technologie permettra peut-être une meilleure réactivité avec une évolution de l'administration d'insuline en parallèle à celle de l'insulinorésistance afin de se rapprocher en sécurité des objectifs glycémiques stricts fixés pendant la grossesse pour réduire les complications materno-fœtales chez les femmes atteintes de diabète de type 1.

## Partie III : Bibliographie

---

1. Les 90 ans de la découverte de l'insuline | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
2. Les prix Nobel liés au sucre et à l'insuline [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://ceed-diabete.org/blog/les-prix-nobel-lies-au-sucre-et-a-linsuline/>
3. Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
4. Fosse-Edorh S. Journée mondiale du diabète, 14 novembre 2022 / World diabetes day, November 14, 2022. 2022;
5. Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>
6. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&ci=diabete\\_type1.taux\\_inc\\_brut\\_dt1&s=2015-2017&t=a01&view=map1](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#c=indicator&ci=diabete_type1.taux_inc_brut_dt1&s=2015-2017&t=a01&view=map1)
7. chevalier.n@chu-nice.fr. Item 245 – UE 8 – Diabète de Type 1 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2020 [cité 14 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-245-ue-8-diabete-de-type-1/>
8. Les causes du diabète [Internet]. Ajd. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/>
9. AJD - Aide aux Jeunes Diabétiques [Internet]. Ajd. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ajd-diabete.fr/>
10. Recommandations Diabète de type 1 [Internet]. VIDAL. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html>

11. de Bock M, Codner E, Craig ME, Huynh T, Maahs DM, Mahmud FH, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes*. déc 2022;23(8):1270-6.
12. 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*. 30 sept 1993;329(14):977-86.
13. Nouveaux modes d'administration de l'insuline et nouveaux modes de surveillance du diabète de type 1 [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/nouveaux-modes-dadministration-de-linsuline-et-nouveaux-modes-de-surveillance-du-diabete-de>
14. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 28 janv 1978;1(6107):204-7.
15. Slama G, Hautecouverture M, Assan R, Tchobroutsky G. One to Five Days of Continuous Intravenous Insulin Infusion on Seven Diabetic Patients. *Diabetes*. 1 sept 1974;23(9):732-8.
16. Bulletin Officiel n°2000-46 [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2000/00-46/a0463168.htm>
17. Arrêté du 17 juillet 2006 relatif à la modification de la nomenclature relative aux pompes à insuline externes, portables et programmables inscrites au chapitre 1er du titre Ier de la liste des produits et prestations remboursables prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000458622>
18. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 23 mars 2002;324(7339):705.
19. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. juill 2008;25(7):765-74.

20. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study: Results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care*. 15 oct 2011;34(11):2403-5.
21. Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Lassmann-Vague V, Leroy R, Loeuille GA, et al. Quand et comment traiter un patient diabétique par pompe à insuline externe? *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2009;3(2):219-27.
22. mmm\_referentielmcg\_ep11.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm\\_referentielmcg\\_ep11.pdf](https://www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_referentielmcg_ep11.pdf)
23. CNEDIMTS-6061\_DEXCOM G6\_25\_février\_2020\_(6061)\_avis.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061\\_DEXCOM%20G6\\_25\\_f%C3%A9vrier\\_2020\\_\(6061\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6061_DEXCOM%20G6_25_f%C3%A9vrier_2020_(6061)_avis.pdf)
24. CNEDIMTS-6266\_FREESTYLE LIBRE 2\_20\_octobre\_2020\_(6266)\_avis.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266\\_FREESTYLE%20LIBRE%202\\_20\\_octobre\\_2020\\_\(6266\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6266_FREESTYLE%20LIBRE%202_20_octobre_2020_(6266)_avis.pdf)
25. CNEDIMTS-6767\_GUARDIAN 4\_26 avril 2022\_(6767)\_avis.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6767\\_GUARDIAN%204\\_26%20avril%202022\\_\(6767\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6767_GUARDIAN%204_26%20avril%202022_(6767)_avis.pdf)
26. CEPP-5064\_MINIMED 640G\_03\_mai\_2016\_(5064)\_avis.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5064\\_MINIMED%20640G\\_03\\_mai\\_2016\\_\(5064\)\\_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5064_MINIMED%20640G_03_mai_2016_(5064)_avis.pdf)
27. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2020;14(5):S1-40.
28. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. févr 2019;21(2):81-5.
29. Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*. 1 mars 2018;137:37-46.

30. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 janv 2017;317(4):371-8.
31. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 8 juin 2019;42(8):1593-603.
32. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 18 avr 2018;361:k1310.
33. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, Allen JM, Hartnell S, Wilinska ME, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *The Lancet*. 13 oct 2018;392(10155):1321-9.
34. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2017;5(7):501-12.
35. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. mars 2017;19(3):155-63.
36. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2020;14(5):S1-40.
37. Franc S, Schaepelynck P, Tubiana-Rufi N, Chaillous L, Joubert M, Renard E, et al. Mise en place de l'insulinothérapie automatisée en boucle fermée : position d'experts français. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2020;14(5):S1-40.
38. Âge moyen de la mère à l'accouchement | Insee [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>

39. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mai 1990;7(4):360.
40. Piwernetz K, Home P d., Snorgaard O, Antsiferov M, Staehr-Johansen K, Krans M, et al. Monitoring the Targets of the St Vincent Declaration and the Implementation of Quality Management in Diabetes Care: the DiabCare Initiative. *Diabet Med.* 1993;10(4):371-7.
41. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, Conley MR, Park E, Mills JL, et al. Declining Insulin Requirement in the Late First Trimester of Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care.* 1 juill 2001;24(7):1130-6.
42. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia.* mars 2010;53(3):446-51.
43. Buschur EO, Polsky S. Type 1 Diabetes: Management in Women From Preconception to Postpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 avr 2021;106(4):e952-67.
44. Nielsen LR, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, Johansen M, Damm P, Mathiesen ER. Hypoglycemia in Pregnant Women With Type 1 Diabetes: Predictors and role of metabolic control. *Diabetes Care.* 1 janv 2008;31(1):9-14.
45. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia.* févr 2012;55(2):282-93.
46. Goudie RJB, Lunn D, Hovorka R, Murphy HR. Pharmacokinetics of Insulin Aspart in Pregnant Women With Type 1 Diabetes: Every Day Is Different. *Diabetes Care.* 10 mai 2014;37(6):e121-2.
47. Liegeois C. Protocole d'utilisation des analogues rapides d'insuline dans le diabète gestationnel à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy.
48. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care.* 1 mai 2004;27(5):1200-1.
49. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. *Médecine Mal Métaboliques.* 2011;5.

50. Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1638478/fr/contraception-chez-la-femme-a-risque-cardiovasculaire)
51. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-Conceptional A1C and Risk of Serious Adverse Pregnancy Outcome in 933 Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 5 mars 2009;32(6):1046-8.
52. Davidson AJF, Park AL, Berger H, Aoyama K, Harel Z, Cook JL, et al. Risk of severe maternal morbidity or death in relation to elevated hemoglobin A1c preconception, and in early pregnancy: A population-based cohort study. *PLoS Med*. mai 2020;17(5):e1003104.
53. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 août 2006;29(8):1744-9.
54. Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmacil SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 17 sept 2012;12:792.
55. American Diabetes Association. Preconception Care of Women With Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2004;27(suppl\_1):s76-8.
56. Wotherspoon AC, Young IS, Patterson CC, McCance DR, Holmes VA. Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal outcomes in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. sept 2017;34(9):1303-8.
57. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, Simmons D, Gurnell E, Morrish NJ, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care*. déc 2010;33(12):2514-20.
58. Stone RG, Scully P, Troy E, Moloney Y, Quinn A, Noctor E, et al. Pregnancy outcomes in women with onset of type 1 diabetes mellitus less than 18 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 28 avr 2020;8(1):e001080.
59. Diabetes and Pregnancy Group. Knowledge about preconception care in French women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. nov 2005;31(5):443-7.

60. Bismuth E, Bouche C, Caliman C, Lepercq J, Lubin V, Rouge D, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Société francophone du diabète [SFD]). *Diabetes Metab.* juin 2012;38(3):205-16.
61. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: [https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement\\_1/S183/30619/14-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards](https://diabetesjournals.org/care/article/43/Supplement_1/S183/30619/14-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards)
62. Grossesse et projet de grossesse [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Grossesse-et-projet-de-grossesse>
63. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Rev Sage-Femme.* déc 2007;6(4):216-8.
64. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. *Médecine Mal Métaboliques.* 2011;5:13.
65. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 6 juin 2017;317(21):2207-25.
66. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso ML, Boyle JA, Harrison CL, et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med.* 31 août 2018;16(1):153.
67. Teede HJ, Bailey C, Moran LJ, Bahri Khomami M, Enticott J, Ranasinha S, et al. Association of Antenatal Diet and Physical Activity-Based Interventions With Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 1 févr 2022;182(2):106-14.
68. Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2011;40(8):726-33.

69. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: [https://diabetesjournals.org/care/article/31/Supplement\\_1/S61/24525/Nutrition-Recommendations-and-Interventions-for](https://diabetesjournals.org/care/article/31/Supplement_1/S61/24525/Nutrition-Recommendations-and-Interventions-for)
70. Populations - Grossesse et allaitement [Internet]. Cerin. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cerin.org/populations/grossesse-et-allaitement/>
71. Zeki R, Oats JJN, Wang AY, Li Z, Homer CSE, Sullivan EA. Cesarean section and diabetes during pregnancy: An NSW population study using the Robson classification. *J Obstet Gynaecol Res.* mai 2018;44(5):890-8.
72. Masson E. P81 Facteurs associés à un accouchement par césarienne chez 209 nullipares ayant un diabète de type 1 [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/276993/p81-facteurs-associes-a-un-accouchement-par-cesari>
73. Jannot-Lamotte MF, Hamzaoui S, Raccach D, Gamberre M. Diabète de type 2 et grossesse : pronostic maternel et fœtal – Type 2 diabetes and pregnancy: maternal and fetal prognosis.
74. Dashora U, Levy N, Dhatariya K, Willer N, Castro E, Murphy HR, et al. Managing hyperglycaemia during antenatal steroid administration, labour and birth in pregnant women with diabetes - an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 2022;39(2):e14744.
75. Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). *Obstet Gynecol.* avr 2002;99(4):537-41.
76. Ringholm L, Roskjær AB, Engberg S, Andersen HU, Secher AL, Damm P, et al. Breastfeeding at night is rarely followed by hypoglycaemia in women with type 1 diabetes using carbohydrate counting and flexible insulin therapy. *Diabetologia.* mars 2019;62(3):387-98.
77. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* avr 2009;15(3):187-93.

78. Metabolic Control and Progression of Retinopathy: The Diabetes in Early Pregnancy Study | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/18/5/631/18056/Metabolic-Control-and-Progression-of-Retinopathy>
79. Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juill 2001;18(7):573-7.
80. Morrison JL, Hodgson LA, Lim LL, Al-Qureshi S. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44(4):321-34.
81. Vérier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* nov 2005;22(11):1503-9.
82. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juill 2018;31(14):1933-9.
83. Bramham K. Diabetic Nephropathy and Pregnancy. *Semin Nephrol.* juill 2017;37(4):362-9.
84. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Mølviq J, Mathiesen ER. Pregnancy Outcome in Type 1 Diabetic Women With Microalbuminuria. *Diabetes Care.* 1 oct 2001;24(10):1739-44.
85. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care.* 1 mai 2008;31(5):1060-79.
86. Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=895](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=895)
87. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* mars 2017;27(3):315-89.

88. Ramin KD. DIABETIC KETOACIDOSIS IN PREGNANCY. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1 sept 1999;26(3):481-8.
89. Dhanasekaran M, Mohan S, Erickson D, Shah P, Szymanski L, Adrian V, et al. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy: Clinical Risk Factors, Presentation, and Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 23 nov 2022;107(11):3137-43.
90. Lemaitre M, Faiz K, Baudoux F, Subtil D, Vambergue A. Intermittently scanned continuous glucose monitoring is associated with lower spontaneous abortion rate compared with conventional blood glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: An observational study. *Diab Vasc Dis Res.* 14 déc 2022;19(6):14791641221136836.
91. Lynch TA, Westen E, Li D, Katzman PJ, Malshe A, Drennan K. Stillbirth in women with diabetes: a retrospective analysis of fetal autopsy reports. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2022;35(11):2091-8.
92. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus - PubMed [Internet]. [cité 4 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16856824/>
93. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ.* 2 août 1997;315(7103):275-8.
94. Tennant PWG, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia.* févr 2014;57(2):285-94.
95. Platt MJ, Stanisstreet M, Casson IF, Howard CV, Walkinshaw S, Pennycook S, et al. St Vincent's Declaration 10 years on: outcomes of diabetic pregnancies. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* mars 2002;19(3):216-20.
96. Penney GC, Mair G, Pearson DWM, Scottish Diabetes in Pregnancy Group. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2003;110(3):315-8.

97. Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A SYSTEMATIC REVIEW OF PLACENTAL PATHOLOGY IN MATERNAL DIABETES MELLITUS. *Placenta*. févr 2015;36(2):101-14.
98. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, Papapanagiotou A, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):403-7.
99. French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/26/11/2990/22380/French-Multicentric-Survey-of-Outcome-of-Pregnancy>
100. Eriksen NB, Damm P, Mathiesen ER, 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 Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. avr 2019;32(8):1225-9.
101. Malformations in Infants of Diabetic Mothers Occur Before the Seventh Gestational Week: Implications for Treatment | Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/28/4/292/5779/Malformations-in-Infants-of-Diabetic-Mothers-Occur>
102. ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. févr 2019;133(2):400-3.
103. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors Associated With Preterm Delivery in Women With Type 1 Diabetes: A cohort study. *Diabetes Care*. 1 déc 2004;27(12):2824-8.
104. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. mars 2021;9(3):153-64.

105. Factors Associated With Preterm Delivery in Women With Type 1 Diabetes | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cité 11 déc 2022]. Disponible sur: <https://diabetesjournals.org/care/article/27/12/2824/26531/Factors-Associated-With-Preterm-Delivery-in-Women>
106. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 25 nov 2017;390(10110):2347-59.
107. Newman C, Egan AM, Ahern T, Al-Kiyumi M, Bacon S, Bahaeldein E, et al. Retrospective national cohort study of pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Republic of Ireland. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2022;189:109947.
108. Fujikawa Shingu K, Waguri M, Takahara M, Katakami N, Shimomura I. Trends in maternal characteristics and perinatal outcomes among Japanese pregnant women with type 1 and type 2 diabetes from 1982 to 2020. *J Diabetes Investig.* oct 2022;13(10):1761-70.
109. Begum S, Dey SK, Fatema K. Neonatal Glycemic Status of Infants of Diabetic Mothers in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(5):621-6.
110. Stone RG, Scully P, Troy E, Moloney Y, Quinn A, Noctor E, et al. Pregnancy outcomes in women with onset of type 1 diabetes mellitus less than 18 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* avr 2020;8(1):e001080.
111. Yamamoto JM, Corcoy R, Donovan LE, Stewart ZA, Tomlinson G, Beardsall K, et al. Maternal glycaemic control and risk of neonatal hypoglycaemia in Type 1 diabetes pregnancy: a secondary analysis of the CONCEPTT trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* août 2019;36(8):1046-53.
112. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | Oxford Academic [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/98/11/4227/2834745?login=false>
113. Yamamoto JM, Donovan LE, Mohammad K, Wood SL. Severe neonatal hypoglycaemia and intrapartum glycaemic control in pregnancies complicated by type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* janv 2020;37(1):138-46.

114. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters - PubMed [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31161344/>
115. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K. Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia*. sept 2012;55(9):2327-34.
116. Maternal and neonatal glycaemic control after antenatal corticosteroid administration in women with diabetes in pregnancy: A retrospective cohort study | PLOS ONE [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246175>
117. Fishel Bartal M, Ashby Cornthwaite JA, Ghafir D, Ward C, Ortiz G, Louis A, et al. Time in Range and Pregnancy Outcomes in People with Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring. *Am J Perinatol*. 30 déc 2022;
118. CNGOF 2015\_ Dystocie des épaules | Gynerisq [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: [http://gynerisq.fr/bibliotheque\\_docs/recommandation-du-cngof-sur-la-dystocie-des-epaulesa/](http://gynerisq.fr/bibliotheque_docs/recommandation-du-cngof-sur-la-dystocie-des-epaulesa/)
119. Habek D, Prka M, Luetić AT, Marton I, Medić F, Miletić AI. Obstetrics injuries during shoulder dystocia in a tertiary perinatal center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. nov 2022;278:33-7.
120. Narendran LM, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Folh KL, Grobman WA, Chang K, et al. Predictors of neonatal brachial plexus palsy subsequent to resolution of shoulder dystocia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. déc 2022;35(25):5443-9.
121. Kekki M, Tihtonen K, Salonen A, Koukkula T, Gissler M, Laivuori H, et al. Severe birth injuries in neonates and associated risk factors for injury in mothers with different types of diabetes in Finland. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. oct 2022;159(1):195-203.
122. Vetterlein J, Doehmen CAE, Voss H, Dittkrist L, Klapp C, Henrich W, et al. Antenatal risk prediction of shoulder dystocia: influence of diabetes and obesity: a multicenter study. *Arch Gynecol Obstet*. nov 2021;304(5):1169-77.

123. Heinonen K, Saisto T, Gissler M, Kajomaa M, Sarvilinna N. Rising trends in the incidence of shoulder dystocia and development of a novel shoulder dystocia risk score tool: a nationwide population-based study of 800 484 Finnish deliveries. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mars 2021;100(3):538-47.
124. Duewel AM, Doehmen J, Dittkrist L, Henrich W, Ramsauer B, Schlembach D, et al. Antenatal risk score for prediction of shoulder dystocia with focus on fetal ultrasound data. *Am J Obstet Gynecol.* 11 juin 2022;S0002-9378(22)00454-9.
125. Sentilhes L, Sénat MV, Boulogne AI, Deneux-Tharaux C, Fuchs F, Legendre G, et al. Shoulder dystocia: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* août 2016;203:156-61.
126. Castelijin B, Hollander K, Hensbergen JF, IJzerman RG, Valkenburg-van den Berg AW, Twisk J, et al. Peripartum fetal distress in diabetic women: a retrospective case-cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14 juin 2018;18(1):228.
127. Mourou L, Vallone V, Vania E, Galasso S, Brunet C, Fuchs F, et al. Assessment of the effect of pregnancy planning in women with type 1 diabetes treated by insulin pump. *Acta Diabetol.* mars 2021;58(3):355-62.
128. Murphy HR. 2020 NICE guideline update: Good news for pregnant women with type 1 diabetes and past or current gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* juin 2021;38(6):e14576.
129. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia.* juill 2019;62(7):1143-53.
130. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPT): a multicentre international randomised controlled trial - *The Lancet* [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32400-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32400-5/fulltext)
131. Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors Associated With Preterm Delivery in Women With Type 1 Diabetes: A cohort study. *Diabetes Care.* 1 déc 2004;27(12):2824-8.

132. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 18 août 2016;375(7):644-54.
133. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, 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*. juill 2018;41(7):1391-9.
134. Murphy HR, Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, Caldwell K, Biagioni M, et al. Safety and efficacy of 24-h closed-loop insulin delivery in well-controlled pregnant women with type 1 diabetes: a randomized crossover case series. *Diabetes Care*. déc 2011;34(12):2527-9.
135. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, Nørgaard K, Hommel E, Andersen HU, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mai 2014;27(7):724-8.
136. Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. nov 2007;197(5):447-56.
137. Kjölhede K, Berntorp K, Kristensen K, Katsarou A, Shaat N, Wiberg N, 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*. 2021;100(5):927-33.
138. Sperling JD, Maggio L, Has P, Daley J, Coustan DR, Werner EF. Insulin Delivery Method and Admission for Glycemic Control in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *Am J Perinatol*. févr 2018;35(3):209-14.
139. Beksac MS, Fadiloglu E, Tanacan A. PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS: COMPARISON OF MULTIDOSE INJECTION AND CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION. *Acta Endocrinol Buchar Rom* 2005. mars 2020;16(1):53-8.

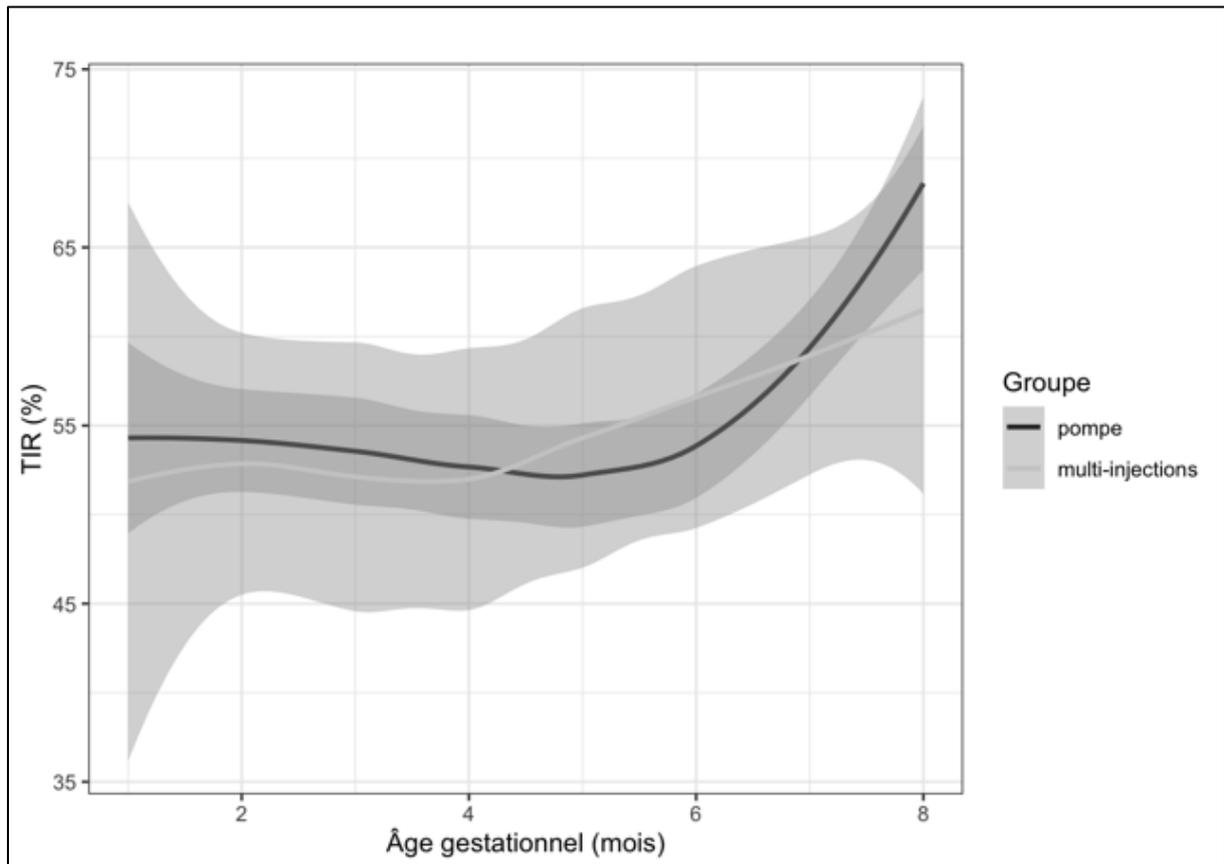
140. Kjölhede K, Berntorp K, Kristensen K, Katsarou A, Shaat N, Wiberg N, et al. Glycemic, maternal and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy - Pump vs multiple daily injections, a secondary analysis of an observational cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mai 2021;100(5):927-33.
141. Kekki M, Salonen A, Koukkula T, Laivuori H, Tihtonen K, Huttunen TT. Incidence changes in risk factors associated with the decreasing number of birth-related clavicle fractures in Finland: A nationwide retrospective birth cohort from 2004 to 2017. *Birth Berkeley Calif.* 23 juin 2022;
142. Rottenstreich M, Rotem R, Bergman M, Samueloff A, Sela HY. Isolated neonatal clavicular fracture is a risk factor for future shoulder dystocia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* avr 2022;35(8):1571-6.
143. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ.* 17 avr 2004;328(7445):915.
144. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth.* 7 mai 2019;19(1):159.
145. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, Curnow P, Maresh M, Morgan M, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia.* sept 2017;60(9):1668-77.
146. McGrath RT, Glastras SJ, Hocking SL, Fulcher GR. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 11 juill 2018;41(8):1821-8.
147. 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 Lond Engl.* 5 nov 2016;388(10057):2254-63.
148. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* déc 2012;55(12):3155-62.

149. Rw B, Rm B, P C, C K, Al C, Ml J, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. juill 2019 [cité 7 déc 2022];13(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30636519/>
150. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 17 sept 2018;41(11):2275-80.
151. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ*. 25 sept 2008;337:a1680.
152. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. déc 2017;40(12):1631-40.
153. Lee TTM, Collett C, Man MS, Hammond M, Shepstone L, Hartnell S, et al. AiDAPT: automated insulin delivery amongst pregnant women with type 1 diabetes: a multicentre randomized controlled trial – study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 5 avr 2022;22:282.
154. Chapitre 31 Item 31 – UE 2 – Évaluation et soins du nouveau-né à terme - CNGOF [Internet]. [cité 5 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.cngof.net/E-book/GO-2016/38-ch31-403-414-9782294715518-NN.html>

## Partie IV : Annexes

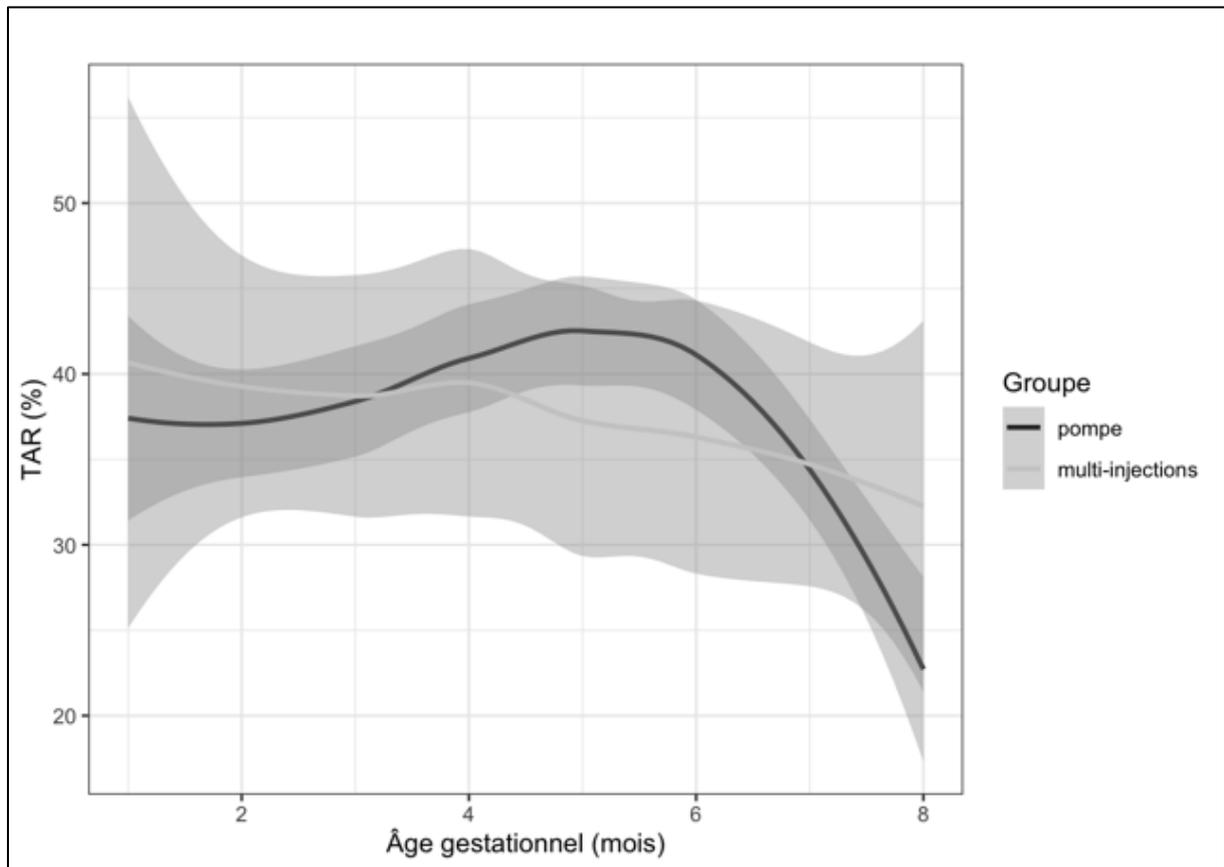
---

**Annexe 1** : Représentation de l'évolution du TIR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse



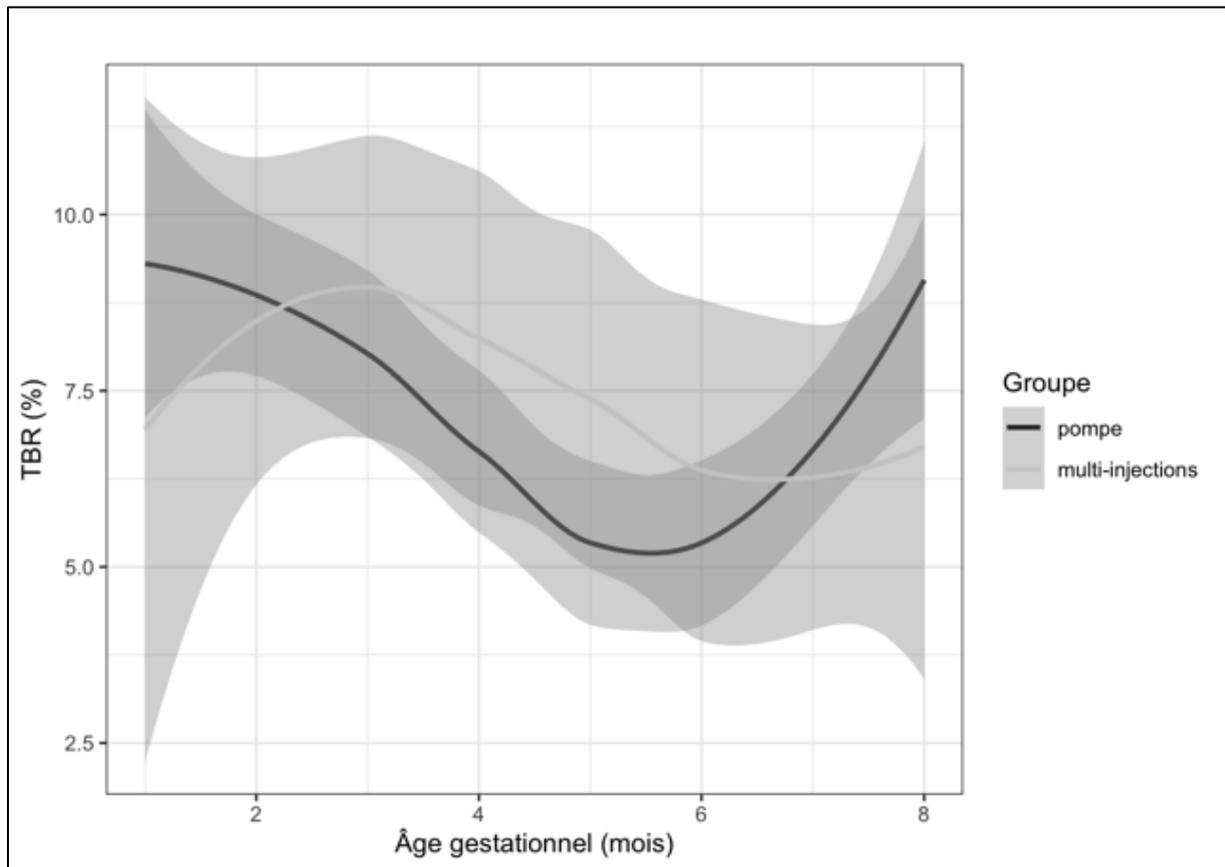
*Courbe obtenue par régression LOcally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS)*

**Annexe 2 : Représentation de l'évolution du TAR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse**



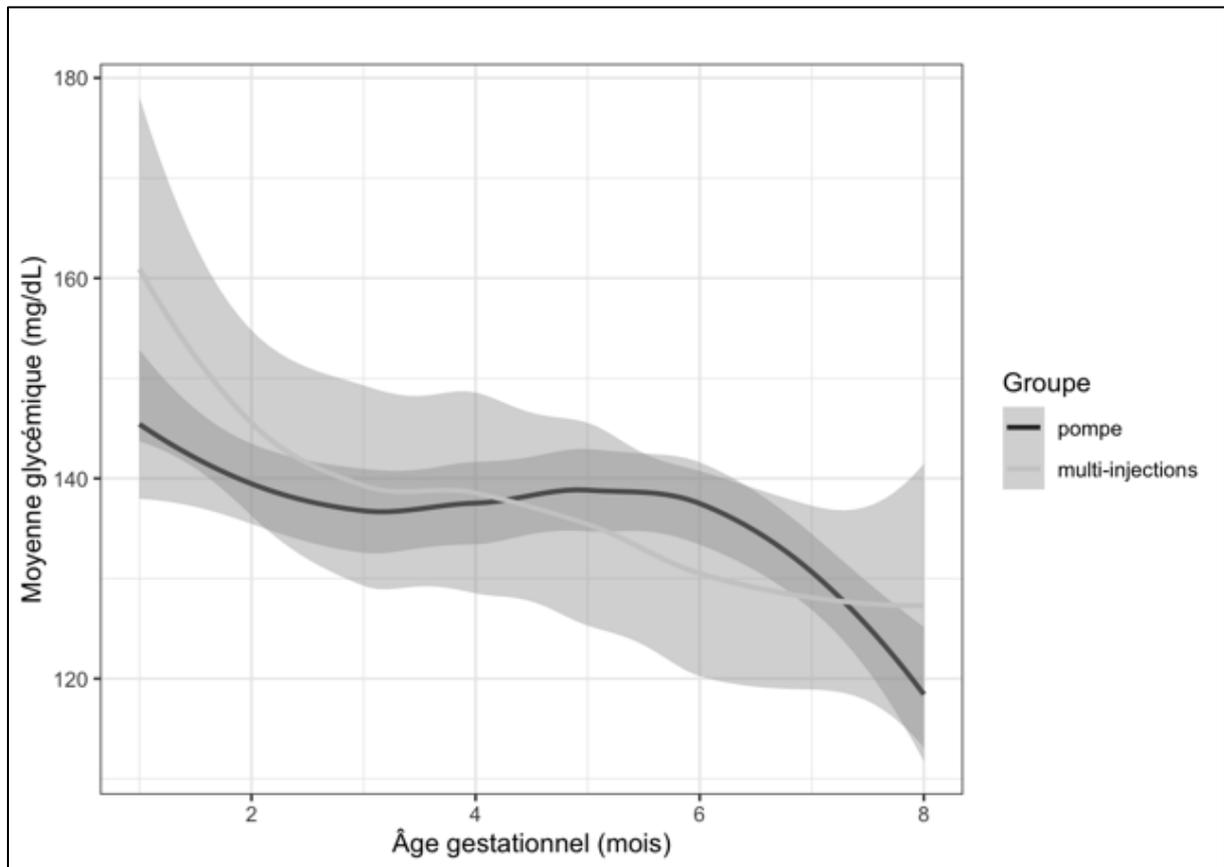
*Courbe obtenue par régression LOcally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS)*

**Annexe 3 : Représentation de l'évolution du TBR avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse**



*Courbe obtenue par régression LOcally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS)*

**Annexe 4 : Représentation de l'évolution de la moyenne glycémique avec son intervalle de confiance dans les groupes pompe et multi-injections au cours de la grossesse**



*Courbe obtenue par régression LOcally Estimated Scatterplot Smoothing (LOESS)*

## Annexe 5 : Score d'Apgar (154)

| Cotation | Cœur  | Respiration                         | Couleur                   | Tonus        | Réactivité |
|----------|-------|-------------------------------------|---------------------------|--------------|------------|
| 0        | 0     | 0                                   | Bleu/blanc                | 0            | 0          |
| 1        | < 100 | Quelques<br>mouvements<br>spontanés | Cyanose des<br>extrémités | Hypotonie    | Grimaces   |
| 2        | > 100 | Normale                             | Rose                      | Tonus normal | Cris       |

VU

NANCY, le **21 mars 2023**

Le Président de Thèse

**Professeur Bruno GUERCI**

NANCY, le **21 mars 2023**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 12904C

NANCY, le **29 mars 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

**Madame Hélène BOULANGER**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

***Introduction*** : Le diabète de type 1 est une pathologie en augmentation constante, découvert à un âge de plus en plus précoce. En conséquent, on constate un nombre important de grossesses chez des patientes atteintes de diabète de type 1. Or, la grossesse chez ces patientes reste une situation avec un risque obstétrical plus élevé que dans la population générale. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'équilibre glycémique et les complications materno-fœtales chez des femmes enceintes présentant un diabète de type 1 et utilisant une mesure continue du glucose en comparant un traitement par pompe à insuline avec un traitement par multi-injections.

***Patientes et méthodes*** : étude observationnelle rétrospective d'une cohorte de 49 grossesses sous pompe et 15 sous multi-injections au cours desquelles une mesure continue du glucose a été utilisée. Nous avons comparé les deux groupes sur l'équilibre glycémique en utilisant l'hémoglobine glyquée trimestrielle et les paramètres mensuels obtenus grâce au CGM. Nous avons ensuite analysé les complications materno-fœtales dans les deux groupes.

***Résultats*** : Nous n'avons pas observé de différence significative entre les 2 groupes concernant les paramètres diabétologiques avec  $p = 0,25$ ,  $p = 0,3$  et  $p = 0,6$  pour le paramètre hémoglobine glyquée respectivement au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Concernant les paramètres de la mesure continue du glucose, les p-value sont de 0,91 pour la variable TIR, 0,94 pour la variable TAR, 0,67 pour la variable TBR et 0,8 pour la variable moyenne glycémique. Nous avons cependant mis en évidence une différence significative sur le critère hospitalisation pour raison diabétologique,  $p = 0,001$ , avec plus d'hospitalisations dans le groupe de patientes traitées par multi-injections. Néanmoins, aucune différence significative n'est mise en évidence sur les complications maternelles et fœtales entre les deux groupes.

***Discussion*** : Le taux de complications maternelles et fœtales des grossesses de patientes atteintes de diabète de type 1 reste préoccupant, en lien avec un équilibre glycémique insuffisant, tant chez les patientes traitées par multi-injections que chez celles avec une pompe à insuline.

***Conclusion*** : Malgré les progrès technologiques de ces dernières années, l'équilibre métabolique au cours des grossesses de patientes avec un diabète de type 1 reste toujours sous-optimal et les complications materno-fœtales demeurent plus importantes que dans la population générale. L'avènement de la boucle fermée reste un véritable espoir dans ce contexte singulier qu'est la grossesse.

---

**TITRE EN ANGLAIS: Evaluation of glycemic control, maternal and fetal outcomes in patients with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring during pregnancy: a comparative study of multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy in a cohort followed at the University Regional Maternity of Nancy**

---

**THÈSE : DES ENDOCRINOLOGIE – DIABÉTOLOGIE – NUTRITION – ANNEE 2023**

---

**MOTS CLES : Diabète de type 1 – grossesse – capteur de mesure continue du glucose – insuline – pompe à insuline – multi-injections**

---

**INTITULÉ ET ADRESSE**

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---