Ecole de Sage-femme

Université de Caen Normandie

Morts fœtales *in utero*: Facteurs étiologiques, rôle du diabète et de l'obésité.

Etude cas-témoins monocentrique réalisée sur la période 2008-2014

Maxime BEUZELIN

Né le 14 juin 1991

Sous la direction du Dr Pascal THIBON

Année universitaire 2015/2016

CAEN · CAMPUS 5
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
SANTÉ

CHUCaen

ECOLE DE SAGES-FEMMES

AVERTISSEMENT

Afin de respecter le cadre légal, nous vous remercions de ne pas reproduire ni diffuser ce document et d'en faire un usage strictement personnel, dans le cadre de vos études.

En effet, ce mémoire est le fruit d'un long travail et demeure la propriété intellectuelle de son auteur, quels que soient les moyens de sa diffusion. Toute contrefaçon, plagiat ou reproduction illicite peut donc donner lieu à une poursuite pénale.

Enfin, nous vous rappelons que le respect du droit moral de l'auteur implique la rédaction d'une citation bibliographique pour toute utilisation du contenu intellectuel de ce mémoire.

Le respect du droit d'auteur est le garant de l'accessibilité du plus grand nombre aux travaux de chacun, au sein d'une communauté universitaire la plus élargie possible !

Pour en savoir plus :

Le Code de la Propriété Intellectuelle :
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414

Le site du Centre Français d'exploitation du droit de Copie :
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

Bibliothèque universitaire Santé

adresse Pôle des formation s et de recherche en santé • 2, rue des Rochambelles • CS 14032 • 14032 CAEN CEDEX 5
tél. 02 31 56 82 06
courriel bibliotheque.sante@unicaen.fr
internet scd.unicaen.fr/

Remerciements

Au Docteur Thibon, merci d'avoir accepté de diriger ce mémoire, de m'avoir accompagné, conseillé et inspiré. Mais surtout, merci pour m'avoir initié à l'épidémiologie.

A Ludovic Prime pour son aide précieuse.

A mes parents, mes frères et à toute ma famille, merci, car sans vous rien n'est possible.

A Alexandra pour son sourire et le temps passé ensemble.

A mes amis, Juliette, Claire, Anne-Charlotte, Amancia, Lise, les Marie et Gautier, pour leur folie, leur bonne humeur et tous ces moments inoubliables.

Et parce qu'on ne peut remercier mille fois mille personnes et qu' il faut remercier au moins une fois cette personne, merci Elise.

Sommaire

Introduction 1

1. Mort fœtale *in utero*: définitions et aspects législatifs 2
2. Mort fœtale *in utero*: quelle fréquence? 3
3. Mort fœtale *in utero*: principaux facteurs de risque 4
   - 3.1. Mort fœtale in utero et obésité 5
   - 3.2. Mort fœtale *in utero* et diabète 6
     - 3.2.1. Diabète préexistant (diabète chronique) 6
     - 3.2.2. Diabète gestationnel 6
4. Question de recherche 8

Matériel et méthodes 9

1. Objectifs de l'étude 9
2. Lieu et période d'étude 9
3. Sélection des cas 9
4. Sélection des témoins 10
5. Constitution de la base de données 10
6. Variables analysées 11
7. Méthodes statistiques 12

Résultats 14

1. Nombre d'inclusions 14
2. Taux de MFIU sur la période d'étude et prévalence de l'obésité et du diabète 15
3. Etude des facteurs de risque de MFIU 18

Analyse et Discussion 22

1. Principaux résultats 22
2. Points forts et limites 23
3. Analyse 24
   - 3.1. Exercice clinique 24
   - 3.2. Rôle du diabète 26
   - 3.3. Rôle de l'obésité 29
   - 3.4. Autres facteurs de risque et tendances 29
4. Perspectives 31

Conclusion 32

Bibliographie 33

Glossaire

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

DG: Diabète Gestationnel

EPF: Estimation de Poids Fœtal

HELLP syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count syndrome

HGPO: Hyperglycémie Provoquée Orale

IMC: Indice de Masse Corporelle

IMG: Interruption Médicale de Grossesse

IVG: Interruption Volontaire de Grossesse

MFIU: Mort Fœtale *In Utero*

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odd-Ratio

ORMI: Observatoire Régional de la Mortalité Infantile

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RPC: Recommandations pour la Pratique Clinique

RPBN: Réseau de Périnatalité de Basse-Normandie.

RSA : Résumé de Sortie Anonymisé

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

RUM : Résumé d'Unité Médicale

SA: Semaine d'Aménorrhée

Introduction

Lorsque l'on parle de la naissance, on pense forcément à la vie mais on en oublie très souvent la mort, et la maternité est certainement l'endroit où l'on s'attend le moins à la rencontrer. Pourtant, la sage-femme est susceptible d'y faire face, qu'elle soit subite ou programmée en période ante ou post-natale, ou encore qu'il s'agisse d'une mort maternelle. Dans notre étude, nous nous attarderons sur le décès du fœtus qui survient au cours de la grossesse. N'étant pas moins douloureux qu'un autre, il a pourtant pendant très longtemps été passé sous silence, et ce probablement pour ne pas réveiller une douleur que l'on ne saurait expliquer.

Sur le terrain en première ligne, dans la salle de naissance, la sage-femme a pour délicate mission d'accompagner non-seulement la patiente, mais le couple dans son intégralité. Elle a pour obligation, à cet instant, de trouver l'énigmatique «juste distance professionnelle» à laquelle tant d'autres praticiens hospitaliers sont confrontés. Elle doit simultanément favoriser l'expression des sentiments et rassurer quant à leur normalité, mais aussi rendre la perte réelle et encourager la participation aux rites funéraires, sans pour autant acculer les parents afin que le processus de deuil puisse débuter. Toujours polyvalente, la sage-femme doit pouvoir informer, accompagner, orienter les patients mais aussi tenir son rôle médical et participer à la collecte des indices permettant d'accéder à la réponse du «pourquoi?».

Notre étude ne porte pas sur la place que tient la sage-femme en salle de naissance, mais sur l'accession à la réponse du «pourquoi». Nous tenterons d'apporter une contribution afin de déterminer la place que tiennent certains éléments cliniques considérés comme des facteurs de risque dans la survenue d'un décès *in utero*. Nous évoquerons dans un premier temps quelle définition nous donnerons au terme de mort fœtale, puis nous poursuivrons sur un bref descriptif des principaux facteurs de risque que nous avons choisis d'étudier: l'obésité et le diabète.

1. Mort fœtale *in utero*: définitions et aspects législatifs

Le phénomène de mortinaissance était autrefois considéré comme un non-événement par les praticiens et la société, minimisant ainsi l'importance du bébé mort. Cependant, cette attitude face au décès entre en contradiction totale avec la demande des professionnels de santé d'investissement de la grossesse par la mère. Cela ayant pour principale conséquence de concourir au mal être de la femme déjà en situation de deuil et donc de faiblesse psychologique. Il s'agit d'ailleurs d'une des raisons pour laquelle cet événement est souvent passé sous silence par le couple et ses proches [1]. Dans les pays les plus développés où une prise en charge psychologique complète est disponible, une femme sur cinq subit soit une dépression à long terme, une anxiété chronique ou bien un syndrome de stress post-traumatique après un décès *in utero* [2].

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nous entendons par enfant «mort-né» depuis 1977 *«le décès d'un produit de conception, lorsque ce décès est survenu avant l'expulsion ou l'extraction complète du corps de la mère, indépendamment de la durée de gestation; le décès est indiqué par le fait qu'après cette séparation, le fœtus ne respire ni ne manifeste aucun autre signe de vie, tel que battement du cœur, pulsation du cordon ombilical ou contraction effective d'un muscle soumis à l'action de la volonté.»* [3]. Cette définition est associée à la notion de viabilité des produits de conception, ainsi, le seuil de viabilité également défini par l'OMS est de 22 semaines d'aménorrhée ou un poids supérieur ou égal à 500 grammes. Ce seuil a été défini en 1977 et n'a pas été actualisé depuis malgré des avancées majeures dans le domaine de la réanimation néonatale. Il ne sert aujourd'hui que de point de comparaison entre de nombreuses études dans le domaine périnatal. C'est aussi celui que nous utilisons dans notre étude afin de faciliter les comparaisons dans la partie discussion.

D'après les dernières recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) datant de décembre 2014, nous entendons par mort fœtale *in utero* (MFIU) le simple arrêt spontané de l'activité cardiaque à partir de 14 semaines d'aménorrhée. La notion de seuil de viabilité n'entre donc désormais plus en ligne de compte dans la définition de la mort fœtale [4].

La définition juridique de la mort fœtale *in utero* quant à elle, est tout aussi importante que la définition scientifique car elle a une incidence directe sur les modalités de recueil de l'information. En effet, des changements successifs de la législation ont entrainé des problèmes d'exploitation des données depuis les registres d'Etat Civil. Initialement, ces évolutions de la législation avaient pour objectif d'apporter une réponse aux souffrances des familles confrontées au deuil périnatal. Ainsi, la circulaire du 19 juin 2009 précise les modalités d'enregistrement et de rédaction des certificats d'enfants nés sans vie. *«l'établissement d'un certificat médical d'accouchement implique le recueil d'un corps formé - y compris congénitalement malformé - et sexué, quand bien même le processus de maturation demeure inachevé et à l'exclusion des masses tissulaires sans aspect morphologique. Ainsi, les situations d'interruption volontaire de grossesse et les situations d'interruption spontanée précoce de grossesse, communément désignées par les praticiens comme les « interruptions du premier trimestre de grossesse », survenant en deçà de la quinzième semaine d'aménorrhée, ne répondent pas, en principe, aux conditions permettant l'établissement d'un certificat médical d'accouchement. »* [5].

Dorénavant, la délivrance d'un acte d'enfant sans vie est réalisée à la demande des familles, la dotation d'un prénom est possible tant sur le registre des décès de l'état civil que sur le livret de famille. Pour autant, aucune filiation ne peut être établie et aucun nom de famille ne peut être donné à l'enfant né sans vie.

2. Mort fœtale *in utero*: quelle fréquence?

Outre l'impact psychologique indéniable, l'ampleur du phénomène de mortinaissance ne doit pas non plus être reléguée au second plan. Chaque année, ce sont près de 3 millions de familles dans le monde qui endurent le paradoxe de la naissance d'un enfant mort et qui doivent faire face aux traumatismes qu'il implique [1].

Le taux de mortinatalité est le rapport du nombre d'enfants nés sans vie à l'ensemble des nés vivants et des enfants sans vie, il s'agit d'un outil d'information appréciable sur la qualité du système de soin périnatal ainsi que sur l'efficacité des stratégies médicales de prise en charge de la grossesse.

A travers le monde, 65 millions de MFIU du troisième trimestre ont lieu chaque année, 98% d'entre elles sont situées dans les pays ayant un faible Produit Industriel Brut (PIB). Le taux de mortinatalité varie de 2 pour 1000 naissances en Finlande à plus de 40 pour 1000 naissances au Nigéria et au Pakistan. 19 millions de MFIU ont cours durant la phase de travail dans le monde (*intrapartum*). Au final, les MFIU touchent environ 2% des grossesses dans le monde [6;7].

Le calcul du taux de mortinatalité est obligatoire pour chacun des pays de l'Union Européenne [8]. D'après le rapport européen Euro-Peristat, publié le 27 mai 2013 et portant sur les données de 2010, la France est le pays ayant le plus fort taux de mortinatalité d'Europe, soit 9,2 pour 1000 naissances [9]. La principale piste avancée pour expliquer ce résultat est que 40 à 50% des MFIU en France seraient des Interruptions Médicales de Grossesse (IMG) réalisées après la 22ème semaine d'aménorrhée. Une des difficultés soulevée par le rapport concerne l'exploitation des données depuis les registres d'Etat Civil comme nous le soulignions précédemment.

3. Mort fœtale *in utero*: principaux facteurs de risque

Selon le CNGOF [4], les principaux facteurs de risques reconnus de MFIU sont les suivants: l'obésité (IMC >30kg/m²), l'âge maternel supérieur à 35 ans, le niveau d'éducation bas, la consommation de cocaïne, les complications vasculaires maternelles (pré-éclampsie et éclampsie), le retard de croissance intra-utérin, l'hématome rétro-placentaire et un antécédent de MFIU. Les facteurs de risque les plus importants pour les pays développés cités par la revue de la littérature publiée dans le Lancet en 2011 [10] sont les suivants : poids maternel, tabagisme maternel, âge maternel, primiparité, petit poids pour l'âge gestationnel, hématome rétro-placentaire, diabète maternel et hypertension maternelle préexistantes.

D'après la littérature, l'obésité et le diabète maternel préexistant sont des facteurs de risque très fortement associés à un décès du fœtus *in utero* [10-16]. De plus, ces deux facteurs sont intiment liés au mode de vie dans notre société, c'est pourquoi leur prévalence est en constante évolution et l'étude de leur influence sur la grossesse est cruciale. Par ailleurs, il est d'autant plus important d'étudier ces deux facteurs conjointement que leurs physiopathologies sont liées l'une à l'autre.

3.1. Mort fœtale in utero et obésité

Selon l'OMS, le surpoids et l'obésité sont définis comme «*une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé* ». L'outil de mesure du surpoids et de l'obésité communément utilisé est l'Indice de Masse Corporelle (IMC), qui correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille exprimée en mètre (kg/m²). L'OMS définit le surpoids comme un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m² et l'obésité comme un IMC égal ou supérieur à 30 kg/m². Toujours d'après l'OMS, 1,3 milliards d'adultes sont en surpoids dans le monde et près de 600 millions sont obèses. En 2014, 11% des hommes et 15% des femmes étaient considérés comme obèses. Ainsi, la prévalence de l'obésité a plus que doublé au niveau mondial entre 1980 et 2014. Parmi les conséquences les plus fréquentes du surpoids et de l'obésité on trouve les maladies cardiovasculaires, le diabète et aussi certains cancers [17; 18].

A l'échelle française, selon l'étude Obépi datant de 2012, près de 7 millions de français de plus de 18 ans sont considérés comme obèse soit 15% et près de 15 millions de français sont en surpoids avec un IMC compris entre 25 et 30 soit 32,4% [19]. A la vue de ces chiffres, l'obésité apparaît comme un problème de santé publique d'envergure qu'il ne faut pas sous-estimer d'autant que les complications qui en découlent sont variées et potentiellement gravissimes.

Concernant la prise en charge obstétricale des femmes en situation de surpoids ou d'obésité, l'accent est principalement mis sur la limitation de la prise de poids pendant la grossesse, le suivi diététique voir psychologique, l'encouragement à la pratique d'une activité physique ainsi que sur la surveillance des facteurs de co-morbidité tel l'hypertension ou le diabète par exemple. Un IMC élevé, indépendamment du diabète est fortement associé à un risque accru de complications obstétricales, en particulier de complications relatives à un excès de masse fœtale (dystocie des épaules, dystocie mécanique de progression du mobile fœtal...), de tissu graisseux (syndrome métabolique) et de pré-éclampsie (crise d'éclampsie, césarienne en urgence...) [20]. Outre les complications obstétricales, des difficultés de prise en charge peuvent également survenir: notamment la difficulté à poser une voie d'abord veineuse, à effectuer une rachianesthésie ou une analgésie péridurale, à surveiller le rythme cardiaque fœtal et la tocométrie, incision et extraction difficile en cas de césarienne...

3.2. Mort fœtale *in utero* et diabète

3.2.1. Diabète préexistant (diabète chronique)

Nous entendons par diabète préexistant la présence d'un diabète avant la grossesse. Il peut s'agir d'un diabète de type 1 ou 2 connus, traités ou non avant la grossesse, ou bien d'un diabète de type 2 diagnostiqué au début de la grossesse. Le diabète de type 1 est une atteinte auto-immune des cellules Béta des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline situées au niveau du pancréas. Le diabète de type 2 quant à lui est lié à une insulinopénie relative associée à une résistance insulinique.

Le diabète maternel chronique (par opposition au diabète gestationnel) multiplie le risque de MFIU par 3. Chaque année environ 2194 MFIU peuvent lui être attribuées dans les pays développés [10].

3.2.2. Diabète gestationnel

Au cours de la grossesse physiologique, une insulino-résistance apparaît au début du 2ème trimestre et s'accentue progressivement pour devenir maximale au 3ème trimestre de grossesse. Cette résistance est liée d'une part à une augmentation de la masse tissulaire maternelle et d'autre part à un effet antagoniste des hormones placentaires. Il est décrit dans la littérature un hyperinsulinisme réactionnel physiologique pour compenser l'insulino-résistance et satisfaire les besoins nécessaires à la croissance du fœtus. Dans le cas du diabète gestationnel, il existe la même situation d'insulino-résistance mais qui n'est pas compensée par une sécrétion d'insuline. Ceci ayant pour conséquence la mise en place d'une hyperglycémie maternelle, et donc d'un trouble de la tolérance glucidique aussi appelé diabète gestationnel [21].

Dans les dernières recommandations du CNGOF concernant la prise en charge du diabète gestationnel [22], la définition de l'OMS est rappelée: ainsi, il s'agit d'un *"trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum"*. Le CNGOF précise que cette définition regroupe en réalité deux pathologies distinctes: le diabète de type 2, préexistant mais

découvert seulement à l'occasion de la grossesse et qui persiste dans le post-partum et un trouble de la tolérance glucidique apparue au cours de la grossesse et disparaissant, au cours du post-partum.

Selon cette définition, le diabète gestationnel a une prévalence estimée en 2010 de 2% à 6% des grossesses, ce taux pouvant varier significativement dans des populations spécifiques. De plus, comme le souligne le CNGOF dans ces mêmes recommandations, la tendance étant à l'augmentation de la prévalence.

Avant 2010, les modalités de dépistage gestationnel reposaient sur un dépistage non ciblé, puis par la réalisation du test d'O'Sullivan (ingestion de 50 grammes de glucose, puis mesure à une heure de la glycémie). Si ce test était positif les patientes devaient ensuite réaliser un test d'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) à 100 grammes de glucose [23]. Ce dépistage n'est plus d'actualité du fait de la difficulté de sa mise en œuvre: mauvaise tolérance par les patientes, augmentation du délai de prise en charge, mauvaise observance et reproductibilité difficile en sont des exemples.

Les facteurs de risques de diabète gestationnel reconnus sont les suivants: surcharge pondérale, âge (>35 ans), origine ethnique (population asiatique), antécédents familiaux au premier degré de diabète de type 2, antécédents obstétricaux de diabète gestationnel ou de macrosomie et syndrome des ovaires polykystiques [22]. Ces facteurs de risques servent désormais de support au dépistage du diabète gestationnel au cours de la grossesse. En effet, les femmes présentant l'un de ces facteurs de risque doit faire l'objet d'un dépistage systématique du diabète par la mesure de la glycémie à jeun jusqu'à 24 semaines d'aménorrhée et par la mesure de la réponse de l'organisme à une HGPO avec 75 grammes de glucose à partir de la 24ème semaine d'aménorrhée.

Il est admis depuis ces mêmes recommandations que dans le cadre du diabète gestationnel, l'obésité et le surpoids maternel sont considérés comme des facteurs de risque surajoutés de pré-éclampsie et de césarienne [22].

Le diabète gestationnel (DG) ne semble pas être un facteur de risque indépendant de MFIU [10]. Cependant, l'augmentation de sa prévalence constatée dans les pays développés depuis plusieurs années, et son association fréquente avec d'autres risques reconnus tels que l'obésité et l'âge maternel, impliquent de réévaluer son impact en termes de mortalité fœtale.

4. Question de recherche

Nous avons mis en lumière que le diabète chronique et l'obésité sont des facteurs de risque de mort fœtale *in utero*. De plus, ces deux facteurs sont intiment liés au mode de vie dans notre société, c'est pourquoi leur prévalence est en constante évolution. Il s'agit par ailleurs de facteurs sur lesquels des mesures de prévention et des prises en charge adaptées sont envisageables.

Nous pouvons donc légitimement nous interroger: au Centre Hospitalier Universitaire de Caen, quelle est la part du diabète et de l'obésité parmi les facteurs de risque de mort fœtale *in utero*?

Dans notre étude, nous tenterons donc de déterminer la part du diabète et de l'obésité dans l'occurrence de la mort fœtale. Pour répondre à cette interrogation, nous exposerons dans un premier temps les principaux objectifs de ce travail. Dans un second temps, la partie «matériel et méthode» contiendra un descriptif détaillé des moyens et outils employés, ainsi que des définitions retenues pour notre étude. Ensuite, nous exposerons dans la partie «résultats» ce que nous aurons observé. Pour finir, nous traiterons du travail qu'il reste à accomplir et discuterons des résultats dans la partie «discussion».

Matériel et méthodes

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer les facteurs de risque de MFIU et plus particulièrement de déterminer le rôle du diabète et de l'obésité dans la survenue d'une Mort fœtale intra-utérine au CHU de Caen entre 2008 et 2014.

L'objectif secondaire était de décrire l'évolution de la fréquence des MFIU et de certains facteurs de risque au CHU de Caen sur cette même période.

2. Lieu et période d'étude

L'étude était de type monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Caen. La période sélectionnée allait du 1er janvier 2008 au 31 décembre 2014, soit une durée totale de 7 ans.

3. Sélection des cas

Critères d'inclusion : étaient inclus dans cette étude la totalité des décès *in utero* «spontanés» répondant à la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) survenus au CHU de Caen pendant la période d'étude. Pour être comptabilisé, le poids de naissance devait être supérieur ou égal à 500 grammes et/ou l'âge gestationnel supérieur ou égal à 22 semaines d'aménorrhée.

Critères d'exclusion : Les interruptions médicales de grossesses (IMG) quelque soit leur terme n'étaient pas prises en compte dans l'étude. De même, les interruptions volontaires de grossesse (IVG) étaient exclues.

4. Sélection des témoins

Les témoins étaient sélectionnés parmi les naissances vivantes à terme, appariés aux cas sur l'âge maternel (+/- 5 ans) et l'année de survenue de la MFIU (figure 1). Trois témoins étaient sélectionnés pour chaque cas pour assurer une puissance statistique suffisante [24].

5. Constitution de la base de données

Le Réseau de Périnatalité de Basse-Normandie (RPBN) recense prospectivement depuis le 1er janvier 2005 l'ensemble des cas de MFIU survenant dans la région dans le cadre d'un observatoire régional, et réalise des contrôles d'exhaustivité du recueil à partir des données issues de plusieurs sources : le service d'anatomo-pathologie et de fœtopathologie du CHU de Caen, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), l'état-civil, et la déclaration des cas par les maternités.

Le RPBN constitue également une base de données des accouchements et des naissances survenant dans la région, depuis 2010 (2008 pour les accouchements et les naissances du CHU de Caen). La source de données pour cette base de données est le PMSI : à chaque hospitalisation est réalisé un résumé d'unité médicale (RUM) qui contient plusieurs informations concernant la patiente et la cause de l'hospitalisation ou du transfert de service. A la sortie de la maternité, les RUM sont compilés pour réaliser un résumé de sortie standardisé (RSS) qui contient diverses informations concernant l'hospitalisation de la patiente. Une fois anonymisés, les RSS deviennent des résumés de sortie anonymes (RSA) qui sont collectés dans le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Pour les maternités qui disposent d'un dossier patient informatisé, des données supplémentaires à celles recueillies dans le PMSI sont collectées : poids en début de grossesse et taille, permettant le calcul de l'IMC, tabagisme pendant la grossesse, parité.

L'extraction des données et l'appariement des cas et des témoins ont été réalisés par un bio-informaticien travaillant au RPBN.

La base de données de l'observatoire régional de la mortalité fœto-infantile (ORMI) a reçu l'autorisation CNIL N°DR-2015-203 du 17 avril 2015, celle des accouchements et naissances de Basse-Normandie l'autorisation CNIL N°DE-2011-024 du 28 avril 2011.

6. Variables analysées

L'étude portait sur les variables suivantes:

- L'âge maternel au moment de l'accouchement (variable d'appariement).
- L'année de survenue de la MFIU (pour les cas) ou de la naissance (pour les témoins) (variable d'appariement).
- Le poids au début de grossesse et la taille, permettant de calculer l'indice de masse corporel (IMC) maternel (poids / taille², exprimé en kg/m²).
- La parité.
- Le rang de grossesse (singleton, jumeaux ou triplés).
- Le terme de la naissance en semaine d'aménorrhée révolue.
- La présence ou non d'un tabagisme maternel durant la grossesse.
- L'antécédent de césarienne chez la patiente.
- La présence ou non de diabète chronique (diabète de type 1 ou 2 préexistant avant la grossesse).
- La présence ou non d'un diabète gestationnel durant la grossesse.
- La survenue d'une rupture prématurée des membranes au cours de la grossesse, c'est à dire la rupture des membranes avant le début du travail.
- La survenue d'une menace d'accouchement prématuré au cours de la grossesse (survenue entre 22SA et 36 SA révolues de contractions utérines régulières associées à des modifications cervicales qui peuvent conduire à un accouchement en l'absence d'intervention médicale) [25].
- La présence d'un retard de croissance intra-utérin du fœtus (association d'un poids fœtal ou de naissance inférieur au 10ème percentile avec des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique - arrêt ou infléchissement de la courbe de croissance) [26].
- L'existence d'une hypertension artérielle.
- L'existence ou non d'un hématome rétro-placentaire.
- La présence ou non d'un HELLP syndrome (association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie).

- La présence ou non d'un placenta prævia hémorragique (anomalie de l'insertion placentaire sur tout ou partie du segment inférieur de l'utérus, associée à des métrorragies).
- La survenue d'une rupture utérine (discontinuité de l'utérus gravide atteignant le corps utérin ou le segment inférieur, au cours de la grossesse ou du travail).
- La survenue d'une hémorragie au cours du post-partum (perte sanguine supérieure à 500mL après l'accouchement) [27].

7. Méthodes statistiques

Les variables continues ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type en cas de distribution normale, et par leur valeur médiane, le premier et le troisième quartile en cas de distribution asymétrique. Les variables qualitatives quant à elles, étaient décrites par leur fréquence et leur pourcentage.

Pour l'analyse de l'évolution du taux de MFIU et des facteurs de risque sur la période d'étude, les tests statistiques utilisés étaient le test de Chi² de Pearson et le test du Chi² de tendance de Cochran-Armitage. Par rapport au test du chi² de Pearson utilisé classiquement pour tester l'association entre deux variables qualitatives, le Chi² de Cochran-Armitage permet de tester l'existence d'une tendance à l'augmentation ou à la diminution de la répartition d'une variable entre les différentes classes de l'autre variable.

Pour le calcul des odds-ratio (OR), les variables numériques ont été regroupées en classes : la parité a été divisée en 3 classes : primiparité, 1-3 enfants (référence), et grande multiparité (≥4 enfants), et l'IMC a été divisé en 3 classes : <25 (référence), ≥25 à <30 (surpoids), et ≥30 (obésité). La grande multiparité et l'obésité ont également été étudiées en divisant la parité et l'IMC en 2 classes (respectivement <4 enfants / ≥4 enfants, et <30 kg/m² / ≥30 kg/m²).

Les OR et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés par une méthode de régression logistique conditionnelle de façon à prendre en compte l'appariement dans les analyses [23]. Pour l'analyse multivariée, les caractéristiques maternelles et les pathologies de la grossesse associées au risque de MFIU avec $p<0.10$ en analyse univariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique conditionnelle.

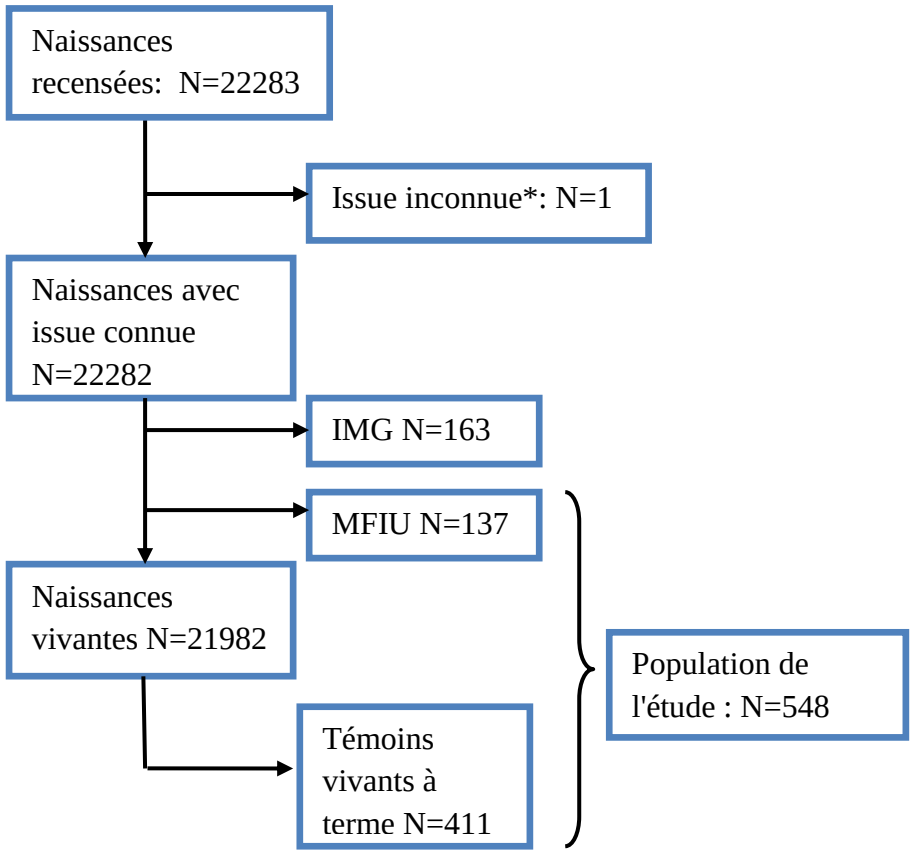
En complément et afin de préciser le risque lié à l'association du diabète gestationnel et de certains facteurs de risque de MFIU, une interaction entre l'existence d'un diabète gestationnel et l'obésité, le tabagisme et l'hypertension artérielle a été recherchée.

Une p-value inférieure à 0.05 était considérée comme statistiquement significative. Une fois extraites, les données ont été collectées dans un tableau Excel®, puis les analyses ont été réalisées dans les logiciels statistiques EpiData Analysis v2.2 et SAS v9.4.

Résultats

1. Nombre d'inclusions

Au total, 22 283 naissances ont été recensées sur la période 2008-2014 au CHU de Caen. Notre étude regroupait 137 cas appariés avec 411 témoins, soit 548 naissances. La figure 1 permet de récapituler notre méthodologie de sélection.



*Accouchement à domicile, sans précision sur l'issue de grossesse.
MFIU: Mort foetale *in utero* IMG: Interruption Médicale de Grossesse

Figure 1: Inclusion et exclusion des sujets.

2. Taux de MFIU sur la période d'étude et prévalence de l'obésité et du diabète

Le taux global de MFIU sur la période était de 137/22 282, soit 6.2‰ naissances. Les effectifs et l'incidence des MFIU par année sont rassemblés dans le tableau I et sont illustrés par la figure 2.

Tableau I: Evolution du taux de MFIU sur la période 2008-2014 au CHU de Caen.

	2008 N (‰)	2009 N (‰)	2010 N (‰)	2011 N (‰)	2012 N (‰)	2013 N (‰)	2014 N (‰)	Total N (‰)	p*	p**
MFIU	23 (7,1)	24 (7,6)	11 (3.4)	17 (5,4)	19 (6,2)	21 (6,5)	22 (6,9)	137 (6,2)	0.39	0.99

MFIU: Mort fœtale *in utero*

* Chi² de Pearson **Chi² de tendance

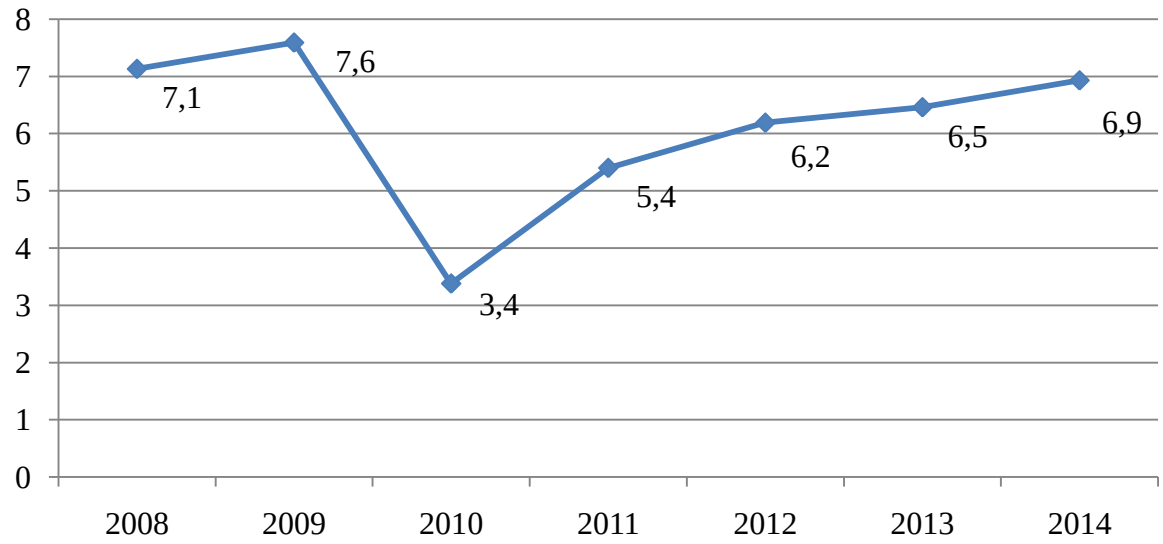


Figure 2: Evolution de l'incidence des MFIU au CHU de Caen sur la période 2008-2014

L'IMC moyen sur la période était de 23,7kg.m^{-2} (+/-5,1) avec une médiane de 22,4kg.m^{-2} (intervalle interquartile: 20,2-25,8). La distribution de l'IMC est présentée sur la figure 3. La proportion d'obèses passait de 11,0% en 2008 à 12,9% en 2014 ($p<10^{-2}$, Chi² de tendance) (tableau II, figure 4). Le diabète chronique avait une prévalence globale de 0,6%, sans évolution significative sur la période. On notait une augmentation significative de la fréquence du diabète gestationnel, qui passait de 3,8% en 2008 à 11,0% en 2014 ($p<10^{-3}$, Chi² de tendance). L'augmentation de la fréquence du DG était également significative ($p<10^{-3}$, Chi² de tendance) si nous ne tenions compte que de la période 2011-2014, les critères diagnostiques du DG ayant été modifiés à partir de 2011[21] (tableau II, figure 5).

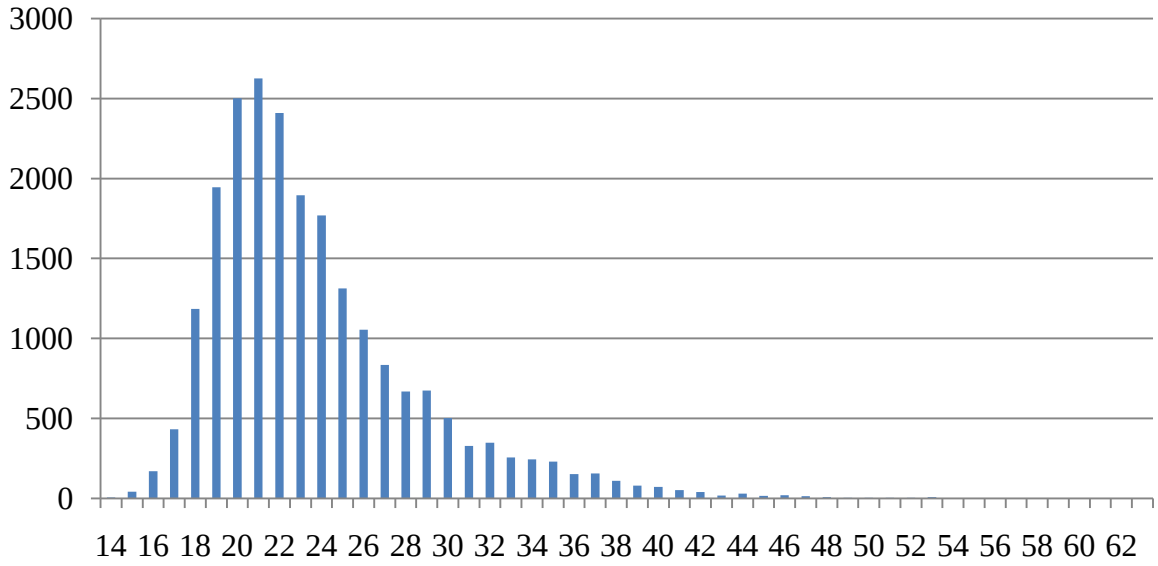


Figure 3: Distribution des naissances en fonction de l'IMC sur la période 2008-2014 au CHU de Caen.

Tableau II: Evolution de l'obésité et du diabète, CHU de Caen, 2008-2014

	2008 **N (%)**	**2009** **N (%)**	**2010** **N (%)**	**2011** **N (%)**	**2012** **N (%)**	**2013** **N (%)**	**2014** **N (%)**	***Total*** ***N (%)***	***p****	***p******
Obésité	354 (11,0)	324 (10,2)	358 (11,0)	398 (12,6)	355 (11,6)	382 (11,8)	411 (12,9)	*2582 (11,6)*	$<10^{-2}$	$<10^{-2}$
Diabète chronique	17 (0,5)	17 (0,5)	20 (0,6)	20 (0,6)	11 (0,4)	26 (0,8)	27 (0,9)	*138 (0,6)*	0.19	0.09
Diabète gestationnel	122 (3,8)	169 (5,3)	192 (5,9)	260 (8,3)	289 (9,4)	325 (10,0)	349 (11,0)	*1706 (7,7)*	$<10^{-3}$	$<10^{-3}$

* Chi² de Pearson **Chi² de tendance

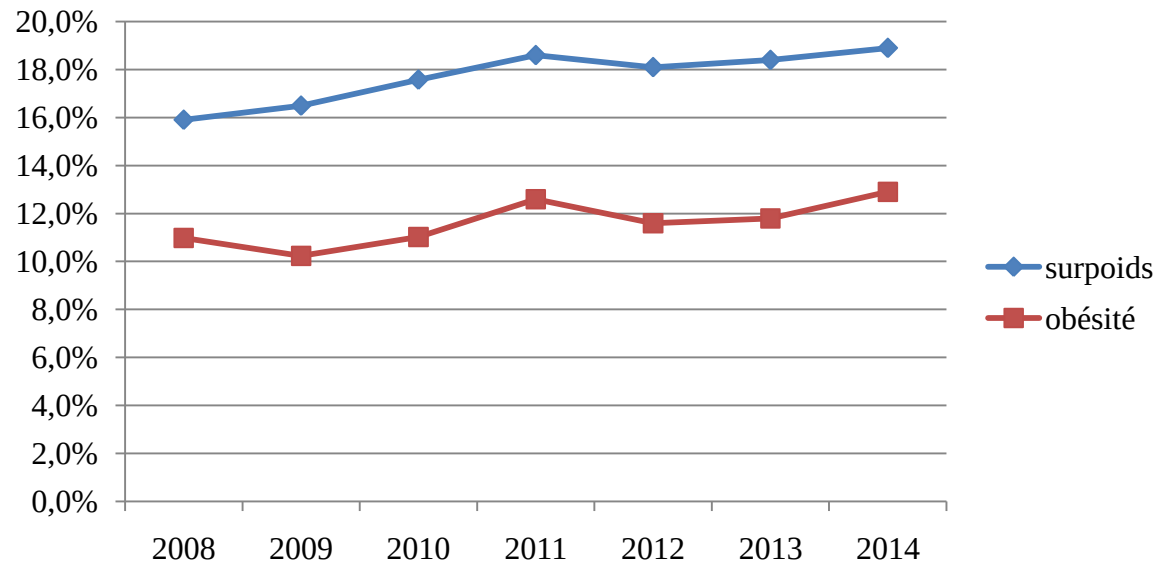


Figure 4: Evolution de l'incidence du surpoids et de l'obésité au CHU de Caen sur la période 2008-2014.

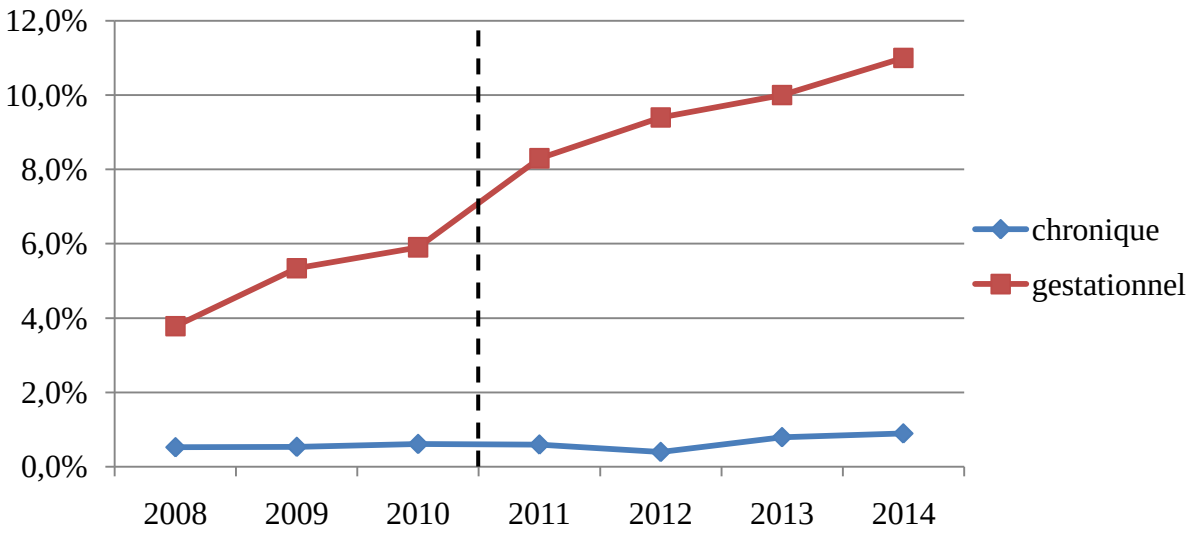


Figure 5: Evolution de l'incidence du diabète chronique et gestationnel au CHU de Caen sur la période 2008-2014. Les pointillés correspondent au changement des critères diagnostics du diabète gestationnel [21].

3. Etude des facteurs de risque de MFIU

En analyse univariée, les caractéristiques maternelles et pathologies de la grossesse suivantes étaient significativement associées à un plus grand risque de MFIU : grossesse multiple (OR=60.10), RCIU (OR=7.94), grande multiparité (n≥4) (OR=2.67), tabagisme pendant la grossesse (OR=2.51), obésité (IMC≥30) (OR=1.71). En revanche, un antécédent de césarienne, le diabète chronique, le diabète gestationnel et l'hypertension artérielle n'apparaissaient pas comme facteurs de risque de MFIU (tableaux III).

Parmi les complications de la grossesse, les MFIU étaient plus fréquentes en cas de d'hémorragie de la délivrance (OR=24.00), de placenta prævia hémorragique (OR=12.00), de rupture prématurée des membranes (OR=8.81) et de pré-éclampsie (OR=3.32). L'Odds-Ratio ne pouvait pas être calculé pour les hématomes rétro-placentaires (16 cas – 11,7% – pour les MFIU, et aucun cas pour les témoins). Le nombre de HELLP syndrome et de rupture utérine n'étaient pas significativement plus fréquents chez les cas que chez les témoins (tableaux IV).

Tableau III: Caractéristiques des cas de MFIU, et comparaison avec les témoins appariés – caractéristiques maternelles et pathologies de la grossesse.

	Cas (N=137)	Témoins (N=411)	OR [IC 95%]	p
	N (%)	N (%)		
Parité				
0	58 (43.3)	177 (43.1)	1.07 [0.69-1.65]	0.17
1-3	68 (50.8)	225 (54.7)	1	-
≥ 4	8 (6.0)	9 (2.2)	2.71 [1.04-7.07]	0.05
Grande multiparité (≥ 4)				
Non	126 (94.0)	402 (97.8)	1	-
Oui	8 (6.0)	9 (2.2)	2.67 [1.03-6.91]	0.04
IMC				
<25	88 (64.2)	299 (72.8)	1	-
[25-30[	23 (16.8)	64 (15.6)	1.20 [0.71-2.01]	0.68
≥ 30	26 (19.0)	48 (11.7)	1.79 [1.06-3.03]	0.07
Obésité (IMC≥ 30)				
Non	111 (81.0)	363 (88.3)	1	-
Oui	26 (19.0)	48 (11.7)	1.71 [1.04-2.91]	0.04
Antécédents maternels				
Grossesse multiple				
Non	115 (83.9)	407 (99.0)	1	-
Oui	22 (16.1)	4 (1.0)	60.10 [8.08-447.04]	$<10^{-3}$
Tabac pendant la grossesse				
Non	118 (86.1)	387 (94.2)	1	-
Oui	19 (13.9)	24 (5.8)	2.51 [1.34-4.70]	$<10^{-2}$
Diabète chronique				
Non	136 (99.3)	407 (99.0)	1	-
Oui	1 (0.7)	4 (1.0)	0.75 [0.08-6.71]	0.80
Antécédent de césarienne				
Non	118 (86.1)	370 (90.0)	1	-
Oui	19 (13.9)	41 (1.0)	1.45 [0.81-2.60]	0.21
Hypertension artérielle				
Non	135 (98.5)	407 (99.0)	1	-
Oui	2 (1.5)	4 (1.0)	1.50 [0.28-8.20]	0.64
Pathologie de la grossesse				
RCIU				
Non	112 (81.8)	400 (97.3)	1	-
Oui	25 (18.3)	11 (2.7)	7.94 [3.70-17.06]	$<10^{-3}$
Diabète gestationnel				
Non	130 (94.9)	379 (92.2)	1	-
Oui	7 (5.1)	32 (7.8)	0.64 [0.28-1.48]	0.30

Tableau IV: Caractéristiques des cas de MFIU, et comparaison avec les témoins appariés – complications de la grossesse

	Cas (N=137) N (%)	Témoins (N=411) N (%)	OR [IC 95%]	p
Rupture prématurée des membranes				
Non	115 (83.9)	401 (97.6)	1	-
Oui	22 (16.1)	10 (2.4)	8.81 [3.74-20.72]	$<10^{-3}$
Hématome rétro-placentaire				
Non	121 (88.3)	411 (100)	1	-
Oui	16 (11.7)	0 (0)	-	-
HELLP syndrome				
Non	111 (97.4)	339 (99.1)	1	-
Oui	3 (2.6)	3 (0.9)	3.71 [0.60-22.98]	0.16
Placenta prævia hémorragique				
Non	133 (97.1)	410 (99.8)	1	-
Oui	4 (2.9)	1 (0.2)	12.00 [1.34-107.36]	0.03
Rupture utérine				
Non	136 (99.3)	408 (99.3)	1	-
Oui	1 (0.7)	3 (0.7)	1.00 [0.10-9.61]	1.00
Pré-éclampsie				
Non	126 (92.0)	400 (97.3)	1	-
Oui	11 (8.0)	11 (2.7)	3.32 [1.37-8.10]	$<10^{-2}$
Hémorragie de la délivrance				
Non	129 (94.2)	410 (99.8)	-	-
Oui	8 (5.8)	1 (0.2)	24.00 [3.00-191.89]	$<10^{-2}$

En analyse multivariée, les facteurs suivant restaient indépendamment associés à un plus grand risque de MFIU : grossesse multiple (OR=47.67), le RCIU (OR=6.70), le tabagisme pendant la grossesse (OR=2.60) et l'obésité (OR=1.90) (tableau V).

Aucune interaction n'était retrouvée entre l'existence d'un DG et l'obésité (p=1,00), le tabagisme (p=0,96) et l'hypertension artérielle (p=0,35).

Tableau V: Odds ratio ajustés pour les caractéristiques maternelles et les pathologies de la grossesse associées au risque de MFIU

	OR ajusté [IC 95%]	**p**
Grande multiparité (≥ 4)		
Non	1	-
Oui	2.84 [0.90-8.97]	0.08
Obésité (IMC≥ 30)		
Non	1	-
Oui	1.90 [1.04-3.46]	0.04
Grossesse multiple		
Non	1	-
Oui	47.47 [6.20-363.63]	$<10^{-3}$
Tabac pendant la grossesse		
Non	1	-
Oui	2.60 [1.28-5.26]	$<10^{-2}$
RCIU		
Non	1	-
Oui	6.70 [3.00-14.93]	$<10^{-3}$

Analyse et Discussion

1. Principaux résultats

Notre étude incluait une large série de cas (N=137) sur une période de 7 ans. Sur cette période, le taux global de MFIU était de 6,2‰ naissances. La proportion de femmes obèses était en augmentation ($p<10^{-2}$, Chi² de tendance), le diabète chronique avait une prévalence de 0,6% sans augmentation significative sur la période étudiée. En revanche, nous avons noté une augmentation significative de la fréquence du diabète gestationnel, passant de 3,8% en 2008 à 11,0% en 2014 ($p<10^{-3}$, Chi² de tendance).

En analyse univariée notre étude ne montrait pas un sur-risque lié au diabète qu'il soit gestationnel ou chronique, ni au surpoids. En revanche, les facteurs de risque mis en évidence étaient la grande multiparité (OR= 2,67), l'obésité (OR=1,71), les grossesses multiples (OR=60,10), le tabagisme maternel (OR=2,51) et le RCIU (OR=7,94). Les complications obstétricales suivantes étaient associées à un sur-risque de MFIU: la rupture prématurée des membranes (OR=8,81), le placenta prævia hémorragique (OR=12), la pré-éclampsie (OR=3,32) et l'hémorragie de la délivrance (OR=24).

L'analyse multivariée incluant les caractéristiques maternelles et les pathologies de la grossesse retrouvait comme facteurs de risque indépendants de MFIU la grande multiparité (ORa=2,84), l'obésité (ORa=1,90), les grossesses multiples (ORa=47,47), le tabagisme maternel (ORa=2,60) et le RCIU (ORa=6,70). L'association d'un DG avec l'obésité, le tabagisme ou l'hypertension artérielle n'était pas reliée à un risque accru de MFIU.

2. Points forts et limites

Notre étude est de type monocentrique, elle a été réalisée au CHU de Caen dans une maternité de type 3. Cela signifie que cette maternité dispose d'un plateau technique développé et a pour mission l'accueil des patientes ayant des pathologies obstétricales lourdes en provenance des maternités de toute la région. Par conséquent, elle concentre un plus grand nombre de grossesses compliquées et induit inévitablement un biais de sélection. Néanmoins, cela permet d'obtenir une homogénéité du recueil des données et de la prise en charge des patientes. Par ailleurs, l'exclusion des IVG et IMG permettait d'obtenir des informations précises sur les MFIU dites «spontanées».

Un point faible de notre étude était de ne pas inclure la totalité des facteurs de risques reconnus de MFIU, comme la consommation d'alcool, de drogue ou encore le niveau socio-économique. Cependant, notre recherche avait pour avantage de traiter en plus des facteurs de risque maternels, l'association de certaines complications obstétricales avec la survenue d'une MFIU.

Un autre point à souligner concerne le recueil des données. Le tabagisme maternel était recueilli de façon peu précise, ne prenant pas en compte le nombre de cigarettes consommées et n'incluant pas non plus le tabagisme passif induit par le conjoint ou l'entourage. Certaines autres variables peuvent également avoir été plus ou moins bien codées dans le cadre du PMSI. Cependant, un avantage du PMSI est que l'encodage des RUM et RSS est réalisé de façon systématique pour chaque séjour de patiente, assurant ainsi l'exhaustivité de la base de données. Par ailleurs, le recensement des cas de MFIU a été réalisé de façon prospective par le RPBN et a fait l'objet de contrôles d'exhaustivité par le croisement de plusieurs sources d'information.

3. Analyse

3.1. Exercice clinique

3.1.1. Diagnostique et prise en charge des MFIU au CHU de Caen

Le diagnostic de la MFIU est d'abord clinique (absence de battement du cœur fœtal), puis est confirmé par un examen échographique. Suite à la découverte de la MFIU, l'annonce est faite avec à la fois le plus de douceur, d'empathie et de franchise possible au couple. Ensuite, la patiente est dirigée vers le service de gynécologie-obstétrique où elle reçoit des informations concernant les démarches administratives. A cette occasion, il lui est également proposé un soutien psychologique. Lors de l'entretien, il est également proposé un rendez-vous de synthèse environ deux mois après l'accouchement une fois tous les résultats du bilan étiologiques en mains. Afin de partager le diagnostic et les conséquences éventuelles pour une prochaine grossesse.

3.1.2. Prise en charge de l'obésité au CHU de Caen

Au CHU de Caen, il n'existe pas de protocole spécifique à la prise en charge de la femme obèse. Cependant, l'obésité est souvent évoquée en tant que facteur de co-morbidité dans la plupart des autres protocoles obstétricaux (pré-éclampsie, risque thromboembolique...).

Par conséquent, la prise en charge repose sur l'expertise et le bon sens clinique des professionnels. En effet, c'est à eux qu'il incombe d'adresser la patiente à la consultation spécialisée adaptée à chaque situation. Ainsi, une patiente obèse peut tantôt être orientée vers une diététicienne, un psychologue ou encore un pédopsychiatre. En l'absence de complication obstétricale, le suivi correspond donc le plus souvent à celui d'une grossesse physiologique.

3.1.3. Evolution du dépistage du diabète au CHU de Caen

Avant 2010, le dépistage du diabète était réalisée dès la première consultation obstétricale chez toutes les femmes ayant soit présenté un diabète gestationnel lors d'une précédente grossesse, soit un antécédent familial de diabète, soit une obésité, un âge supérieur à 35 ans ou bien des antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, de MFIU, de macrosomie ou encore de malformation congénitale. Dans un premier temps, le dépistage reposait sur le test de O'Sullivan, consistant à mesurer la glycémie une heure après la prise de 50 grammes de glucose. Il était positif si la glycémie était supérieure à 1,30g/L, si la glycémie était supérieure à 2g/L, le test diagnostic n'était pas nécessaire et si le dépistage était négatif, il devait être renouvelé une seconde fois entre 24 et 28 SA. Dans un second temps, le test diagnostique reposait sur la mesure de la glycémie suite à une HGPO avec 100g de glucose aux temps HO, H1, H2 et H3. Le test était positif si au moins deux valeurs dépassaient les seuils suivants: 0,95g/L à H0, 1,80g/L à H1, 1,55g/L à H2 et 1,40g/L à H3.

Depuis 2011, le dépistage ciblé est la règle, il se présente en deux temps. Dans un premier temps, il repose sur la mesure d'une glycémie à jeun dès la première consultation et est réalisable jusqu'à 24SA. Les critères de dépistage sont ceux recommandés par le CNGOF. Il n'est pas réalisé d'HGPO avant 24 SA. Les seuils retenus au 1er trimestre sont les suivants: 1,26g/L pour le diabète de type II préexistant méconnu et 0,92g/L pour le diabète gestationnel précoce. En cas de diabète de type II, la patiente est rapidement orientée vers le service d'endocrinologie-diabétologie et vers une consultation spécialisée avec un obstétricien. Une échographie du cœur fœtal est planifiée le 5ème mois en raison du risque accru de malformation cardiaque fœtale. En cas de dépistage positif du diabète gestationnel précoce, il est réalisé un contrôle de la glycémie à jeun à 1 mois. Si cette glycémie de contrôle est supérieure à 1,05g/L une consultation avec un médecin endocrinologue est planifiée. En revanche, si la glycémie est comprise entre 0,92g/L et 1,05g/L une HGPO avec 75g de glucose est programmée entre 24 et 28 SA.

Dans un second temps, entre 24 et 28 SA, un autre dépistage ciblé basé sur les mêmes critères doit être réalisé. Il repose sur une HGPO avec 75g de glucose et la mesure de la glycémie à 0, 1 et 2 heures après l'ingestion du glucose. Le diagnostic de diabète gestationnel est établi si au moins une des valeurs de l'HGPO dépasse ou est égale aux seuils glycémiques suivants: le seuil de la glycémie à jeun est de 0,92g/L, celle à une heure de 1,80g/L et celle de

deux heures à 1,53g/L. En cas de vomissements ou de mauvaise tolérance à l'HGPO, ne sont réalisées que les glycémies à jeun et à deux heures sans ingestion des 75 grammes de glucose. Un dépistage de rattrapage peut être réalisé au-delà de 28 SA si le dépistage n'a pas été réalisé avant, ou bien si un facteur de risque lié à la grossesse est présent, à savoir: des biométries fœtales supérieures au 97ème percentile, la présence d'un hydramnios ou encore une glycosurie à jeun élevée et persistante. Les protocoles de dépistage et de prise en charge du diabète au CHU de Caen sont disponibles en annexe 1 et 2.

3.2. Rôle du diabète

Notre étude avait pour objectif principal de déterminer le rôle du diabète dans la survenue d'une MFIU. Ainsi, nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque lié au diabète, qu'il soit gestationnel ou chronique préexistant à la grossesse, ou qu'il soit associé à d'autres facteurs reconnus tels que l'obésité, le tabagisme ou l'hypertension artérielle.

Une étude réalisée par le *Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group* [29] publiée en 2011 montrait un sur-risque lié au diabète chronique (ORa=3,47) (voir le tableau VI qui présente une comparaison des résultats de 3 études cas-témoins avec nos résultats). Leur étude était de type multicentrique, avait un effectif de 614 MFIU pour 1816 témoins et évaluait l'impact de plusieurs facteurs en utilisant un modèle d'analyse multivariée. Leur étude incluait, comme la nôtre, les singletons et les grossesses gémellaires. La différence portait principalement sur le terme d'inclusion des MFIU qui était de 20 SA. Leur étude avait également un effectif plus important, et donc une puissance plus importante pour mettre en évidence ce facteur de risque dont la prévalence est faible. De plus, il s'agissait d'une étude américaine, ce qui peut impliquer des disparités importantes des prises en charge suivant l'ethnie ou encore le niveau socio-économiques des patientes créant ainsi un biais important.

L'étude italienne de Facchinetti F. et *al.*, était en accord avec nos résultats et ne montrait pas non plus de sur-risque lié au diabète. Cette étude était de type multicentrique, étudiait également les singletons et les jumeaux et incluait les MFIU à partir de 22 SA [30]. L'effectif étudié était légèrement supérieur au nôtre avec 254 cas pour 497 témoins.

La méta-analyse publiée dans le Lancet par Flenady et *al.* estimait que le risque de MFIU était trois fois plus important chez les femmes ayant un diabète préexistant par rapport aux femmes qui n'en avaient pas. Cette étude souligne que le diabète peut avoir un impact important sur la survenue d'une MFIU, mais que néanmoins, il peut être pris en charge précocement, limitant ainsi potentiellement son impact. D'autres études ne traitant pas de manière spécifique la mort fœtale sont en désaccord avec nos résultats [10].

Une de nos hypothèses est que le diabète est correctement pris en charge au CHU de Caen, avec une surveillance adaptée et suffisamment précoce pour qu'il n'entraine aucune complication.

Comme pressenti, notre étude montrait une tendance à l'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel ($p<10^{-3}$, Chi^2 de tendance). Ainsi, sa proportion était de 3,8% en 2008 contre 11% en 2014. Nos résultats dépassaient donc les estimations du CNGOF comprises entre 2 et 6% [22].

Cette hausse peut s'expliquer soit par le fait qu'une part croissante de patientes est dépistée au fil des années, soit que le changement de méthodologie survenu en 2011 ait augmenté artificiellement son incidence. Or, notre étude a pu démontrer une augmentation significative de la fréquence du diabète gestationnel sur la période restreinte 2011-2014, après les modifications des critères diagnostiques ($p<10^{-3}$, Chi^2 de tendance). C'est pourquoi il est peu probable que l'augmentation de la fréquence du diabète gestationnel soit liée au changement de méthodologie.

Tableau VI: Comparaison des principales études cas-témoins

Etude	**Méthode**	**Effectifs**	**Résultats analyse multivariée:**	
			Diabète chronique	**IMC** ($kg.m^{-2}$)
Stacey T. et *al.* [28]	-étude monocentrique -Age gestationnel ≥28SA -Singleton	155 MFIU 310 Témoins	Non traité	**<25 :** (variable de référence) **[25-30[:** ORa= 1,75[1,00-3,05] **≥30 :** ORa= 2,11[1,14-3,91]
Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group [29]	-étude multicentrique -Age gestationnel ≥20SA -Singleton et jumeaux	614 MFIU 1816 Témoins	ORa=3,47	**[18,5-25[** : variable de référence **[25-30**[: ORa=1,36 [1,00-1,85] **[30-34]** : ORa=1,45 [0,96-2,18] **≥35**: ORa=1,32 [0,86-2,03]
Facchinetti F. et *al.* [30]	- étude multicentrique -Age gestationnel ≥22 SA -Singleton et jumeaux	254 MFIU 497 Témoins	-Non significatif	**>25** : ORa=2,87 [1,90-4,33]
Etude CHU de Caen.	-étude monocentrique -Age gestationnel ≥22 SA -Singleton et jumeaux	137 MFIU 411 Témoins	-Non significatif	**≥30** : ORa=1,90 [1,04-3,46]

3.3. Rôle de l'obésité

Nous n'avons pas montré de sur-risque significatif associé au surpoids dans notre étude. Néanmoins, le rôle important de l'obésité a pu être évalué.

L'étude du *Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group,* et celle de Stacey T. et *al*., montrait un sur-risque induit par le surpoids (respectivement, ORa=1,36 et ORa=1,75) [28; 29].

Notre étude confirme la présence d'un sur-risque induit par l'obésité (ORa=1,90), tout comme l'étude de Facchinetti et *al.* (ORa=2,87), de Stacey T. et *al.* (ORa=2,11), celle du *Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group* (ORa=1,45 pour un IMC compris entre 30 et 34, ORa=1,32 en cas d'obésité sévère ou morbide) [28-30] et d'autres études issues de la littérature [31-34].

Par ailleurs, nous avons pu observer une augmentation de la prévalence de l'obésité sur la période étudiée ($p<10^{-2}$, Chi^2 de tendance), ce qui était en accord avec les tendances décrites par l'étude Obépi et l'OMS [18; 19]. Ainsi, dans notre étude, la prévalence de l'obésité était de 11,6% en 2012 contre 15% dans l'étude Obépi.

Bien que le diabète et l'obésité soient des facteurs souvent associés, nous n'avons pas retrouvé d'interaction entre eux. Par conséquent, une patiente atteinte d'obésité et de diabète gestationnel avait le même risque de survenue de MFIU qu'une femme obèse sans diabète.

3.4. Autres facteurs de risque et tendances

Notre étude a pu conforter l'idée que la grande multiparité (ORa=2,84), le tabagisme maternel (ORa=2,60) et le RCIU (ORa=6,70) étaient des facteurs étiologiques de MFIU.

L'étude de Stacey T. et *al*. montrait un sur-risque lié à la grande multiparité plus important que nous (ORa=4,22), mais un impact du tabagisme moins important qu'il soit passif (ORa=1,36) ou actif (ORa=1,28). Cette étude était d'autant plus intéressante qu'elle évaluait également le niveau socio-économique et la consommation de drogue qui peuvent être associés au tabagisme dans le cas de conduites addictives.

La méta-analyse de Flenady et *al.* montrait également un sur-risque associé au tabagisme[10].

Dans notre étude, le tabagisme était vu comme une variable qualitative binaire et ne prenait pas en compte le tabagisme passif. Néanmoins, nous avons pu constater dans la littérature que la consommation de tabac n'était pas toujours quantifiée [28;30]. C'est pourquoi nous n'avons pas étudié l'influence de la quantité consommée mais bien l'influence de la consommation elle-même.

Le sur-risque lié au RCIU est connu [26] et largement repris dans la littérature [10], nos résultats étaient donc en accord avec ceux escomptés.

La grande multiparité apparaît comme étant un facteur de risque de MFIU, cependant les raisons à cela sont obscures. Il est possible que les femmes qui endurent le décès d'un fœtus réitèrent une nouvelle grossesse, sans qu'une prise en charge spécifique n'ait été établie, à l'image des patientes atteintes du syndrome des anti-phospholipides pour qui se multiplient les fausses couches avant qu'un diagnostic ne soit posé et qu'un traitement ne soit mis en place.

Enfin, nous n'avons pas pu étudier la liaison entre hématome rétro-placentaire et MFIU car les effectifs étaient trop faibles. Aucun hématome rétro-placentaire n'a été enregistré chez les témoins. Cet événement est mortel car il entraine l'arrêt, quasi-immédiat, des échanges materno-fœtaux. Si la prise en charge n'est pas suffisamment rapide, le fœtus décède inévitablement. Ainsi, il est possible qu'aucun cas ne soit recensé chez les témoins car il s'agit d'une pathologie rare et gravissime. Pour connaitre son rôle dans la MFIU, d'autres études devront être conduites avec des effectifs plus importants.

4. Perspectives

Notre population d'étude se limitait à celle du CHU de Caen, ce qui signifie que nos résultats ne sont pas transposables de manière directe à l'ensemble de la population. Outre le fait que certaines pathologies soient plus fréquentes au CHU de Caen, elles sont néanmoins susceptibles de survenir dans n'importe quel type de maternité. C'est pourquoi, l'ensemble des professionnels, toutes maternités confondues est susceptible de faire face à un décès intra-utérin, nos résultats peuvent donc avoir une même importance pour eux.

Le diabète n'est pas un facteur de risque au CHU de Caen, malgré tout l'augmentation constante de sa prévalence doit rendre attentifs les obstétriciens. Il en est de même pour l'obésité dont la prévalence augmente et dont le risque de MFIU a été retrouvé dans notre étude. Une prise en charge adaptée, comme pour le diabète gestationnel, en période pré-conceptionnelle et lors de la grossesse pourrait éventuellement réduire son rôle, voir le solutionner. Il apparait donc important de réfléchir dans de futurs travaux, aux moyens à mettre en œuvre pour ces patientes.

La prise en charge du tabagisme est d'autant plus importante que ses effets sur la grossesse et le nouveau-né sont connus et que des solutions existent pour le sevrage. Nos résultats doivent permettre aux praticiens qui assurent le suivi de la grossesse de réfléchir sur leur pratique clinique et sur ce qu'ils peuvent apporter en terme d'information et de solutions aux patientes tabagiques.

Enfin, la liaison entre hémorragie de la délivrance et MFIU est une porte ouverte à des questionnements sur la prise en charge du travail en cas de décès fœtal. Les modalités de maturation cervicales, de déclenchement et de direction du travail sont autant des pistes à explorer dans de futurs travaux.

Conclusion

Notre étude a mis en évidence une augmentation de l'incidence du diabète gestationnel sur la période étudiée. En revanche, nous n'avons pu observer de hausse du nombre de diabétique chronique. Par ailleurs, nous n'avons pas pu mettre en évidence de sur-risque de survenue de mort fœtale liée au diabète, qu'il soit gestationnel ou bien chronique ou associé à d'autres facteurs de risque de MFIU.

Cependant, nous avons montré que l'obésité était un facteur étiologique important de MFIU. Parallèlement, nous avons noté une augmentation significative de sa prévalence, qui est passée de 11,0% en 2008 à 12,9% en 2014.

De plus, nous avons pu démontrer que d'autres facteurs étaient également associés aux morts fœtales comme le tabagisme, la multiparité, la rupture prématuré des membranes, le retard de croissance intra-utérin, la pré-éclampsie et l'hémorragie de la délivrance.

Pour finir, l'augmentation importante de l'incidence du diabète gestationnel doit rendre les praticiens attentifs quant à un accroissement possible du nombre de complications qui en résultent. De même, dans le but de réduire le nombre de mort fœtale imputable à l'obésité, la hausse constante du nombre de femmes obèses doit initier une réflexion sur les moyens à mettre en œuvre les concernant. En ce sens, la prise en charge du tabagisme maternel est tout aussi cruciale et doit être renforcée dans la mesure où des solutions connues existent déjà. Enfin, l'association de la mort fœtale à l'hémorragie de la délivrance nous pousse à nous questionner: est-ce dû à une mauvaise conduite du travail, à la présence de facteurs biologiques ou bien à tout autre cause?

En somme, toutes ces interrogations et ces réflexions sont autant de pistes à explorer et à approfondir pour de futurs travaux.

Bibliographie

[1] Frøen JF, Cacciatore J, McClure EM, Kuti O, Jokhio AH, Islam M, et al. Stillbirths: why they matter. The Lancet. 2011;377(9774):1353–66.

[2] Radestad I, Steineck G, Nordin C, Sjogren B. Psychological complications after stillbirth--influence of memories and immediate management: population based study. BMJ. 1996 Jun 15;312(7045):1505–8.

[3] Organisation Mondiale de la Santé. *Manuel de la classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès*. Sur la base des recommandations de la Conférence pour la neuvième révision (1975) et adopté par la Vingt-neuvième assemblée mondiale de la santé. Genève, OMS 1977, Vol. 1.

[4] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: Les pertes de grossesse 2014 [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_pertes_grossesse.pdf (consulté le 11/01/2015)

[5] Circulaire interministérielle DGCL/DACS/DHOS/DGS/DGS/2009/182 du 19 juin 2009 relative à l'enregistrement à l'état civil des enfants décédés avant la déclaration de naissance et de ceux pouvant donner lieu à un acte d'enfant sans vie, à la délivrance du livret de famille, à la prise en charge des corps des enfants décédés, des enfants sans vie et des fœtus.

[6] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: Les pertes de grossesse 2014 [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_pertes_grossesse.pdf (consulté le 11/01/2015)

[7] Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? The Lancet. 2011;377(9775):1448–63.

[8] Commission européenne. Règlement (UE) n°328/2011. JOUE du 5 avr 2011.

[9] EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. *European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010.*May 2013. Avaible www.europeristat.com

[10] Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2011;377(9774):1331–40.

[11] Fretts R. Stillbirth epidemiology, risk factors, and opportunities for stillbirth prevention. Clinical obstetrics and gynecology. 2010;53(3):588–96.

[12] Goldenberg Rl, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2004 Aug 1;16(2):79–94.

[13] Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2007 Sep;197(3):223–8.

[14] Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2005 Dec;193(6):1923–35.

[15] Facchinetti F, Alberico S, Benedetto C, Cetin I, Cozzolino S, Di Renzo GC, et al. A multicenter, case–control study on risk factors for antepartum stillbirth. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2011 Mar;24(3):407–10.

[16] Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with types 1 or type 2 diabetes in England, Wales and Northern Ireland: population based study. BMJ. 2006; 333:177.

[17] World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000.

[18] Bassett J, International Diabetes Institute, World Health Organization, Regional Office for the Western Pacific, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Australia: Health Communications Australia; 2000.

[19] Charles M-A, Eschwège E, Basdevant A. Monitoring the Obesity Epidemic in France: The Obepi Surveys 1997-2006. Obesity. 2008 Sep;16(9):2182–6.

[20] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index: HAPO - BMI and perinatal outcomes. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010 Apr;117(5):575–84.

[21] Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. [Physiopathologie du diabète gestationnel]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 Oct;31(6 Suppl):4S3–4S10.

[22] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: Le diabète gestationnel 2010 [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf (consulté le 11/01/2015).

[23] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: Diabète et grossesse 1996 [en ligne] http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/apercu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FDIAB%25C3%252588TE%2BET%2BGROSSESSE%2B%25281996%2529.pdf&i=0 (consulté le 11/01/2015).

[24] Jayawant N. Mandrekar, and Sumithra J. Mandrekar. An Introduction to Matching and its Application using SAS®. SUGI 29 Proceedings. 2004 May 9-12; Montréal, Canada. paper 208-29.

[25] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes 2002. [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/2002_GO_285_RPCcabrol.pdf (consulté le 11/01/2015)

[26] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: le retard de croissance intra-utérin. 2013. [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf (consulté le 11/01/2015)

[27] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la Pratique Clinique: les hémorragies du post-partum. 2014. [en ligne] http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2014_HPP.pdf (consulté le 11/01/2015)

[28] Stacey T, Thompson JM, Mitchell EA, Ekeroma AJ, Zuccollo JM, McCowan LM. Relationship between obesity, ethnicity and risk of late stillbirth: a case control study. BMC pregnancy and childbirth. 2011;11(1):3.

[29] The Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Association Between Stillbirth and Risk Factors Known at Pregnancy Confirmation. JAMA. 2011 Dec 14;306(22):2469.

[30] Facchinetti F, Alberico S, Benedetto C, Cetin I, Cozzolino S, Di Renzo GC, et al. A multicenter, case–control study on risk factors for antepartum stillbirth. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2011 Mar;24(3):407–10.

[31] Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2004 Feb;103(2):219–24.

[32] Cnattingius S, Lambe M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. Semin Perinatol. 2002 Aug;26(4):286–95.

[33] Khashan AS, Kenny LC. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome. Eur J Epidemiol. 2009;24(11):697–705.

[34] Salihu HM, Dunlop A-L, Hedayatzadeh M, Alio AP, Kirby RS, Alexander GR. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. Obstet Gynecol. 2007 Sep;110(3):552–7.

Annexes

Annexe 1: Dépistage du diabète gestationnel au CHU de Caen

CHUCaen	DOCUMENT OPERATIONNEL	FE-GO-DO-008
	DIABETE GESTATIONNEL : DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC	Version 01 du 01/01/2011
		page 1/3
Entité émettrice : POLE FEMME ENFANT \Gynécologie Obstétrique		

1. OBJET

Ce document a pour objet le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.

2. DOMAINE D'APPLICATION - PERSONNEL CONCERNÉ

Domaine d'application : le pôle Femme-Enfant, le service d'endocrinologie-diabétologie

Personnel concerné : médecins, sages-femmes, diététiciennes et infirmières de l'unité mobile de diabétologie

3. RESPONSABILITÉS

Les médecins et les cadres de santé du pôle Femme-Enfant sont responsables de la bonne application du document.

4. DESCRIPTION DE L'OBJET

- **Définition du diabète gestationnel (DG) :** Trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, **débutant ou diagnostiqué pour la 1ère fois pendant la grossesse**, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.
- **Intérêt du dépistage du DG :** Dépister une population à risque de **complications périnatales** afin de mettre en place un **traitement** susceptible de réduire ces risques.

I. DES la 1ère CONSULTATION (jusqu'à 24 SA) :

Dépistage des patientes à risque de diabète de type 2 préexistant méconnu (15 % des DG) **si présence d'au moins un des facteurs de risques ci-dessous.**

1. ***Facteurs de risque :***
   - **Antécédents familiaux de 1er degré de diabète de type 2**
   - **Age ≥ 35 ans**
   - **Indice de masse corporelle avant la grossesse ≥ 25 kg/m²**
   - **Antécédents personnels : DG, macrosomie, syndrome des ovaires polykystiques.**

2. ***Méthode :*** **glycémie à jeun** (pas d'HGPO avant 24 SA)

3. ***Seuils retenus au 1er trimestre*** définissant un :
   - **Diabète de type 2** : glycémie à jeun ≥ **1,26 g/l** (7mmol/l)
   - **Diabète gestationnel précoce** : glycémie à jeun ≥ **0,92 g/l** (5,1 mmol/l).

4. ***Conduite à tenir :***

- **Diabète de type 2 = prise en charge rapide d'un diabète préexistant à la grossesse et méconnu :**
  - **Bilan** : créatininémie, protéinurie/échantillon, Hb glycosylée, fructosaminémie,
  - Consultation rapide en endocrinologie-diabétologie (unité 17-40, poste 5185),
  - Consultation médecin obstétricien,
  - Echographie cœur fœtal au 5ème mois.

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

- ***DG précoce*** : contrôle de la glycémie à jeun **à 1 mois**
  - Si **≥ 1,05 g/l** (seuil associé à une augmentation des risques de malformations fœtales et de complications périnatales) : consultation en endocrinologie-diabétologie, consultation médecin obstétricien.
  - Si **entre 0,92 et 1,05 g/l** : HGPO entre 24 et 28 SA.

II. ENTRE 24 et 28 SA :

Dépistage du DG ciblé aux patientes présentant au moins un des facteurs de risque ci-dessus et dont la glycémie à jeun était préalablement normale (ou non faite)

1. **Méthode : *HGPO avec 75 g de glucose et mesures des glycémies à 0, 1 et 2 heures*** (à réaliser le matin après 12 heures de jeune, prévoir de rester au laboratoire)

2. **Critères diagnostiques de DG *:* si au moins une des valeurs suivantes est pathologique**

	en g/l (mmol/l)
A jeun	**≥ 0,92 (5,1)**
1 heure	**≥ 1,80 (10)**
2 heure	**≥ 1,53 (8,5)**

En cas de vomissements de l'HGPO : ne refaire que glycémies à jeun et à 2 heures sans charge orale

III. Au-delà de 28 SA : HGPO à 75 g

- Si facteurs de risque et dépistage du DG non fait entre 24 et 28 SA
- OU **facteurs de risque liés à la grossesse** :
  - Biométries fœtales > 97ème p (mesure du PA et/ou poids fœtal estimé),
  - Hydramnios (mesure de la GC > 8 cm et/ou Index amniotique > 25 cm),
  - Glycosurie *à jeun* élevée (> ++) et persistante,
  - La prise de poids excessive isolée sans surpoids préalable à la grossesse n'est pas une indication de dépistage.
- Le **plus tôt possible** afin d'escompter un bénéfice du traitement, mais aussi tardivement pour décision obstétricale.

5. REFERENCES EXTERNES ET INTERNES

Références internes :

Protocole Prise en charge du diabète gestationnel : grossesse et accouchement. Janvier 2011.

Références externes :

1. Recommandations pour la Pratique Clinique. CNGOF, SFD. Le diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod, décembre 2010.
2. IADPSG. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

6. HISTORIQUE DU DOCUMENT

Dernière version	*Objet de la révision*
01 - 01/01/2011	Création du document sous format électronique
Historique des révisions	

Groupe de lecture :
Obstétriciens : Dr G Beucher (rédacteur), Pr M Dreyfus, Pr M Herlicoviez
Endocrinologues : Dr A Rod, Pr Y Reznik

7. EVALUATION

CYCLE DE VALIDATION		
Rédaction	**Vérification**	**Approbation**
G BEUCHER Médecin - CHU\POLE FEMME ENFANT HEMATOLOGIE 12/04/2011 14:12:04	*Michel HERLICOVIEZ* Chef de service - CHU\POLE FEMME ENFANT HEMATOLOGIE\Gynécologie-Obstétrique et Médecine de la Reproduction 12/04/2011 14:12:05	*Lara VINAUGER* Directeur Qualité - CHU 12/04/2011 14:12:05

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

Annexe 2: Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement en cas de diabète gestationnel au CHU de Caen

1. OBJET

Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement en cas de diabète gestationnel.

2. DOMAINE D'APPLICATION - PERSONNEL CONCERNÉ

Domaine d'application : le pôle Femme-Enfant, le service d'endocrinologie-diabétologie.
Personnel concerné : médecins, sages-femmes, diététiciennes et infirmières de l'unité mobile de diabétologie (UMD).

3. RESPONSABILITÉS

Les médecins et les cadres de santé du pôle Femme-Enfant sont responsables de la bonne application du document.

4. DESCRIPTION DE L'OBJET

Les **objectifs principaux** de la prise en charge du diabète gestationnel (DG) sont :

- à court terme, améliorer la santé de la mère et du nouveau-né en proposant une stratégie thérapeutique adaptée à la situation clinique : allègement du suivi en cas de DG modéré, renforcement de la surveillance et mise en place précoce d'une insulinothérapie dans les formes sévères.
- à moyen terme, dépister et prendre en charge précocement les femmes à risque de diabète de type 2.

La prise en charge thérapeutique active, précoce et standardisée du DG permet de diminuer la prévalence de la *macrosomie*, des *complications néonatales sévères* et de la prééclampsie.

I. Prise en charge initiale : apprentissage des principes du traitement

Concerne uniquement les DG diagnostiqués à partir de 24 SA. Toute patiente présentant une hyperglycémie diagnostiquée avant 24 SA est prise en charge dans le service de diabétologie (unité 17-40, poste 5185).

- **Hospitalisation de jour** (HDJ) : FEH niveau 2 **le mardi** (journée dédiée) à 8h30 non à jeun.
- 9-10 h : **séance diététique** collective
- 10-11h30 : **apprentissage des principes de l'auto-surveillance du DG** par binôme SF-IDE diabétologie :
  - Information collective sur le DG,
  - Fréquence des glycémies capillaires *6 fois par jour* (à jeun puis 2 h après le début de chaque repas),
  - **Objectifs glycémiques : à jeun < 0,70-0,95 g/l, à 2h < 1,20 g/l**
  - Cahier de surveillance, choix du lecteur glycémique, apprentissage à l'autocontrôle
  - Sensibilisation à une *activité physique* régulière et adaptée.
- 11h30-15h : **médecin endocrinologue** :
  - Séance collective : principes et enjeux du traitement.
  - Consultation individuelle si *forme sévère* (G à jeun > 1,40 et/ou G à 2h > 2g/l), *ATCD de DG*, *obésité sévère associée*).
- **Bilan** : prescription du bilan du 6ème mois (si non fait).
- **Echographie** uniquement si > 28 SA (biométries de référence et liquide amniotique).
- **Après-midi** : glycémie capillaire postprandiale, entretien individuel si besoin avec diététicienne ou autre intervenant.
- **Sortie de l'unité** dès que principes du régime et glycémies capillaires maîtrisés sans attendre équilibre glycémique, ordonnance pour bandelettes et lancettes,
- **RDV téléphonique à 1 semaine** pour évaluation de l'équilibre glycémique par diététicienne.

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

DG de découverte tardive (> 36 SA) : intérêt du traitement peu probable, hospitalisation de jour (journée autre que le mardi) pour bilan du DG et *décision obstétricale* :
- Evaluation de la sévérité du DG (glycémies capillaires, biométries),
- Consultation diététique, lecteur glycémique au cas par cas

II. Suivi ambulatoire en hôpital de jour : (niveau 2 du FEH)

1. Objectifs glycémiques atteints à 1 semaine :

- **Absence de comorbidité** (HTA, obésité) et **biométries < 90ème p** :
  - 4 glycémies capillaires / jour : 2 à jeun et 2 PP, (alterner 1jour/2 matin-midi et matin-soir),
  - Téléconsultation mensuelle avec diététicienne,
  - Poursuite du suivi obstétrical mensuel habituel (SF ou médecin), échographie T3,
  - HDJ : **36 et 40 SA** : consultation standard, BU, RCF, bilan du 9ème mois, +/- diététicienne ou UMD, échographie (biométries).
- **Présence de facteurs de comorbidité et/ou biométries > 90ème p, hydramnios** :
  - 4 glycémies capillaires / jour,
  - Suivi externe mensuel avec médecin obstétricien, échographie T3,
  - HDJ : **36**, **38 et 40 SA** : cf. ci-dessus. Suivi 1/semaine si HTA associée.

2. Objectifs glycémiques non atteints à 1 semaine :

- Réadaptation du régime avec diététicienne, maintien 6 glycémies capillaires par jour,
- Réévaluation à 1 semaine,
- Si persistance mauvais équilibre malgré 2 semaines de suivi correct des prescriptions diététiques : **prise en charge par UMD** (Unité Mobile Diabétologie) pour **insulinothérapie** (schéma thérapeutique).

3. DG insulinorequérant : (30% des cas) :

- **Initiation de l'insulinothérapie** dans le service de diabétologie, niveau 17.
  Puis suivi par UMD (IDE + diététicienne) par téléphone (1/semaine) ou en HDJ le matin et consultation mensuelle par médecin endocrinologue.
- **Bilan initial** : NFS, ionogramme, créatininémie, Hb A1c (objectif<5,7%), fructosaminémie, protéinurie sur échantillon, ECBU, échographie si > 4 semaines, indication fond d'œil vue par diabétologue, pas d'écho cœur fœtal systématique
- Si **bon équilibre glycémique avec insulinothérapie :**
  - 6 glycémies capillaires / jour,
  - Suivi externe mensuel avec médecin obstétricien, échographie T3,
  - HDJ : **36**, **38 et 40 SA** : cf. ci-dessus. Suivi hebdomadaire si comorbidité (obésité sévère ou HTA) associée et/ou biométries > 90ème p.
- Si **équilibre glycémique difficile** (objectifs glycémiques non atteints) **:**
  - Suivi obstétrical rapproché (risques maternels et fœtaux) : HDJ **hebdomadaire** jusqu'à l'accouchement, échographie tous les 15 jours.
  - *A partir de 36 SA* **si** obésité morbide, biométries > 97ème p et/ou autre facteur de comorbidité : HDJ **2x /semaine** jusqu'à l'accouchement (1x le matin pour UMD et écho, 1x l'après-midi pour suivi obstétrical classique).
- Prévoir une rencontre avec le *pédiatre avant la naissance* : prise en charge en UK et risques de transfert néonatal (troubles métaboliques ou respiratoires).

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

III. Modalités de l'accouchement : selon l'*équilibre glycémique* et la *suspicion de macrosomie*

1. **DG équilibré avec le régime OU insuline et biométries < 90ème p :**
   - Mesure du PA< 350 mm (VPN voisine de 100%), EPF < 90ème p.
   - Modalités de l'accouchement *identiques à celles d'une grossesse normale.*
   - **Déclenchement à 40 SA uniquement si col favorable** (Bishop ≥ 6) sinon à revoir à 41 SA en consultation de terme dépassé.
2. **Objectifs glycémiques non atteints avec le régime ou insulinothérapie :**
   Déclenchement entre 39 et 40 SA
3. **Suspicion de macrosomie fœtale, quel que soit l'équilibre glycémique :**
   - Si **biométries > 90ème p** avec mesure du *PA > 350* mm et ***EPF < 4500g*** : ***déclenchement entre 38 et 39 SA*** (objectif = limiter la macrosomie et ses conséquences).
   - Si **EPF ≥ 4500 g ou si** contre-indication au déclenchement (utérus cicatriciel) : ***césarienne à partir de 39 SA*** (*corticothérapie préalable* uniquement si nécessité d'une césarienne avant travail *avant* 37 SA).

IV. Post-partum :

- **Allaitement maternel conseillé**.
- **Arrêt du régime**, de la surveillance glycémique et de l'éventuelle insulinothérapie.
- Si **DG insuliné** : poursuite surveillance glycémique jusqu'au passage de l'UMD en maternité.
- Rappel des règles hygiéno-diététiques, risque de récidive lors prochaine grossesse
- **Contraception** : DIU, progestatifs ou estroprogestatifs minidosés (sauf si facteurs de risque cardiovasculaires)
- **Ordonnance HGPO à 75g à réaliser à 2 mois** (à stipuler dans le courrier pour le médecin traitant). Résultats à adresser au service de diabétologie.
- si DG insuliné : RDV diabétologue à 3 mois avec résultats HGPO.
- **Glycémie à jeun** une fois par an et avant une nouvelle grossesse.

5. REFERENCES EXTERNES ET INTERNES

Références internes : Protocoles Dépistage et diagnostic du diabète gestationnel
Références externes : Recommandations pour la Pratique Clinique. CNGOF, SFD. Le diabète gestationnel. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010.

6. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : logigramme prise en charge du diabète gestationnel

7. HISTORIQUE DU DOCUMENT

Dernière version	*Objet de la révision*
05 - 07/12/2015	Césarienne avant travail si EPF > 4500g
Historique des révisions	
01 - 01/01/2010 - Création du document sous format électronique, 02 - 25/01/2012 - suppression de l'échographie du coeur foetal en cas de biométries > 97ème percentile, 03 - 10/12/2013 - changement des modalités de la prise en charge initiale, 04 - 20/01/2014	

8. EVALUATION

Néant

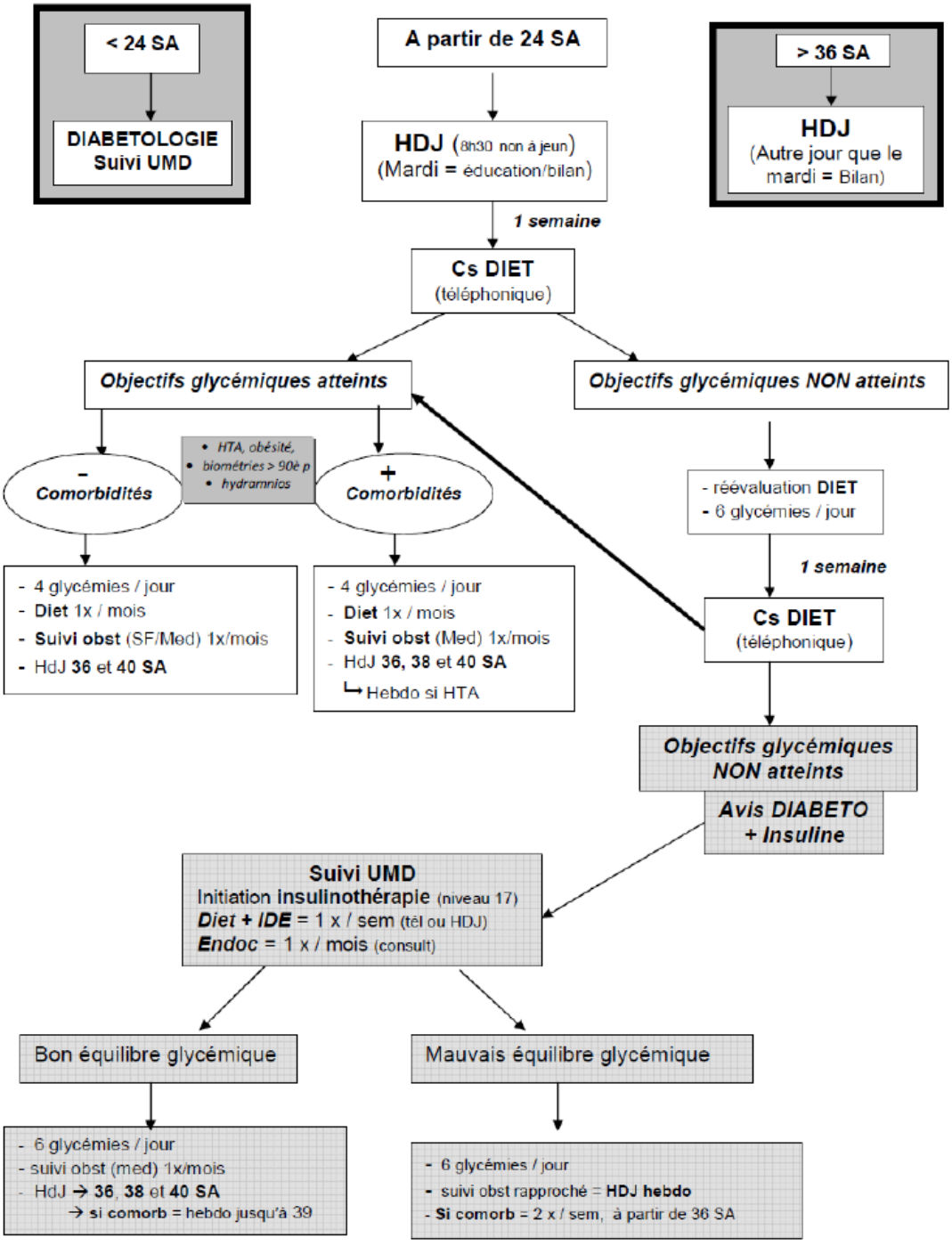
CYCLE DE VALIDATION		
Rédaction	**Vérification**	**Approbation**

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

Gael BEUCHER Médecin - CHU\POLE FEMME ENFANT\Gynécologie-Obstétrique 03/12/2015 11:28:21	*Michel DREYFUS* Chef de Service - CHU\POLE FEMME ENFANT\Gynécologie-Obstétrique 03/12/2015 12:16:00	*Brigitte COURTOIS (par Caroline SAINT)* Directeur - CHU\DIRECTION QUALITE EVALUATION ET AFFAIRES JURIDIQUES 07/12/2015 14:13:48

Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

Annexe 1: DIABETE GESTATIONNEL



Ce document est propriété du CHU de Caen – Toute utilisation, reproduction, modification est soumise à accord du propriétaire.

Résumé

Objectif: Déterminer les facteurs de risque de mort fœtale intra-utérine (MFIU) spontanées (hors interruption médicale de grossesse et interruption volontaire de grossesse) et plus particulièrement le rôle que tiennent le diabète et l'obésité dans la survenue d'une MFIU.

Méthode et matériel: Les cas étaient des fœtus de plus de 22 semaines d'aménorrhée révolues, nés sur la période 2008-2014 au centre hospitalier universitaire de Caen en France. Trois témoins par cas étaient appariés sur l'âge maternel et l'année du décès. Les données étaient issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et de l'observatoire de la mortalité fœto-infantile (ORMI) du réseau de périnatalité de Basse-Normandie. Les résultats ont été analysés par un modèle de régression multivariée ajusté sur les caractéristiques maternelles et les pathologies associées au risque de MFIU permettant ainsi de calculer les OR ajustés et leur intervalle de confiance à 95%.

Résultats: 137 cas étaient recensés sur cette période. L'analyse multivariée retrouvait comme facteur de risque indépendants de MFIU l'obésité (ORa=1,90; 1,04-3,46), la grande multiparité (ORa=2,84; 0,90-8,97), les grossesses multiples (ORa=47,47; 6,20-363,63), le tabagisme maternel (ORa= 2,60; 1,28-5,26) et le retard de croissance intra-utérin (ORa=6,70; 3,00-14,93).

Conclusion: Notre étude n'a pu mettre en évidence le rôle du diabète qu'il soit chronique ou gestationnel dans la survenue d'une MFIU. Néanmoins, nous avons pu montrer la part que tient l'obésité dans le décès du fœtus.

Mots-clés: Mort fœtale *in utero*, diabète, obésité, facteur de risque.

Abstract

Objective: We aimed at investigating the role played by different risks factors on the incidence of stillbirth, such as diabete and obesity.

Methods and design: Cases were women with singleton or twins, born after 22 weeks of gestation between 2008 and 2014 in the university hospital center of Caen, France. 3 controls were matched per case. Matching was based on maternal age and year of death. Datas were obtained through the program for medicalization of information systems and the observatory of infant and fetal mortality of the Lower-Normandy perinatal network. A multivariable regression model was developped, adjusted on known risk factors for stillbirth and significant risk factors identified in the current study. Adjusted odds ratio and 95% confidence intervals were calculated with this multivariable model.

Results: 137 stillbirth were listed on this period. Obesity (ORa=1,90; 1,04-3,46), multiparity (ORa=2,84; 0,90-8,97), gemellary pregnancy (ORa=47,47; 6,20-363,63), maternal tabagism (ORa= 2,60; 1,28-5,26) and intra uterine growth restriction (ORa=6,70; 3,00-14,93) were found as independant risk factor of stillbirth.

Conclusion: Chronicle diabete was not found as an independant risk factor for stillbirth in our study. However, obesity was associated with a significant increase in the risk of stillbirth.

Key-words: Stillbirth, diabete, obesity, risk factor.

Auteur: Maxime BEUZELIN

Ecole de Sage-femme de Caen