



HAL
open science

Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal outcomes in type 1 diabetic women with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion

Lucie Mourou

► **To cite this version:**

Lucie Mourou. Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal outcomes in type 1 diabetic women with type 1 diabetes treated by continuous subcutaneous insulin infusion. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03019719

HAL Id: dumas-03019719

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019719>

Submitted on 23 Nov 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Lucie MOUROU

Le 20 Novembre 2018

**Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal
outcomes in type 1 diabetic women with type 1 diabetes treated
by continuous subcutaneous insulin infusion.**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Éric RENARD**

JURY

Président : **Monsieur le Professeur Éric RENARD**
Assesseurs : **Monsieur le Professeur Pierre BOULOT**
Madame le Professeur Françoise PARIS
Madame le Docteur Cécile BRUNET
Membre invité : **Monsieur le Docteur Florent FUCHS**

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Lucie MOUROU

Le 20 Novembre 2018

**Effect of pregnancy planning on maternal and neonatal
outcomes in type 1 diabetic women with type 1 diabetes treated
by continuous subcutaneous insulin infusion.**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Éric RENARD**

JURY

Président : **Monsieur le Professeur Éric RENARD**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Pierre BOULOT**
Madame le Professeur Françoise PARIS

Madame le Docteur Cécile BRUNET

Membre invité : **Monsieur le Docteur Florent FUCHS**



ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain
DU CAILLAR Jacques
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PRAT Dominique
PRATLONG Francine
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
ROSSI Michel
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie ; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie

THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MCU-PH de 2^{ème} classe
BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

COSTA David
FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie

RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc-
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Éric Renard.

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail en me proposant ce sujet.

Je suis ravi d'avoir travaillé en votre compagnie car outre votre appui scientifique, vous m'avez conseillé au cours de l'élaboration de cette thèse. Merci pour votre enseignement notamment dans le service de l'AMTIM.

A Monsieur le Professeur Pierre Boulot.

Merci d'avoir accepté d'être membre du jury. Votre pédagogie lors de l'enseignement de la gynécologie m'a beaucoup marqué lors de mon externat. Je vous présente l'expression de mon profond respect

A Madame le Professeur Françoise Paris.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité en acceptant ma sollicitation tardive. Merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury.

A Madame le Docteur Cécile Brunet.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci de m'avoir conseillé, guidé et répondu à mes différentes questions. Merci pour ta pédagogie et ton encadrement lors de mes premières consultations.

A Monsieur le Docteur Florent Fuchs.

Merci d'avoir accepté de siéger dans le jury aujourd'hui. Merci pour votre disponibilité et votre aide pour ce travail. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur Daniela Bruttomesso.

Merci pour votre confiance, votre aide et votre grande disponibilité.

A Thomas. Merci pour ton soutien pendant ces années d'études. Merci pour ta patience et ton amour. C'est incroyable d'être aussi « multi-tâches » à la fois plombier, réparateur, correcteur de mails, spécialiste de la mise en page Word, des graphiques Excel, humoriste et même parfois coiffeur... Merci d'être l'épaule sur laquelle je m'appuis, je t'aime.

A mes parents. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la médecine. Merci pour votre amour inconditionnel.

A ma grand-mère. Merci d'être à mes côtés depuis aussi longtemps que je me souviens de l'apprentissage de la lecture et de l'écriture aux vacances d'été à La Franqui. Merci de m'avoir accompagné à la plupart de mes rentrées scolaires parfois à l'autre bout de la France et d'être aussi présente pour nous.

A mon frère. Je suis déçue que tu ne sois pas présent aujourd'hui mais je comprends qu'un aller-retour transatlantique aurait été compliqué. Le petit bébé est devenu bien grand. Je suis très fière de toi. Merci de m'avoir fait rire tout au long de ces études.

A mes oncles, tantes, cousines. Merci d'avoir fait du chemin afin d'être là aujourd'hui cela me touche beaucoup.

A Laurence, Anaïs et Claude. Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

A Maëlys, Marie C., Péné mes amies de toujours, je ne compte pas les années depuis les bancs du collège de Trèbes. Merci pour votre amitié qui est si précieuse.

Marie et Maëlys, merci pour vos nombreux accueils à Paris. Que de souvenirs heureux avec vous ! Merci d'avoir fait le chemin pour venir aujourd'hui, cela me touche profondément. Merci à Maëlys pour ta relecture.

A Pauline et Louise-Anne, à notre amitié qui compte énormément pour moi. A nos fous rires sans lesquels ces années d'études auraient semblé beaucoup plus longues.

A Cynthia et Kostia. Merci pour votre amitié, votre humour et votre hospitalité chaleureuse (si souvent prévenus au dernier moment le vendredi).

A Marie R., Célia, Elsa mes sages-femmes préférées, que de chemin parcouru depuis nos petites chambres de P1. Sans nos fous rires, nos soirées du dimanche soir, je ne suis pas sûre que j'en serais là.

A Marie M. On se suit de près depuis nos stages de D1 puis l'internat à Carcassonne, Narbonne, Montpellier, Nîmes...et même Perpignan cet été. Je suis très heureuse d'avoir partagé tout cela avec toi. Ton amitié compte beaucoup.

A mes co-internes, rencontrés au fur et à mesure du chemin et avec qui j'ai de nombreux souvenirs, de galère parfois, mais surtout de fous rires et d'entraide.

Aux équipes (médecins, IDE, aides-soignants, secrétaires) des services dans lesquelles j'ai été interne.

Merci à l'équipe d'endocrinologie de Carcassonne, à **Joël Bertin, Danielle Vidal et Samia Benali** notamment, de m'avoir conforté dans mon choix. C'est un honneur pour moi de pouvoir faire partie de votre équipe à la fin de mon internat.

Aux équipes d'endocrinologie du CHU de Montpellier et de l'AMTIM, du CHU de Nîmes, du CH de Narbonne et de néphrologie du CH de Carcassonne.

A Franciane, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir confié tes patients.

A Alisha merci pour ton aide précieuse pour l'anglais.

Table des matières

| | |
|---|----|
| ABSTRACT | 2 |
| THESIS AS ORIGINAL ARTICLE | 4 |
| I. Introduction..... | 4 |
| II. Patients and methods | 5 |
| III. Results | 8 |
| IV. Discussion | 11 |
| V. Conclusions..... | 13 |
| REVUE DU SUJET ET DETAILS DU TRAVAIL ORIGINAL | 14 |
| I. INTRODUCTION | 14 |
| 1. Le diabète de type 1 généralités | 14 |
| 2. Épidémiologie..... | 15 |
| 3. Diabète et grossesse : risques et complications | 15 |
| 4. Objectifs glycémiques avant et durant la grossesse | 18 |
| 5. Physiologie des variations de besoins en insuline pendant la grossesse..... | 19 |
| 6. Traitement par pompe à insuline sous-cutanée pendant la grossesse..... | 21 |
| 7. Objectif de l'étude..... | 22 |
| II. POPULATION ET METHODE..... | 23 |
| 1. Population | 23 |
| 2. Prise en charge des grossesses..... | 24 |
| 3. Définitions | 25 |
| 4. Analyse statistique | 26 |
| III. RÉSULTATS..... | 27 |
| 1. Population | 27 |
| 2. Taux d'Hba1c en pré gestationnel et durant la grossesse en fonction de la programmation ou non de la grossesse | 30 |
| 3. Variation pondérale et excès de prise poids..... | 35 |
| 4. Terme de la grossesse et poids des nouveau-nés : | 36 |
| 5. Survenue de complications gestationnelles et néo-natales..... | 37 |
| 6. Association entre la programmation de la grossesse et la survenue de complications gestationnelles et néonatales | 40 |
| 7. Complications néonatales chez les nouveau-nés prématurés..... | 42 |
| 8. Association entre prématurité et Hba1c..... | 43 |
| 9. Recherche d'un effet centre sur l'Hba1c et la survenue de complications durant la grossesse | 44 |
| IV. DISCUSSION | 46 |
| 1. Population | 46 |

| | |
|---|----|
| 2. Résultats | 47 |
| <i>Taux de complications par rapport à la population générale</i> | 53 |
| 3. Forces et limites | 54 |
| 4. Particularité de la macrosomie | 55 |
| 5. Perspectives..... | 58 |
| V. CONCLUSION | 62 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 63 |
| ANNEXES..... | 69 |
| Annexe 1: Energy requirement and Recommended weight gain | 69 |
| Annexe 2: The world health organization fetal growth charts | 70 |
| PERMIS D'IMPIMER | 73 |
| RESUME | 74 |

LISTE DES ABBREVIATIONS

| | |
|--------------|---|
| AMD | Associazione Medici Diabetologi |
| BMI | Body mass index |
| CHU | Centre hospitalo-universitaire |
| CSII | Continuous Subcutaneous Insuline Infusion |
| DS | Ecart -type |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire |
| g | Gramme |
| Hba1c | Hémoglobine glyquée |
| HTA | Hypertension artérielle |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| Kg | Kilogramme |
| LGA | Large for Gestational Age |
| MDI | Multiple Daily Injection |
| mmHg | Millimètre de mercure |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NS | Non significatif |
| SA | Semaine d'aménorrhée |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SFD | Société Française de Diabétologie |
| SID | Societa italiana di diabetologia |
| WA | Week of amenorrhea |

ABSTRACT

Aim:

Pregnancy in type 1 diabetes (T1D) is still associated with an increased risk of complications despite improved medical care. The aim of this study was to evaluate the effect of pregnancy planning on fetal and maternal outcomes in T1D women treated by continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) before pregnancy.

Methods

We retrospectively assessed pregnancy outcomes in T1D women treated by CSII before pregnancy who were followed in the Department of Diabetes in University Hospitals of Montpellier (France) or Padova (Italy) and gave birth between 2002 and 2017. We analyzed the medical records of 99 women.

Results

73 (73.7%) pregnancies had been planned. HbA1c levels were significantly lower before and during the whole pregnancy when it was planned (all $p < 0.01$). Pregnancy planning reduced the age-adjusted risk of preterm birth (RR= 0.69 [0.50; 0.98] $p < 0.05$). The risk reduction remained after adjustments for mother's age above 40 years, high blood pressure or preeclampsia which were identified as confounding factors. Higher HbA1c levels in the first, the second and the third trimester were significantly associated with preterm birth (respective RR= 2.5 [1.13; 5.6], RR = 3.63 [1.30; 10.1] and RR= 3.96 [1.61; 9.756]; all $p < 0.05$). Premature newborns were significantly more often admitted in intensive care unit than those born at healthy term (40% vs 13.2% $p < 0.05$).

Conclusions

Pregnancy planning in T1D women treated by CSII was associated with improved glycemic control during pregnancy and a significant reduction in premature delivery. Hence, it looks valuable to encourage the planning through education programs of T1D pregnancies even in women using CSII. Remaining impaired outcomes in planned pregnancies could be minimized by new biomarkers of glucose control applied to the follow-up of diabetic pregnancies.

Keywords:

Pregnancy; Planning; Type 1 diabetes; Continuous subcutaneous insulin infusion; Pregnancy outcomes.

THESIS AS ORIGINAL ARTICLE

I. Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is a public health problem, particularly in young people. Its incidence in Europe was 20.04/100000 per year in 2013 with a prevalence of 129.35/100000 and an increase of prevalence by 3 to 4% per year during these last 20 years (1). In 2015 in France, diabetes prevalence was 5%, including 5.6% of cases with T1D (2). Incidence of T1D in the Occitanie region was 19.6/100000 per year between 2013 and 2015 (3). In Italy between 2003 and 2012 the incidence of T1D in people younger than 29 was 16.1/100000 per year without sex ratio (4). In France in 2016, 0.3% of pregnant women suffered of T1D (5).

A tight glycemic control in T1D pregnancy has been shown as efficient to prevent fetal and newborn complications as well as the worsening or the appearance of diabetes complications in the mother. As soon as 1989 in "Saint Vincent Declaration" (6), the aim of diabetes care improvement was to reduce complications of diabetic pregnancies to the level of pregnancies with no diabetes. However, pregnancy in T1D is still associated with increased miscarriages, perinatal morbidity including prematurity, malformations, excess of weight for gestational age, preeclampsia, neonatal hypoglycemia or respiratory distress syndrome, and mortality (7) (8) (9). This increased risk of complications is associated with higher levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c) (10) (11) (12). Planning of pregnancy has been reported as allowing for improved glycemic control and decreased occurrence of complications (13) (14).

Some studies have shown that the treatment by continuous sous-cutaneous insulin injection (CSII) enables easier adaptation of insulin therapy during pregnancy which could result in a better glycemic control. However, recent studies have shown no difference in fetal and neonatal complications between multiple daily injection (MDI) and CSII regimens (13) (15) (16) (17) (18). This raises the question whether additional measures could allow a higher benefit of CSII in diabetic pregnancies.

While the number of T1D patients treated by CSII is increasing in Europe, very few studies have assessed the effect of pregnancy planning in T1D women treated by CSII. We undertook this observational retrospective study to assess the impact of pregnancy planning in T1D women treated by CSII before and during their pregnancy, on maternal, fetal and neonatal outcomes. We analyzed two cohorts of pregnant women treated by CSII according to pregnancy planning or not.

II. Patients and methods

We analyzed the records of T1D pregnant women treated by CSII before pregnancy, who have been managed in the Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, Lapeyronie University Hospital (France) or in the Division of Metabolic Diseases, Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy and gave birth between 2002 and 2017.

Criteria for mothers' inclusions were: pregnant woman with T1D treated by CSII before the diagnosis of pregnancy, giving birth to a living baby.

Exclusion criteria were: type 2 diabetes, gestational diabetes, multiple daily injection therapy, intra-peritoneal insulin delivery, initiation of CSII during pregnancy, abortion or early intrauterine fetal death.

Clinical characteristics of women: age, parity, diabetes duration, CSII treatment duration, weight and BMI before pregnancy, tobacco use status, high blood pressure history, status of diabetic complications, as well as information on the course of pregnancy and pregnancy outcomes have been retrospectively collected from patients' files.

Management of pregnancies

Pregnancy was defined as planned when the validation to start pregnancy had been given by a diabetologist based upon glucose control and preconception recommendations and investigations. Patients were informed before conception about monitoring modalities, possible complications during pregnancy and delivery, and glycemic goals. Consultations in preparation of pregnancy also allowed to update the status of diabetic complications, to adapt other drugs than insulin if applicable and to prescribe folic acid. If the pregnancy was unplanned, these information, prescriptions and investigations were performed immediately after the diagnosis of pregnancy.

The management of pregnancies followed scientific guidelines (19) (10) (20). Recommended self-monitoring of blood glucose (SMBG) included 6 daily checks (before and 2 hours after meals) or continuous glucose monitoring (CGM) for few recent cases. CSII was performed using Animas, Medtronic or Roche devices infusing insulin aspart or lispro fast-acting analogues. A consultation with a diabetologist was scheduled at least every month from the diagnosis of pregnancy. HbA1c level was measured every month or two by venous blood test using HPLC method or capillary blood test using DCA Vantage Analyzer. SMBG or CGM data were downloaded from patient's meter or reader at each visit. Women were helped to reach a close-to-normal control of blood glucose by adjusting basal and bolus doses as needed.

Investigations of diabetic complications were performed initially and during pregnancy follow-up based on diabetes history and risk factors: retinopathy by eye fundus examination, nephropathy by the measurements of serum creatinine and the ratio of albuminuria / creatininuria, neuropathy by clinical examination, cardiovascular complications by clinical examination, EKG and if needed a consultation with a cardiologist. At each visit, women were weighed and blood pressure was measured.

The usual ultrasound examinations of the first, second and third trimesters were performed by certified doctors. From the 28th week of amenorrhea (SA), the follow-up was intensified every two or three weeks, including a fetal heart rate recording, a consultation with the diabetologist and a consultation with the obstetrician. Additional measures for closer monitoring could be performed by midwives at home if needed.

Child birth was programmed between 38 and 39 SA in the absence of complication requiring earlier delivery.

Outcome measures:

Maternal obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m² before pregnancy. An excess body weight gain was defined as more than 18 kg for underweight women (BMI of less than 18.5 kg/m²), more than 16 kg for normal weight women (BMI of 18.5-25.0), more than 11.3 kg for overweight women (BMI of 25.0–29.9) and more than 7 kg for obese women (BMI ≥ 30 kg/m²) according to guidelines. (21)

Pre-eclampsia was defined as gestational hypertension with proteinuria > 0.3 g/24h, in accordance with international guidelines (22) (23). Gestational hypertension was defined as two systolic blood pressure readings ≥ 140 mmHg with diastolic blood pressure of ≥ 90 mmHg after 20-week gestation.

Preterm delivery was defined as birth before 37 weeks of amenorrhea.

Large for gestational age (LGA) at delivery was defined as a birth weight above the 90th percentile and small for gestational age (SGA) as a birth weight under the 5th percentile of birth weight based upon reference charts.

We reviewed data concerning: congenital malformations, death after birth, development of respiratory distress syndrome, admission in intensive care unit, shoulder dystocia and hypoglycemia.

Congenital malformations were diagnosed either during pregnancy by ultrasound screening or at birth. Major congenital complications were defined according to the EUROCAT (European Register for the Surveillance of Congenital Malformations).

Shoulder dystocia was defined as a delivery that required additional obstetric maneuvers to release the shoulders after gentle downward traction has failed.

Neonatal hypoglycemia was defined as a glucose level < 28 mg/dl (< 1.6 mmol/l) in the first two hours of life, < 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l) between the third or the 48th hours of life and < 48 mg/dl (< 2.6 mmol/l) after the 48th hour of life. Capillary glucose testing was performed before every breast feeding (24).

Respiratory distress syndrome was defined by the occurrence of tachypnea or bradypnea, cyanosis and/or signs of respiratory troubles and resulted in further investigations such as blood gas analysis or chest x-ray.

Statistical analysis

The variables were described by their mean and standard deviation for the quantitative variables, and by their size and percentage for the qualitative variables. Variables were compared between groups by Chi-square or Fisher tests for qualitative variables, and Student or Wilcoxon tests for quantitative variables. The risk of prematurity was modeled by multivariate logistic regression.

III. Results

Data from 99 pregnancies and children born between 2002 and 2017 were collected and studied. 37 women were followed in Padua (Italy) and 62 in Montpellier (France).

Mothers' characteristics

Table 1 shows the characteristics of the 99 women. 73 women (73.7%) had led planned pregnancies and 26 (26.3%) unplanned ones. Between planned and unplanned pregnancies, there was no significant difference in mean maternal age (31.0 vs 30.4 years), mean duration of diabetes (16.6 vs. 17.0 years), mean duration of CSII treatment (3.5 vs 4.3 years), mean maternal weight (65.2 vs 64.8 kg), mean maternal BMI (24.0 vs 23.9 kg/m²) or the presence of diabetic retinopathy (23.1 vs. 24.7 %), respectively. There were significantly more primiparous women (82.2% vs. 57.7%, $P < 0.02$) and significantly more women with nephropathy (13.7% vs. 0) $P < 0.05$ in planned pregnancies.

Table 1: Mothers' characteristics according to pregnancy planning

| | Unplanned: 26.3% (n =26) | Planned: 73.7% (n=73) | p-value |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------|
| Age (years) | 30.4 (± 6.11) | 31 (± 4.94) | 0.5721 |
| Primiparity, n (%) | 15 (57.7%) | 60 (82.2%) | 0.0123 |
| Diabetes duration (years) | 17 (± 7.3) | 16.6 (± 7.8) | 0.6416 |
| CSII duration (years) | 4.3 (± 3.8) | 3.5 (± 3) | 0.4542 |
| Retinopathy, n (%) | 6 (23.1%) | 18 (24.7%) | 0.8717 |
| Nephropathy, n (%) | 0 | 10 (13.7%) | 0.0465 |
| High Blood Pressure, n (%) | 1 (3.85%) | 5 (6.85%) | 1 |
| BMI (kg/m²) | 23.9 (± 3.6) | 24 (± 4) | 0.9027 |
| Obesity, n (%) | 2 (7.69%) | 6 (8.22%) | 1 |
| Current smoker, n (%) | 2 (7.8%) | 3 (4.3%) | 0.6 |

Data are means \pm SD unless otherwise indicated.

Glycemic control

Women with planned pregnancies had significantly lower HbA1c levels than those with unplanned pregnancies before pregnancy (7.05 vs. 8.00%, $p < 0.005$), during the first trimester (6.71 vs. 7.37%, $p < 0.002$), the second trimester (6.11 vs. 6.68%, $p < 0.005$), the third trimester (6.35 vs. 6.80%, $p < 0.01$), respectively, while mean HbA1c level during the whole pregnancy was also lower (6.46 vs. 7.11%, $p < 0.05$) (Table 2). There was no significant difference in HbA1c levels before pregnancy, in the first, the second and the third trimester according to the care center.

Table 2: Glycemic control of mothers according to pregnancy planning.

| | Unplanned: 26.3% (n =26) | Planned: 73.7% (n=73) | p-value |
|--|-----------------------------|--------------------------|---------|
| HbA1c before pregnancy (%) | 8.00 (± 1.43) | 7.05 (± 0.64) | 0.0024 |
| HbA1c 1st trimester (%) | 7.37 (± 0.97) | 6.71 (± 0.66) | 0.0016 |
| HbA1c 2nd trimester (%) | 6.68 (± 0.81) | 6.11 (± 0.54) | 0.0020 |
| HbA1c 3rd trimester (%) | 6.80 (± 0.87) | 6.35 (± 0.63) | 0.0072 |
| Mean HbA1c level during pregnancy (%) | 7.11 (± 0.90) | 6.46 (± 0.61) | 0.0011 |

Data are means \pm SD.

Outcomes

There were significantly fewer preterm births in women who planned their pregnancy (23.3 vs. 46.1%, $p < 0.02$) (Table 3). There was no significant difference in the other analyzed pregnancy outcomes. There was no neonatal death. There was no significant difference in the incidence of complications according to the care center.

Table 3: Outcomes according to pregnancy planning

| | Unplanned | Planned | p-value |
|---|------------|------------|---------|
| High blood pressure, n (%) | 3 (12.5%) | 9 (13%) | 1 |
| Preeclampsia, n (%) | 4 (16%) | 10 (14.5%) | 1 |
| Preterm birth, n (%) | 12 (46.1%) | 17 (23.3%) | 0.01 |
| LGA, n (%) | 15 (57.7%) | 39 (53.4%) | 0.71 |
| SGA, n (%) | 0 (0%) | 1 (1.4%) | 1 |
| Neonatal death, n (%) | 0 | 0 | |
| Malformation, n (%) | 2 (8%) | 4 (5.6%) | 0.65 |
| Cesarean section, n (%) | 17 (70.8%) | 48 (67.6%) | 0.77 |
| Neonatal hypoglycemia, n (%) | 9 (36%) | 19 (27%) | 0.47 |
| Neonatal respiratory distress, n (%) | 4 (16.7%) | 7 (10.3%) | 0.47 |
| Intensive care unit admission, n (%) | 8 (30.8%) | 13 (18%) | 0.17 |
| Shoulder dystocia, n (%) | 0 (0%) | 2 (2.8%) | 1 |

Preterm birth was significantly inversely associated with pregnancy planning: relative risk RR= 0.69 IC95[0.50; 0.98], $p < 0.05$. This association remained after adjustment for mother's age over 40 years, HBP or preeclampsia which were identified as confounding factors.

There were no significant associations between other outcome variables and pregnancy planning.

Higher HbA1c levels in the first, the second and the third trimester were significantly associated with preterm births (respective RR= 2.5 IC95[1.13; 5.6], RR = 3.63 IC95[1.30; 10.1] and RR= 3.96 IC95[1.61; 9.756], all $p < 0.05$). There were no significant association between HbA1c levels before pregnancy and preterm birth.

Premature newborns were significantly more often admitted in intensive care unit than those born at term (40 vs 13.2%, $p < 0.05$).

IV. Discussion

Population and results

We retrospectively compared outcomes of planned and unplanned pregnancies in women with T1D treated by CSII before and during pregnancy. As far as we know, it is the only study which investigated the role of pregnancy planning on the outcomes of diabetic pregnancies in T1D women exclusively treated by CSII.

The other reported studies about pregnancy planning included only or mostly women treated by MDI. Our results are partially in agreement with findings of that studies (25) (26) (27) (28). The rate of pregnancy planning was higher in our study. It was close to the rate previously reported by Bruttomesso et al in women treated by CSII (16). Other studies also reported that women treated by CSII more often programmed their pregnancies than women treated by MDI (26) (27). This may be related to the tighter diabetes follow-up of these patients and their more frequent follow-up in academic centers.

Of note, twenty-four among our 99 patients had been treated by CSII for one year or less before delivery and 22 of these planned their pregnancy. Although this information was not recorded in patient files, it suggests the move to CSII regimen was promoted by a wish for pregnancy. However, no relationship was found between the duration of CSII and pregnancy planning in the whole study population.

Mean HbA1c levels in pre-gestational phase and during pregnancy were lower in the planned pregnancy group. The mean HbA1c levels of 8.0% at conception of unplanned pregnancies were higher than those recommended. Mean HbA1c levels decreased as pregnancy progressed in both groups, albeit the planned pregnancy group showed a moderate increase between the second and third trimesters. The statistically significant difference in HbA1c levels between the two groups decreased progressively from the pre-gestational period to the third trimester. These results are in agreement with the findings of previous studies (25) (26) (27) (28) (30). This phenomenon is likely related to the deeper involvement of pregnant women to optimize their glycemic balance during pregnancy, and also promoted by the most frequent follow-up by the diabetologist. Of note, whether the pregnancy had been planned or not, less than one-third of women had HbA1c levels before pregnancy in line with the recommendations, and less than half of them showed average HbA1c during pregnancy at recommended levels.

The rates of impaired outcomes are in agreement with reported findings in previous studies. While pregnancy planning significantly improved glycemic balance before and throughout pregnancy, pregnancy planning was associated independently with a reduced risk of preterm birth. The admission in intensive care unit was more frequent for premature newborns than newborns at

healthy term but no significant difference was observed in neonatal complications according to pregnancy planning or not.

Despite an optimization in the management of T1D pregnancies thanks to CSII use, this study, like previous studies, shows that the goal of the Saint Vincent Declaration is not achieved. The incidence of complications of pregnancy remains much higher in women with T1D than in the general population. Compared to the general French population described by the INSERM cohorts, the malformation rate of our cohort was still twice higher, the LGA rate remained ten times higher, the rate of prematurity was four times higher, and the cesarean section rate was three times higher (60) (61).

Strength and limitations

The study is original because the effect of pregnancy planning was assessed only in T1D women treated by CSII. The retrospective approach and the access to data issued from two academic centers enabled the analysis of data from a large number of women and newborns. Our population's characteristics were very close to previous studies and in agreement with the population of T1D treated with CSII. Diabetes care was similar in both centers as recommended by the European as well as Italy and France guidelines.

Nevertheless, the retrospective mode of this work may be a limitation. Indeed, the details of the conditions of pregnancy planning were scarce. The mention in patients' files that the diabetologist gave a favorable advice of pregnancy initiation may have created a bias in the classification between planned and unplanned pregnancies. Misclassified pregnancies as planned whereas optimal glucose control at conception was not reached may have impacted the study results by minimizing the effect of 'true pregnancy planning' on the complications of pregnancy.

V. Conclusions

This study confirms that pregnancy planning contributes to improve glycemic control before and during pregnancy in T1D women, also in those treated by CSII. We have shown a beneficial effect of pregnancy planning in this population on the risk of preterm birth in connection with lower HbA1c levels. In the future, it looks valuable to further encourage the planning of pregnancies through education programs. Nevertheless, remaining impaired outcomes in planned T1D pregnancies, such as LGA, caesarean sections or malformations, in spite of lower HbA1c levels, suggest additional metrics of BG status could be useful in order to better assess glucose control and adjust insulin therapy. Biomarkers such as the time spent in the glucose target range ("Time in range") or those assessing glycemic variability which become more easily accessible through available CGM tools may be good candidates for refining the assessment of glucose control in T1D pregnancies. Further studies in pregnant T1D women are expected aiming at the evaluation of these biomarkers and the definition of the thresholds associated with lower maternal, fetal and neonatal complications.

REVUE DU SUJET ET DETAILS DU TRAVAIL ORIGINAL

I. INTRODUCTION

1. Le diabète de type 1 généralités

Le diabète est défini par une hyperglycémie chronique. Dans le cas du diabète de type 1, cette hyperglycémie est due à une insulinopénie secondaire à la destruction auto-immune des îlots de Langerhans des cellules bêta pancréatiques. Cette auto-immunité est favorisée par des facteurs environnementaux dans un contexte le plus souvent de susceptibilité génétique. Les symptômes apparaissent quand plus de 80 % des cellules de Langerhans sont détruites.

Bien qu'ils puissent se déclarer à tout âge, la moitié des cas de diabète de type 1 se déclare avant l'âge de 20 ans.

L'insuline est le seul traitement disponible. Sa découverte en 1921 et son extraction à partir de pancréas d'animaux a permis de sauver les patients diabétiques. Elle est produite depuis les années 1980 par génie génétique.

L'insulinothérapie en routine se fait actuellement par voie sous-cutanée par multi-injections, c'est-à-dire par injection d'insuline lente et rapide plusieurs fois par jour appelée « schéma basal-bolus » ou par infusion sous-cutanée grâce à une pompe à insuline externe.

L'objectif est l'obtention d'un équilibre glycémique le plus proche de la physiologie afin d'éviter les complications aiguës et chroniques, tout en favorisant la meilleure qualité de vie possible pour le patient.

L'équilibre glycémique peut être évalué grâce aux mesures de glycémie capillaire de façon ponctuelle pluriquotidienne, ou de façon plus récente par la mesure du glucose interstitiel grâce à des capteurs et par l'hémoglobine glyquée (HbA1c). L'HbA1c est la forme glyquée de l'hémoglobine qui reflète la moyenne glycémique des 3 derniers mois.

2. Épidémiologie

Le diabète, en particulier le diabète de type 1, est un problème de santé publique chez les plus jeunes. Son incidence en 2013 en Europe était de 20.04 / 100 000 personnes par an avec une prévalence de 129 350 personnes et une augmentation de prévalence de 3 à 4 % par an ces 20 dernières années. (1) En 2015 en France, la prévalence du diabète était de 5 %, comprenant 5.6 % de diabète de type 1. (2) L'incidence de ce dernier en région Occitanie était de 19.6 / 100 000 personnes par an entre 2013 et 2015. (3) En Italie, entre 2003 et 2012, l'incidence du diabète de type 1 chez les personnes de moins de 29 ans était de 16,1 / 100 000 par an sans sex ratio. (4)

Les grossesses de femmes présentant un diabète préexistant représente 0.3 et 0.5 % des grossesses annuellement en Europe (31) (20). En France en 2016, 0.3 % des femmes enceintes étaient atteintes de diabète de type 1. (5)

3. Diabète et grossesse : risques et complications

Chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1, un contrôle glycémique strict est indispensable. Cela évite les complications fœto-obstétricales, néonatales ainsi que l'aggravation ou l'apparition de complications dégénératives chez la mère.

Dès 1989 avec la déclaration internationale de Saint Vincent (6), les objectifs d'amélioration de la prise en charge visent à limiter les complications en égalant leur incidence à celles des grossesses chez les femmes non diabétiques.

Malformations

Cette déclaration fait suite à plusieurs études dans les années 80 ayant montré une augmentation significative des malformations néonatales chez les femmes diabétiques de type 1 secondairement à un mauvais contrôle glycémique en péri-conceptionnel. (32) Dans les années 90, il a été à nouveau mis en évidence que cette augmentation était associée à une HbA1c élevée témoignant d'une hyperglycémie chronique lors du premier trimestre, au moment de l'organogénèse (c'est-à-dire entre la 4^e et 8^e SA). (33)

Une étude incluant des grossesses de femmes diabétiques de type 1 qui avaient participé à l'étude du DCCT a montré une différence sur l'incidence des malformations néonatales en faveur du groupe traité par insulinothérapie intensive. (34)

L'importance d'une programmation de la grossesse dans un contexte métabolique favorable était alors mise en évidence.

Macrosomie

La macrosomie quant à elle, est corrélée de façon plus importante à l'équilibre glycémique des 2^e et 3^e trimestres. Certaines études mettent cependant en évidence un lien entre macrosomie et l'équilibre glycémique péri-conceptionnel ainsi que du 1^{er} trimestre. (35) (36) (37) (38)

Prééclampsie et hypoglycémie néonatale

Une augmentation de l'HbA1c à partir du 2^e trimestre a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de prééclampsie et d'hypoglycémie néonatale chez les femmes diabétiques de type 1. (39) (38) (40)

Certaines études suggèrent un lien, bien que moins important, entre la survenue d'une prééclampsie et l'augmentation de l'HbA1c dès le premier trimestre. (41)

Concernant l'hypoglycémie néonatale certaines études contradictoires suggèrent que l'équilibre glycémique n'est pas un facteur de risque d'hypoglycémie contrairement à la macrosomie. (42) (43)

Au vu des risques évoqués précédemment, il s'avère donc qu'un suivi strict et une programmation de la grossesse chez les femmes diabétiques est indispensable. L'effet protecteur de cette programmation a d'ailleurs été démontré (44)

Cependant, malgré les connaissances actuelles l'objectif de la déclaration de Saint Vincent n'est pas encore atteint puisque l'incidence des complications obstétricales et néonatales des grossesses pour les femmes diabétiques reste toujours supérieure à celle de la population générale. La morbi-mortalité fœtale, néonatale et maternelle chez les femmes diabétiques de type 1 reste élevée avec une augmentation de fausses-couches, de malformations congénitales, de macrosomie, de mort fœtale in-utéro, de prééclampsie, d'hypoglycémie néonatale, de détresse respiratoire aigüe et de prématurité. (7)(8)(9) Ce risque de complications augmente proportionnellement au taux d'HbA1c. (10) (11)

La méta-analyse de M. Colstrup et al. (37) a été publiée en 2013. Elle regroupait 12 études européennes publiées entre 2002 et 2011 dont les grossesses et accouchements étudiés avait eu lieu entre 1985 et 2008. Cette méta-analyse comparait le nombre d'événements obstétricaux et néonataux survenue dans une population de femmes diabétiques de type 1 par rapport à une population contrôle.

Le taux de malformations congénitales était de 5 % pour les grossesses de femmes atteintes de diabète de type 1 contre 2.1 % dans la population générale avec un risque relatif de 2.4 (1.5 à 6.4).

Le taux de mortalité néonatale était de 2.7 % versus 0.72 % dans la population contrôle avec un RR de 3.7 (2.8 à 9.4).

Le taux de prématurité était de 25 % contre 6 % dans la population contrôle avec un RR de 4.2 (2.2 à 8.6). Le taux de macrosomie de 54.2 % versus 10 % dans la population contrôle avec un RR de 4.5.

Une HbA1c élevée au premier trimestre était significativement associée à une augmentation du risque de malformation congénitale, de mortalité néonatale, de prématurité et de macrosomie.

Une seule étude de cette méta-analyse précisait le caractère programmé ou non des grossesses chez les femmes diabétiques.

4. Objectifs glycémiques avant et durant la grossesse

Les recommandations sur les objectifs de glycémie capillaire pendant la grossesse de l'AMD et la SID en 2008 Italie puis la SFD en 2012 en France reconfirmées par la NICE et l'ADA en 2015 (20) (10) (45) (46) (45) sont :

Glycémie à jeun $\leq 95\text{mg/l}$ (5.3 mmol/L)

ET

Glycémie post-prandiale 1 heure après le repas $\leq 140\text{ mg/dL}$ (7.7 mmol/L)

OU

Glycémie post-prandiale 2 heures après le repas $\leq 1.20\text{ mg/dL}$ (6.7 mmol/l)

Concernant l'objectif d'HbA1c, en 2008 la NICE recommandait un taux d'HbA1c inférieur à 6 % pendant la grossesse.

Aucun chiffre précis n'apparaît dans la recommandation de la SFD de 2012 mais est recommandée « une HbA1c se rapprochant au maximum de l'HbA1c d'une femme non diabétique ».

À partir de 2014, la SID recommande un taux d'HbA1c < 6.5 % en péri-conceptionnel et < 6 % durant la grossesse.

L'ADA en 2015 recommande un taux d'HbA1c < 7 % avant la grossesse et < 6 % pendant la grossesse si cela est possible sans provoquer d'hypoglycémies.

Les dernières recommandations de la NICE datant de 2015 recommandent un taux d'HbA1c < 6.5 % avant la grossesse. Elle ne donne pas de recommandations sur un objectif durant la grossesse au vu de l'état actuel des connaissances scientifiques.

Ces objectifs ont pour but de limiter les complications durant la grossesse mais en pratique clinique elles sont personnalisées, notamment en fonction des antécédents et du risque d'hypoglycémie sévère.

Une grossesse est dite programmée lorsque le diabétologue a donné son accord au vu de l'équilibre glycémique et des antécédents de la patiente.

5. Physiologie des variations de besoins en insuline pendant la grossesse

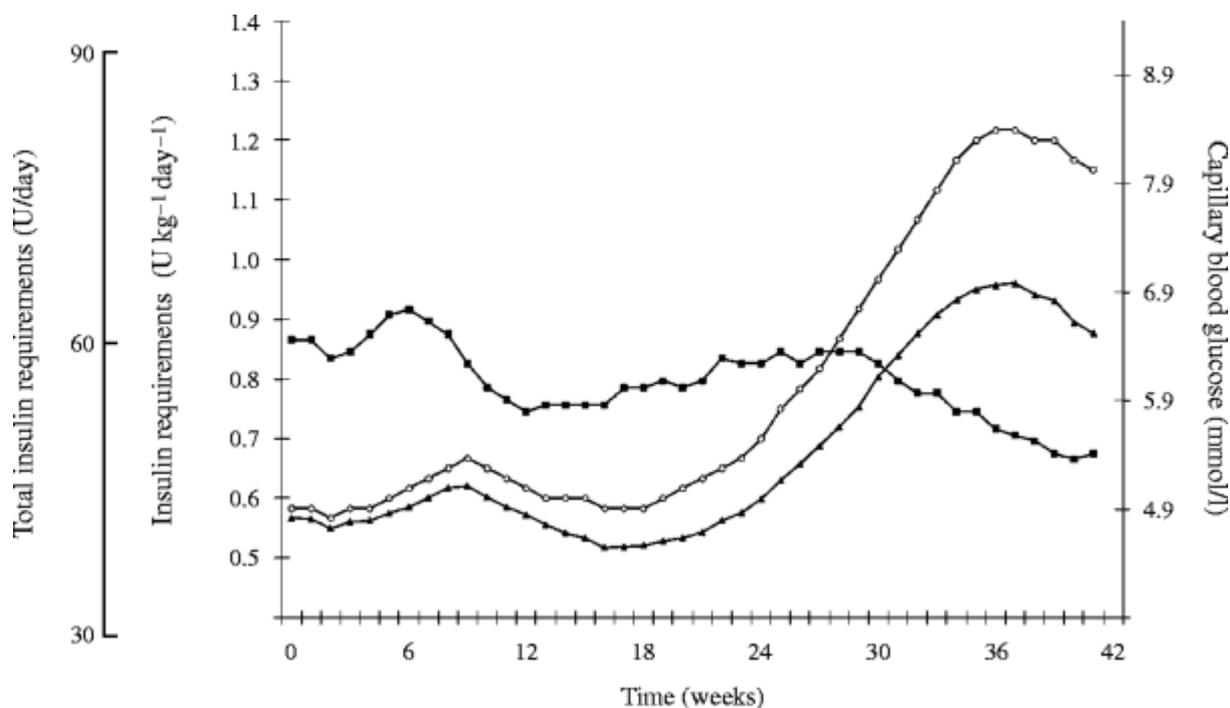
La difficulté d'obtenir un équilibre glycémique le plus physiologique possible réside en particulier dans les variations importantes des besoins en insuline au cours de la grossesse.

Physiologiquement, des modifications du métabolisme du glucose ont lieu au cours de la grossesse. La glycémie à jeun est plus basse que dans la période pré-gravidique, elle diminue dans un premier temps au premier trimestre, reste stable au second pour encore diminuer au troisième trimestre. Cette diminution est due à l'hémodilution ainsi qu'à l'utilisation accrue du glucose par l'unité foeto-placentaire.

Parallèlement les glycémies post-prandiales augmentent en lien avec une modification de l'insulino-sensibilité. La sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et musculaire augmente au premier trimestre pour diminuer de façon progressive au second puis au troisième trimestre (où le niveau d'insulinorésistance est le plus élevé). Ces variations apparaissent secondairement à la diminution puis à l'augmentation de plusieurs hormones telles que la progestérone, le cortisol, la prolactine et l'hormone lactogène placentaire. Conjointement pour permettre un maintien des glycémies à des taux physiologiques, il existerait une adaptation des cellules Bêta pancréatiques avec une augmentation de leur masse et de leur sécrétion d'insuline en réponse à des glycémies plus faibles. (47)

Le niveau moyen d'HbA1c chez des femmes non diabétiques se situerait entre 4.7 et 6.3 % avant la grossesse, entre 4.5 et 5.7 % en début de grossesse et entre 4.4 et 5.6 % en fin de grossesse. (48)

Il existe donc chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 une variation des besoins en insuline en fonction des périodes de la grossesse. On observe une légère augmentation des besoins au tout début du premier trimestre (5 à 10 SA) puis une diminution des besoins avec un risque d'hypoglycémie plus important en fin de premier trimestre. Cette diminution est suivie d'une nette augmentation des besoins en fin de second et au cours du troisième trimestre pour rediminuer au moment du terme. (49) La grossesse nécessite donc un suivi et des adaptations de traitement de façon très rapprochée.

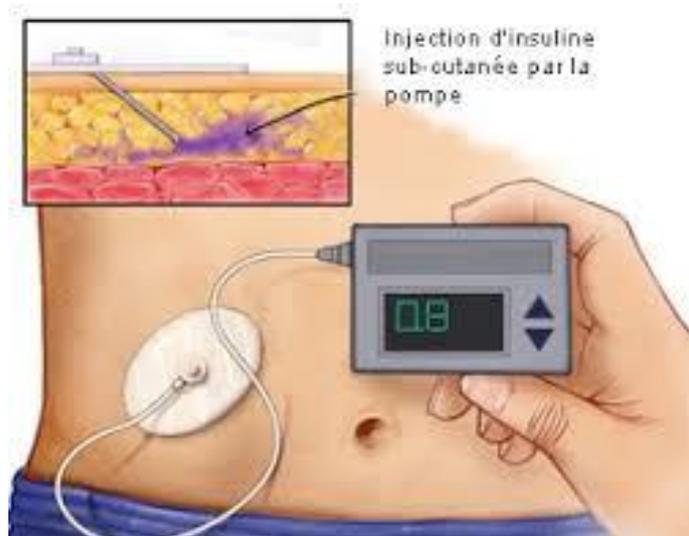


Moyennes des besoins en insuline et des auto-contrôles glycémiques chez les des femmes enceintes diabétiques de type 1 (cercles pleins : glycémies capillaires en mmol/L ; cercles : besoins totaux en insuline en U/kg, triangle : besoins en insuline U/kg/ jour) .(49)

Pour cela, l'insulinothérapie par la pompe sous-cutanée semble permettre une meilleure flexibilité pendant cette période.

Ce changement des besoins en insuline a été montré spécifiquement dans une étude réalisée chez des femmes diabétiques de type 1 sous pompe à insuline sous-cutanée. (32) Cette étude montrait une baisse du débit basal entre la 8^e et la 12^e semaine puis une augmentation de 50 % jusqu'à la 33^e semaine. Le ratio glucides/insuline était divisé par 4 entre le début et la fin de la grossesse. La dose d'insuline journalière en UI/Kg/j était plus faible pour les femmes traitées par pompe sous-cutanée mais il n'y avait pas de différence mise en évidence en termes de complications gestationnelles ou néonatales.

6. Traitement par pompe à insuline sous-cutanée pendant la grossesse



La pompe à insuline sous-cutanée est un dispositif qui permet de délivrer en continu de petites doses d'insuline ultrarapide, à intervalles réguliers, tout au long de la journée (débit basal), ainsi qu'une dose supplémentaire d'insuline (bolus) adaptée au moment des repas ou pour corriger une hyperglycémie. Les pompes sont composées d'un boîtier comprenant le réservoir d'insuline, d'un dispositif électronique permettant de régler l'administration d'insuline, d'un cathéter sous-cutané (directement situé sur le boîtier ou relié par une tubulure souple). Le remplissage du réservoir et le changement du cathéter a lieu tous les 2 à 3 jours. La prescription de ce traitement est faite par le diabétologue. Une formation initiale à son utilisation et un suivi régulier ont lieu dans des centres spécialisés agréés.

En France en 2013, environ 19 % des patients diabétiques de type 1 utilisaient une pompe à insuline soit deux fois plus qu'en 2007. (51) En 2015, en Italie le nombre de personnes diabétiques de type 1 traité par pompe à insuline sous-cutanée était estimé entre 3.5 à 4 %. (52) Bien que ce taux soit inférieur à la moyenne européenne pour l'Italie, ce chiffre est en constante augmentation depuis la fin des années 90 dans ces deux pays. (53) (54) (55)

Depuis plusieurs années, des études ont montré que le traitement par pompe à insuline sous-cutanée permet une adaptation plus fine de l'insulinothérapie pendant la grossesse et un meilleur équilibre glycémique. Cependant, les études, y compris les plus récentes, n'ont pas montré de différence en ce qui concerne les complications néonatales du traitement par

insulinothérapie par pompe sous-cutanée par rapport à un traitement par multi-injections. (13) (15) (16) (17) (18)

7. Objectif de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective afin d'évaluer l'effet de la programmation de la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1 sous pompe à insuline sous-cutanée sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et sur les événements néonataux. Nous avons donc séparé les grossesses en deux groupes en fonction de leur programmation ou non et étudié leur déroulement en termes d'équilibre glycémique et de survenue de complications.

II. POPULATION ET METHODE

1. Population

Nous avons analysé les données consécutives des patientes diabétiques de type 1 enceintes traitées par pompe à insuline sous-cutanée débutée avant la grossesse. Ces patientes étaient prises en charge dans le département d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHU Lapeyronie (France) ou dans le service des maladies métabolique, département de médecine, Université de Padoue (Italie) et avaient accouchés entre 2002 et 2017.

Les critères d'inclusions étaient :

- les femmes présentant un diabète de type 1 traitées par pompe à insuline sous-cutanée ;
- traitement débuté avant la grossesse ;
- mise au monde d'un enfant vivant.

Les critères d'exclusion étaient :

- le diabète de type 2 ;
- le diabète gestationnel ;
- le traitement par multi-injections ;
- le traitement par insulinothérapie intra-péritonéale ;
- l'initiation de la pompe sous-cutanée pendant la grossesse ;
- l'interruption de grossesse ou la mort fœtale in-utéro.

Les informations cliniques sur les patientes (le caractère programmé ou non de la grossesse, l'âge, la parité, l'ancienneté du diabète et du traitement par pompe à insuline, le poids et l'IMC avant la grossesse, la consommation de tabac, les antécédents d'hypertension artérielle préexistante à la grossesse, la présence de complications du diabète, les taux d'HbA1c, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement) ont été recueillis rétrospectivement dans les dossiers médicaux.

2. Prise en charge des grossesses

Une grossesse programmée était une grossesse survenue après discussion et avis positif du diabétologue pour débuter une grossesse au vu des antécédents, de l'équilibre glycémique de la patiente. Habituellement, l'accord du diabétologue est donné lorsque deux HbA1c consécutives à trois mois d'intervalle sont dans l'idéal inférieures à 6.5 % ou jusqu'à 7 % avec un minimum d'excursion en hypoglycémie et hyperglycémie.

La patiente est informée en pré-conceptionnel sur les modalités du suivi, les complications possibles durant la grossesse, l'accouchement et l'objectif du contrôle glycémique. Les consultations en préparation d'une grossesse permettent de mettre à jour le bilan des complications, d'adapter les traitements autres que l'insuline et de prescrire de l'acide folique. En cas de grossesse non programmée, ces prescriptions sont faites lors de la première consultation, après le diagnostic de grossesse.

La prise en charge des grossesses s'est déroulée suivant les recommandations des sociétés savantes européennes. (19) (10) (20) Des autocontrôles glycémiques étaient réalisés par mesure capillaire au doigt avec bandelettes et lecteurs de glycémie 4 à 6 fois par jour (2 heures avant et 2 heures après les repas) ou par mesure continue du glucose (CGM) dans de rares cas.

Les pompes à insulines utilisées étaient commercialisées par les laboratoires Animas, Medtronic ou Roche et les insulines utilisées étaient de type aspart ou lispro.

Une consultation avec un diabétologue dans l'unité avait lieu au minimum tous les mois dès le diagnostic de la grossesse en parallèle du suivi par le gynécologue-obstétricien. Une mesure de l'HbA1c était réalisée tous les mois en France et au minimum tous les deux mois en Italie par prélèvement sanguin veineux ou par mesure capillaire par DCA Vantage Analyser. Les données des lecteurs ou très rarement CGM étaient téléchargées à chaque consultation. Les femmes ont été aidées à atteindre un équilibre glycémique se rapprochant le plus possible de la normalité en ajustant les doses d'insuline basales et les bolus de façon fréquente.

La recherche de complications maternelles du diabète était faite initialement puis régulièrement pendant le suivi en fonction des antécédents et des facteurs de risque : la rétinopathie et la maculopathie diabétique par fond d'œil, la néphropathie par dosage de la créatinine sérique, clairance de la créatinine par calculé MDRD ou CKD-EPI, du ratio albuminurie/ créatinurie, la neuropathie à l'examen clinique, les complications cardio-vasculaires par examen clinique, ECG et si nécessaire, consultation avec un cardiologue. À chaque consultation, les femmes étaient pesées et la tension artérielle était mesurée.

Les échographies du 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre étaient réalisées par des médecins agréés.

À partir de la 28^e SA, un suivi toutes les deux à trois semaines comprenant un enregistrement du rythme cardiaque fœtal, une consultation avec le diabétologue, une consultation avec le gynécologue-obstétricien, une mesure de la pression artérielle sur plusieurs minutes ainsi que des bilans biologiques était réalisé le plus souvent en hospitalisation de jour à Montpellier ou en consultation en ambulatoire en Italie. Des examens plus rapprochés avec enregistrement du rythme cardiaque fœtal pouvaient être réalisés par des sages-femmes au domicile à Montpellier.

L'accouchement était programmé entre la 38 et la 39^e SA en l'absence de complications nécessitant un accouchement plus précoce.

3. Définitions

L'obésité maternelle était définie par un IMC avant la grossesse $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. La prise de poids excessive était définie par une prise de poids de plus de 18 kg pour les femmes en situation de maigreur ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$), de plus de 16 kg pour les femmes de poids normal ($\text{BMI} : 18.5-25$), de plus de 11.3 kg pour les femmes en surpoids (BMI of 25–29.9) et de plus de 7 kg pour les femmes en situation d'obésité ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) selon les recommandations américaines de l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (21) (Annexe 1).

L'hypertension artérielle gravidique était définie par une tension artérielle mesurée à deux reprises au repos $\geq 140 \text{ mmHg}$ en systolique et/ou $\geq 90 \text{ mmHg}$ en diastolique, après 20 SA. La prééclampsie était définie par l'existence d'une tension artérielle gravidique associée à une protéinurie $> 0.3\text{g}/24\text{h}$ en accord avec les recommandations. (22) (23)

La prématurité était définie par une naissance avant 37 SA.

La macrosomie était déterminée par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile et le petit poids pour l'âge gestationnel par un poids de naissance inférieur au 5^e percentile de la courbe de référence pour l'âge gestationnel.

Nous avons examiné les données concernant :

- les malformations congénitales ;
- le décès après la naissance ;
- le développement d'un syndrome de détresse respiratoire ;
- l'admission en unité de soins intensifs ;
- la dystocie des épaules ;

- les hypoglycémies néonatales.

Les malformations congénitales étaient diagnostiquées soit pendant la grossesse par le dépistage échographique, soit à la naissance. Il s'agissait de complications congénitales majeures d'après le registre européen pour la surveillance épidémiologique des malformations congénitales EUROCAT. (56)

La dystocie de l'épaule a été définie comme un accouchement qui nécessite des manœuvres obstétriques supplémentaires pour libérer les épaules du bébé après qu'une légère traction vers le bas ait échoué.

L'hypoglycémie néonatale était définie par un taux de glucose < 28 mg / dl (< 1.6 mmol/l) dans les deux premières heures de vie < 40 mg / dl (2.2 mmol / l) entre la 3^e et la 48^e heure de vie ou < 0.48 g/l (< 2.6 mmol/l) après 48 h de vie. La mesure capillaire de glucose a été contrôlée avant chaque tétée puis en cas de normalité, après une tétée sur deux pendant 24 heures. (17)

Le syndrome de détresse respiratoire était défini par un ensemble de signes cliniques tels que la polypnée ou bradypnée, la cyanose et/ ou des signes de lutte respiratoire pouvant être complétés par des explorations complémentaires, telles que les gaz du sang ou une radiographie thoracique.

4. Analyse statistique

Les variables ont été décrites par leur moyenne et leur écart-type pour les variables quantitatives, et par leur effectif et pourcentage pour les variables qualitatives.

Les variables ont été comparées entre les groupes par des test du Chi-deux ou de Fisher pour les variables qualitatives, et des tests de Student ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Le risque de prématurité a été modélisé par une régression logistique multivariée.

III. RÉSULTATS

1. Population

Les données de 99 grossesses ont été collectées et étudiées ainsi que celles de 99 enfants nés entre 2002 et 2017.

37 femmes étaient suivies à Padoue (Italie) et 62 à Montpellier (France).

Tableau 1 : Distribution en fonction des dates d'accouchement

| Date d'accouchement | Non programmées | Programmées | Total |
|---------------------|-----------------|-------------|-------|
| 2002-2005 | 2 | 9 | 11 |
| 2006-2011 | 9 | 29 | 38 |
| 2012-2017 | 15 | 35 | 50 |
| Total | 26 | 73 | 99 |

Les caractéristiques cliniques et anthropométriques des patientes sont présentées dans le tableau 2.

L'âge moyen des patientes était de 30.8 ans (\pm 5.24). L'IMC moyen était de 24 kg/m² (\pm 3.9). L'ancienneté moyenne du diabète était de 16.7 ans (\pm 7.6), celle du traitement par pompe à insuline sous-cutanée de 3.7 ans (\pm 3.2).

74 % des femmes avaient planifié la grossesse.

Les deux groupes étaient comparables en ce qui concernait l'âge, l'IMC, l'ancienneté du diabète, du traitement par pompe à insuline sous-cutanée ainsi que sur le statut tabagique et la présence d'une rétinopathie diabétique.

24 patientes sur les 99 étaient multipares (24 %). Pour 8 patientes (13 %), il s'agissait d'une seconde grossesse, pour 4 (6 %) une troisième et pour une seule patiente une quatrième (2 %).

Les patientes ayant programmé leur grossesse étaient plus souvent primipares (82 % contre 58 % $p = 0.01$). 80 % des femmes primipares avaient planifié leur grossesse contre 54 % des multipares.

Toutes les patientes présentant une néphropathie diabétique avaient programmé leur grossesse. Elles représentaient 13.7 % des grossesses programmées.

Les patientes ayant programmé leur grossesse avaient une HbA1c moyenne significativement plus basse en pré-conceptionnel soit 7.05 % (± 0.64) contre 8 % (± 1.43) dans le groupe des grossesses non programmées $p = 0.002$.

Tableau 2: Caractéristiques maternelles

| Caractéristiques | Non programmées (n = 26) 26 % | Programmées (n = 73) 74 % | p-value |
|---|--|--------------------------------------|----------------|
| Âge (années) | 30.4 (\pm 6.11) | 31 (\pm 4.94) | 0.5721 |
| Primiparité (n/%) | 15 (57.7 %) | 60 (82.2 %) | 0.0123 |
| Ancienneté du diabète (années) | 17 (\pm 7.3) | 16.6 (\pm 7.8) | 0.6416 |
| Ancienneté du traitement par pompe à insuline (années) | 4.3 (\pm 3.8) | 3.5 (\pm 3) | 0.4542 |
| Rétinopathie (n/%) | 6 (23.1 %) | 18 (24.7 %) | 0.8717 |
| Néphropathie (n/%) | 0 | 10 (13.7 %) | 0.0465 |
| HTA avant la grossesse | 1 (3.85 %) | 5 (6.85 %) | 1 |
| IMC (kg/m²) | 23.9 (\pm 3.6) | 24 (\pm 4) | 0.9027 |
| Obésité (n/%) | 2 (7.69 %) | 6 (8.22 %) | 1 |
| Hba1c avant la grossesse (%) | 8 (\pm 1.43) | 7.05 % (\pm 0.64) | 0.0024 |
| Tabagisme (n/ %) | 2 (7.8 %) | 3 (4.3 %) | 0.6 |

Les données sont moyennes avec déviations standards (DS) sauf indication contraire.

2. Taux d'HbA1c en pré gestationnel et durant la grossesse en fonction de la programmation ou non de la grossesse

Il existe une différence significative des HbA1c en pré-conceptionnel, à chacun des trois trimestres et de l'HbA1c moyenne au cours de la grossesse entre les deux groupes (tableau 3).

Pour chaque période, l'HbA1c des femmes ayant programmé leur grossesse était plus basse. Elle était de 7.05 % (± 0.64) contre 8.00 % (± 1.43) pour les grossesses non programmées $p = 0.002$ en pré-conceptionnel, 6.71 % (± 0.66) contre 7.37 % (± 0.97) $p = 0.002$ au premier trimestre, 6.11 % (± 0.54) contre 6.68 % (± 0.81) $p = 0.002$ au deuxième trimestre, 6.35 % (± 0.63) contre 6.80 % (± 0.87) $p = 0.007$ au troisième trimestre et 6.46 % (± 0.61) contre 7.11 % (± 0.90) $p = 0.001$ en moyenne au cours de la grossesse.

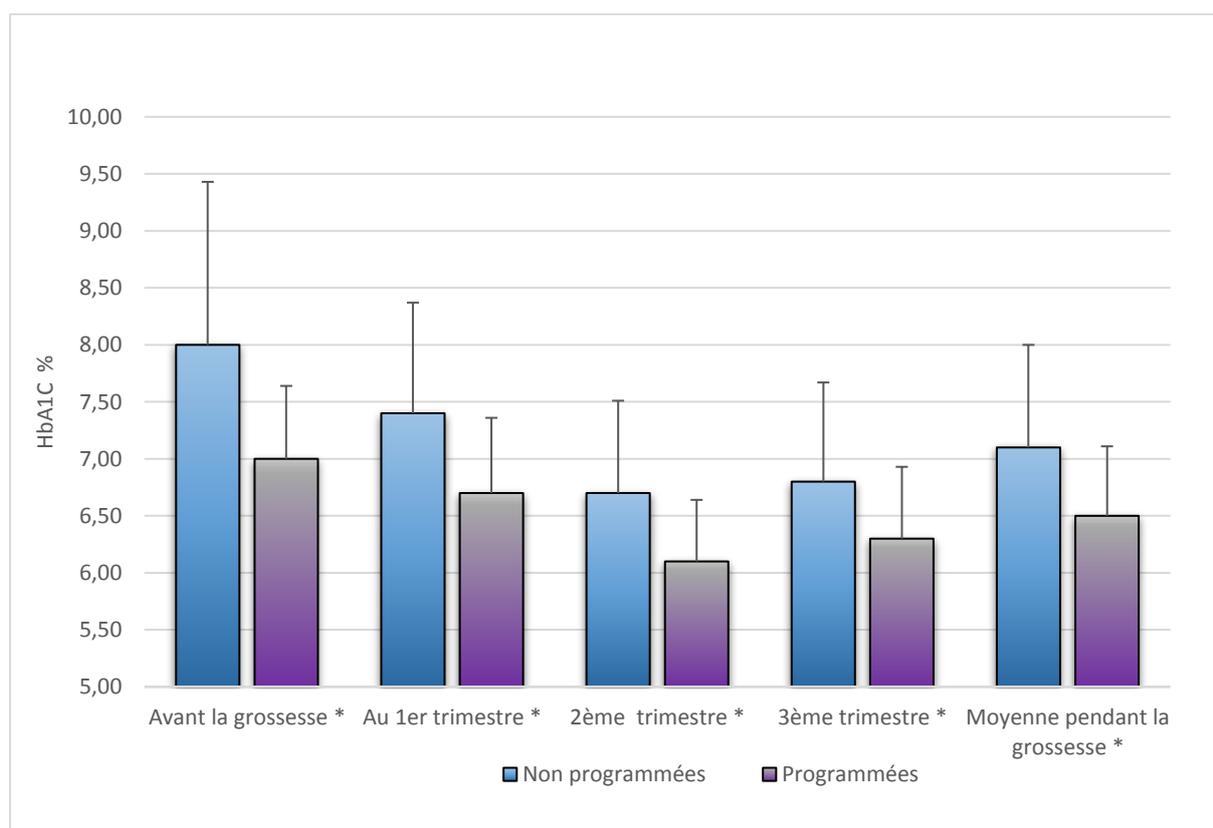
L'écart était plus important en pré-conceptionnel et en début de grossesse pour diminuer progressivement jusqu'au 3^e trimestre.

Il existe une différence entre les moyennes d'HbA1c de 0.95 % en pré-conceptionnel, de 0.66 % au premier trimestre, de 0.57 % au deuxième trimestre pour n'être plus que de 0.45 % au troisième trimestre entre les grossesses programmées et non programmées.

Tableau 3 : Hba1c avant et pendant la grossesse

| | Non programmées | Programmées | p-value |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|
| Hba1c avant la grossesse (moyenne) | 8 % (± 1.43) | 7.05 (± 0.64) | 0.0024 |
| Hba1c au 1^{er} trimestre (moyenne) | 7.37 % (± 0.97) | 6.71 % (± 0.66) | 0.0016 |
| Hba1c au 2^e trimestre (moyenne) | 6.68 % (± 0.81) | 6.11 % (± 0.54) | 0.0020 |
| Hba1c au 3^e trimestre (moyenne) | 6.8 % (± 0.87) | 6.35 % (± 0.63) | 0.0072 |
| Hba1c moyenne pendant la grossesse (moyenne) | 7.11 % (± 0.90) | 6.46 % (± 0.61) | 0.0011 |

Figure 1 : Hba1c avant et pendant la grossesse en fonction de la programmation.



Le symbole * indique $p < 0.01$.

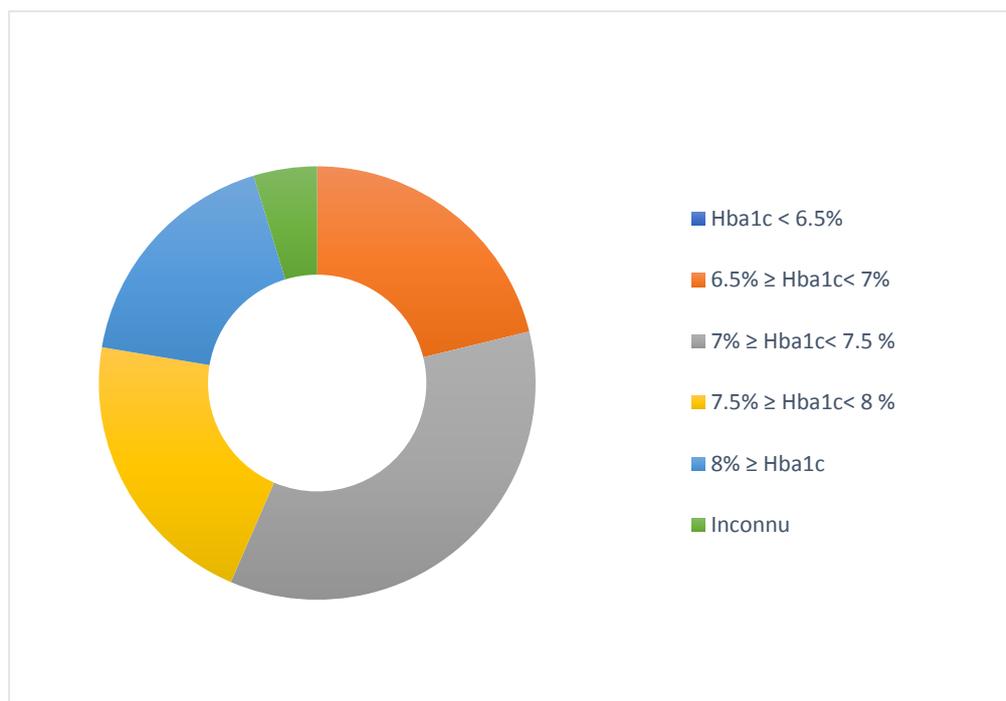
Tableau 4 : Distribution des taux d'Hba1c maternels moyens avant la grossesse

| Hba1c avant la grossesse | Non programmées N (*) | Programmées N (**) |
|---------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Hba1c < 6,5 % | 2 (7.7 %) | 12 (16.4 %) |
| 6,5 % ≥ Hba1c < 7 % | 6 (23.1 %) | 12 (16.4 %) |
| 7 % ≥ Hba1c < 7,5 % | 3 (11.5 %) | 27 (37 %) |
| 7,5 % ≥ Hba1c < 8 % | 2 (7.7 %) | 15 (20.5 %) |
| 8 % ≥ Hba1c | 12 (46.1 %) | 3 (4.1 %) |
| unknown | 1 (3.8 %) | 3 (3.9 %) |

* % pourcentage parmi les grossesses non programmées

** % pourcentage parmi les grossesses programmées

Figure 2 : Répartition du taux d'Hba1c avant la grossesse de la population totale (grossesses programmées et non programmées)



14 % des mères avaient un taux d'Hba1c avant leur grossesse inférieure à 6.5 % et 32 % un taux d'Hba1c inférieur à 7 %.

46.1 % des mères dont la grossesse n'était pas programmée avaient un taux d'Hba1c, avant la grossesse, supérieur à 8 %.

37 % des mères dont la grossesse était programmée avaient un taux d'Hba1c, avant la grossesse, entre 7 et 7.5 %.

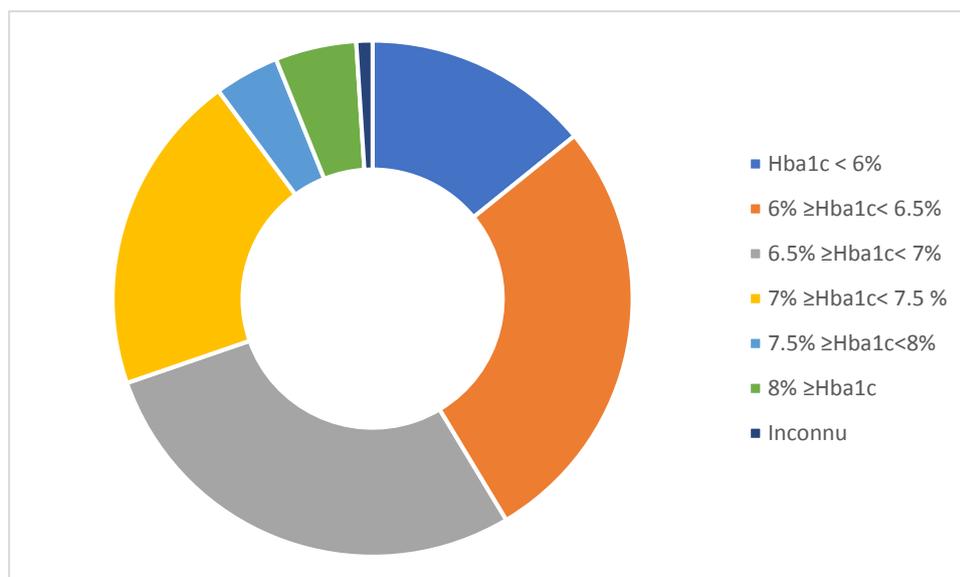
Tableau 5 : Distribution des taux d'Hba1c maternels moyens pendant la grossesse

| Hba1c moyenne durant la grossesse | Non programmées N (*) | Programmées N (**) |
|--|------------------------------|---------------------------|
| Hba1c < 6 % | 2 (7.7 %) | 12 (16.4 %) |
| 6 % ≥ Hba1c < 6.5 % | 3 (11.5 %) | 24 (33 %) |
| 6,5 % ≥ Hba1c < 7 % | 7 (26.9 %) | 21 (37 %) |
| 7 % ≥ Hba1c < 7.5 % | 6 (23.1 %) | 14 (19.1 %) |
| 7.5 % ≥ Hba1c < 8 % | 4 (15.4 %) | 0 (0 %) |
| 8 % ≥ Hba1c | 4 (15.4 %) | 1 (1.4 %) |
| unknown | 0 (0 %) | 1 (1.4 %) |

* % parmi les grossesses non programmées

** % parmi les grossesses programmées

Figure 3 : Répartition des taux d'Hba1c moyen pendant la grossesse dans la population totale (grossesses programmées et non programmées)



14 % des mères avaient un taux d'Hba1c moyen durant leur grossesse inférieur à 6 %.

5 % des mères avaient un taux d'Hba1c moyen durant leur grossesse supérieur à 8 %. Il s'agissait pour 4 d'entre elles de mères qui avaient un taux d'Hba1c pré-conceptionnel supérieur à 9 % et pour la 5^e entre 8 et 9 %.

3. Variation pondérale et excès de prise poids

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le poids moyen des patientes avant la grossesse 64.82 kg (\pm 12.63) contre 65.2 kg (\pm 10.23) $p = 0.6958$, au 3^e trimestre 75.4 kg (\pm 13.22) contre 77.58 kg (\pm 10.88) $p = 0.2505$, ni concernant la part des patientes ayant eu un excès de prise de poids pendant leur grossesse (28.57 % versus 42.31 % $p = 0.2009$) dans le groupe grossesse programmée versus non programmée (tableau 5).

4. Terme de la grossesse et poids des nouveau-nés :

Le terme de la grossesse était en moyenne de 37.18 ± 1.96 semaines d'aménorrhées sur la totalité des grossesses étudiées. Il existait une différence significative bien que faible entre les deux groupes avec des accouchements plus précoces dans le groupe des grossesses non programmées, en moyenne à 36.34 SA (± 2.08) contre 37.42 (± 1.85) pour les grossesses programmées $p = 0.008$.

Le poids des nouveau-nés était de 3417.58 g (± 657.68 g) en moyenne dans la totalité de la population étudiée. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le poids de naissance moyen des nouveau-nés avec 3344.44 (± 651.23) dans le groupe des grossesses non programmées et 3674.82 (± 599.06) pour les grossesses programmées.

Tableau 6 : Poids et variation de poids chez les mères, termes des grossesses et poids des nouveau-nés.

| | Non programmées | Programmées | P-value |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------|
| Poids de la mère avant la grossesse (kg) | 65.18 (± 10.23) | 64.82 (± 12.63) | 0.6958 |
| Poids de la mère au 3^e trimestre (kg) | 77.58 (± 10.88) | 75.49 (± 13.22) | 0.2505 |
| Prise de poids excessive | 42.31 % | 28.57 % | 0.2009 |
| Terme de la grossesse (SA) | 36.34 (± 2.08) | 37.42 (± 1.85) | 0.0077 |
| Poids du NN à la naissance (g) | 3344.44 (± 651.23) | 3674.82 (± 599.06) | 0.6660 |

Les données sont moyennes avec déviations standards (DS) sauf indication contraire.

5. Survenue de complications gestationnelles et néo-natales

Prématurité :

Dans notre cohorte, la prématurité était plus fréquente pour les grossesses non programmées puisqu'elle était de 46 % contre 23 % pour les grossesses programmées $p = 0.01$ (tableau 3). Le nombre de grandes prématurités définies par un âge gestationnel inférieur à 32 SA était très faible puisqu'il était de 2 pour 99 naissances, 1 dans le groupe des grossesses programmées à Montpellier et 1 dans le groupe des grossesses non programmées à Padoue. Aucune très grande prématurité avec un terme inférieur à 28 SA n'avait eu lieu.

Admission en soins intensif de néonatalogie :

Il existait une tendance à la prise en charge plus fréquente en soins intensifs pour les nouveau-nés des grossesses non programmées de 31 % contre 18 % pour les grossesses programmées mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Autres complications :

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue d'HTA gravidique (12.5 % pour les grossesses non programmées contre 13 % $p = 1$), d'une prééclampsie (16 % pour les grossesses non programmées contre 14.5 % $p = 1$), d'une macrosomie (57.7 % contre 53.4 % $p = 0.7$), d'une malformation congénitale (8 % contre 5.6 % $p = 0.6$), d'une hypoglycémie néonatale (36 % contre 27 % $p = 0.5$), d'une détresse respiratoire néonatale (16.7 % contre 10.3 % $p = 0.5$), d'une dystocie des épaules (2.8 % pour les grossesses programmées contre 0 pour les grossesses non programmées $p = 1$) ni d'un petit poids de naissance (1.4 % pour les grossesses programmées et aucun pour les grossesses non programmées $p = 1$).

Aucun décès néonatal n'a été constaté dans cette cohorte.

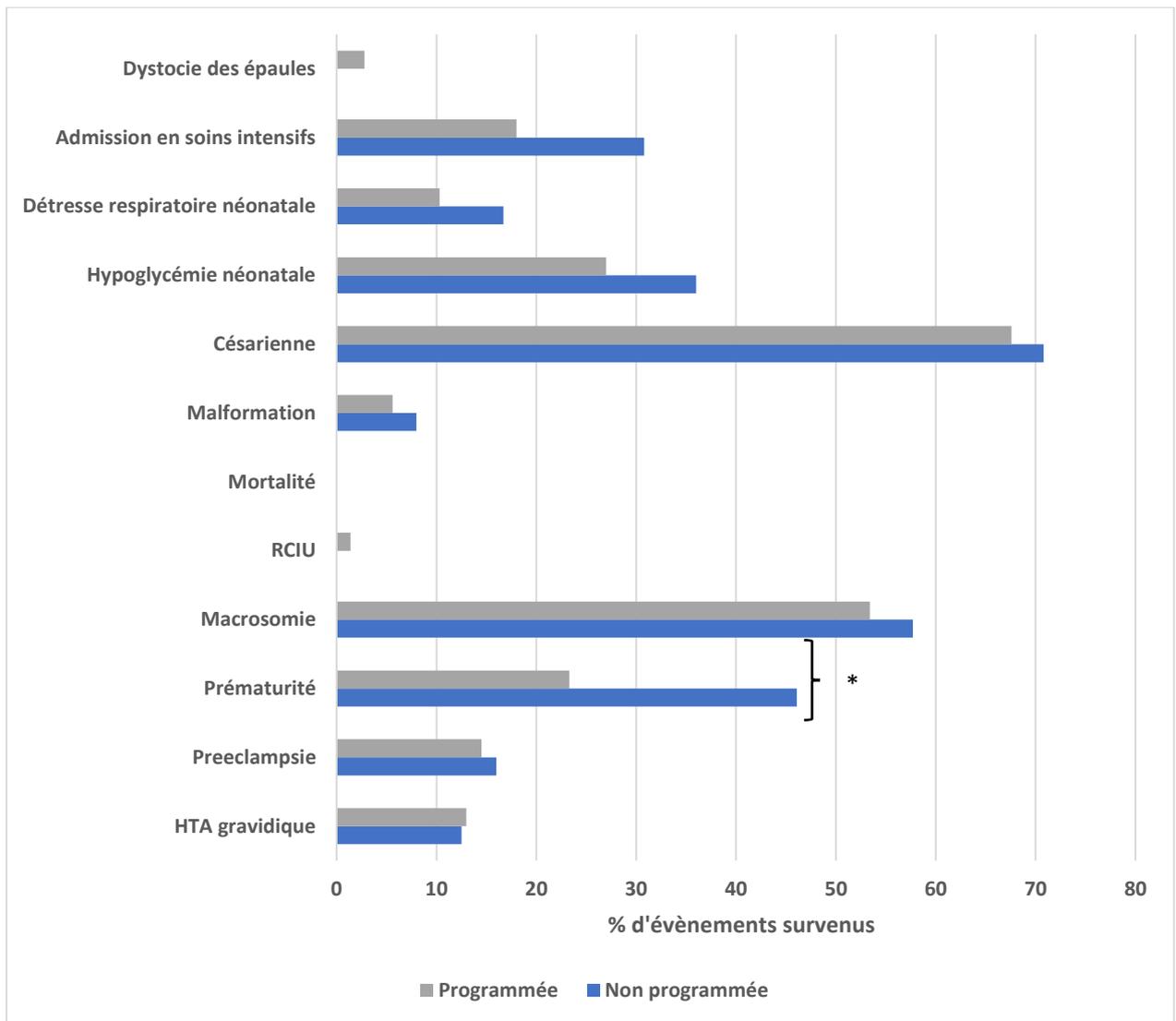
Les malformations congénitales étaient présentes pour six nouveau-nés. Il s'agissait d'un méga-uretère et une agénésie rénale unilatérale, d'un pied bot varus équin, de deux hypospadias et d'une malformation cardiaque des gros vaisseaux. Nous ne connaissons pas le type de malformation pour l'une d'entre elle.

Pour l'une de ces grossesses le taux d'HbA1c était de 9 %. Pour quatre de ces six grossesses le taux d'hba1c se situait entre 6.5 et 7.5 % et pour la 6^e il était de 6.4 %.

Tableau 7 : Complications obstétricales et néonatales en fonction de la programmation.

| | Non programmées (N/ %) | Programmée (N/ %) | p-value |
|--|-----------------------------------|------------------------------|----------------|
| HTA gravidique | 3 (12.5 %) | 9 (13 %) | 1 |
| Prééclampsie | 4 (16 %) | 10 (14.5 %) | 1 |
| Prématurité | 12 (46.1 %) | 17 (23.3 %) | 0.01 |
| Macrosomie | 15 (57.7 %) | 39 (53.4 %) | 0.71 |
| RCIU | 0 (0 %) | 1 (1.4 %) | 1 |
| Décès néonatal | 0 | 0 | 0 |
| Malformation | 2 (8 %) | 4 (5.6 %) | 0.65 |
| Césarienne | 17 (70.8 %) | 48 (67.6 %) | 0.77 |
| Hypoglycémie néonatale | 9 (36 %) | 19 (27 %) | 0.47 |
| Détresse respiratoire néonatale | 4 (16.7 %) | 7 (10.3 %) | 0.47 |
| Admission en soins intensifs | 8 (30.8 %) | 13 (18 %) | 0.17 |
| Dystocie des épaules | 0 (0 %) | 2 (2.8 %) | 1 |

Figure 4 : Complications obstétricales et néonatales en fonction de la programmation.



Le symbole * indique $p < 0.05$.

6. Association entre la programmation de la grossesse et la survenue de complications gestationnelles et néonatales

Prématurité :

La programmation de la grossesse diminue le risque de prématurité, de manière significative en analyse univariée. Il s'agit d'un facteur protecteur de prématurité lorsque la grossesse est programmée $RR = 0.69$ (IC95 % : 0.50 ; 0.98).

Nous avons pris en compte différents facteurs de confusion connus pour être des facteurs de risque de prématurité que sont : l'âge inférieur à 25 ans et supérieur à 40 ans, l'IMC, la primiparité, les antécédents d'HTA, de néphropathie, la survenue d'HTA gravidique ou prééclampsie, l'existence d'une malformation fœtale, la macrosomie et le RCIU.

Dans notre cohorte, deux facteurs confusionnels étaient significativement associés à la prématurité en dehors de la programmation. Il s'agissait de l'âge supérieur à 40 ans ($p = 0.009$) et la survenue d'HTA gravidique ou de prééclampsie ($p = 0.0011$). Il s'agissait de deux facteurs de risques significatifs de prématurité dans notre cohorte avec un $OR = 6.06$ (IC95 % : 1.02 ; 35.8) pour l'âge > 40 ans et $OR = 4.86$ (IC95 % : 1.63 ; 14.47) pour la survenue d'HTA gestationnelle ou d'une prééclampsie.

Après ajustement sur ces deux facteurs grâce à un modèle multivarié, la programmation de la grossesse restait un facteur protecteur vis-à-vis de la prématurité, $RR : 0.32$ (IC95 % : 0.11 ; 0.93).

Autres complications :

Comme le suggérait les résultats précédents (tableau 3), aucune association significative n'a été mise en évidence entre la programmation de la grossesse et la survenue des autres complications recueillies.

Les risques relatifs en analyse univariée étaient les suivant :

- Pour la macrosomie : $RR = 0.95$ (IC95 % : 0.76 ; 1.21) ;
- Pour l'HTA gravidique : $RR = 1.01$ (IC95 % : 0.71 ; 1.44) ;
- Pour la prééclampsie : $RR = 0.97$ (IC95 % : 0.68 ; 1.38) ;
- Pour les césariennes : $RR = 0.96$ (0.75 ; 1.23).

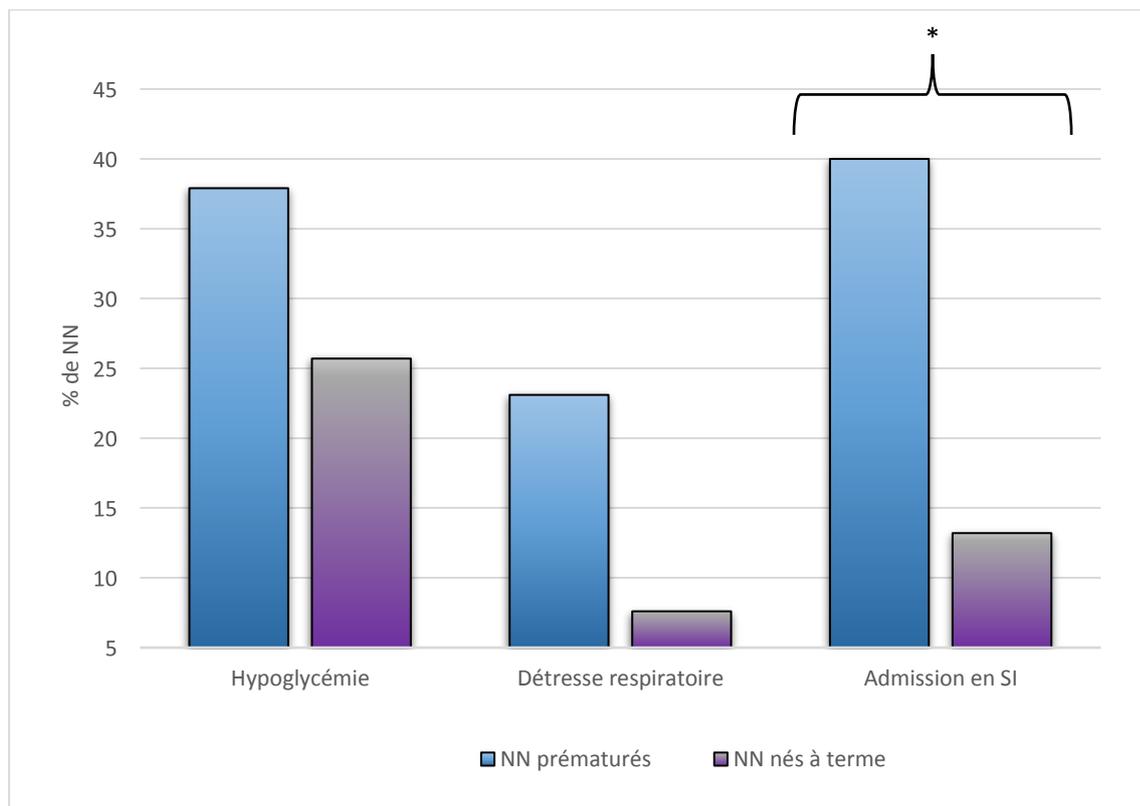
Aucune association n'était mise en évidence entre la programmation et la survenue d'au moins une complication néonatale en tant que critère composite (regroupant les malformations, la macrosomie, le RCIU, la dystocie des épaule, l'hypoglycémie, la détresse respiratoire, l'admission en soin intensif ou le décès néonatal avec un RR de 0.90 (IC95 % : 0.71 ; 1.14)).

7. Complications néonatales chez les nouveau-nés prématurés

Tableau 8 : Complications obstétricales et néonatales en fonction de la prématurité

| | NN prématurés | NN nés à terme | p-value |
|--|---------------|----------------|---------|
| Hypoglycémie néonatale | 11 (37.9 %) | 17 (25.7 %) | 0.23 |
| Détresse respiratoire néonatale | 6 (23.1 %) | 5 (7.6 %) | 0.0685 |
| Admission en soins intensifs | 12 (40 %) | 9 (13.2 %) | 0.0029 |

Figure 5 : Complications néonatales en fonction de la prématurité



Le symbole * indique $p < 0.01$.

55 % des nouveau-nés qui présentaient une détresse respiratoire étaient prématurés.

23 % des prématurés présentaient une détresse respiratoire aiguë contre 7.6 % des non prématurés, sans significativité statistique de cette différence ($p = 0.07$).

40 % des prématurés étaient admis en soins intensifs contre 13.2 % des non prématurés. Cette différence était significative avec $p = 0.003$.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survenue d'une hypoglycémie néonatale que le nouveau-né ait été prématuré ou non ($p = 0.2$). Parmi les nouveau-nés prématurés 37.9 % ont présenté une hypoglycémie néonatale contre 25.7 % pour les nouveau-nés non prématurés.

8. Association entre prématurité et Hba1c

Nous avons étudié l'association entre Hba1c et la présence d'une prématurité. L'Hba1c pré-gestationnelle n'était pas associée à la prématurité $RR = 1.79$ (IC95 % : 0.93 ; 3.45).

L'Hba1c au 1^{er}, 2^e et 3^e trimestre était associée à la prématurité avec respectivement $RR = 2.5$ (IC95 % : 1.13 ; 5.6), $RR = 3.63$ (IC95 % : 1.30 ; 10.1), $RR = 3.96$ (IC95 % : 1.61 ; 9.75). Cette association augmente donc avec l'âge gestationnel. L'augmentation de l'Hba1c est un facteur de risque de prématurité dont l'importance augmente avec l'avancée de la grossesse.

9. Recherche d'un effet centre sur l'Hba1c et la survenue de complications durant la grossesse

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la survenue d'une prématurité, macrosomie, césarienne ou admission en soins intensifs néonataux entre les deux centres Montpellier et Padoue.

Bien qu'il y ait une tendance à la survenue plus importante de macrosomie à Padoue avec près de 65 % de nouveau-nés macrosomes contre 48 % à Montpellier, cette différence n'est pas significative $p = 0,1$. Il en est de même concernant l'admission en soins intensifs de néonatalogie qui est de 26 % à Montpellier contre 13.5 % mais avec une p-value de 0.1.

Tableau 9 : Survenue de complications gestationnelle et néonatale suivant le centre de prise en charge

| | Montpellier (%) | Padoue (%) | p-value |
|--------------------------------------|-----------------|------------|---------|
| Prématurité | 30.6 | 29.7 | 0.9236 |
| Macrosomie | 48.4 | 64.9 | 0.1112 |
| Césarienne | 64.4 | 75 | 0.2812 |
| Admission aux soins intensifs | 26.2 | 13.5 | 0.1370 |

Tableau 10 : Hba1c en pré gestationnel et durant la grossesse suivant le centre de prise en charge

| | Montpellier | Padoue | p-value |
|---|--------------------|--------------------|----------------|
| Hba1c avant la grossesse | 7.34 (\pm 1,13) | 7.24 (\pm 0,76) | 0.9034 |
| Hba1c au 1^{er} trimestre | 6.90 (\pm 0,81) | 6.88 (\pm 0,80) | 0.8208 |
| Hba1c au 2^e trimestre | 6.42 (\pm 0,61) | 6.22 (\pm 0,70) | 0.1649 |
| Hba1c au 3^e trimestre | 6.55 (\pm 0,74) | 6.35 (\pm 0,69) | 0.1949 |
| Hba1c moyenne pendant la grossesse | 6.74 (\pm 0,78) | 6.45 (\pm 0,68) | 0.0411 |

Les données sont moyennes avec déviations standards (DS) sauf indication contraire.

L'Hba1c moyenne au cours de la grossesse était significativement plus faible dans le groupe pris en charge à Padoue 6.45 % (\pm 0.68) contre 6.74 (\pm 0.78) à Montpellier p = 0.04.

Il n'existait pas de différence significative pour l'Hba1c pré-gestationnelle et au premier trimestre pour les patientes entre les deux centres. Il existait une tendance à une Hba1c plus basse pour les femmes suivies à Padoue au 2^e et 3^e trimestre sans significativité statistique.

IV. DISCUSSION

1. Population

Les caractéristiques initiales se rapprochent de celles des études précédentes à propos de l'effet de la programmation de la grossesse ou des études concernant l'effet du traitement par pompe à insuline pendant la grossesse.

Dans les travaux de Rosemary C. Temple et al. (25), de K. J. Neff et al (26), de Päivi Kekäläinen et al. (27) et de A. C. Wotherspoon (28) qui ont étudié l'effet de la programmation de la grossesse chez les femmes enceintes diabétiques de type 1 au Royaume-Unis entre 1991 à 2002, en Irlande entre 2006 et 2010, en Finlande entre 2000 et 2012 et à Belfast (UK) en 2017 ; l'âge moyen des patientes se situait entre 25 et 35 ans, la durée moyenne du diabète entre 12.9 et 22 ans ; ce qui correspond aux caractéristiques de notre cohorte.

En revanche nos patientes avaient un poids plus bas avant la grossesse. Dans l'étude finlandaise, qui était la seule de ces quatre études décrivant l'IMC initial, celui-ci était plus élevée que dans notre cohorte.

Trois de ces études mettent en évidence une différence d'âge entre les patientes ayant programmé leur grossesse et les patientes ne l'ayant pas programmée. Ces dernières étant plus jeunes. (26), (27), (28). Ce qui n'était pas le cas dans notre cohorte.

Par ailleurs, ces quatre études incluaient soit exclusivement des patientes traitées par multi-injection (25), soit à la fois des patientes traitées par multi-injection et des patientes traitées par pompe à insuline sous-cutanée mais en proportion faible. (26) (27)

Dans l'étude de D. Bruttomesso et al. réalisée entre 2001 et 2009 dans 10 centres italiens, les caractéristiques initiales des patientes étaient comparable à celles de notre cohorte en terme d'âge, d'ancienneté du diabète et d'IMC. (38)

2. Résultats

Part des grossesses programmées :

Il existe dans notre étude un nombre important de grossesses programmées qui est de 73 %.

On observe une augmentation de la programmation des grossesses au fur et mesure des années comme en témoigne l'étude de Temple MC & al. (28) qui montrait l'augmentation de la programmation de la grossesse entre une cohorte de patientes prises en charge entre 1991 et 1996 à une deuxième entre 1997 et 2002 en Grande Bretagne passant 31.6 % à 44.8 % de programmation.

En comparaison dans l'étude française multicentrique réalisée entre 2000 et 2001 et publiée en 2003 par le « diabetes and pregnancy group », le taux de programmation des grossesses était plus faible puisqu'il était de 48.5 % (57).

On observe donc une augmentation du taux de programmation des grossesses et donc semblerait-il une amélioration de la prise en charge des femmes diabétiques de type 1 ayant un désir de grossesse par rapport aux années 2000.

Dans des études plus récentes, le taux de programmation des grossesses est plus élevé. Il était de 60.9 % dans l'étude de Wotherspoon & al. (28), de 66.2 % chez Kekäläinen & al. (47). Ces études regroupaient des femmes traitées par multi-injections et pompe à insuline sous-cutanée avec une part plus importante de femmes traitées par multi-injections.

Il semble exister une tendance à une programmation plus importante des grossesses chez les femmes traitées par pompe à insuline par rapport à celles traitées par multi-injections.

Dans l'étude Irlandaise de K. J. Neff et al (26), 23 % des patientes traitées par pompe à insuline avaient programmé leur grossesse contre 5 % pour celles traitées par multi-injections.

Dans l'étude finlandaise de Päivi Kekäläinen et al. (27) la part de patientes traitées par pompe à insuline était plus importante dans le groupe des grossesses programmées, puisqu'elle était de 45.8 % contre 28,6 % dans le groupe des grossesses non programmées.

Dans l'étude italienne de D. Bruttomesso (38), 87 % des patientes du groupe traité par pompe à insuline avaient programmé leur grossesse contre 41 % dans le groupe traité par multi-injection.

Par ailleurs 24 des 99 patientes, soit 24 %, bénéficiaient du traitement par pompe à insuline sous-cutanée depuis 1 an ou moins avant l'accouchement. Parmi celles-ci, 22 avaient programmé leur grossesse, soit près de 92 %. Il est vraisemblable que pour ces femmes, le traitement par

insuline sous-cutanée ait été mis en place au moment de la programmation d'une grossesse, afin d'améliorer l'équilibre glycémique en pré-conceptionnel et durant la grossesse désirée. Nous n'avons pas cette information.

Cependant il n'existait pas de différence significative concernant l'ancienneté du traitement par pompe à insuline sous-cutanée en fonction de la programmation ou non de la grossesse.

Hba1c pré-conceptionnel puis pendant la grossesse :

Les taux Hba1c moyennes en pré-gestationnel et durant la grossesse étaient plus bas dans le groupe des grossesses programmées. Le taux d'Hba1c moyenne pour les grossesses non programmées en pré-gestationnel était élevé par rapport aux recommandations puisqu'il était de 8 %. Les taux d'Hba1c moyens ont diminué au fur et à mesure de la grossesse, à l'exception pour le groupe des grossesses programmées d'une augmentation modérée de celle-ci entre le second et troisième trimestre. L'écart de ces taux entre les deux groupes bien qu'ils soient statistiquement significatifs, diminuait progressivement de la période pré-gestationnelle jusqu'au 3^e trimestre.

En comparaison aux études sur l'effet de la programmation de la grossesse, les taux d'Hba1c étaient plus élevés que dans l'étude de 2006 de Rosemary C. Temple et al. (25), équivalents à ceux de l'étude de 2014 de K. J. Neff et al (26) et moins élevé que dans les études de 2016 et 2016 de Päivi Kekäläinen et al. (27) et de A. C. Wotherspoon et al (28).

Dans ces deux dernières études, le taux d'Hba1c avant la grossesse était de 9 % pour les grossesses non programmées pour la première et de 8.9 % pour la seconde. Le taux d'Hba1c dans le groupe des grossesses programmées pour l'étude de A. C. Wotherspoon et al (28) était de 7.7 %. Dans ces deux études le taux d'Hba1c restait supérieur à 7 % au premier trimestre, que la grossesse ait été programmée ou non.

Dans l'étude de D. Bruttomesso et al. (38) le taux moyen d'Hba1c avant la grossesse était de 7.2 % sans distinction de programmation pour les patientes sous pompe sous-cutanée. Ce taux est proche du notre dans le groupe des grossesses programmées mais est beaucoup plus faible que celui que nous observons dans notre cohorte pour les grossesses non programmées.

Le taux de patientes, ayant une Hba1c au premier trimestre supérieure à 8 % dans notre cohorte, était de 7 % contre plus de 30 % dans l'étude multicentrique française réalisée des années 2000 à 2001. (57) Cela semble montrer une optimisation de la prise en charge depuis les années 2000. Cependant la population précédemment étudiée n'était pas exactement comparable puisque le mode de traitement n'était pas précisé. Il s'agissait certainement en majorité d'un traitement par multi-injections.

Le fait que le taux moyen d'HbA1c diminue progressivement au cours de la grossesse dans les deux groupes ainsi que l'écart de ce taux entre les deux groupes s'observe dans de nombreuses études (25) (26) (27) (28) (30). Ce phénomène est probablement lié à l'implication des femmes enceintes afin d'optimiser leur équilibre métabolique pendant la grossesse, ainsi qu'au fait qu'elles soient accompagnées par les équipes soignantes avec notamment des consultations rapprochées avec leur diabétologue.

Cependant, moins d'un tiers des femmes avaient un taux d'HbA1c avant leur grossesse correspondant aux recommandations des sociétés savantes et moins de la moitié pour le taux d'HbA1c moyen durant leur grossesse. Et cela, y compris dans le groupe des grossesses ayant été considérées comme programmées.

Complications maternelles, obstétricales et néonatales :

Prééclampsie :

Les taux de prééclampsie étaient de 14 % sur la totalité des grossesses, 16 % quand les grossesses étaient programmées, contre 14 % quand elles ne l'étaient pas, sans différence significative. Ce taux était plus élevé que dans l'étude de D. Bruttomesso et al. où il était de 9.7 %. Il était plus faible que dans l'étude de Päivi Kekäläinen et al. (27) où le taux de prééclampsie était de 22 % pour les grossesses programmées contre 28 % pour les grossesses non programmées, sans différence significative en fonction de la programmation ou non.

Prématurité :

Il existait dans notre étude une différence significative en termes de prématurité entre les grossesses programmées et non programmées avec un taux de prématurité de 46 % pour les grossesses non programmées contre 23 % pour les grossesses programmées. Nous avons mis en évidence un effet protecteur de la programmation sur la prématurité.

Cette différence était aussi mise en évidence dans l'étude de de Rosemary C. Temple et al. (25). Cependant dans cette étude de 2006, le taux de prématurité était beaucoup plus faible que dans notre cohorte puisque qu'il était de 14.2 % pour les grossesses non programmées contre 5 % pour les programmées. Dans l'étude de de K. J. Neff et al (26), le taux de prématurité était identique dans les deux groupes (15 %). Dans l'étude plus récente de Päivi Kekäläinen et al. (27), les taux de prématurité se rapprochaient de ceux de notre cohorte avec 42.9 % de prématurité pour les grossesses non programmées contre 24.7 % pour les programmées mais sans différence statistiquement significative.

Nous n'avons pas d'informations sur la part des prématurités induites par rapport aux prématurités spontanées dans notre étude. Un déclenchement ou une césarienne programmée avant terme sont fréquents dans la prise en charge des grossesses de patientes diabétiques. Ils sont programmés devant une suspicion de macrosomie lors du suivi échographique, la présence d'un hydramnios ou un déséquilibre glycémique persistant. Il est possible qu'un nombre plus important de patientes dans le groupe des grossesses non programmées ait bénéficié d'un déclenchement ou d'une césarienne devant un équilibre glycémique non satisfaisant.

Dans notre étude, l'HbA1c était plus faible au troisième trimestre avec une différence d'HbA1c moyenne moins importante entre les deux groupes.

Cependant, il persistait une différence significative d'HbA1c moyenne entre les groupes au bénéfice des grossesses programmées. Nous avons mis en évidence que l'augmentation de l'HbA1c est un facteur de risque de prématurité dont l'importance augmente avec l'avancée de la grossesse avec un risque relatif au troisième trimestre de 3.956 (IC95 % : 1.606 ; 9.749).

Nous n'avons pas d'informations sur les estimations de poids et mesures échographiques des biométries fœtales avant la naissance qui aurait pu induire, en cas de suspicion de macrosomie un déclenchement ou une césarienne programmée. Par contre, concernant le taux macrosomie à la naissance, il n'y a pas de différence significative en fonction de la programmation ou non de la grossesse avec 57.7 % de macrosomie pour les grossesses programmées contre 53.4 % pour les grossesses non programmées ($p = 0.7075$). Nous n'avons pas de données sur la part des prématurités spontanées, dues par exemple aux ruptures prématurées des membranes compliquées ou non de chorioamniotites, d'anomalie du rythme cardiaque fœtal ou de menace d'accouchement prématuré.

L'âge gestationnel moyen pour les deux groupes se rapprochait du seuil de prématurité puisqu'il était de 36.34 ± 2.08 SA pour les grossesses non programmées contre 37.42 ± 1.85 SA pour les grossesses programmées ($p = 0.007$). L'âge gestationnel à l'accouchement allait de 31SA à 41SA. Dans notre cohorte, les nouveau-nés prématurés étaient admis plus fréquemment en soins intensifs.

Nous n'avons pas montré de différence significative dans notre cohorte entre le taux de macrosomie, de malformation néonatale, de détresse respiratoire aigüe néonatale, d'hypoglycémie néonatale ou de dystocie des épaules que la grossesse ait été programmée ou non.

Malformations congénitales :

Dans notre cohorte le taux de malformation était de 6 %, 5.6 % pour les grossesses programmées et de 8% pour les grossesses non programmées sans différence significative entre les deux groupes. Celui-ci se rapproche des études sur l'effet de la programmation et des cohortes observationnelles.

Les études de Temple MC & al. (28) et de de Päivi Kekäläinen et al. (27) avaient mis en évidence un taux de malformation plus faible pour les grossesses programmées dans leur population. Le taux de malformation était de 2 % pour les grossesses programmées contre 11 % $p = 0.065$ pour les non programmées (28).

Il était de 2.5 % contre 11 % $p < 0.011$ pour Päivi Kekäläinen et al. (27).

Dans l'étude de A. C. Wotherspoon (28) aucune différence significative du taux de malformation en fonction de la programmation n'avait été mis en évidence. Ce taux était de 3 % pour les grossesses programmées et de 5 % pour les non-programmées sans association de la programmation avec la survenue de malformations avec un OR de 0.96 (0.47- 2.24).

Le taux de malformation était de 5.5 % dans la cohorte de patientes sous pompe sous-cutanée en Italie entre 1999 et 2003 étudiée par D. Bruttomesso et al. (38).

Dans la cohorte suédoise de M. Persson et al. (58) étudiée entre 1991 et 2003, le taux de malformation majeure était de 4.7 %. Dans la cohorte hollandaise de I. M Evers (59) étudiée entre 1999 et 2000 dont 37 % des patientes étaient sous pompe, le taux de malformation néonatale était de 8.8 % dont 5.5 % de malformations majeures.

Dans la cohorte étudiée sur l'année 2015 en Grande-Bretagne par H R. Murphy et al. (30), le taux de malformation était de 4.62 %.

Admission en soins intensifs de néonatalogie :

Le taux de nouveau-nés admis en soins intensifs dans notre cohorte était plus important pour les grossesses non programmées puisqu'il était de 30.8 % contre 18 % pour les grossesses programmées mais sans différence statistiquement significative ($p = 0.1757$). Ce taux se rapproche de la cohorte de patientes sous pompe sous-cutanée en Italie entre 1999 et 2003 étudiée par D. Bruttomesso et al. qui était de 19.6 % (38). Un effet protecteur de la programmation vis-à-vis de la prise en charge du nouveau-né en soins intensif avait été mis en évidence dans l'étude de A. C. Wotherspoon (28) avec un OR de 1.84 (1.28 à 2.66) $p < 0.01$. La non-significativité concernant la survenue de cet événement dans notre étude peut être due à un manque de puissance lié au faible nombre d'admission en réanimation néonatale.

Macrosomie et dystocie des épaules :

Le taux de macrosomie se rapprochait de celui retrouvé dans la littérature. Les différentes études évaluant l'effet de la programmation de la grossesse précédemment n'ont pas mis en évidence de différence significative du taux de macrosomie en fonction de la programmation ou non de la grossesse (25) (26) (27) (28).

Le taux de dystocie des épaules dans notre cohorte était faible puisqu'il est de 2 % pour les grossesses programmées et qu'il était nul pour les grossesses non programmées. Ce taux se rapprochait beaucoup du taux de dystocie des épaules des études italiennes de A. Lapolla et al (31) et de D. Bruttomesso et al pour les femmes traitées par CSII (38) qui était de 1.5 % et 1.1 %

respectivement. Dans l'étude de Päivi Kekäläinen et al. (27), le taux de dystocie était plus important puisqu'il était de 3.7 % et de 8.6 % pour les grossesses programmées et non-programmées respectivement avec une différence non statistiquement significative.

Césarienne :

Le taux de césarienne était dans cette étude de 58 % pour les grossesses programmées et de 68.6 % pour les grossesses non programmées (différence NS).

Il était de 72 % dans l'étude de D. Bruttomesso et al pour les femmes traitées par CSII (38) et 67.6 % pour les grossesses programmées contre 70.8 % pour les non-programmées dans notre étude (différence NS) .

Le plus fréquent recours à la césarienne pour des taux de macrosomie très proche pourrait expliquer la plus faible fréquence de la dystocie des épaules dans notre étude et l'étude de D. Bruttomesso et al (38) par rapport à l'étude finlandaise.

Les taux de césariennes dans les études au Royaume-Uni de A. C. Wotherspoon (28) et de Temple MC & al. (28) sont très proches du taux retrouvé dans notre étude. Il était de 65.5 % à 69 % sans différence significative en fonction de la programmation de la grossesse. Le taux de dystocie des épaules n'était pas indiqué dans ces études.

Nous n'avons pas d'information dans notre cohorte sur le fait que la césarienne ait été programmée ou réalisée en urgence.

Détresse respiratoire aigüe et hypoglycémie néonatale :

Le taux de détresse respiratoire à la naissance était très proche de celui décrit dans les études sur la programmation de la grossesse et des études épidémiologiques de cohorte (38) (27) (58).

Le taux de survenue hypoglycémie néonatale dans notre étude était de 36 % pour les grossesses programmées et 27 % pour les grossesses non programmées, ce qui est proche du taux de 22.8 % retrouvé dans l'étude de D. Bruttomesso et al pour les femmes traitées par CSII (38). Les autres études citées précédemment n'étudiaient cet événement.

Taux de complications par rapport à la population générale

Malgré une optimisation dans la prise en charge des grossesses des femmes enceintes diabétiques de type 1, cette étude comme les études réalisées précédemment montre que l'objectif

de la déclaration de Saint-Vincent n'est pas atteint. L'incidence des complications de la grossesse reste bien plus importante chez les femmes diabétiques de type 1 que pour la population générale.

En France par exemple, l'incidence des malformations congénitales à Paris entre 1981 et 2014 relevées et étudiées par le registre des malformations congénitales de Paris (Unité INSERM U1153 - Equipe EPOPé) était de 3.2 % en moyenne avec une globale stabilité depuis 1994. (60) Ce taux est environ deux fois moins élevé que celui de notre cohorte.

L'enquête périnatale de 2016 en France métropolitaine a été rédigé par l'INSERM et la DRESS publiée en 2017. Elle incluait 13 369 naissances, le taux de femmes ayant un diabète préexistant à la grossesse tout type de diabète confondu était inférieur à 1 %. Dans cette enquête, le taux de macrosomie était de 5.4 % soit près de dix fois moins que dans notre cohorte. Le taux de prématurité était de de 7.5 % soit près de 4 fois moins que dans notre cohorte. Le taux des césariennes était de de 20.2 % soit près de 3 fois moins que dans notre cohorte. (61)

3. Forces et limites

Cette étude est la seule ayant étudié l'effet de la programmation de la grossesse uniquement chez des femmes diabétiques de type 1 toutes traitée par pompe à insuline sous-cutanée.

L'étude des données sur une large période consécutive de 2002 à 2017 ainsi que le caractère bi-centrique international ont permis de rassembler une cohorte importante de femmes enceintes diabétiques de type 1 traitées par infusion continue d'insuline par pompe sous cutanée.

De plus, aux vues de la littérature, notre population semble représentative de la population générale des patientes enceintes diabétiques de type 1 notamment en Europe, ce qui en fait une force.

Le caractère rétrospectif de ce travail peut constituer une limite. La définition du caractère programmé d'une grossesse à partir des données du dossier médical, c'est-à-dire retranscrit par le médecin pendant la consultation a pu constituer un biais. Le fait que certaines grossesses soient définies comme programmées, bien que leur équilibre glycémique ne soit pas à l'objectif glycémique recommandé pourrait constituer un biais de classement. Il est possible que cela ait impacté les résultats en minimisant l'effet de la programmation sur les complications de la grossesse.

La prise en charge diabétologie est similaire dans les deux centres comme le préconisent les recommandations européennes des deux pays concernés, l'Italie et la France.

Cependant la prise en charge gynéco-obstétricale est différente sous certains aspects. Il n'y avait pas de prise en charge en hospitalisation de jour à Padoue ni de visites de sage-femme à domicile. Toute la prise en charge se faisait en ambulatoire en dehors d'une complication nécessitant une hospitalisation conventionnelle. À Montpellier, des hospitalisations de jour sont prévues de façon au minimum mensuelles à partir de la 28^e SA.

Nous n'avons pas de données concernant la prise d'acide folique qui aurait une incidence sur la survenue de malformations bien qu'il y ait eu peu de ce type d'événements dans notre étude. La prise de 5 mg d'acide folique est recommandée chez les patientes diabétiques en pré-conceptionnel et jusqu'à 12 SA. Il semble donc très probable que seules les grossesses programmées aient bénéficié de cette prescription en pré-conceptionnel et avant le diagnostic de grossesse.

Toutefois, nous n'observons pas de différence significative concernant la survenue de malformations néonatales entre les deux groupes.

Nous n'avons pas décrit certaines complications telles que la présence d'un hydramnios, d'une hypocalcémie néonatale, d'un ictère néonatal ou certains scores tel que l'Apgar car un nombre important de ces données étaient manquantes.

4. Particularité de la macrosomie

Dans notre étude comme dans les études antérieures le taux de macrosomie est très important.

Il était de 54.4 % dans notre cohorte. De 57.7 % pour les grossesses non programmées et de 53.4 % pour celles qui étaient programmées sans différence significative bien que nous ayons mis en évidence une différence significative d'HbA1c entre les deux groupes. En effet, comme dit précédemment, le taux d'HbA1c était significativement plus élevé tout au long de la grossesse pour les grossesses non programmées.

Ce taux est élevé par rapport à celui de la macrosomie dans la population générale française décrite par exemple dans le plan national de périnatalité 2016 qui était de 5.4 %. (29)

Le fait que le taux de macrosomie reste important malgré un objectif d'HbA1c bas atteint pendant la grossesse a été décrit dans plusieurs études.

Une première hypothèse est que ce maintien d'un taux de macrosomie élevé serait dû à la présence d'un surpoids ou d'une obésité, associé ou non à un excès de prise de poids pendant la grossesse qui sont des facteurs de risque de macrosomie comme le sont aussi l'âge maternel, l'origine ethnique et l'hyperglycémie maternelle.

Dans le monde et en Europe, on assiste à une augmentation de la prévalence de l'obésité qui touche aussi les patientes atteintes de diabète de type 1.

L'étude de K. L McWhorter et al. (62) avait pour but d'évaluer l'évolution de la prévalence de surpoids/obésité avant une grossesse et de la prise de poids en excès dans une population de femmes diabétiques de type 1 ayant donné naissance à un enfant vivant ainsi que d'évaluer le risque de survenue de macrosomie associé à ces deux facteurs. Les résultats ont montré que dans cette population américaine la prévalence de surpoids et d'obésité avait augmenté en passant de 51.4 % à 20.4 % entre la cohorte de 1978 à 1973 et la cohorte de 2002 à 2008. Un nombre plus important de femmes avait une prise de poids excessive pendant la grossesse dans la cohorte la plus récente. Une association significative a été mise en évidence entre la prise excessive de poids pendant la grossesse chez les femmes en surpoids ou obèses avant la grossesse et la survenue d'une macrosomie. Il s'agissait d'un facteur de risque de macrosomie avec un OR de 2.25 (1.18-4.28) $p = 0.01$ ajusté sur l'âge maternel, l'origine ethnique, la parité et la présence d'une prééclampsie. La limite principale de cette étude était que l'équilibre glycémique n'était pas pris en compte.

La prévalence de l'obésité est plus élevée aux États-Unis qu'en Europe. Le taux d'obésité dans la cohorte américaine de 2002 à 2008 était de 24.3 % contre 8 % dans notre étude. Ce taux correspond à la prévalence de l'obésité en France relevée dans l'étude ObéPi en 2012 qui était chez les femmes de 6 % chez les 18-24 ans, 11 % chez les 25 à 34 ans et 15.5 % chez les 35 à 44 ans. (63)

Cependant, comme aux États-Unis, la prévalence de l'obésité augmente en Europe. En France par exemple, la prévalence d'obésité pour les personnes de 18 à 25 ans est passée de 2.1 à 5.4 % (soit une augmentation de plus de 35 %) entre 1997 et 2012 et de 5.5 à 10.8 % pour les 25 à 34 ans. Cette augmentation au fil des années pourrait peut-être expliquer la persistance d'une prévalence importante de la macrosomie alors que la prise en charge des femmes diabétiques de type 1 s'est améliorée avec des objectifs d'HbA1c de plus en plus bas et une avancée notamment technologique dans la prise en charge du diabète de type 1.

Il est difficile de comparer le taux de macrosomie de notre étude aux études plus anciennes comme la cohorte de femmes enceintes suivies entre 1983 et 1993 ayant été incluses pour l'étude du DCCT (34) ou la cohorte multicentrique française suivie entre 2000 et 2001 (57). Dans ces

études, seul le fait que le poids de naissance soit supérieur à un seuil fixe, comme 4000 g dans l'étude française, était relevé. La macrosomie définie par un poids de naissance supérieur au 90^e percentile de l'âge gestationnel sur une courbe de référence n'était pas prise en compte. Il existe une tendance à l'augmentation de la macrosomie dans la population générale en France qui est passée d'une prévalence de 3.8 % en 2010 à 4.9 % en 2016 $p < 0.001$ qui pourrait en partie s'expliquer par cette augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité. (61)

Le taux de prise de poids excessive pendant la grossesse était de 56.2 % dans l'étude américaine et de 31 % dans notre étude. Nous avons pris comme référence pour définir la prise de poids excessive les recommandations de l'IOM (Institute of Medicine) et de l'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) (21) publiée en 2013 qui sont les plus récentes et les plus citées comme référence. Nous pouvons nous demander si ces recommandations sont extrapolables à la population européenne, italienne et française en particulier.

Dans l'étude de G. Desoye publiée en 2016 dans *Diabetologia* (36), le phénomène de « vol du glucose » par le fœtus, qui serait exagéré chez les femmes diabétiques, est souligné comme une cause de l'incidence importante de la macrosomie chez les nouveau-nés via l'hyperinsulinémie fœtale qu'il induit. Le pancréas fœtal commencerait à sécréter de l'insuline à partir de la 11^e semaine d'aménorrhée et le statut diabétique de la mère accélérerait la maturation des îlots de Langerhans fœtaux. Les auteurs suggèrent aussi un effet de l'hyperglycémie dès la période pré-conceptionnelle sur les mitochondries ovocytaires, qui favoriserait la croissance fœtale très précocement en cas de fécondation. Dans ce contexte, un équilibre glycémique au plus proche de la physiologie en pré-gestationnel et en début de grossesse favorisé par la programmation de la grossesse permettrait de diminuer le risque de macrosomie. Cependant, en pratique, il est très difficile à atteindre et à maintenir. D'autant que les auteurs soulignent que même pour une glycémie moyenne proche de celle de femmes non diabétiques, les pics d'hyperglycémies inhérents à la maladie diabétique entretiennent l'hyperinsulinisme fœtal.

D'autres facteurs liés aux échanges transplacentaires d'acides aminés et d'acides gras sont évoqués dans la survenue d'une macrosomie, par exemple, chez les femmes ayant eu un excès de prise de poids pendant la grossesse et/ou un surpoids ou une obésité préexistante en dehors de toute anomalie glucidique.

Dans l'étude de R.T. McGrath et al. (35) la variabilité glycémique est mise en cause dans la survenue d'une macrosomie. Dans cette étude, le taux de macrosomie est proche de 40 % bien que l'objectif d'HbA1c moyenne inférieure ou égale à 6 % ait été atteint. Les auteurs ont montré une corrélation entre la survenue d'une macrosomie et l'HbA1c moyenne durant les trois trimestres

ainsi que l'index J entre la 24^e et la 28^e SA. L'index J est une mesure d'évaluation de l'équilibre glycémique basé sur la combinaison d'informations provenant de la moyenne glycémique et de la déviation standard (SD) des moyennes glycémiques calculées par la formule $0.001 \text{ (moyenne glycémique + SD)}$ (64).

Les auteurs suggèrent l'utilité de la mesure continue du glucose (CGM) via des capteurs de glycémies interstitielles afin d'évaluer le risque de la macrosomie, en évaluant la variabilité glycémique à la fin du deuxième trimestre. Dans cette étude, un objectif d'HbA1c < 6 % durant toute la grossesse avec un index J > 30 entre la 24 et la 28^e semaine permettait d'éviter la survenue d'une macrosomie pour les 32 grossesses étudiées.

L'étude de B. M. Mulla (65) n'a, quant à elle, pas montré d'association entre la variabilité glycémique évaluée par l'intermédiaire du coefficient de variation (déviation standard/moyenne glycémique) et la survenue d'une macrosomie fœtale.

La réalisation d'études complémentaires à plus grande échelle est nécessaire afin d'évaluer les différents marqueurs de variabilité glycémique durant la grossesse et leur association avec la survenue de complication telle que la macrosomie et les seuils à atteindre pour les éviter.

5. Perspectives

Plusieurs études récentes se sont intéressées à l'utilisation d'une mesure continue de glucose pendant la grossesse. (66)

L'étude de H.R Murphy publiée dans le BMJ en 2008 (67) montrait une diminution significative de l'HbA1c entre la 32^e et la 36^e SA, une diminution du taux de macrosomie et de césariennes programmée chez les femmes ayant utilisé un capteur de mesure interstitielle continue de glucose durant leur grossesse.

L'étude de A. L. Secher publiée en 2013 dans Diabetes Care (68) ne retrouvait pas de différence significative concernant l'équilibre glycémique ou les événements néonataux entre le groupe de femmes enceintes utilisant un CGM et le groupe contrôle. Cependant dans cette étude, l'utilisation du CGM était intermittente.

L'étude CONCEPTT publiée en 2017 dans le Lancet (69) était une étude multicentrique internationale qui comparait 160 grossesses de femmes diabétiques de type 1 utilisant un CGM en continu à des cas contrôle. Cette étude montrait chez les femmes utilisant le CGM une petite

différence de l'HbA1c moyenne -0.19% (95 % CI : -0.34 à -0.03 $p = 0.0207$) plus faible dans le groupe utilisant le CGM avec plus de temps passé dans la cible glycémique 68 % contre 61% $p = 0.0034$ et moins de temps passé en hyperglycémie 27 % contre 32 % $p = 0.0279$. Les nouveau-nés de mères utilisant un CGM avaient moins de risques d'être macrosomes avec un OR = 0.51 (95 % CI 0.28 – 0.90) $p = 0.0210$, de passer plus de 24h en soins intensifs de néonatalogie avec un OR = 0.48 (0.26 -0.86 $p = 0.0157$) et d'avoir une hypoglycémie néonatale nécessitant un apport de glucose par voie intra-veineuse avec un OR = 0.45 (0.22- 0.89) $p = 0.0250$.

Des recommandations concernant l'utilisation de la mesure continue du glucose, publiées en décembre 2017 soulignent les limites de l'HbA1c pour évaluer l'équilibre glycémique, notamment pendant la grossesse et l'apport complémentaire des données du CGM. (70)

Depuis le 1^{er} juin 2017 en France, le système de mesure interstitielle de glucose Freestyle Libre® est remboursé par l'assurance maladie pour les personnes diabétiques sous insulinothérapie intensifiée (pompe sous-cutanée ou multi-injections). (71) Il est utilisé par de nombreuses femmes avant et pendant leur grossesse. À noter que l'étude randomisée IMPACT, qui a montré une diminution du temps passé en hypoglycémie et une augmentation du temps passé dans la cible, chez des personnes diabétiques de type 1 porteurs d'une pompe à insuline sous-cutanée ou traités multi-injection, excluait les femmes enceintes. (72)

Depuis le 1^{er} mars 2018, le système de mesure continue de glucose interstitiel couplée à la pompe Minimed 640G ® du laboratoire Medtronic est lui aussi remboursé par l'assurance maladie pour les patients diabétiques de type 1 sous pompe à insuline sous-cutanée depuis plus de 6 mois ayant un taux d'HbA1c $\geq 8\%$ malgré la réalisation régulière d'auto-mesures capillaires ou ayant eu une hypoglycémie sévère dans les 12 mois précédents. (73) Ce système permet de mettre en place des alarmes personnalisées en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémies et d'arrêter la pompe en prévention de la survenue d'une hypoglycémie grâce au système Smartguard ®. Ce système, grâce à son remboursement pourra bénéficier à un plus grand nombre de personnes notamment aux femmes ayant un désir de grossesse à court ou moyen terme et un équilibre glycémique qui n'est pas à l'objectif.

Un autre système de mesure continue de glucose interstitiel le DEXCOM G4 PLATINUM ® est remboursé en France d'après la publication au journal officiel 14/06/2018. (74) Il bénéficie des mêmes indications que le système Minimed® mais pourra être prescrit aussi chez des patients sous multi-injections avec la possibilité de mettre en place des alarmes. Chez les patients porteurs

d'une pompe sous-cutanée, l'arrêt prédictif avant hypoglycémie n'est par contre pas possible avec ce système.

Il serait intéressant d'étudier l'effet de ces systèmes sur l'équilibre glycémique des femmes avant et pendant la grossesse ainsi que sur la survenue de complications obstétricales et néonatales. Ces systèmes nous permettraient notamment d'étudier la variabilité glycémique mise en cause dans la survenue de complications pendant la grossesse et notamment de macrosomie.

Ces approches sont intéressantes d'autant plus que le taux d'HbA1c est parfois remis en cause comme marqueur l'équilibre glycémique durant la grossesse en raison de l'hémodilution, de la fréquence des anémies ferriprives par exemple. En 2012, les recommandations françaises ne donnaient aucun seuil précis d'HbA1c à atteindre. En 2015, la dernière version des recommandations de la NICE ne recommandait plus de seuil d'HbA1c pendant la grossesse revenant sur ses recommandations de 2008 au vu d'une revue de la littérature mise à jour. Les nouveaux outils tels que la mesure continue du glucose interstitiel vont permettre d'utiliser d'autres marqueurs de l'équilibre glycémique tel que le temps passé dans la cible (TIR ou « time in the range ») et des index de variabilité glycémique comme vu précédemment.

Par ailleurs, le système de la boucle fermée dit « pancréas artificiel », est actuellement étudié par plusieurs équipes. Il s'agit d'un système associant une pompe à insuline sous-cutanée, un CGM et un système informatique dont les algorithmes adaptent le débit basal de la pompe en fonction du taux de glucose et de ses variations. La boucle fermée a été étudiée pendant la grossesse. Certaines études montrent une diminution du temps passé en hypoglycémie, avec un temps passé dans la cible glycémique identique à celui obtenu avec l'utilisation d'un capteur associé à la pompe sans algorithme. (75) (76) Une autre étude montre une amélioration du temps passé dans la cible glycémique pendant la nuit. (77) Il s'agit d'étude avec des effectifs de petite taille, mais ce système qui est en cours d'étude semble permettre une avancée dans la prise en charge des personnes diabétiques de type 1 y compris des femmes enceintes.

Afin de favoriser la programmation des grossesses et de débiter la grossesse chez les femmes diabétiques de type 1 sous pompe, l'information des adolescentes et des jeunes femmes par leur médecin et équipe soignante est indispensable. Chez les jeunes patients atteints de diabète de type 1, le diabétologue est souvent le médecin le plus souvent rencontré, parfois le seul médecin vu en consultation régulièrement. C'est donc à lui de donner une information sur la programmation de la grossesse, sur la contraception et les risques à débiter une grossesse en cas d'équilibre glycémique non optimal. C'est donc parfois à lui de faire une première prescription de

contraception en coordination avec le médecin généraliste et le gynécologue. Il est nécessaire que les diabétologues aient une formation adéquate afin de prescrire une contraception adaptée.

De plus, les centres initiateurs de pompes à insulines disposent d'une équipe soignante notamment d'infirmiers et d'infirmières formés à l'éducation thérapeutique et des ateliers en groupe ou des consultations d'éducation thérapeutique individuelles sont dispensées. Le thème de la programmation de la grossesse peut être abordé par ce biais.

Aux États-Unis par exemple, le programme « READY-Girls » était un programme réalisé par une infirmière d'éducation thérapeutique qui bénéficiait du support de deux DVD et d'un livre. Ce programme semblait permettre aux adolescentes et jeunes femmes de recevoir des informations sur ce sujet et d'ouvrir la discussion avec l'équipe soignante. (78)

Le programme via un DVD intitulé « WomenWith Diabetes: Things You Need to Know (But Maybe Don't!) » a été mis en place en Irlande. Son évaluation par questionnaires montrait une meilleure connaissance des femmes concernant l'importance de la programmation d'une grossesse. (79)

Il serait intéressant d'évaluer ces programmes sur le long terme afin de déterminer s'ils augmentent la part de grossesses programmées.

L'étude de L. L. Lipscombe et al (80) mettait en évidence que le facteur le plus important pour qu'une femme décide de programmer sa grossesse était d'avoir une discussion avec son médecin à ce sujet.

V. CONCLUSION

On note une amélioration du taux de programmation des grossesses et de l'équilibre glycémique moyen témoigné par l'HbA1c par rapport aux années 1990 et 2000. Cependant, les complications des grossesses des femmes diabétiques de type 1 persistent et demeurent très supérieures par rapport aux femmes non diabétiques.

Cette étude confirme que la programmation de la grossesse contribue à l'amélioration de l'équilibre glycémique avant et pendant la grossesse y compris chez les femmes diabétiques de type 1 traitées par pompe à infusion d'insuline sous cutanée.

Nous avons montré un effet protecteur de la programmation de la grossesse sur le risque de prématurité médiée par le taux d'HbA1c chez les femmes traitées par pompe à insuline sous-cutanée avant et pendant la grossesse.

Dans le futur, il est important de continuer à encourager la programmation des grossesses grâce à des programmes d'éducation thérapeutique notamment. Néanmoins, il persiste un risque de complications, telles que la macrosomie, les malformations congénitales, la césarienne, chez les femmes diabétiques de type 1 traitées par CSII ayant programmé leur grossesse et présentant des taux d'HbA1c à l'objectif. Cela suggère que des marqueurs supplémentaires du statut de glycémie pourraient être utiles pour mieux évaluer le contrôle de la glycémie et ajuster l'insulinothérapie. Les biomarqueurs tels que le temps passé dans la plage cible de glucose ("Time in range") ou ceux évaluant la variabilité glycémique et qui deviennent plus facilement accessibles grâce aux outils de CGM disponibles peuvent être de bons candidats pour affiner l'évaluation du contrôle du glucose lors des grossesses. Des études complémentaires chez des femmes enceintes de diabétiques de type 1 devraient permettre d'évaluer ces biomarqueurs et de définir les seuils associés à la diminution du risque des complications maternelles, fœtales et néonatales.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 ; 103 : 206-17.
2. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./layout/set/print/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>.
3. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/27-28/pdf/2017_27-28_1.pdf.
4. Bruno G, Pagano E, Rossi E, Cataudella S, De Rosa M, Marchesini G, et al. Incidence, prevalence, costs and quality of care of type 1 diabetes in Italy, age 0–29 years: The population-based CINECA-SID ARNO Observatory, 2002–2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 ;26 :1104-11.
5. http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf.
6. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet Med.* 1990; 7: 360.
7. Penney G. Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003;110:315-8.
8. Gizzo S, Patrelli TS, Rossanese M, Noventa M, Berretta R, Di Gangi S, et al. An Update on Diabetic Women Obstetrical Outcomes Linked to Preconception and Pregnancy Glycemic Profile: A Systematic Literature Review. *Sci World J.* 2013;2013:1-9.
9. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTIC DIP: Closing the Loop: A change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:1669-71.
10. 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.* 2012; 38:205-16.
11. 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.* 2004; 328:915.
12. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ.* 2007; 334:742-5.
13. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RGR, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci* -2014;183 :397-403.
14. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29:1744-9.
15. Chen R, Ben-Haroush A, Weissmann-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogeve Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple

- daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197 :404.e1-404.e5.
16. Bruttomesso D, Bonomo M, Costa S, Dal Pos M, Di Cianni G, Pellicano F, et al. Type 1 diabetes control and pregnancy outcomes in women treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or with insulin glargine and multiple daily injections of rapid-acting insulin analogues (glargine–MDI). *Diabetes Metab.* 2011; 37:426-31.
 17. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1283-91.
 18. 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.* 2007; 197:447-56.
 19. Diabetes in pregnancy Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period NICE guideline 3 Methods, evidence and recommendations. 2015.
 20. De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary: Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. *Acta Diabetol.* 2008;45:107-27.
 21. Committee Opinion No. 548: Weight Gain During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;121:210-2.
 22. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, et al. Hypertension artérielle et grossesse. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale.* 2016; 45:682-99.
 23. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31:1925-38.
 24. Mitanchez D. Ontogenèse de la régulation glycémique et conséquences pour la prise en charge du nouveau-né. *Arch Pédiatrie.* 2008; 15:64-74.
 25. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy Care and Pregnancy Outcomes in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29 :1744-9.
 26. Neff KJ, Forde R, Gavin C, Byrne MM, Firth RGR, Daly S, et al. Pre-pregnancy care and pregnancy outcomes in type 1 diabetes mellitus: a comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy. *Ir J Med Sci.* 2014; 183:397-403.
 27. Kekäläinen P, Juuti M, Walle T, Laatikainen T. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29:2252-8.
 28. Wotherspoon AC, Young IS, Patterson CC, McCance DR, Holmes VA, the Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial (DAPIT) Study Group. Effect of pregnancy planning on

- maternal and neonatal outcomes in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2017; 34:1303-8.
30. 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.* 2017;60 :1668-77.
 31. Lapolla A, Dalfrà MG, Di Cianni G, Bonomo M, Parretti E, Mello G. A multicenter Italian study on pregnancy outcome in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18 :291-7.
 32. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA.* 1991; 265:731-6.
 33. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care.* 1996;19:514-41.
 34. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1343-53.
 35. McGrath RT, Glastras SJ, Seeho SK, Scott ES, Fulcher GR, Hocking SL. Association Between Glycemic Variability, HbA_{1c}, and Large-for-Gestational-Age Neonates in Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40:98-100.
 36. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 2016; 59:1089-94.
 37. Colstrup M, Mathiesen ER, Damm P, Jensen DM, Ringholm L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26:1682-6.
 38. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, Young IS, Pearson DWM, Walker JD, et al. Glycemic Targets in the Second and Third Trimester of Pregnancy for Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38:34-42.
 39. Temple R, Aldridge V, Stanley K, Murphy H. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006; 113:1329-32.
 40. Joshi T, Oldmeadow C, Attia J, Wynne K. The duration of intrapartum maternal hyperglycaemia predicts neonatal hypoglycaemia in women with pre-existing diabetes. *Diabet Med.* 2017;34:725-31.
 41. Gutaj P, Zawiejska A, Mantaj U, Wender-Ozegowska E. Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017; 54:1115-21.
 42. Yamamoto JM, Kallas-Koeman MM, Butalia S, Lodha AK, Donovan LE. Large-for-gestational-age (LGA) neonate predicts a 2.5-fold increased odds of neonatal hypoglycaemia in women with type 1 diabetes: Large-for-gestational-age Hypoglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33:2824.

43. VanHaltren K, Malhotra A. Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being 'infant of a diabetic mother'. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(9-10)
44. 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.* 2018; 31:1933-9.
45. American Diabetes Association. 12. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2015; 38(Supplement_1):S77-9.
46. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2014_May_28.pdf.
47. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New Insights Into Gestational Glucose Metabolism: Lessons Learned From 21st Century Approaches. *Diabetes.* 2015; 64: 327-34.
48. Nielsen LR, Ekbom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care.* 2004; 27:1200-1.
49. 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.* 2010; 53:446-51.
50. 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.* 2014; 27:724-8.
51. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, Payet V, de Portu S, Papo N, et al. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France. *Diabetes Technol Ther.* 2016 ; 18: 75-84.
52. Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17 :96-104.
53. Bruttomesso D, Costa S, Crazzolara D, Dibartolo P, Girelli A, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74:S130-4.
54. Rapport d'Activité du Comité Economique des Produits de Sante-<http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>.
55. Renard E. Insulin Pump Use in Europe. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12:S-29-S-32.
56. <http://www.euocat-network.eu/>.
57. Diabetes and Pregnancy Group, France. French Multicentric Survey of Outcome of Pregnancy in Women With Pregestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26 :2990-3.

58. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care*. 1 nov 2009;32 :2005-9.
59. 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*. 2004; 328:915.
60. <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2018/01/Brochure35ans19812014.pdf>.
61. http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf.
62. McWhorter KL, Bowers K, Dolan LM, Deka R, Jackson CL, Khoury JC. Impact of gestational weight gain and prepregnancy body mass index on the prevalence of large-for-gestational age infants in two cohorts of women with type 1 insulin-dependent diabetes: a cross-sectional population study. *BMJ*. 2018
63. ObEpi2012 : Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Une enquête INSERM / KANTAR HEALTH / ROCHE.
64. Czerwoniuk D, Fendler W, Walenciak L, Mlynarski W. GlyCulator: A Glycemic Variability Calculation Tool for Continuous Glucose Monitoring Data. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5:447
65. Mulla BM, Noor N, James-Todd T, Isganaitis E, Takoudes TC, Curran A, et al. Continuous Glucose Monitoring, Glycemic Variability, and Excessive Fetal Growth in Pregnancies Complicated by Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018; 20:413-9.
66. Feig DS, Murphy HR. Continuous glucose monitoring in pregnant women with Type 1 diabetes: benefits for mothers, using pumps or pens, and their babies. *Diabet Med*. 2018; 35:430-5.
67. 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*. 2008; 337: 1680.
68. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013 ; 36 :1877-83.
69. 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. *The Lancet*. 2017; 390 :2347-59.
70. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017. 40:1631-40.
71. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/5/4/AFSS1713398A/jo/texte>.
72. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_\(5113\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CEPP-5113_FREESTYLE%20LIBRE_12_juillet_2016_(5113)_avis.pdf).
73. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/2/13/SSAS1804321A/jo/texte/fr>.

74. https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id = JORFTEXT000037058002.
75. 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*. 2011; 34:2527-9.
76. 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*. 2018; 41 :1391-9.
77. 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*. 2016 ;375 :644-54.
78. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, Schmitt P, Powell AB, et al. Long-Term Effects of the Booster-Enhanced READY-Girls Preconception Counseling Program on Intentions and Behaviors for Family Planning in Teens With Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 ;36:3870-4.
79. Holmes VA, Spence M, McCance DR, Patterson CC, Harper R, Alderdice FA. Evaluation of a DVD for women with diabetes: impact on knowledge and attitudes to preconception care: Preconception care DVD for women with diabetes. *Diabet Med*. 2012; 29 :950-6.
80. Lipscombe LL, Mclaughlin HM, Wu W, Feig DS. Pregnancy planning in women with pregestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2011; 24 :1095-101.

ANNEXES

Annexe 1: Energy requirement and Recommended weight gain

| STRUCTURE | BMI (kg/m²) | ENERGY REQUIREMENT (kcal/kg/day) | WEIGHT INCREASE (kg) |
|------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| Underweight | <18.5 | 40 | 12.5-18 |
| Normal weight | 18.5-25 | 30 | 11.5-16 |
| Overweight | >25 | 24 | 7-11.5 |

De Micheli A. Italian standards for diabetes mellitus 2007: executive summary: Diabete Italia, AMD Associazione Medici Diabetologi, SID Società Italiana di Diabetologia. Acta Diabetol. juin 2008;45(2)

Annexe 2: The world health organization fetal growth charts

| Percentile | Birthweight (g) by Gestational Age (wk) | | | | | | | | | | | |
|------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Female | | | | | | Male | | | | | |
| | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 |
| 5 | 1,968 | 2,315 | 2,575 | 2,748 | 2,835 | 2,834 | 2,062 | 2,451 | 2,723 | 2,880 | 2,921 | 2,845 |
| 25 | 2,493 | 2,698 | 2,891 | 3,072 | 3,241 | 3,398 | 2,705 | 2,890 | 3,061 | 3,218 | 3,362 | 3,491 |
| 50 | 2,786 | 2,990 | 3,173 | 3,336 | 3,479 | 3,601 | 2,919 | 3,153 | 3,354 | 3,519 | 3,650 | 3,747 |
| 75 | 2,951 | 3,217 | 3,443 | 3,631 | 3,779 | 3,888 | 3,143 | 3,387 | 3,608 | 3,806 | 3,982 | 4,134 |
| 90 | 3,181 | 3,451 | 3,682 | 3,871 | 4,021 | 4,130 | 3,450 | 3,666 | 3,871 | 4,067 | 4,253 | 4,428 |
| 95 | 3,238 | 3,593 | 3,867 | 4,060 | 4,171 | 4,200 | 3,584 | 3,813 | 4,036 | 4,251 | 4,459 | 4,659 |

doi:10.1371/journal.pmed.1002220.t004

| Gestational Age (Weeks) | Female Estimated Fetal Weight (g) by Percentile | | | | | | |
|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
| 14 | 73 | 77 | 82 | 89 | 96 | 102 | 107 |
| 15 | 92 | 97 | 104 | 113 | 121 | 129 | 135 |
| 16 | 116 | 122 | 131 | 141 | 152 | 162 | 170 |
| 17 | 145 | 152 | 164 | 176 | 189 | 202 | 211 |
| 18 | 180 | 188 | 202 | 217 | 233 | 248 | 261 |
| 19 | 221 | 231 | 248 | 266 | 285 | 304 | 319 |
| 20 | 269 | 281 | 302 | 322 | 346 | 369 | 387 |
| 21 | 324 | 339 | 364 | 388 | 417 | 444 | 466 |
| 22 | 388 | 405 | 435 | 464 | 499 | 530 | 557 |
| 23 | 461 | 481 | 516 | 551 | 592 | 629 | 660 |
| 24 | 542 | 567 | 608 | 649 | 697 | 740 | 776 |
| 25 | 634 | 663 | 710 | 758 | 815 | 865 | 907 |
| 26 | 735 | 769 | 823 | 880 | 946 | 1,003 | 1,051 |
| 27 | 846 | 886 | 948 | 1,014 | 1,090 | 1,156 | 1,210 |
| 28 | 967 | 1,013 | 1,083 | 1,160 | 1,247 | 1,323 | 1,383 |
| 29 | 1,096 | 1,150 | 1,230 | 1,319 | 1,418 | 1,505 | 1,570 |
| 30 | 1,234 | 1,296 | 1,386 | 1,489 | 1,601 | 1,699 | 1,770 |
| 31 | 1,379 | 1,451 | 1,553 | 1,670 | 1,796 | 1,907 | 1,984 |
| 32 | 1,530 | 1,614 | 1,728 | 1,861 | 2,002 | 2,127 | 2,209 |
| 33 | 1,687 | 1,783 | 1,911 | 2,060 | 2,217 | 2,358 | 2,445 |
| 34 | 1,847 | 1,957 | 2,101 | 2,268 | 2,440 | 2,598 | 2,690 |
| 35 | 2,008 | 2,135 | 2,296 | 2,481 | 2,669 | 2,846 | 2,943 |
| 36 | 2,169 | 2,314 | 2,494 | 2,698 | 2,902 | 3,099 | 3,201 |
| 37 | 2,329 | 2,493 | 2,695 | 2,917 | 3,138 | 3,357 | 3,462 |
| 38 | 2,484 | 2,670 | 2,896 | 3,136 | 3,373 | 3,616 | 3,725 |
| 39 | 2,633 | 2,843 | 3,096 | 3,354 | 3,605 | 3,875 | 3,988 |
| 40 | 2,775 | 3,010 | 3,294 | 3,567 | 3,832 | 4,131 | 4,247 |

doi:10.1371/journal.pmed.1002220.t014

| Gestational Age (Weeks) | Male Estimated Fetal Weight (g) by Percentile | | | | | | |
|-------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 |
| 14 | 75 | 79 | 84 | 92 | 99 | 105 | 109 |
| 15 | 96 | 100 | 107 | 116 | 126 | 134 | 139 |
| 16 | 121 | 127 | 136 | 146 | 158 | 169 | 175 |
| 17 | 152 | 158 | 170 | 183 | 197 | 210 | 219 |
| 18 | 188 | 196 | 210 | 226 | 243 | 260 | 271 |
| 19 | 232 | 241 | 258 | 277 | 298 | 320 | 333 |
| 20 | 282 | 293 | 314 | 337 | 362 | 389 | 405 |
| 21 | 341 | 354 | 380 | 407 | 436 | 469 | 489 |
| 22 | 408 | 424 | 454 | 487 | 522 | 561 | 586 |
| 23 | 484 | 503 | 539 | 578 | 619 | 666 | 695 |
| 24 | 570 | 592 | 635 | 681 | 730 | 785 | 818 |
| 25 | 666 | 692 | 742 | 795 | 853 | 917 | 956 |
| 26 | 772 | 803 | 860 | 923 | 990 | 1,063 | 1,109 |
| 27 | 888 | 924 | 989 | 1,063 | 1,141 | 1,224 | 1,276 |
| 28 | 1,014 | 1,055 | 1,129 | 1,215 | 1,305 | 1,399 | 1,458 |
| 29 | 1,149 | 1,197 | 1,281 | 1,379 | 1,482 | 1,587 | 1,654 |
| 30 | 1,293 | 1,349 | 1,442 | 1,555 | 1,672 | 1,788 | 1,863 |
| 31 | 1,445 | 1,509 | 1,613 | 1,741 | 1,874 | 2,000 | 2,085 |
| 32 | 1,605 | 1,677 | 1,793 | 1,937 | 2,085 | 2,224 | 2,319 |
| 33 | 1,770 | 1,852 | 1,980 | 2,140 | 2,306 | 2,456 | 2,562 |
| 34 | 1,941 | 2,032 | 2,174 | 2,350 | 2,534 | 2,694 | 2,814 |
| 35 | 2,114 | 2,217 | 2,372 | 2,565 | 2,767 | 2,938 | 3,072 |
| 36 | 2,290 | 2,404 | 2,574 | 2,783 | 3,002 | 3,185 | 3,334 |
| 37 | 2,466 | 2,591 | 2,777 | 3,001 | 3,238 | 3,432 | 3,598 |
| 38 | 2,641 | 2,778 | 2,981 | 3,218 | 3,472 | 3,676 | 3,863 |
| 39 | 2,813 | 2,962 | 3,183 | 3,432 | 3,701 | 3,916 | 4,125 |
| 40 | 2,981 | 3,142 | 3,382 | 3,639 | 3,923 | 4,149 | 4,383 |

doi:10.1371/journal.pmed.1002220.t015

| Gestational Age (Weeks) | Abdominal Circumference (mm) by Percentile | | | | | | | | |
|-------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| | 2.5 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 97.5 |
| 14 | 69 | 71 | 73 | 77 | 81 | 86 | 89 | 92 | 95 |
| 15 | 79 | 81 | 83 | 87 | 92 | 96 | 100 | 103 | 106 |
| 16 | 89 | 91 | 93 | 98 | 103 | 108 | 112 | 115 | 118 |
| 17 | 99 | 102 | 104 | 109 | 114 | 119 | 124 | 127 | 130 |
| 18 | 110 | 113 | 116 | 121 | 126 | 131 | 136 | 139 | 142 |
| 19 | 121 | 124 | 127 | 132 | 138 | 143 | 148 | 152 | 155 |
| 20 | 132 | 136 | 139 | 144 | 150 | 155 | 161 | 164 | 167 |
| 21 | 143 | 147 | 150 | 156 | 162 | 168 | 173 | 177 | 180 |
| 22 | 154 | 159 | 162 | 167 | 173 | 180 | 186 | 189 | 193 |
| 23 | 165 | 170 | 173 | 179 | 185 | 192 | 198 | 202 | 205 |
| 24 | 176 | 181 | 184 | 190 | 197 | 203 | 210 | 214 | 217 |
| 25 | 186 | 191 | 195 | 201 | 208 | 215 | 222 | 226 | 229 |
| 26 | 196 | 201 | 205 | 212 | 219 | 226 | 233 | 238 | 241 |
| 27 | 206 | 211 | 215 | 222 | 230 | 237 | 245 | 249 | 253 |
| 28 | 215 | 220 | 225 | 232 | 240 | 248 | 256 | 260 | 264 |
| 29 | 224 | 229 | 234 | 242 | 250 | 258 | 266 | 271 | 276 |
| 30 | 233 | 238 | 243 | 251 | 260 | 269 | 277 | 282 | 287 |
| 31 | 241 | 246 | 252 | 260 | 269 | 279 | 287 | 292 | 298 |
| 32 | 249 | 254 | 260 | 269 | 279 | 288 | 298 | 303 | 308 |
| 33 | 257 | 262 | 269 | 278 | 288 | 298 | 308 | 313 | 319 |
| 34 | 265 | 270 | 277 | 287 | 298 | 308 | 318 | 324 | 330 |
| 35 | 273 | 279 | 286 | 297 | 307 | 318 | 329 | 335 | 342 |
| 36 | 282 | 287 | 294 | 306 | 317 | 329 | 340 | 346 | 353 |
| 37 | 290 | 296 | 304 | 316 | 328 | 340 | 352 | 358 | 365 |
| 38 | 299 | 306 | 313 | 326 | 338 | 351 | 364 | 371 | 378 |
| 39 | 309 | 316 | 324 | 337 | 350 | 363 | 377 | 384 | 392 |
| 40 | 319 | 327 | 335 | 349 | 363 | 377 | 391 | 399 | 406 |

doi:10.1371/journal.pmed.1002220.t008

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Objectif : Le diabète de type 1 reste un facteur de risque de complications de la grossesse. L'objectif était d'évaluer l'effet de la programmation de la grossesse sur la survenue de complications obstétricales et néonatales chez les femmes diabétiques de type 1 traitée par CSII avant la grossesse.

Méthode : Nous avons étudié rétrospectivement le déroulement et l'issue des grossesses des femmes diabétiques de type 1 traitées par CSII avant la grossesse suivie par les départements de diabétologie des hôpitaux universitaires de Montpellier (France) et Padoue (Italie) et ayant accouché consécutivement entre 2002 et 2017. Les dossiers médicaux de 99 femmes ont été étudiés.

Résultats : 73 grossesses (73,7%) étaient programmées. Les taux d'HbA1c étaient significativement plus bas avant et pendant toute la grossesse quand celle-ci était programmée (tous $p < 0,01$). La programmation réduit le risque de prématurité (RR = 0,69 IC95 [0,5 ; 0,98] $p < 0,05$). Ce résultat persistait après ajustement sur l'âge de la mère de plus de 40 ans, l'HTA gravidique ou la prééclampsie. L'augmentation de l'HbA1c au premier, deuxième et troisième trimestre était significativement associée au risque de prématurité (respectivement RR = 2,5 IC95 [1,13 ; 5,6], RR = 3,63 IC95 [1,30 ; 10,1] et RR = 3,96 IC95 [1,61 ; 9,756] $p < 0,05$). Les nouveau-nés prématurés étaient significativement plus souvent admis en unité de soins intensifs (40% vs 13,2% $p < 0,05$).

Conclusion : La programmation de la grossesse chez les femmes traitées par CSII est associée à un meilleur contrôle glycémique pendant la grossesse et à une réduction significative du risque de prématurité.

MOTS CLES

Diabète de type 1 ; grossesse ; programmation ; pompe à insuline sous cutanée ; complications de la grossesse