

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEEN



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Service de néonatalogie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

THÈME:

**Complications des nouveaux nés des mères diabétiques au
service de Néonatalogie de l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen**

Présenté par :

BENAZZOUZ Nadjla
BENGHAFOUR HADJ
AMARA Soumia

Encadreur :

Dr. benmanssour
Dr boughari

Maitre-assistante en pédiatrie

Année universitaire : 2016-2017

Remerciements

- ❖ *Nos remerciements sont à ceux qui nous ont prodigué aides et Conseils pour faire aboutir notre projet.*
- ❖ *Nous sommes reconnaissants pour les efforts de notre Docteur BENMANSSOUR qui nous a transmis toute son expérience.*
- ❖ *Nous remercions également l'équipe des assistants et des résidents pour leur chaleureuse collaboration, et tout le savoir qu'ils ont partagé avec nous et leur disponibilité.*
- ❖ *Nos reconnaissances pour les professeurs et les enseignants de Médecine qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus*
- ❖ *Et bien sur à toutes les personnes qui nous ont soutenus de près ou de loin durant nos années d'études.*

Dédicaces

Nous dédions ce mémoire à:

- ❖ *Nos chers parents, en signe de respect et de reconnaissance pour leur soutien tant moral que matériel.*
- ❖ *Nos frères et sœurs en leur souhaitant beaucoup de succès et de bonheur dans leurs vies et études.*
- ❖ *Toutes nos familles.*
- ❖ *Nos camarades de promotion et à tous nos amis.*

COMPLICATIONS FOETO-MATERNELLES DUES AU DIABETE GESTATIONNEL

A propos de cas à l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen
Juillet 2016 à Juillet 2017

Etude Theorique (Plan)

- I. Introduction**
- II. Historique**
- III. Diabètes maternels**
 - 1. Classification
 - 2. Diagnostic du diabète
 - 3. Dépistage du diabète gestationnel
 - 4. Facteurs de risque pour la grossesse
 - 5. Prise en charge de la grossesse
- IV. Métabolisme glucidique et macrosomie fœtale**
 - 1. Insuline
 - 2. Conséquences sur la grossesse
 - 3. Conséquences fœtales
 - 4. Rôle des *insulin growth factors* (IGF)
 - 5. Rôle de la leptine
- V. Complications fœtales et néonatales**
 - 1. Mortalité périnatale
 - 2. Embryopathie et fœtopathie
 - 3. Pré maturité
 - 4. Macrosomie
 - 5. Détresse respiratoire
 - 6. Cardiomyopathie
 - 7. Anomalies métaboliques
 - 8. Thromboses
 - 9. Développement neurologique
 - 10. Risque à long terme
- VI. Prise en charge du nouveau-né**
 - 1. Hypoglycémie
 - 2. Hypocalcémie, Hypomagnésémie
 - 3. Polycythémie
 - 4. Détresse respiratoire
 - 5. Myocardiopathies
- VII. Conclusion**

Etude Pratique (Plan)

- Objectif
- Matériels et méthodes
- Contraintes
- Résultats
- Discussion
- Conclusion
- Résumé
- Références

I. Introduction

Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un défaut de sécrétion de l'insuline, d'un défaut de l'action de l'insuline, ou des deux.

Plusieurs processus pathogéniques sont impliqués dans le développement du diabète. Ils vont de la destruction auto-immune des cellules du pancréas avec déficit consécutif en insuline jusqu'aux anomalies causant une résistance à son action. Défaut de sécrétion et insulino-résistance peuvent coexister, et il est souvent difficile de dire avec précision quelle est la cause principale de l'hyperglycémie.

Pour la grossesse, on distingue les diabètes préexistants à la grossesse, de type 1, insulino-dépendants, ou de type 2, non insulino-dépendants, et les diabètes gestationnels apparus ou découverts pendant celle-ci. Les conséquences pour l'enfant diffèrent selon le type d'affection. Les diabètes pré-gestationnels sont relativement rares mais graves. Au contraire, le diabète gestationnel est une des pathologies maternelles les plus fréquentes observées pendant la grossesse. Il est généralement asymptomatique. Sa gravité est moindre pour la mère et l'enfant.

II. Historique

Les symptômes du diabète sucré sont connus depuis la plus haute Antiquité, et sont déjà décrits en 1550 avant Jésus-Christ dans un manuscrit égyptien, sous le terme « urines très abondantes ».

Les premiers articles rapportant les effets négatifs du diabète sur la grossesse sont apparus dans la deuxième moitié du XIX^e siècle. En 1886, Blott écrivait « le diabète vrai est incompatible avec la grossesse ». Au début du XX^e siècle, quelques études rapportent des grossesses chez des patientes diabétiques ; la mortalité maternelle s'élevait à 30 % et la mortalité périnatale oscillait entre 50 et 70 %.

Il a fallu de nombreuses années de recherche et d'errances avant que Banting et Mac Leod n'isolent l'insuline à partir d'extraits pancréatiques et traitent le premier patient en 1922. Ils reçurent pour cela le prix Nobel en 1923. L'utilisation de l'insuline dans le diabète insulino-dépendant a permis une transformation radicale du pronostic de la grossesse. Cependant, la mortalité périnatale restait élevée. Pedersen, dans une série de 1164 grossesses de patientes diabétiques sous insuline, collectée de 1949 à 1969, rapportait un taux de mortalité périnatale de 17,8 % [1].

Dans les années 1950, en dehors du diabète insulino-dépendant, d'autres auteurs découvrent des changements de la sensibilité et de l'activité de l'insuline pendant la grossesse. En 1964, O'Sullivan et Mahan publient les « critères de tolérance orale au glucose pendant la grossesse » et attirent l'attention sur les risques pour l'enfant de l'intolérance [2].

Plus tard, dans les années 1970, le Collège américain de gynécologie et obstétrique recommande l'utilisation de ces critères pour le diagnostic du diabète gestationnel [3].

Au cours de ces 30 dernières années, la prise en charge des différents types de diabète a été mieux codifiée. L'intensification de la surveillance par des équipes associant diabétologues, obstétriciens et pédiatres a permis une amélioration nette du pronostic de l'enfant.

En 1984, la Déclaration de St Vincent avait fixé pour objectif d'obtenir dans la grossesse diabétique des résultats identiques à ceux de la grossesse non diabétique.

En France, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale publie en 1996 un guide de surveillance de la grossesse, dans lequel elle précise la conduite à tenir face à une grossesse chez une mère diabétique [4].

En 1997, les critères de diabète sont redéfinis par un comité d'experts réuni sous l'égide de l'American Diabetes Association (ADA) [5]. Ces nouveaux critères sont confirmés en 2004 [6]. Dans son rapport, l'ADA inclut la notion d'état prédiabétique. Pour la grossesse, elle rappelle l'importance dans les diabètes prégestationnels de la prise en charge périconceptionnelle [7], et fixe pour les diabètes gestationnels les modalités de dépistage et la stratégie thérapeutique [8].

Malgré tous les efforts faits, force est de constater qu'à ce jour en France, comme dans tous les pays développés, les objectifs de la Déclaration St Vincent ne sont pas atteints. La mortalité périnatale du nouveau-né de mère diabétique reste supérieure à celle du nouveau-né de mère normale, et sa morbidité est nettement plus élevée.

III. Diabètes maternels

1. Classification

Depuis de nombreuses années, la classification des diabètes différencie diabètes insulino-dépendants, dits « du sujet jeune », et diabètes non insulino-dépendants, dits « du sujet âgé ». Actuellement, la nouvelle classification est fondée non plus sur la thérapeutique mais sur la pathogénie [5, 6].

1.1. Diabète de type 1

Il correspond aux diabètes insulino-dépendants. Il touche le sujet jeune et sa pathogénie est caractérisée initialement par une carence absolue en insuline, dont la cause est une destruction plus ou moins brutale des cellules bêta de Langerhans. L'étiologie des diabètes de type 1 comprend des facteurs génétiques,

mais aussi environnementaux et auto-immuns. Un ou plusieurs anticorps sont présents dans 85 à 90 % des cas. D'autres pathologies auto-immunes peuvent être associées. Dans quelques cas, aucune étiologie n'est retrouvée (diabète idiopathique). Le diabète de type 1 représente 5 à 10 % des diabètes de la femme enceinte et concerne environ une grossesse sur 1000.

1.2. Diabètes de type 2

Les diabètes de type 2, ou diabètes non insulino-dépendants, ont comme caractéristique primaire une résistance à l'insuline et/ou une réponse compensatoire inadéquate de sécrétion d'insuline. Ils vont d'une résistance prédominante à l'insuline avec insuffisance relative de sécrétion, à l'insuffisance de sécrétion prédominante avec insulino-résistance. Il semble actuellement évident que le diabète de type 2 soit également lié à des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, les facteurs génétiques de cette forme de diabète sont complexes et pas clairement établis. Le diabète de type 2 est rare chez le sujet jeune, et par conséquent moins fréquent chez la femme enceinte que le diabète de type 1. Son incidence exacte est méconnue. Elle augmente avec l'âge, les femmes atteintes étant souvent obèses et plus âgées que dans le type 1.

1.3. Autres types de diabètes

Ils constituent un troisième groupe. Ce groupe comprend des déficits génétiques en cellules bêta ou dans l'action de l'insuline, les diabètes après maladie du pancréas exocrine, les diabètes associés à des endocrinopathies, ceux liés à une chirurgie ou médicamenteux, ou causés par tout autre facteur donnant des hyperglycémies.

1.4. Hyperglycémie à jeun et intolérance au glucose

Elles constituent un groupe intermédiaire. Le comité d'experts [6] reconnaît un groupe de sujets chez qui les taux de glucose dans le sang ne sont pas assez élevés pour être considérés comme « diabétiques », mais trop hauts pour être considérés comme « normaux ». Ces anomalies peuvent être associées au syndrome métabolique qui inclut une obésité (Surtout abdominale), une dyslipidémie et une hypertension. L'hyperglycémie à jeun et l'intolérance glucidique sont une situation prédiabétique et sont un facteur de risque de développement d'un diabète.

1.5. Diabètes gestationnels

Ils constituent un groupe hétérogène. Ils sont définis comme un trouble de la tolérance glucidique de gravité variable apparus ou découverts pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire, et quelle que soit l'évolution après l'accouchement. Cette définition n'exclut pas les diabètes préexistants à la grossesse jusque-là méconnus. Elle regroupe des affections de sévérité variable associées à des complications de gravité différente. Le plus souvent, la détérioration de la tolérance au glucose apparaît en cours de grossesse.

Aux États-Unis, le diabète gestationnel complique environ 4 % de l'ensemble des grossesses, mais la prévalence peut varier de 1 à 14 % selon les populations étudiées [8]. Les chiffres français ne sont pas connus, mais sont vraisemblablement peu différents. Le diabète gestationnel est beaucoup plus fréquent que le diabète prégestationnel. Il représente presque 90 % des diabètes de la grossesse. Les facteurs de risque prédisposant sont un âge maternel supérieur à 35 ans, la naissance précédemment d'un enfant malformé, d'un enfant macrosome ou hypotrophe, la présence d'une hypertension chronique, des antécédents de diabète gestationnel ou une histoire familiale de diabète, l'obésité ou un index de masse corporelle élevé, et le tabagisme [10]. Il peut à long terme être suivi d'un diabète permanent.

2. Diagnostic du diabète

Le diagnostic de diabète repose sur l'augmentation des glycémies associée ou non à des symptômes cliniques (polyurie, polydipsie, cétonurie, perte pondérale). Les critères biologiques actuellement admis chez l'adulte sont les critères retenus par l'ADA [5, 6]. Ils remplacent les critères définis en 1979 [11]. Les seuils sont, après confirmation par plusieurs examens, une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l (7 mmol/l), et/ou supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) non à jeun ou après prise de 75 g de glucose. La quasi-totalité des diabètes de type 1 sont connus avant la grossesse. Très exceptionnellement, un diabète de type 1 peut être diagnostiqué au cours de celle-ci, devant l'apparition de symptômes évocateurs ou d'une complication, ou un coma avec acidocétose.

Les diabètes de type 2 restent longtemps asymptomatiques, aussi ils sont souvent ignorés, et de ce fait plus traîtres. Dans quelques cas seulement, le diabète de type 2 est déjà connu avant la conception, mais dans beaucoup de cas il est méconnu même s'il peut être suspecté.

Le diabète gestationnel par définition n'est pas connu avant la grossesse. C'est une des complications les plus fréquentes de la grossesse ; il est asymptomatique et le diagnostic relève du dépistage systématique. Le plus souvent, la détérioration de la tolérance au glucose survient en deuxième moitié de grossesse, plus particulièrement au troisième trimestre.

3. Dépistage du diabète gestationnel

Les modalités de dépistage et de diagnostic du diabète gestationnel se heurtent à une absence de consensus. Malgré les différences de point de vue, la quatrième Conférence internationale sur le diabète gestationnel en 1997 se prononce en faveur d'un dépistage universel [9]. L'ADA en 2004 confirme cette attitude, sauf pour les femmes très jeunes (moins de 25 ans) sans antécédents familiaux et sans excès de poids [8]. En France, le dépistage du diabète gestationnel est conseillé par l'Alfediam (Association de langue française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques) et par le CNGOF (Collège National des gynécologues-obstétriciens français) pour toutes les patientes, même en dehors de facteurs de risque [10, 11]. En effet, ceux-ci sont absents chez 30 à 40 % des femmes ayant un diabète gestationnel.

Lorsqu'il existe des facteurs de risque de diabète, le dépistage doit être fait tôt, dès le début de la grossesse et même avant la conception si possible pour ne pas méconnaître un trouble glycémique préexistant. En l'absence de facteurs de risque, le dépistage doit être réalisé entre 24 et 28 semaines, période à partir de laquelle l'insulinorésistance devient plus marquée.

Le diagnostic fait appel aux épreuves de charge ; les dosages de glycosurie et de glycémie à jeun sont insuffisants. Deux méthodes sont actuellement admises, la méthode en un temps et la méthode en deux temps.

Tableau 1.

Hyperglycémie provoquée par voie orale avec 100 g de glucose (seuils de normalité d'après Carpenter et Coustan [12]).

Glycémies	g/l	mmol/l
À jeun	0,95	5,3
1 heure	1,80	10,0
2 heures	1,55	8,6
3 heures	1,40	7,8

1.1. Méthode en deux temps

C'est la méthode de référence initialement décrite et c'est la mieux évaluée. Le dépistage fait appel au test de O'Sullivan (glycémie 1 heure après prise de 50 g de glucose). Le test est considéré comme positif si la glycémie est supérieure à 1,30 g/l (7,2 mmol) ou 1,40 g/l (7,8 mmol) en fonction de la sensibilité souhaitée. En France, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) retient 7,8 mmol/l. Ce test est positif chez 20 à 25 % des femmes enceintes. En cas de dépistage positif, il est nécessaire de réaliser un test diagnostique qui repose sur l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 100 g de glucose. Le diagnostic est établi selon les critères de Carpenter et Coustan [12, 13] (Tableau 1). Une seule valeur anormale définit l'intolérance au glucose et deux le diabète gestationnel. L'ANAES retient des critères légèrement différents : à jeun 1,05 g/l (5,8 mmol/l) ; h1 1,9 g/l (10,4 mmol/l) ; h2 1,65 g/l (9,1 mmol/l) ; h3 1,4 g/l (7,8 mmol/l) [4]. Toutefois, si la glycémie au cours du test de O'Sullivan est supérieure à 2 g/l (11,1 mmol), le diagnostic de diabète gestationnel ne nécessite pas d'HGPO.

1.2. Méthode en un temps

Elle consiste en une HGPO simplifiée avec glycémie à jeun et 2 heures après la prise de 75 g de glucose selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Ce test a l'avantage de permettre avec un seul examen le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel. Les seuils de positivité sont de 1,05 g/l (5,8 mmol/l) à jeun et de 1,40 g/l (7,8 mmol/l) 2 heures après la charge en glucose (8). Les valeurs supérieures à ces taux sont anormales (Tableau 2). Selon les résultats, on parle

d'hyperglycémie à jeun, d'intolérance au glucose ou de diabète. Ce test devrait progressivement s'imposer et remplacer la méthode en deux temps, car il est plus simple et est en accord avec les nouvelles définitions du diabète [5].

À ce jour, l'ADA admet que les deux méthodes peuvent être proposées [8]. Les autres méthodes sont des méthodes de surveillance des diabètes, mais n'ont pas été évaluées comme test de dépistage.

Tableau 2.

Résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale simplifiée. Glycémies à jeun et 2 heures après 75 g de glucose [8].

	À jeun	Après charge
Diabète	≥ 1,26 g/l	≥ 2 g/l
Hyperglycémie à jeun	≥ 1,05 g/l et < 1,26 g/l	
Intolérance au glucose		> 1,40 g/l et < 2 g/l

Tableau 3.

Critères pronostiques préconceptionnels. Classification modifiée de White.

Classe A	Régime seul, quel que soit l'âge ou le début de la maladie
Classe B	Découverte du diabète après l'âge de 20 ans ; évolution depuis moins de 10 ans
Classe C	Découverte de la maladie entre 10 et 19 ans ; durée d'évolution entre 10 et 19 ans
Classe D	Découverte de la maladie avant 10 ans ; durée d'évolution supérieure à 20 ans ; rétinopathie ou hypertension artérielle (sans protéinurie)
Classe R	Rétinopathie proliférative ou hémorragie du vitré
Classe F	Néphropathie avec protéinurie supérieure à 500 mg/jour
Classe RF	Association des critères de la classe R et de la classe F
Classe H	Pathologie cardiaque artérioscléreuse cliniquement significative
Classe T	Transplantation rénale

1.3. Glycémie à jeun/postprandiale

Elle est bien acceptée par les patientes. Elle consiste à mesurer la glycémie à jeun et 1 heure 30 après un repas d'environ 600 kcal. À jeun, la glycémie doit être inférieure à 1,05 g/l (5,6 mmol/l). Après le repas, le seuil est fixé à 1,30 g/l (7,1 mmol/l). Elle est capitale dans la surveillance des patientes sous régime ou sous insuline.

1.4. Dosage de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c)

Cet examen est recommandé dans la surveillance des diabètes prégestationnels en complément de l'autosurveillance glycémique pour juger de l'équilibre global sur le mois passé. Un bon équilibre se traduit par une HbA1c basse (5,6 %). Elle ne devrait pas dépasser 7 %. Son intérêt est primordial en période périconceptionnelle.

4. Facteurs de risque pour la grossesse

Classiquement, la mortalité et la morbidité périnatales sont directement liées à l'ancienneté et à la sévérité du diabète maternel [14]. Deux classifications ont été établies dans le but d'estimer le risque néonatal. La classification de White (1949) est basée sur les facteurs existant avant la grossesse, principalement l'âge de début du diabète, sa durée et la présence de complications vasculaires tardives (Tableau 3). La classification de Pedersen (1965) inclut les anomalies observées pendant la grossesse susceptibles d'influencer le pronostic (Pedersen's prognostically bad signs in pregnancy) (PBSP). Elle attire l'attention sur le danger de l'acidose sévère, de la prééclampsie et d'un mauvais suivi. L'association de ces deux classifications permet une meilleure évaluation des risques pour l'enfant.

Actuellement, le pronostic pour l'enfant semble dépendre en partie de l'existence ou non de lésions vasculaires, mais essentiellement de l'équilibre glycémique dès la période périconceptionnelle jusqu'à la fin de la grossesse, et de la survenue ou non d'une hypertension artérielle ou d'une prééclampsie.

Les lésions vasculaires dégénératives augmentent avec la durée du diabète. Les lésions rétinienne sont les plus fréquentes ; actuellement, la rétinopathie proliférative traitée n'est plus une contre-indication à la grossesse. Les lésions rénales sont d'apparition plus tardive et sont donc plus rares. Elles peuvent être associées à une hypertension artérielle. Elles augmentent le risque d'hypertension gravidique, de prééclampsie et de complications chez l'enfant. L'insuffisance rénale traduit un stade avancé de la maladie ; pendant la grossesse, elle peut se décompenser et s'accompagner d'un retard de croissance fœtal majeur ne permettant pas toujours d'atteindre le stade de viabilité. La coronaropathie est exceptionnelle mais est un facteur de haute gravité [4, 7].

L'équilibre glucidique dès la période périconceptionnelle et pendant toute la grossesse paraît primordial. Il apparaît être actuellement le facteur pronostique pour l'enfant le plus important. Des données récentes confirment qu'il existe un rapport étroit entre les glycémies maternelles et les complications de la grossesse. Dans les diabètes prégestationnels, il est largement démontré que la fréquence des malformations congénitales graves est étroitement liée à l'hyperglycémie, en tout début de grossesse [15-17]. Le seuil critique est mal connu, mais est probablement très bas. Ces données attirent l'attention sur la nécessité d'une programmation de la grossesse. Or, celle-ci est souvent manquante. En effet, si elle ne pose pas de problème sur le plan théorique, elle est sur le plan pratique beaucoup plus difficile à obtenir. Certaines patientes sont incapables d'accepter les contraintes nécessaires ; d'autres se lassent de maintenir un équilibre strict pendant plusieurs mois.

Dans une étude multicentrique française menée en 2000-2001, une prise en charge préconceptionnelle n'a été effective que dans seulement 48,5 % des diabètes de type 1 et 24 % des diabètes de type 2 [16].

L'hypertension artérielle (HTA) aggravée ou apparue pendant la grossesse et la prééclampsie sont plus fréquentes chez les patientes diabétiques quel que soit le type de diabète. Dans les diabètes prégestationnels, Cundy rapporte 45 % d'HTA dans les diabètes de type 1 et 41 % dans les diabètes de type 2 [18]. Le risque de prééclampsie est pour Sibai de 20 % [19]. Ce risque augmente avec la sévérité du diabète selon la classification de

White (classe B : 11 % ; C : 22 % ; D : 21 % ; RF : 36 % ; $p < 0,0001$) et est plus important chez les patientes ayant au départ une protéinurie (28 % versus 18 %) [19].

Dans le diabète gestationnel, la fréquence de l'HTA est aussi augmentée. Le quatrième Workshop International sur le diabète gestationnel admet que le risque d'avoir des anomalies tensionnelles pendant la grossesse est deux fois plus fréquent que dans une population témoin [9]. Casey note 17 % d'HTA en cas de diabète gestationnel contre 12 % en l'absence [20] et Jensen 20 % contre 11 % [21]. Ostlund, à partir du registre suédois de naissances, rapporte un taux de prééclampsie de 6,1 % en cas de diabète gestationnel contre 2,8 % en l'absence ; après élimination des facteurs de confusion, il persiste une augmentation du risque (Odd ratio [OR] : 1,61 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,39-1,86) [22].

L'HTA et la prééclampsie, quel que soit le type de diabète, sont des facteurs significatifs de risque de morbidité chez le nouveau-né, entre autres par l'induction d'une prématurité [17,18, 23, 24].

5. Prise en charge de la grossesse

Le diagnostic de diabète chez la femme enceinte doit conduire à une prise en charge le plus tôt possible car la précocité du traitement est déterminante sur le pronostic fœtal. Chez une femme présentant un diabète connu, la prise en charge préconceptionnelle est essentielle pour réduire le risque d'embryopathie [7]. Un bon équilibre glycémique devrait être maintenu jusqu'à l'accouchement pour réduire la morbidité chez l'enfant.

Pendant la grossesse, la surveillance doit être pluridisciplinaire, assurée par des diabétologues, des diététiciens et des équipes obstétricales habituées à cette pathologie. La surveillance doit être intensifiée. Elle est basée sur l'autocontrôle des glycémies capillaires au minimum six fois par jour, trois fois avant les repas et trois fois 2 heures après, et sur la recherche pluriquotidienne d'une cétonurie. Les objectifs glycémiques sont une glycémie à jeun inférieure à 0,95 g/l (5,3 mmol/l) (Pour l'ANAES inférieure à 0,8 g/l ou 4,5 mmol/l) [4] et une glycémie 2 heures après chaque repas inférieure à 1,20 g/l (6,7 mmol/l) [4]. Le dosage de l'HbA1c doit être mensuel ; l'idéal est d'obtenir un taux inférieur à 6 %, et dans tous les cas inférieur à 8 %.

Le traitement doit comporter une prescription diététique tenant compte du poids prégestationnel, de la prise de poids et des besoins de la grossesse. La ration énergétique quotidienne est de 1 800 à 2 000 kcal, avec un apport minimum de 1 500kcal. L'alimentation doit être équilibrée, comportant 50 % de glucides, 30 % de lipides et 20 % de protides, avec un apport quotidien de 180 à 200 g d'hydrates de carbone. L'insulinothérapie doit être optimisée en multipliant les injections d'insuline pour dissocier les insulines basales des insulines prandiales, ou en utilisant dans les indications bien choisies une pompe externe pour injection sous-cutanée continue.

La surveillance obstétricale doit être intensifiée. À partir du sixième mois, la patiente doit être vue tous les 15 jours, puis toutes les semaines à partir du huitième mois. La recherche d'anomalie fœtale doit être faite par un opérateur expérimenté vers 22-23 semaines, et au moindre doute une échocardiographie fœtale doit être demandée vers 24 semaines. La tension artérielle doit être particulièrement surveillée. L'HTA doit être traitée quelle que soit sa date d'apparition [4]. Au troisième trimestre, deux ou trois échographies selon les cas sont demandées pour suivre la croissance fœtale. En fin de grossesse, un monitoring fœtal est fait tous les 2 à 4 jours. En cas de complications, la patiente doit être hospitalisée.

La date et le mode d'accouchement dépendent de la survenue ou non d'une complication et des conditions obstétricales. En l'absence de complications, il ne faut pas faire naître l'enfant trop tôt. Cependant, il est généralement recommandé de ne pas laisser poursuivre la grossesse au-delà de 38 à 39 semaines, car à terme le risque de mort in utero et de dystocie des épaules est augmenté. Dans le diabète gestationnel, le plus souvent seul le régime est prescrit. Il doit permettre d'obtenir rapidement la normalisation des glycémies à jeun et postprandiales. Il n'y a alors pas lieu de modifier les conduites obstétricales habituelles. La tension artérielle et la croissance fœtale doivent être étroitement surveillées. La césarienne d'emblée n'est pas justifiée. L'accouchement avant terme n'a pas d'indication, sauf en cas de complications surajoutées (prééclampsie, retard de croissance, anomalies de la vitalité fœtale). Un déclenchement du travail vers 39 semaines peut être proposé. Si malgré le régime les glycémies restent élevées, une insulinothérapie est prescrite et la prise en charge rejoint celle du diabète prégestationnel.

IV. Métabolisme glucidique et macrosomie fœtale

1. Insuline

La grossesse s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'insuline et est un exemple physiologique d'insulinorésistance. L'insuline est une des hormones régulant la réponse métabolique à l'utilisation des hydrates de carbone par les tissus. Elle est produite par les cellules bêta du pancréas, puis sécrétée dans la circulation hépatique où elle agit sur le foie et sur les tissus périphériques. L'insuline supprime la production endogène de glucose, stimule sa captation (uptake) par les tissus, et favorise le stockage du glycogène et des triglycérides [25, 26].

Si le taux d'insuline est inchangé pendant les deux premiers trimestres de la grossesse, il augmente d'environ 50 % pendant le troisième trimestre. Ce phénomène est lié entre autres à l'augmentation des taux d'œstrogène et de progestérone, dont l'augmentation débute tôt pendant la grossesse, et amène à une hyperplasie et une hypertrophie des cellules bêta du pancréas [26, 27]. L'augmentation de la prolactine pendant la seconde moitié de la grossesse influence aussi la sécrétion d'insuline, bien que le mécanisme exact ne soit pas encore connu. Parallèlement apparaît une insulino-résistance. Celle-ci est maximale au début du troisième trimestre. L'augmentation des taux de progestérone, de cortisol et de human placental lactogen (HPL) réduit l'efficacité de l'insuline et interfère avec la captation cellulaire de glucose.

2. Conséquences sur la grossesse

Dans une grossesse normale, le système fonctionne de telle sorte qu'il maintient une euglycémie. Malgré l'augmentation de l'insulino-résistance en seconde moitié de grossesse, les taux circulants de glucose restent bas. Une étude récente faite chez 51 femmes enceintes non diabétiques au troisième trimestre a montré que le niveau glycémique moyen incluant les glycémies postprandiales était de $0,75 \pm 0,05$ g/l [28]. Le niveau glycémique moyen était de $0,72 \pm 0,05$ g/l à 28 semaines et de $0,78 \pm 0,05$ g/l à 38 semaines. Les glycémies à jeun variaient de 0,55 à 0,68 g/l. La glycémie la plus élevée du cycle était observée 1 heure après le repas et ne dépassait pas 1,05 g/l. Ces valeurs sont inférieures aux seuils habituellement admis.

Dans les diabètes gestationnels, il semble exister une exagération de l'insulino-résistance et/ou des anomalies de l'insulinosécrétion, provoquant une diminution de la captation tissulaire de glucose [25, 26]. Au début de la grossesse, le pancréas répond à l'augmentation du taux circulant de glucose par une augmentation de la sécrétion d'insuline, permettant d'obtenir un taux de captation du glucose par les tissus relativement normal et une suppression d'excrétion (output) de glucose par le foie. Au fur et à mesure que la résistance à l'insuline s'accroît, le pancréas ne peut plus suivre la demande, avec comme conséquences une diminution de la captation périphérique du glucose, une augmentation de la production de glycogène par le foie, et par conséquent une augmentation du taux plasmatique circulant de glucose.

Dans les diabètes insulino-dépendants, les modifications engendrées par la grossesse vont être source de déséquilibre. Au début de la grossesse, les besoins en insuline ne sont pas modifiés, mais les nausées et les difficultés alimentaires vont causer des hypoglycémies et une diminution des besoins. Au troisième trimestre, au contraire, l'augmentation de l'insulino-résistance va entraîner une augmentation plus ou moins importante des besoins. Elle peut être responsable d'une instabilité avec augmentation des glycémies et d'acidocétose.

3. Conséquences fœtales

Il a été longtemps postulé que, dans les grossesses diabétiques, l'hyperglycémie maternelle et le transfert accru de nutriments vers le fœtus provoquaient chez celui-ci une hyperglycémie qui elle-même provoquait un hyperinsulinisme en réaction. Une des conséquences principales est la macrosomie fœtale. Cependant, le mécanisme est plus complexe et plusieurs facteurs semblent intervenir (Fig. 1).

L'hyperinsulinisme fœtal a été bien documenté, mais le mécanisme n'en est pas encore complètement élucidé. Le glucose traverse le placenta par un système de diffusion facilitée, mais pas l'insuline. Le fœtus répond à l'hyperglycémie par une augmentation de sa production d'insuline [3]. L'insuline fœtale est détectée dès la douzième semaine. Sa sécrétion suite à une hyperglycémie fœtale n'est en revanche active que vers la vingtième semaine [29]. Ce mécanisme n'est cependant probablement pas le principal responsable de l'hyperinsulinisme fœtal. En effet, il a été démontré que, chez le fœtus ou le prématuré, il n'y a pas de réponse rapide à l'administration de glucose telle qu'elle est décrite chez l'adulte. L'hyperglycémie ne suffirait donc pas à elle seule à provoquer un hyperinsulinisme [30]. Il semble actuellement qu'il existe une relation plus complexe entre le statut métabolique maternel, la fonction placentaire et le métabolisme fœtal. Un des stimuli les plus efficaces de la sécrétion d'insuline semble être l'hyperamino-acidémie maternelle (essentiellement l'arginine et la leucine) [3, 25]. Certains auteurs ont en effet démontré une corrélation entre le taux maternel plasmatique d'acides aminés (sérine, proline, lysine) et le poids de naissance de l'enfant [31].

L'insuline en tant qu'agent mitogène et lipogène influence la croissance fœtale. L'hyperinsulinisme favorise un stockage excessif des nutriments par augmentation de la synthèse de glycogène, de protéines et de lipides. Ceci favorise les dépôts graisseux, résultant en une macrosomie et une organomégalie. L'insuline, par ses propriétés anaboliques, stimule les tissus fœtaux insulinosensibles, entre autres le muscle, le tissu conjonctival et le tissu adipeux. Le cerveau, en tant qu'organe peu insulinosensible, a une croissance normale. D'autre part, l'hyperinsulinisme favorise le catabolisme, utilisant l'énergie et provoquant une déplétion des réserves en oxygène [3].

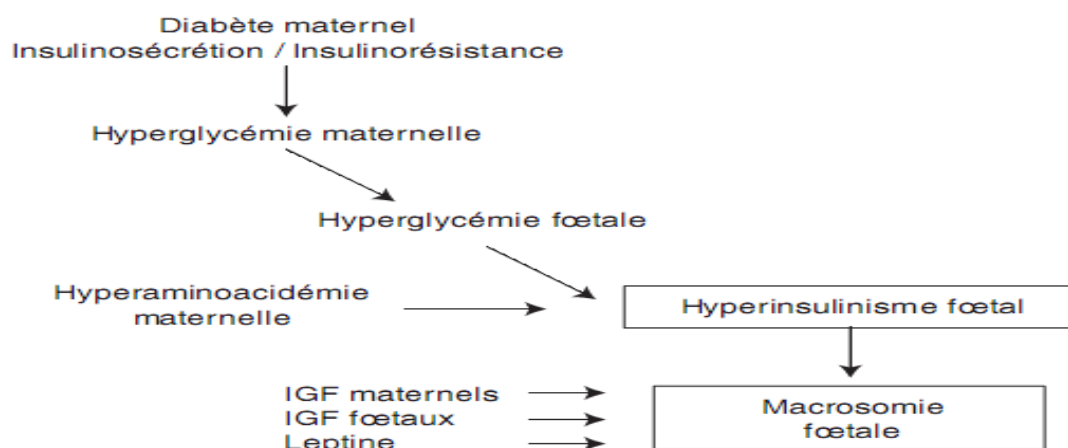


Figure 1. Hyperinsulinisme fœtal et macrosomie. IGF : *insulin growth factors*.

4. Rôle des *insulin growth factors* (IGF)

L'insuline n'est pas le seul facteur impliqué dans la croissance fœtale. Certains peptides, tels les IGF 1 et 2, jouent également un rôle majeur. Il a été montré qu'ils augmentent dans les sérums maternel et fœtal proportionnellement au poids de l'enfant. Roth a rapporté des taux d'IGF1 plus élevés chez les enfants macrosomes comparés aux nouveau-nés normotrophes [32]. L'activité des IGF est modulée par les protéines dites « liantes » : l'IGF, couplée à sa « protéine liante » a une efficacité moins importante.

La biodisponibilité des « protéines liantes » est régulée entre autres par une enzyme protéolytique et leur affinité est modulée par leur degré de phosphorylation : plus la phosphorylation est importante, plus leur capacité liante est élevée. Le placenta a la capacité de déphosphoryler les IGF binding proteins (IGFBP) et par conséquent de diminuer leur affinité pour les IGF [25, 33].

La sécrétion de la protéine liante IGFBP-1 est favorisée par l'action du cortisol et du glucagon, et est inhibée par l'action de l'insuline.

Un autre peptide corrélé à la croissance fœtale est le fibroblast growth factor. Il s'agit d'un puissant mitogène exprimé pendant le développement fœtal qui a pu être isolé à partir du placenta et dans le sérum maternel [31].

6. Rôle de la leptine

La leptine est une protéine également impliquée dans la croissance fœtale. Son taux est en effet corrélé au poids de naissance [25, 34]. Elle interviendrait dans la neuro-régulation des graisses, mais son rôle est encore à ce jour mal défini. On pense qu'elle agirait à la fois dans le contrôle de la satiété et dans la régulation des dépenses énergétiques.

La leptine est sécrétée par l'adipocyte, mais aussi par les cellules du trophoblaste et par les cellules du liquide amniotique [25, 26]. L'insuline fœtale stimule le gène codant pour la leptine et induit sa sécrétion par l'adipocyte. Elle servirait donc de contre-régulateur en agissant de manière directe sur les cellules bêta pancréatiques en supprimant la production d'insuline par activation des canaux potassiques, et diminuerait l'activité insulinique dans l'hépatocyte [25]. Une augmentation progressive des taux de leptine est observée au cours de la gestation. Certains auteurs décrivent une augmentation de 66 à 100 % entre le début et la fin de la grossesse, avec un maximum entre les vingtième et trentième semaines de gestation [26].

Il a été démontré que chez les mères diabétiques les taux de leptine étaient plus élevés et proportionnels à l'hémoglobine glycosylée. Ceci laisse penser que la leptine a un rôle de feedback négatif dans des situations de croissance accrue. Chez les enfants nés de mères non insulino-dépendantes, on observe des taux de leptine plus élevés que chez les enfants de mères non diabétiques. Ces taux restent toutefois moins élevés que chez les enfants de mères insulino-dépendantes.

V. Complications fœtales et néonatales

1. Mortalité périnatale

Dans les diabètes insulino-dépendants, la mortalité périnatale, autrefois très élevée, a depuis 30 ans considérablement diminué. Cependant, dans toutes les séries récentes consacrées au diabète préexistant à la grossesse, les taux rapportés restent supérieurs à ceux observés dans la population générale (Tableau 4) [16, 17,35-37]. Cette surmortalité est retrouvée également dans les diabètes de type 2 [36, 37]. Cette augmentation est en partie due à une plus grande fréquence du taux de mort fœtale in utero, qui reste un problème majeur et dramatique dans les grossesses diabétiques.

Une enquête menée dans la région de Liverpool entre 1990 et 1994 portant sur 462 grossesses chez des patientes insulino-dépendantes rapporte un taux de 25 ‰ (IC 95 % : 8,9-41,1) et de 5 ‰ dans la population générale [35]. Une enquête plus récente menée dans la même région entre 1995 et 1999 sur 547 grossesses retrouve un taux d'enfants mort-nés similaire (voire un peu plus élevé) de 30,1 ‰ naissances (IC 95 % : 16,6-50,0) [38].

En France, dans une étude multicentrique récente portant sur 229 grossesses chez des patientes diabétiques, sa prévalence est de 3,5 % [39], alors que dans la population générale le taux est voisin de 1 %. On peut admettre que le risque de mort fœtale dans le diabète pré-gestationnel est multiplié par trois à cinq environ. Malgré les efforts faits, la mort in utero est un danger permanent, en particulier en fin de grossesse. L'étiologie et la pathogénie sont inconnues. Elle survient essentiellement au cours des diabètes déséquilibrés. Le risque est accru en cas d'acidocétose, et en cas d'HTA ou de prééclampsie. Les causes évoquées sont l'hypoxie de certains tissus, un excès de lactates dû à la glycolyse anaérobie, la décompensation d'une cardiomyopathie hypertrophique favorisée par des troubles du rythme.

Le risque de mortalité néonatale, autrefois élevé, a actuellement beaucoup diminué. Malgré une morbidité importante, il tend à rejoindre celui observé dans la population générale, sous réserve d'une prise en charge obstétrico-pédiatrique adaptée. Il reste cependant supérieur dans certaines séries [34]. Les principales causes sont les malformations létales et les complications de la prématurité, qu'elle soit spontanée ou induite en cas d'HTA maternelle ou de défaut de croissance fœtale. Dans les diabètes gestationnels, l'intolérance au glucose seule ne semble pas augmenter la fréquence des morts périnatales.

Plusieurs publications récentes consacrées à ce sujet signalent une morbidité néonatale accrue sans faire mention de décès de l'enfant [20, 21, 40, 41]. Le danger serait en fait un diabète de type 2 méconnu.

Tableau 4.
Mortalité périnatale et diabète prégestationnel.

	Diabète	Population générale
Boulot [16]	4,4 %	0,7 %
Evers [17]	2,8 %	–
Casson [35]	4,5 %	1,1 %
Cundy [36]	4,6 %	1,25 %
Dunne [37]	2,7 %	1,1 %

2. Embryopathie et fœtopathie :

La fréquence des malformations congénitales est classiquement de deux à quatre fois plus élevée en cas de diabète prégestationnel que dans les grossesses « normales » [25]. Dans les publications récentes, les chiffres rapportés varient de 4,1 à 9,7 % (Tableau 5). Le taux le plus faible (4,1 %) ne tient compte que des malformations sévères. Dans les séries de la région de Liverpool, le taux de malformations observées était dans la période 1990-1994 de 94,3 ‰ (IC : 95 % : 63,5-124,5) [35] et reste dans la période 1995-1999 de 84,3 ‰ (IC 95 % : 60,3-113,8) [36]. Pour les malformations majeures, certains auteurs décrivent même un risque relatif de 7,9 [23]. Un taux de malformation similaire est également rapporté dans le diabète de type 2 : Dunne sur 182 enfants note 18 malformations [37].

L'hyperglycémie en tout début de grossesse paraît jouer un rôle déterminant. La période critique en termes de tératogénèse est située dans les 7 premières semaines post-conceptionnelles.

Cependant, l'existence d'un seuil à partir duquel le risque malformatif augmente de façon significative est discutée. Plusieurs travaux ont analysé le taux de malformations en fonction du taux d'hémoglobine glycosylée en période péri-conceptionnelle. Dans l'étude française multicentrique, le taux de malformations majeures est de 8,3 % lorsque l'HbA1c est supérieure à 8 % au premier trimestre, et de 2,5 % lorsqu'elle est inférieure à 8 % (OR : 3,5 ; IC 95 % : 1,3-8,9) [16]. Une étude finlandaise portant sur 709 grossesses rapporte un risque relatif de malformations graves de 4,8 pour une HbA1c supérieure ou égale à 9,4 %, et de 3 si l'HbA1c est comprise entre 5,6 et 6,8 % [45]. Dans cette étude, ce n'est que pour une HbA1c inférieure à 5,6 % que le risque rejoint celui de la population générale.

Ainsi, le seuil critique paraît être très bas et la prévention des malformations congénitales exige d'obtenir un niveau glycémique quasi normal en période péri-conceptionnelle [43]. Ces données confirment la nécessité d'une programmation de et d'une prise en charge préconceptionnelle [15]. Evers rapporte un taux de malformations de 4,2 % lorsque la grossesse est planifiée, mais de 12,2 % en l'absence de planification [17].

Dans le diabète gestationnel, les taux de malformations chez l'enfant ne semblent pas (ou peu) augmentés par rapport à la population générale. Les séries récentes portant sur des grossesses avec diabète gestationnel ne signalent pas de malformations [20, 21, 40, 41]. Cependant, deux études épidémiologiques portant sur des effectifs très importants rapportent un excès de certaines malformations habituellement rencontrées dans le diabète. Martinez-Frias, à partir d'un collectif de 19577 enfants

malformés, trouve chez les enfants nés de mère avec diabète gestationnel un taux global de malformations proches de celui du reste de la population, mais un risque significativement plus élevé d'holoprosencéphalie (OR : 3,27), d'anomalies du tube neural (OR : 2,90) et d'anomalies génito-urinaires (OR : 1,81) [46]. Plus récemment, Aberg, à partir du registre des naissances suédois, retrouve dans le groupe des 8 688 enfants nés de mère avec diabète gestationnel un taux global de malformations de 5,7 % similaire à celui de la population générale, mais une augmentation de malformations spécifiques du diabète [44]. Pour ces auteurs, une des explications pourrait être que parmi les diabètes gestationnels certains sont des diabètes de type 2 méconnus. Le rôle de la glycémie à jeun paraît important. Scheffield, à partir d'une série de 2 277 diabètes gestationnels, note un taux de malformations de 1,2 % si la glycémie à jeun est normale, et de 4,8 % en cas de diabète gestationnel avec hyperglycémie à jeun, comparé à 1,5 % chez les enfants de mère non diabétique [42]. Dans l'intolérance au glucose isolée, l'hyperglycémie maternelle survenant essentiellement au troisième trimestre, les effets tératogènes ne sont a priori pas retrouvés [3, 42].

Cependant, en dehors de l'hyperglycémie, d'autres facteurs pourraient également intervenir. La sévérité du diabète, d'après la classification de White, a été rapportée comme un cofacteur augmentant le risque de malformations [47]. L'étude récente de Garcia-Peterson a démontré que dans le diabète gestationnel l'indice de masse corporelle maternel avant la grossesse est un facteur prédictif indépendant de survenue d'une malformation congénitale [48].

2.1. Tératogénicité

Les mécanismes de tératogénicité du diabète pendant la grossesse restent mal définis. Les malformations congénitales sont probablement le fruit d'agressions tératogènes survenant chez un sujet génétiquement prédisposé [49, 50]. Il semblerait que l'ensemble des stress métaboliques intra-utérins en soient à l'origine [25, 33]. L'hyperglycémie et l'hypercétonémie peuvent de façon individuelle ou de façon synergique être responsables d'embryopathies. En revanche, l'insuline en elle-même n'a jamais été décrite comme un agent tératogène [49]. De même, les hypoglycémies ne semblent pas en cause. Bien que cela n'ait pas été prouvé, il semblerait que ce soit l'association de taux élevés de glucose, cétones ou radicaux libres de l'oxygène qui soit responsable [25, 33, 51].

L'expérimentation animale a également suggéré que l'hyperglycémie pourrait avoir une action tératogène par diminution de l'utilisation par le fœtus et l'embryon de l'acide arachidonique, compromettant ainsi la synthèse des prostaglandines ; d'autre part, l'hyperglycémie modifierait la fonction de certaines protéines en augmentant leur glycosylation [49].

Certaines publications ont suggéré que la vitamine E pourrait jouer un rôle protecteur contre les embryopathies, a priori par son action antioxydante [23]. L'importance des facteurs génétiques est mise en évidence par le fait que les malformations ne sont pas exclusivement observées chez les mères ayant un contrôle métabolique médiocre [25, 33]. Les principales malformations rencontrées en association avec la

présence d'un diabète maternel sont décrites dans le Tableau 6. Les plus fréquentes sont d'origine cardiaque, neurologique, génito-urinaire ou digestive. Certaines de ces malformations sont pratiquement spécifiques du diabète ; d'autres sont des malformations plus courantes dont la fréquence est augmentée. Le syndrome de régression caudale est une des malformations pathognomoniques des grossesses diabétiques. Ce syndrome associe une dysgénésie sacrée à une hypoplasie des membres inférieurs et des anomalies des tractus urinaire ou génital [49]. Il est retrouvé dans environ 1 % des grossesses diabétiques. Sa fréquence serait de 200 à 400 fois plus grande chez l'enfant de mère diabétique que dans la population générale [52].

L'holoprosencéphalie est caractérisée par un défaut de clivage du prosencéphale pouvant aboutir à une structure cérébrale avec un seul ventricule. Sa fréquence serait 200 fois plus grande dans les diabètes prégestationnels [53]. Cependant, même si le risque relatif est élevé, la fréquence absolue reste très faible. Elle serait également observée dans quelques cas de diabète gestationnel [46].

Le spina bifida est plus fréquemment observé chez les enfants issus de grossesses diabétiques. Le risque relatif serait de dix [52].

Les malformations cardiaques représentent les malformations graves les plus fréquentes. Celles le plus couramment observées sont les transpositions de gros vaisseaux, le troncus arteriosus et l'atrésie tricuspide [54]. Des ventricules droits à double issue sont également signalés. Le risque de décès toutes causes confondues est pour Lofredo de 39 % [55]. En revanche, aucune association n'a été mise en évidence entre la fréquence des cardiopathies et la présence d'un diabète gestationnel [23, 50]. Dans l'étude des enfants Baltimore-Washington menée de 1981 à 1989, le diabète prégestationnel est fortement associé à un taux élevé de malformations cardiovasculaires d'origine embryologique précoce (OR : 4,7 ; IC 95 % : 2,8-7,9) [55]. L'enquête de Wrenportant sur 192 618 enfants nés vivants dans la région de Newcastle entre 1995 et 2000 rapporte un taux de malformations cardiovasculaires de 3,6 % chez les enfants de mère diabétique et de 0,74 % en l'absence de diabète (OR : 5,0 ; IC95 % : 3,3-7,8) [54]. Cette étude récente est un bon reflet de la situation actuelle, mais elle sous-estime l'incidence réelle des cardiopathies, car elle ne prend pas en compte les interruptions de grossesse avant le stade de viabilité. À ce jour, malgré le meilleur suivi des grossesses, le risque de malformations cardiovasculaires graves persiste et reste un des problèmes majeurs chez l'enfant né de mère diabétique [55].

Les anomalies gastro-intestinales décrites chez les nouveau-nés de mères diabétiques sont le syndrome du petit côlon gauche, les mal-rotations intestinales et les atrésies anorectales [56]. Le syndrome du petit côlon gauche est donc une anomalie congénitale fréquente observée chez les enfants de mères diabétiques, symptomatique ou non sur le plan digestif [57]. D'après Davis et Campbell [57], la prévalence du syndrome du petit côlon gauche chez les enfants asymptomatiques serait de 50 % ! Les origines de cette pathologie restent obscures [23, 56].

Certains pensent que le glucagon, relargué en réponse à l'hypoglycémie néonatale et connu pour son action négative sur la motilité intestinale, pourrait jouer un rôle dans ce syndrome [56]. L'hypoglycémie est

également connue pour son action sympathique, résultant également en une diminution de la motilité du côlon gauche. À l’opposé, l’hypoglycémie accroît la stimulation vagale, augmentant la motilité dans la région intestinale qui s’arrête à l’angle splénique. La différence de contractilité entre ces deux parties de l’intestin expliquerait que la zone de transition entre le côlon étroit et le côlon dilaté se situe à l’angle splénique [56]. Toutefois, la distinction entre le syndrome du petit côlon gauche, l’inertie colique et le bouchon méconial est difficile [56]. Généralement, l’évolution du syndrome du petit côlon gauche est favorable en période néonatale [23].

Une augmentation du risque d’anomalie chromosomique est discutée. Peu de travaux abordent le problème. En 1997, Narchi rapporte une incidence de trisomie 21 de 3,75 % dans un groupe d’enfants nés de mère diabétique et de 1,36 % en l’absence de diabète (risque relatif : 2,75), alors qu’il n’y a pas de différence dans les âges maternels entre les deux groupes [58].

Plus récemment, Moore rapporte des résultats similaires. Dans une étude prospective, cet auteur suit la descendance de 231 patientes avec diabète gestationnel et de 7101 sans diabète, et trouve deux fois plus d’anomalies chromosomiques dans le groupe avec diabète gestationnel ; il s’agit essentiellement d’anomalies de nombre. En tenant compte des facteurs de confusion, il confirme cette augmentation (OR : 7,7 ; IC 95 % : 2,8-21,1) [59]. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de Martinez-Frias qui, à partir de l’étude espagnole collaboratrice sur les malformations fœtales, ne retrouve pas plus d’enfants trisomiques chez les patientes avec diabète (OR : 0,92 ; IC 95 % : 0,41-2,07) ou diabète gestationnel (OR : 1,18 ; IC 95 % : 0,61-2,35) que chez les patientes sans diabète [60].

Tableau 5.
Malformations fœtales et diabète prégestationnel.

	Nombre de grossesses	Malformations (%)
Boulot [16]	435	4,1
Evers [17]	323	8,8
Casson [35]	462	9,7
Platt [38]	547	8,4
Shelfield [42]	410	6,1
Wender-Ozegowska [43]	198	8,6
Aberg [44]	3 864	9,5

Tableau 6.
Principales anomalies congénitales [49].

Squelette et système nerveux central	Syndrome de régression caudale Defects du tube neural – spina bifida Hydrocéphalie Holoprosencéphalie Anencéphalie Microcéphalie
Cardiaques	Dextrocardie Ventricule droit à double issue Truncus arteriosus Transposition des gros vaisseaux Communications interventriculaires Coarctation de l'aorte Communications interauriculaires Ventricule unique/hypoplasie du ventricule Atrésie valvulaire pulmonaire Hypertrophie septale Cardiomyopathie obstructive ou hypertrophique avec ou sans décompensation cardiaque
Génito-urinaires	Hypospadias Hydronéphrose Agénésie rénale Duplication urétérale
Digestives	Atrésie duodénale Atrésie anorectale Syndrome du petit côlon gauche
Diverses	Artère ombilicale unique

3. Prématurité

Dans le diabète de type 1, la prématurité toutes causes confondues est augmentée. Les taux rapportés varient de 22 à 45 % [61]. Cette augmentation concerne aussi bien la prématurité spontanée que la prématurité induite (Tableau 7) [16, 17, 61, 62]. Le risque est majoré par un mauvais équilibre péri-conceptionnel.

Dans l'étude française, le taux global de naissances avant terme est de 38,2 %, mais il est de 57,6 % si l'HbA1c au premier trimestre de la grossesse est supérieur à 8 % et de 24,8 % si elle est inférieure [16]. Le risque paraît également majoré par un mauvais équilibre en cours de grossesse. Dans une étude portant sur 168 grossesses avec diabète de type 1, Lepercq compare l'état des patientes ayant accouché avant et après 37 semaines d'aménorrhée et constate qu'un taux d'HbA1c supérieur ou égal à 7 % à l'accouchement est associé à un risque augmenté d'accouchement prématuré spontané (OR : 5,3 ; IC95 % : 1,1-26,8) ou provoqué (OR : 7,5 ; IC 95 % : 1,5-37,9) [61].

Plusieurs auteurs signalent dans les diabètes de type 1 une augmentation de la prématurité spontanée. Sibai rapporte un taux de 16,1 % chez les nouveau-nés de mère diabétique et de 10,5 % dans le groupe contrôle (OR : 1,6 ; IC 95 % : 1,2-2,2) avec en addition une augmentation des enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée (OR : 2,1 ; IC 95 % : 1,4-3) [62]. Elle peut être favorisée par un hydramnios,

présent dans environ 20 % des cas et causant une surdistension utérine, ou par une infection urinaire fréquente chez la femme enceinte diabétique. Souvent, aucune cause favorisante n'est retrouvée. En cas de menace, les glucocorticoïdes sont discutés ; ils peuvent déséquilibrer le diabète, et leur bénéfice chez le fœtus de mère diabétique n'est pas démontré. Cependant, dans les menaces sévères avant 32-34 semaines, leurs prescriptions restent licites comme dans les autres grossesses, sous couvert d'une surveillance glycémique renforcée et d'une intensification de l'insulinothérapie. Les bénéfices potentiels et les risques de corticothérapie doivent être discutés au cas par cas. L'augmentation de la prématurité induite dans le diabète de type 1 est encore plus importante. Sibai rapporte un taux de 21,9 % pour 3,4 % seulement dans le groupe contrôle (OR : 8,1 ; IC 95 % : 6,0-10,9) [62]. Celle-ci s'explique par la survenue d'une complication obstétricale ou fœtale le plus souvent d'origine vasculaire (prééclampsie, défaut de croissance et/ou détresse du fœtus). Pour Sibai, la fréquence d'accouchement avant 35 semaines d'aménorrhée augmente avec la gravité du diabète et avec la présence d'une protéinurie au départ (29 % versus 13 %) [62] ; Lepercq retrouve comme facteur associé à une naissance avant 37 semaines la nulliparité, l'aggravation d'une néphropathie, la survenue d'une prééclampsie [61].

Dans le diabète gestationnel, le risque de prématurité apparaît moindre. Les risques d'HTA et de prééclampsie sont supérieurs à ceux observés dans la population générale, mais sont loin d'être aussi importants que dans le diabète de type 1. Aussi l'impact sur la prématurité est-il plus limité. Plusieurs séries de diabète gestationnel ne signalent pas d'augmentation du nombre d'enfants prématurés [20, 21, 40]. Cependant, Svare retrouve un âge gestationnel moyen à la naissance un peu plus bas dans le groupe d'enfants nés de mère avec diabète gestationnel ($39,1 \pm 1,7$ semaines d'aménorrhée) que dans le groupe témoin ($39,8 \pm 2,0$ semaines d'aménorrhée) ($p < 0,05$) [40].

La prise en charge du nouveau-né prématuré ne diffère pas de celle d'un prématuré de mère non diabétique. La même vigilance doit être appliquée pour la surveillance glycémique. Une étude canadienne récente a démontré que l'évolution des nouveau-nés de faible poids de naissance ($< 1\ 500$ g) nés de mères diabétiques n'était pas différente de celle de nouveau-nés de mères non diabétiques. Il n'y a pas de différence retrouvée dans le mode de naissance, ni dans le taux de retard de croissance. De même, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence de la maladie des membranes hyalines, la persistance du canal artériel, la bronchodysplasie, l'entérocolite, les sepsis, les insuffisances rénales, les hémorragies intraventriculaires, la durée moyenne de ventilation et la durée moyenne d'oxygénodépendance. À 18 mois, l'évolution des deux groupes était également similaire [63].

Tableau 7.
Prématurité et diabète prégestationnel.

Prématurité	Totale	Spontanée	Induite
Boulot [16]	38,4 %	–	–
Evers [17]	32,2 %	11,8 %	20,4 %
Lepercq [61]	24 %	9 %	15 %
Sibai [62]	38 %	16,1 %	21,9 %

4. Macrosomie

Une des principales caractéristiques du nouveau-né de mère diabétique est la macrosomie. Dans sa forme caricaturale, il est obèse, bouffi et rouge (Fig. 2). Grâce à la meilleure prise en charge prénatale, son incidence a diminué ces dernières années. Toutefois, elle reste supérieure à celle observée chez les nouveau-nés de mères non diabétiques [17, 23, 38]. Il n'y a pas de définition standard de la macrosomie. On considère généralement que l'enfant est macrosome lorsque son poids de naissance est supérieur à la moyenne plus deux déviations standards, ou supérieur ou égal au 90e ou 95e percentile, c'est-à-dire à terme supérieur à 4 000 ou 4 200 g.

D'autres auteurs retiennent le 97e percentile, soit 4 500 g à terme. La macrosomie est associée à tout type de diabète [64]. Sa fréquence est difficile à chiffrer. Dans les diabètes de type 1, les taux rapportés varient de 10 à 50 % et dans les diabètes gestationnels de 10 à 30 %. Les variations s'expliquent par l'absence de définition univoque, par les différences des populations étudiées et par les différences de prise en charge de la grossesse.

Le macrosome de mère diabétique se distingue des autres enfants par un excès de tissu adipeux avec une disposition préférentiellement thoracique de la graisse et par une organomégalie. La macrosomie prédomine sur l'extrémité supérieure du tronc, avec une augmentation significative du périmètre scapulaire. L'hypertrophie cellulaire se retrouve dans les principaux organes, foie, cœur, rate, surrénales et pancréas. Seuls le cerveau et les reins restent normaux en taille [3, 25, 33]. Le poids de naissance élevé, avec indice de masse corporelle élevé, associé à une microcéphalie relative, donne à l'enfant un aspect typique [25, 33, 50].

Pour l'enfant, le risque de complications est accru. L'augmentation du diamètre bi-acromial expose à l'accouchement au risque de dystocie des épaules et de traumatisme. Le risque d'asphyxie est plus important que chez l'enfant de poids normal. En période néonatale, les hypoglycémies, hypocalcémies et hyperbilirubinémies sont plus fréquentes. La mortalité périnatale reportée chez les enfants macrosomes est de deux à cinq fois supérieure à celle décrite chez les enfants de poids normaux [3]. L'excès de poids fœtal est dépendant du niveau glycémique maternel et peu dépendant de l'âge gestationnel [65]. Dans son étude, Fraser a retrouvé, pour chaque âge gestationnel, un poids de naissance plus élevé chez les enfants de mères diabétiques que chez les enfants de mères non diabétiques [66]. La glycémie maternelle mesurée pendant les deuxième et troisième trimestres est un facteur prédictif significatif de l'index de masse corporelle chez le nouveau-né [23, 31]. Evers retrouve un taux d'HbA1c aux premier, deuxième et

troisième trimestres légèrement plus élevé mais de façon significative chez les mères dont les nouveau-nés sont macrosomes : 6,4 % versus 6 % ; $p= 0,001$ [17]. Cependant, si le contrôle glycémique réduit le taux de macrosomie, il ne le supprime pas complètement pour autant.

Dans toutes les séries, il reste supérieur à celui observé dans la population générale. Pour Hod, chez les patientes ayant un diabète gestationnel la compliance réduit le taux de macrosomie (14,4 %) sans pour autant rejoindre le niveau du groupe contrôle (5,2 %) ; malgré une moyenne glycémique inférieure ou égale à 1,05 g/l, le taux de macrosomie reste de 9,5 % [67].

La persistance d'une fréquence élevée d'enfants macrosomes chez les patientes présentant un diabète ou une intolérance au glucose apparemment bien équilibrée mérite réflexion. Elle peut être la conséquence d'autres causes métaboliques ou génétiques, et/ou être due à des niveaux glycémiques encore trop élevés pour la grossesse. Chez des femmes enceintes non diabétiques, l'étude de Paretto a montré que les niveaux glycémiques observés étaient abaissés par rapport aux femmes non enceintes et inférieurs aux objectifs glycémiques habituellement acceptés au cours de la grossesse [28].

Parmi les autres facteurs, l'obésité maternelle et la prise de poids pendant la grossesse semblent être des facteurs prédictifs importants [65]. D'après Schwartz, l'indice de masse corporelle maternel avant la grossesse, ainsi que la « classe de diabète » selon White, sont des facteurs contribuant à la macrosomie [30].

D'autres études ont démontré la relation entre le taux plasmatique de triglycérides et le poids de naissance [68]. Enfin, il est probable que certains bébés sont constitutionnellement gros.



Figure 2. Macrosomie chez un nouveau-né de mère diabétique.

1. Hypotrophie

À l'inverse des enfants macrosomes, les nouveau-nés de mères diabétiques peuvent également présenter une hypotrophie. L'incidence serait de 2 à 20 %. En général, le risque de retard de croissance augmente avec la sévérité du diabète maternel. Les complications vasculaires de type rétinopathie et néphropathie sont susceptibles d'être associées avec une insuffisance utéroplacentaire responsable d'un défaut de croissance chez le fœtus. Toutefois, on pense actuellement que le retard de croissance peut aussi être attribué aux perturbations métaboliques chez la mère (taux bas de glucose sanguin) pendant l'organogenèse [50].

La mise en évidence pendant la grossesse d'un défaut de croissance du fœtus est un facteur important du risque de mort in utero et pousse à extraire l'enfant prématurément. En période néonatale, ces enfants hypotrophes présentent un risque encore plus élevé d'hypoglycémie, d'hyperbilirubinémie et de détresse respiratoire que les macrosomes [69].

L'hypotrophie peut être masquée par une macrosomie relative et peut passer inaperçue. Elle pourrait peut-être dans ce cas être responsable d'accidents apparemment inexplicables. Une cassure de la courbe de croissance du fœtus en fin de grossesse doit attirer l'attention.

2. Traumatismes fœtaux

Une des conséquences de la macrosomie, surtout si celle-ci est méconnue, est un risque accru de disproportion foetopelvienne et de dystocie des épaules [23]. L'incidence de la dystocie des épaules est de 0,2 à 2,8 % dans la population générale en fonction de la définition retenue. Ce chiffre peut atteindre 3 à 9 % dans les grossesses diabétiques [31]. Le risque augmente avec le poids de l'enfant, mais à poids égal la fréquence des dystocies des épaules paraît deux fois plus importante chez les macrosomes nés de mère diabétique que chez les macrosomes nés de mère sans diabète. Ceci s'explique par l'augmentation du volume thoracique et du diamètre bi-acromial.

Cette situation explique la fréquence accrue d'élongations du plexus brachial avec paralysie plus ou moins importante du bras [25, 33]. Dans une étude de 62 cas d'élongation du plexus brachial d'origine obstétricale, Bar retrouve chez la mère 69 % de diabète gestationnel contre 14,5 % chez les 124 témoins [70]. Gherman rapporte également un risque accru en cas de diabète chez la mère (OR : 3,19 ; IC 95 % : 1,62-6,27) [71].

Si ces lésions sont le plus souvent régressives, elles peuvent néanmoins laisser dans quelques cas une lésion permanente. Pour Ouzounian, même si celles-ci sont difficilement prévisibles, elles paraissent plus fréquentes chez le macrosome de plus de 4 500 g de mère diabétique [72].

D'autres pathologies traumatiques sont retrouvées. Les plus fréquentes sont les fractures de clavicule avec ou sans lésion du plexus brachial, les fractures de l'humérus, les paralysies faciales, les lésions du nerf phrénique avec paralysie diaphragmatique, les céphalhématomes, les hémorragies sous-durales ou intracrâniennes, et les hémorragies oculaires [3, 23]. En raison de l'organomégalie abdominale, le risque d'hémorragie intra-abdominale n'est pas exclu, notamment dans les surrénales ou le foie [23].

Le plus souvent, les traumatismes sont isolés. Cependant, en raison des difficultés de l'accouchement et de la longueur du dégagement, ils peuvent quelquefois s'accompagner d'une asphyxie chez l'enfant [23]. Celle-

ci peut être plus ou moins sévère et être parfois responsable d'une souffrance cérébrale cause de lésions permanentes.

5. Détresse respiratoire :

Les détresses respiratoires sont plus fréquentes chez les nouveau-nés de mères diabétiques. Leur incidence serait de 25 à 38 % [3], avec un risque relatif de 5,6 chez les nouveau-nés de mères diabétiques [23, 73]. L'hyperinsulinisme semble être la cause d'un ralentissement de la maturation pulmonaire, et par conséquent d'un risque accru de détresse respiratoire néonatale. En effet, l'hyperinsulinisme inhibe la synthèse des enzymes impliquées dans la fabrication des phospholipides du surfactant (entre autres la phosphatidyl choline et le phosphatidyl glycérol responsable également de la stabilité du surfactant) [3, 25]. La diminution de synthèse du surfactant est également provoquée par l'usage inadéquat du glycogène pulmonaire, substrat indispensable à la production du surfactant [23, 25]. Il est bien connu que la présence de prostaglandines dans le liquide amniotique est un indicateur fiable de la maturité pulmonaire : si on retrouve le phosphatidyl glycérol dans le liquide amniotique, le risque de détresse respiratoire est faible.

Chez les mères présentant un diabète gestationnel, le phosphatidyl glycérol apparaît plus tard dans le liquide amniotique que dans les grossesses non diabétiques [3]. Une association a également été mise en évidence entre le taux d'hémoglobine glycosylée maternelle et l'apparition tardive de prostaglandines dans le liquide amniotique chez les mères insulino-dépendantes. L'hyperglycémie ou le mauvais contrôle du diabète peuvent donc être considérés comme des facteurs prédisposant à la détresse respiratoire chez le nouveau-né [73].

L'incidence et la sévérité de la détresse respiratoire peuvent donc être améliorées par un contrôle métabolique précis de la mère pendant la grossesse [23, 25].

6. Cardiomyopathie :

L'incidence de la cardiomyopathie est estimée à 10 % des grossesses de mères diabétiques [3]. L'hypertrophie septale isolée est présente dans 35 à 40 % des grossesses diabétiques [31]. Elle est provoquée par l'hyperinsulinisme et survient généralement tardivement dans la grossesse, entre 34 et 40 semaines. L'hypertrophie myocardique peut survenir malgré un bon contrôle glycémique maternel [3]. Dans sa forme moins sévère, on n'observe qu'une hypertrophie du septum interventriculaire, ou ventriculaire droite ou gauche, lors d'un examen échocardiographique, et l'enfant est le plus souvent asymptomatique. Dans les formes les plus sévères, l'hypertrophie peut provoquer un obstacle à l'éjection, pouvant mener à une décompensation cardiaque.

Dans la majorité des cas, on observe une régression complète de l'hypertrophie myocardique à l'âge de 6 mois [3]. Les nouveau-nés de mères diabétiques sont également sujets à une persistance de pressions vasculaires pulmonaires élevées avec hypoxie (HTA pulmonaire) et nécessité de prise en charge en réanimation [31].

7. Anomalies métaboliques :

1. Hypoglycémie :

À la naissance, le nouveau-né se trouve brutalement confronté à une interruption de ses apports nutritifs provenant de la mère. Il mobilise alors le glucose et les acides gras à partir de ses réserves de glycogène et de triglycérides afin de pourvoir à ses besoins énergétiques. Pendant les heures qui suivent la naissance, les taux plasmatiques de glucose baissent progressivement, pour finalement se stabiliser 2 à 3 heures après la naissance. Cette adaptation est associée au relargage hépatique de glucose au rythme de 4 à 6 mg/kg/min. Des perturbations de cette réponse adaptative peuvent se produire dès que les circonstances périnatales sont modifiées (prématurité, troubles métaboliques maternels [diabète], retards de croissance, etc.).

Ces enfants sont susceptibles de développer des hypoglycémies pendant une période plus ou moins prolongée, par défaut d'adaptation métabolique et endocrine [74]. Chez le fœtus de mère diabétique, l'hyperglycémie maternelle stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas. Après la naissance, l'hypersecretion insulinaire peut continuer pendant plus de 24 heures malgré la brutale chute des taux de glucose. Le nouveau-né « normal » va augmenter sa production de glucagon, mobiliser les acides gras libres à partir des tissus graisseux.

Chez le nouveau-né de mère diabétique, cette réponse ne survient pas. L'hyperinsulinisme et l'absence de contre régulation résultent en une diminution de la production hépatique de glucose, une augmentation de la captation périphérique de glucose, et en une diminution de la lipolyse, provoquant une hypoglycémie chez le nouveau-né. Cette chute de la glycémie peut être significativement diminuée lorsque la mère a bénéficié d'une bonne régulation glycémique pendant la grossesse [3, 23, 24].

L'incidence de l'hypoglycémie chez les nouveau-nés dont la mère souffre d'un diabète gestationnel varie de 25 à 40 % selon les études [3]. La définition de l'hypoglycémie chez le nouveau-né reste encore actuellement controversée en raison de l'absence de corrélation entre les concentrations plasmatiques de glucose, les symptômes cliniques et les séquelles à long terme [75].

Selon les différentes études et ouvrages, la définition de l'hypoglycémie varie entre des concentrations de moins de 1 mmol/l et des valeurs de moins de 4 mmol/l [76]. Les signes cliniques le plus fréquemment décrits dans les cas d'hypoglycémie sont la pâleur, la sudation, l'apparition d'apnées, d'une cyanose, une hypotonie, des trémulations, voire des convulsions ou un coma [50, 77]. La plupart de ces symptômes sont communs et peuvent être attribués à d'autres pathologies. C'est pourquoi il semble important d'inclure dans la définition d'hypoglycémie que ces signes cliniques sont bien attribués à une hypoglycémie et qu'ils sont résolutifs lorsque celle-ci est corrigée. La triade de « Whipple » inclut donc trois critères pour définir une hypoglycémie :

- présence de signes cliniques évocateurs d'une hypoglycémie ;
- concentration basse en glucose ;

- résolution des signes cliniques dans les minutes ou heures qui suivent la normalisation de la glycémie [74, 77].

Cette définition exclut cependant les enfants qui présentent des hypoglycémies asymptomatiques, et ce parfois malgré de très bas taux de glucose. Il existe toujours une controverse quant au fait que ces hypoglycémies asymptomatiques pourraient ou non être responsables de lésions cérébrales [74]. Dans la littérature, Cornblath et Schwartz avaient défini l’hypoglycémie par un glucose sanguin inférieur à 30 mg/dl chez le nouveau-né à terme, et inférieur à 20 mg/dl chez le nouveau-né prématuré [78] (ABM protocol). D’autres études récentes ont défini les limites inférieures de glycémie en fonction de l’âge, quel que soit l’âge gestationnel (Tableau 8) [78-80].

Tableau 8.
Limites inférieures de glycémie en fonction de l’âge.

	Âge	Définition de l’hypoglycémie
Srinivasan [79]	0-3 heures	< 35 mg/dl (< 2 mmol/l)
	3-24 heures	< 40 mg/dl (< 2,2 mmol/l)
	> 24 heures	< 45 mg/dl (2,5 mmol/l)
Heck [80]	0-24 heures	< 30 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
	24-48 heures	< 40 mg/dl (< 2,2 mmol/l)
Reece [50]	À terme	< 35 mg/l (1,9 mmol/l)
	Prématuré	< 25 mg/l (1,4 mmol/l)

2. Hypocalcémie et hypomagnésémie :

Cinquante pour-cent des nouveau-nés de mères diabétiques sous insuline présentent une hypocalcémie et une hypomagnésémie en période néonatale. Celles-ci sont définies par un taux inférieur à 7 mg/dl (2 mmol/l) pour l’hypocalcémie et inférieur à 1,5 mg/dl (0,6 mmol/l) pour l’hypomagnésémie [3, 50]. Les perturbations sont proportionnelles à la sévérité des désordres métaboliques chez la mère.

L’hypocalcémie serait attribuée à une mauvaise réponse des parathyroïdes fœtales, à des taux élevés de calcitonine et à l’altération du métabolisme de la vitamine D. D’autres facteurs comme la prématurité, les détresses respiratoires ou l’asphyxie néonatale peuvent aggraver ces perturbations.

3. Métabolisme calcique :

Trois mécanismes interviennent dans la régulation du taux de calcium sérique : la mobilisation du calcium intraosseux, la réabsorption du calcium par le rein et l’absorption intestinale par l’action de la vitamine D. L’augmentation de la sécrétion de parathormone stimule ces trois mécanismes, permettant d’augmenter la calcémie sérique. À l’inverse, la calcémie diminue sous l’action de la calcitonine, qui antagonise l’action de la parathormone [23]. Pendant la grossesse, le calcium est transféré de la mère au fœtus via le placenta. La calcémie fœtale étant supérieure à la calcémie maternelle, la mère présente un état d’hyperparathyroïdie. À l’inverse du calcium, la parathormone et la calcitonine ne passent pas la barrière placentaire.

Après la naissance, l'enfant se trouve en hypocalcémie par l'interruption brutale des apports maternels. Dès les 24 premières heures de vie, on observe une réaction endocrinienne avec augmentation de la parathormone et de la 1,25-OH₂-vitamine D qui permet de corriger la calcémie.

L'adaptation métabolique est modifiée chez le nouveau-né de mère diabétique : on a en effet observé que la réponse de la parathormone à l'hypocalcémie n'était pas présente chez le nouveau-né hypocalcémique. Paradoxalement, cette réponse est bien présente chez le nouveau-né normocalcémique, même pour toute légère diminution de la calcémie [3, 23]. L'hypocalcémie peut être secondaire à l'hypomagnésémie maternelle. Celle-ci est due aux pertes rénales maternelles associées à la glycosurie, et limite la sécrétion d'hormones par la parathyroïde [3]. L'hypocalcémie apparaît le plus souvent entre 48 et 72 heures de vie, mais elle peut survenir plus précocement, dès les premières 24 heures de vie. Les manifestations cliniques décrites sont une irritabilité, des trémulations, des clonies, voire des convulsions [31, 50].

4. Polycythémie et hyperviscosité :

La polycythémie est définie par un hémocrite veineux supérieur à 65 %. Elle est présente chez 5 à 30 % des nouveau-nés de mères diabétiques selon les auteurs [31]. L'augmentation du métabolisme fœtal, qui résulte du statut hyperglycémique-hyperinsulinique, accélère la croissance de l'enfant. L'accélération de la croissance en elle-même accroît les demandes métaboliques, essentiellement pendant le troisième trimestre, ce qui majore les besoins tissulaires en oxygène. En réponse, le fœtus augmente sa concentration en hémoglobine et sa masse de globules rouges. À un certain stade, cela mène à une polyglobulie et à une hyperviscosité qui peut provoquer une diminution de perfusion des organes vitaux (thrombose veineuse rénale, infarctus cérébral) [3, 25].

L'hyperglycémie en elle-même peut induire une hypoxémie. Cela a été démontré chez l'animal, où l'on a observé une augmentation de la consommation d'oxygène de 30 % chez le mouton secondairement à une hyperglycémie provoquée. L'accélération du métabolisme oxydatif est corrélée au degré d'hyperglycémie et non au degré d'hyperinsulinisme fœtal [25]. L'augmentation du taux d'érythropoïétine observée chez le fœtus peut donc laisser supposer que le fœtus souffre in utero d'une hypoxie tissulaire chronique [25, 50].

Cette hématopoïèse accélérée nécessite une disponibilité accrue en fer qui ne peut généralement être assumée par les apports oraux maternels. Le transport placentaire du fer est alors accru, et le fœtus mobilise également du fer à partir de ses propres réserves dans les organes vitaux pour le redistribuer vers les organes hématopoïétiques. Cette hiérarchisation de l'utilisation du fer qui provoque des déplétions, notamment dans le cerveau, pourrait être à l'origine d'un certain degré de diminution du développement cortical cérébral prénatal, de sa fonction et de sa structure [25].

Les signes cliniques de la polyglobulie sont non spécifiques et sont liés à l'hyperviscosité dans la microcirculation. Elle peut se révéler par des signes neurologiques (léthargie, irritabilité, hypotonie), des

signes respiratoires (détresse transitoire), des signes digestifs (intolérance alimentaire), des signes rénaux (oligurie, insuffisance rénale aiguë, thrombose des veines rénales), par une aggravation des désordres métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie, hyperbilirubinémie), ou aussi par des signes hématologiques (thrombopénie, perturbations du bilan de coagulation, réticulocytose).

5. Hyperbilirubinémie :

Elle est présente dans 20 à 25 % des cas [50]. La polycythémie et le turn-over accéléré de l'hémoglobine sont probablement les facteurs principaux intervenant dans la pathogenèse de l'hyperbilirubinémie chez ces enfants [3, 23]. Certains auteurs évoquent également une diminution de la clairance de la bilirubine comme élément adjuvant [23, 31].

8. Thromboses :

1. Thrombose des veines rénales :

La thrombose des veines rénales est une pathologie sévère mais rare en période néonatale et les cas observés sont fréquemment associés à la présence d'un diabète maternel. La pathogenèse reste obscure, mais la polycythémie joue probablement un rôle important. Un sludge sanguin, associé à une fonction cardiaque réduite, pourraient être à l'origine du phénomène thrombotique. Certains auteurs ont évoqué une disproportion entre les facteurs plaquettaires agrégants et les prostaglandines antiagrégantes [23, 81].

2. Thromboses périphériques et gangrène :

Quelques cas de gangrène ont été décrits dans la littérature. Celle-ci serait associée à la présence de thromboses, favorisées chez les nouveau-nés de mères diabétiques (cf. supra) [23]. Diverses étiologies ont été avancées, entre autres des anomalies de la coagulation par diminution de production des prostacyclines et taux bas d'antiplasmine, embolies provenant de thromboses de veines rénales ou surrénales, ou encore embolie de substances provenant d'un infarctus placentaire via le foramen ovale [82].

9. Développement neurologique :

Rizzo [33] a rapporté une corrélation entre l'équilibre métabolique maternel en antépartum et le développement cognitif chez l'enfant. La relation a été établie avec la cétonémie gestationnelle (bêta-hydroxy-butyrate et acides gras libres), mais non avec le taux de glycémie. Les déficits neurologiques mineurs se manifestent généralement par des troubles de la motricité fine, des troubles de l'attention ou une hyperactivité. Ces différents signes, plus marqués chez l'enfant jeune (5-6 ans), semblent s'atténuer avec l'âge [23, 83, 84].

Aucune revue de la littérature ne met en évidence d'immaturation de la succion-déglutition chez le nouveau-né de mère diabétique. Toutefois, en période néonatale, on observe parfois chez ces enfants une lenteur dans l'acquisition de l'autonomie de la prise alimentaire, surtout chez les enfants ayant présenté une détresse respiratoire.

Certains rapports récents suggèrent que le tumour necrosis factor (TNF) alpha jouerait un rôle dans le développement d'anomalies neuro-développementales à long terme chez les enfants de mères diabétiques (insulinodépendantes ou non). En effet, Eidelman [25] rapporte une étude concernant les tissus adipeux et placentaires de mères diabétiques et non diabétiques. On observe, lorsque ces tissus sont incubés avec des quantités de plus en plus importantes de glucose, que les tissus des mères diabétiques produisaient plus de TNF que ceux des mères non diabétiques. La TNF, passant le placenta, serait neurotoxique pour le cerveau fœtal, ce qui serait corrélé à une incidence accrue et à une sévérité plus importante de lésions de la substance blanche [25].

Plusieurs auteurs ont démontré que la présence d'hypoglycémies néonatales pouvait de façon significative influencer le devenir neurologique à long terme de nouveau-nés de mères diabétiques. Dans un petit groupe, Steninger [85] a démontré que, à 8 ans, les enfants ayant présenté une hypoglycémie en période néonatale présentaient des difficultés significativement plus importantes à des tests de dépistage de dysfonctions cérébrales minimales et avaient tendance à être hyperactifs, impulsifs et facilement distraits. Sur le plan psychologique, ils ont également un score de développement plus bas que les enfants normoglycémiques et que les enfants de mères nondiabétiques.

En raison de l'érythroïèse accrue, le fœtus mobilise du fer à partir de ses propres réserves pour le redistribuer vers les organes hématopoïétiques, provoquant des déplétions dans le cerveau, et pouvant être à l'origine d'un certain degré de diminution du développement cortical cérébral prénatal, de sa fonction et de sa structure [25]. La zone la plus sensible à ce phénomène est l'hippocampe, où se trouve la région responsable de la mémoire. Il a été montré que les enfants de mère diabétique suspects de présenter une déficience cérébrale en fer (évaluée par le dosage de la ferritine sur le cordon ombilical) présentent une diminution de la reconnaissance auditive néonatale et de moins bons scores de développement psychomoteurs à 1 an. Ces déficits se trouvent dans les régions du cerveau fœtal connues pour être sensibles à la déficience en fer [86].

10. Risque à long terme :

Une surcharge pondérale est décrite dans le suivi des nouveau-nés de mères diabétiques. Celle-ci apparaît généralement après l'âge de 5 ans et se majore à l'adolescence. À 9-12 ans, on décrit quatre fois plus d'enfants au-delà du 90^e percentile dans un groupe d'enfants de mères diabétiques que dans un groupe contrôle [83].

Non seulement les nouveau-nés de mères diabétiques présentent un risque accru d'obésité à l'adolescence et à l'âge adulte, mais également de présenter ultérieurement une intolérance glucidique [31]. Silverman [87] a montré que la prévalence de l'intolérance glucidique chez les enfants de mères diabétiques était de 1,2 % avant 5 ans, de 5,4 % entre 5 et 9 ans, et de 19,3 % entre 10 et 16 ans. Le dosage de l'insuline dans le liquide amniotique peut être considéré comme un facteur prédictif de l'intolérance glucidique dans l'enfance [23]. Il semblerait que, ici aussi, à la fois l'environnement métabolique in utero associé à une prédisposition génétique soit à l'origine de cette complication [31].

Partie Pratique

Prise en charge des enfants des mères diabétiques : (Fig. 3-7)

1. Matériels et méthodes

Matériels

- Dossiers des malades hospitalisés au service
- Registres médicaux
- Logiciels: Excel, Word,
- Internet, livres de bibliothèque.

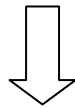
2. Contraintes

- Incomplétude des dossiers qui nous a empêché de collecter les données concernant l'ancienneté de diabète le niveau socioéconomique, et les bilans biologiques
- Certains cas sociaux enregistrés dont l'interrogatoire n'a pas été fait avec la mère ce qui a rendu certains paramètres de cette étude non déterminé et imprécises.

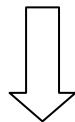
3. Résultats

Notre étude a été portée sur 113 nouveaux né de 113 mères diabétiques.

De 01/01/2016 au 30/06/2017



24600 grossesses



113 grossesses diabétiques

0.45 %

12 Mort nés (10.6%)

101 NN vivants (89.38) :
101 NN hospitalisés

**24487 grossesses non
diabétiques**

99.54%

139 Mort nés (0.56%)

24376 NN vivants(99.43%)

Caractéristiques démographiques

Age de la mère (années) Moyenne Médiane	33.48 3
Gestité (n) Moyenne Médiane	3.32 3
Parité (n) Moyenne Médiane	2.34 2
Age gestationnel (SA) Moyenne Médiane Taux de prématurité (%)	36.40 37 25
Type de diabète (%) DID / DNID / DG/indeterminé	40/18.8/29.4/11.8
HTA/Précéplampsie (%)	20
Césarienne /AVB (%)	58.8/41.2

Traumatismes obstétricaux

2 Plexus Brachials
(2.4%)

G3P2 ; 36 SA ; 4500gr ; AVB

G6P4 ; 37 SA ; 5500GR ; ABH

Malformations

03 Malformations :
(3.6%)

(1) 01 encéphalocèle (1.2%)

01 hydrocèle bilatérale (1.2%)

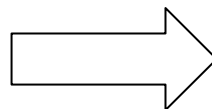
01 hypospadias (1.2%)

les Caractéristiques démographiques maternelles et périnatales

Sex Ratio %	1.36
Poids de naissance (gr) Mediane Moyenne	4000 3869.29
Macrosomie :poids>4000 (%)	30.6
Apgar à 01 mn Mediane Moyenne	10 8.96
Convulsions (%)	7.1
Durée d'hospitalisation (jrs) Mediane Moyenne	5.0 6.24

Complications cardio- respiratoires

Détresse respiratoire :
(33.6 %)

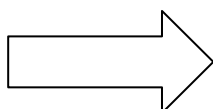


(a) -polypnée isolée : 7.2%

-SDR : 9.6%

SS+SDR+polypnée : 16%

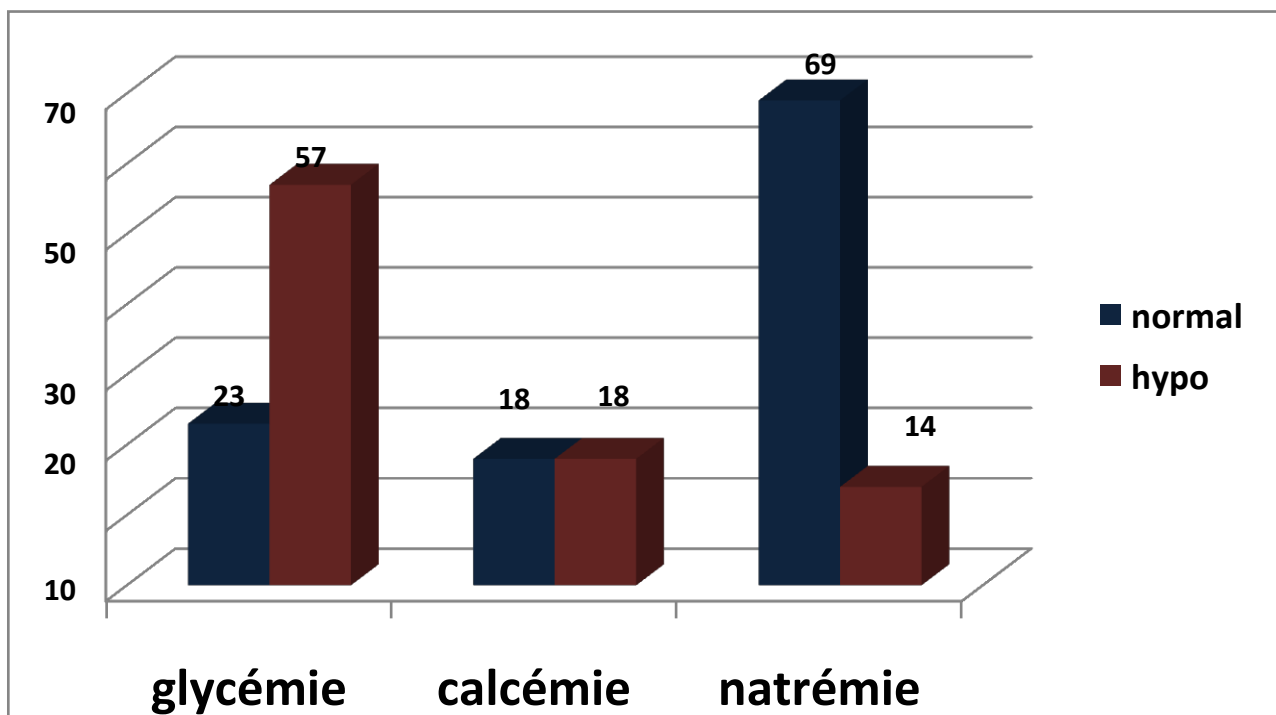
Cardiopathies : (7.2 %)



-coarctations aortique minime :1.2%

-souffles systoliques :6%

Complications métaboliques



Hypoglycémie %	67.1
Hyponatrémie %	16.86
Hypocalcémie %	50

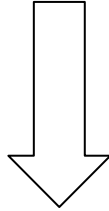
Complications hématologiques

Hémoglobine (%l) Moyenne Médiane Hémoglobine > 20 (%)	16.3084 16.3000 27.1
Hématocrite (g/dl) Moyenne Médiane Hématocrite > 65	44.3995 45.5000 3.44
Ictère n/N (%)	8/113 (7.1%)

INFECTIONS NEONATALES

Température à l'admission (C°) Moyenne Médiane	35.6600 36.2000
Globules blancs (éléments/mm ³) Moyenne Médiane >10000(%)	16168.3059 9355 24.6
Taux de crp +(%)	13

Mortalité



04 décès :
3.5%

1-fille ,34 SA ,2100 gr, AVH, examen neurologique pathologique, décès à j4.

2-fille ,40 SA, AVH, Apgar 4/10, crp positif, SDR (5/10) + examen neurologique pathologique, décès à j2. 3-garçon ,34 SA ,4900 gr, AVB, crp positif, SDR, décès à j 2.

4-garçon, 36 SA ,4200 gr, AVB, convulsion + SDR (7/10) ; Décès à j 2.

Discussion

1. Profil épidémiologique :

La prévalence du DG et celle du diabète de type 2 (DT2) sont étroitement liées entre elles. Les grandes variations de prévalence observées dans le monde, allant de 1 % à 14 % selon les études [1], sont surtout expliquées par les variations ethniques et génétiques des populations, mais également, dans une moindre mesure, par la diversité des stratégies et des méthodes de dépistage utilisées.

En Australie, Yue et al. observent une prévalence de 7 % à partir d'une base de données hospitalières, mais des différences importantes selon l'ethnie : 3 % en cas d'origine caucasienne, 7 % en cas d'origine arabe, 10 % en cas d'origine vietnamienne, 15 % en cas d'origine chinoise et 17 % en cas d'origine indienne [2].-

En France et dans les populations européennes, la prévalence du DG est estimée entre 3 % et 6 % des grossesses [3].

Dans notre étude : le type de diabète le plus fréquent c'est le diabète insulino dépendant avec une fréquence de 40 % en suite le diabète gestationnel avec un taux de 29.4 % ,puis 18.8% pour le diabete type 2 contre 11.8% des cas le type de diabète n'est pas motionné dans les dossiers.

Dans notre échantillon, 58.23% des femmes n'associent pas une autre pathologie à leur diabète. L'association de l'HTA gravidique dans 20% des cas.

L'échantillon des nouveaux nés pris pour notre étude est composé de 113 nouveaux nés dont 57.6% de sexe masculin et 42.4% de sexe féminin.

Selon les résultats ci-dessus, 62.3 % des nouveaux nés sont nés à terme avec 5.9 % un dépassement de terme et 31.8% de prématurité de moins de 35 semaine de grossesse.

La décision de la voie d'accouchement dépend de nombreux facteurs dont les antécédents obstétricaux (utérus cicatriciel), l'existence d'une macrosomie, la présentation ou encore l'ouverture du col utérin. La difficulté de l'accouchement par voie basse est liée à la macrosomie foetale. Les difficultés d'engagement de la tête ne posent pas de problèmes thérapeutiques, car elles sont résolues par une césarienne en cours de travail. Mais l'accident redoutable reste la dystocie des épaules chez un foetus macrosome. L'absence d'engagement des épaules peut entraîner, outre des fractures, peu graves, une élongation du plexus brachial avec paralysie transitoire ou définitive, une asphyxie avec séquelles neurologiques possible [4].

Aucun élément pré- ou pernatal ne permet de prévoir une dystocie des épaules.

Ces considérations expliquent le taux élevé de césariennes qui est de 40 % à 70 % dans la grossesse diabétique contre 17 % dans la population générale.-Une étude plus récente a montré que cette augmentation de la prévalence de l'obésité chez les enfants nés de mères ayant eu un DG est également associée à la croissance intra-utérine et à l'obésité des parents [5].

Selon les résultats ci-dessus 58.8% des accouchements était par voie haute ,contre 41.2% par

voie basse dont l'hypotrophie représente un taux de 5.68 % des nouveau-nés et la macrosomie 30.6 % aussi on trouve 02 paralysie de plexus brachiales avec une fréquence de 2.4% dont le premier est fait accoucher par césarienne et l'autre par voie naturelle.

L'ictère représente 7.1 % des cas y' compris l'ictère précoce et tardive.

Les convulsions représentent 7.1% des cas.-Ce qui nécessite une hospitalisation dont la durée varie entre une médiane de 5 et une moyenne de 6.24%

Aussi 3.6 % des nouveaux né présentent un syndrome malformatif :hydrocèle bilatérales ; encéphalocèle ; hypospadias.

2.Les pathologies métaboliques

L'hypoglycémie reste le trouble métabolique le plus fréquent chez les femmes enceintes diabétiques puis l'hypocalcémie

l'hypoglycémie : est une complication très fréquente, précoce, survenant dans les premières heures de vie (dans les 30 à 60 minutes qui suivent la naissance) et le risque persiste pendant 48 heures de vie (6-7).

L'incidence de l'hypoglycémie est variable selon les auteurs et les critères diagnostiques, d'autant qu'il est courant de donner du glucose aux nouveau-nés de mères diabétiques (8-9) . Sa fréquence est estimée dans notre série à 19,3 %. Ce risque est inférieur à celui de Ben Miled (10), proche des autres études tunisiennes, mais reste plus élevé que les études étrangère

L'hypocalcémie a été observée dans 18 % des cas dans notre série. Ce taux est légèrement inférieur à 20% rapporté par François (11), mais s'éloigne des 5,7 % rapportés par Zouari (12). Le risque de survenue d'une hypocalcémie néonatale paraît être en rapport étroit avec le mauvais équilibre glycémique maternel (13), la souffrance fœtale et la prématurité (9).

3.Les pathologies cardiaques

Selon les résultats 7.2 % des nouveau-nées de mère diabétique présentent une Cardiomyopathie. Le nouveau-né de mère diabétique est exposé au risque de *détresse respiratoire néonatale* [61]. Quatre facteurs, parfois associés, peuvent expliquer ce risque : le retard de maturation du surfactant lié à l'hyperinsulinisme foetal, la prématurité, l'extraction avant tout début de travail, la souffrance foetale aiguë et le syndrome d'inhalation.

Cependant, si le diabète est bien contrôlé, si l'on évite une naissance prématurée ou une césarienne avant tout début de travail, moins de 10 % des nouveau-nés présentent une pathologie respiratoire, quelle que soit son origine.

La cardiomyopathie hypertrophique est corrélée à la macrosomie et au mauvais équilibre glycémique [14]. Elle est le plus souvent asymptomatique et rarement compliquée d'insuffisance cardiaque. En pratique, moins de 5 % des nouveau-nés ont une symptomatologie clinique justifiant un traitement. La régression des signes cliniques se fait en 15-30 jours, celle des signes échographiques en 3-4 mois.

4. Les troubles hématologiques

On note une polyglobulie de 27.1%

La polyglobulie est définie par une hémocrite supérieure à 65 % sur du sang veineux ou artériel (6, 10, 15).

Elle est fréquente chez les nouveau-nés de mères diabétiques. Ces enfants ont un stock de fer qui est moins important du fait de l'érythropoïèse accrue. Ce déficit est particulièrement marqué chez les enfants de mères diabétiques présentant des complications angiopathiques. Il est aussi associé à l'élévation de l'hémoglobine A1c et à la macrosomie (6). La polyglobulie s'accompagne d'une hyperviscosité et d'une augmentation de

l'agrégation plaquettaire qui pourrait rendre compte de certaines morts inexplicables chez ces enfants (17). Elle peut être en partie responsable de problèmes cardiorespiratoires comme une cardiomégalie ou une détresse respiratoire transitoire, ou une intolérance digestive, voire une entérocolite nécrosante, ou une thrombose des veines rénales, complication rare mais grave (17). Dans notre série, nous n'avons pas observé de cas

5. Mortalité : 04 avec un taux de 3.5

Conclusion :

Le diabète maternel reste l'une des pathologies nécessitant un suivi et une surveillance rigoureuse et stricte durant la grossesse d'une part et une prise en charge particulière des nouveaux nés des mères diabétiques en vu de ses complications et leurs retentissement sur la santé maternelle, materno-foetale et sur le nouveau né, le type et l'ancienneté de diabète interviennent dans les complications.

Le nouveau-né de mère diabétique est un bébé à risque, particulièrement exposé à de nombreuses complications notamment au risque d'hypoglycémie, d'hypocalcémie, d'hyperbilirubinémie, de détresse respiratoire de sévérité variable et nécessitant une prise en charge rapide et efficace. Ce nouveau-né peut aussi présenter des malformations congénitales variées: cardiaques, génito-urinaires, neurologiques qui semblent être corrélées à la sévérité du diabète maternel. Aussi, la prise en charge doit porter non seulement sur la mère, chez qui un équilibre glycémique doit être obtenu tout au long la grossesse, mais également sur l'enfant dès la naissance, en milieu adapté et par une équipe pluridisciplinaire.

Les nouveau-nés de mères diabétiques constituent une population à risque modéré de complications métaboliques à long terme. La faisabilité et l'utilité d'un suivi spécifique particulier ne sont actuellement pas clairement codifiées et validées. Néanmoins, les parents, ainsi que les pédiatres et médecins qui suivent ces enfants, doivent être informés du risque d'apparition de ces complications métaboliques à long terme.

A ce titre, la surveillance de l'évolution pondérale infantile et la prise en charge d'éventuels troubles de la corpulence et/ou de la tension artérielle doivent être envisagées et conseillées de façon globale. (Activité physique, nutritionnelle et psychologique) pour l'enfant et sa famille.

Abstract

Le diabète chez la femme enceinte peut avoir des conséquences graves sur l'enfant. Les nombreux progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge de la mère diabétique et du nouveau-né ont permis de diminuer drastiquement la mortalité périnatale. La morbidité néonatale reste cependant quant à elle significative.

Les conséquences du diabète sont différentes si le diabète est préexistant à la grossesse ou s'il est apparu pendant la grossesse. Les diabètes préexistants posent les problèmes les plus graves. Les malformations congénitales sont de deux à quatre fois plus fréquentes, la prématurité spontanée ou induite est significativement plus élevée et la mortalité périnatale est supérieure à celle observée dans la population générale. La macrosomie, associée à un risque accru de traumatismes obstétricaux, est observée dans 20 à 30 % des cas. Les complications néonatales immédiates les plus fréquentes sont l'hypoglycémie et l'hypocalcémie. La cardiomyopathie est retrouvée chez 10 % des enfants. À moyen et à long termes, le développement neurologique chez l'enfant doit être suivi et l'apparition d'une obésité ou d'une intolérance glucidique à l'adolescence doit être surveillée. Le pronostic fœtal est d'autant plus mauvais que le diabète est ancien, qu'il existe des lésions dégénératives, et dépend de l'équilibre glycémique maternel. La normalisation de la glycémie dès la période périconceptionnelle est essentielle.

Elle réduit le risque de malformations congénitales, de mort périnatale et d'accouchement prématuré. Le maintien d'une euglycémie jusqu'à la fin de la grossesse permet de diminuer les risques de macrosomie et de complications néonatales sans les supprimer totalement. Dans le diabète gestationnel, le pronostic est meilleur. Le taux de malformations et la mortalité périnatale ne paraissent pas ou peu augmentés dans la mesure où les glycémies sont normales en début de grossesse. Les risques pour l'enfant sont essentiellement la macrosomie et l'hypoglycémie en période néonatale.

Mots clés : Diabète ; Nouveau-né ; Malformations congénitales ; Macrosomie ; Hypoglycémie

Références bibliographiques

- [1] Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes *Diabet. Med.* 2004 ; 21 : 103-113 [\[cross-ref\]](#)
- [2] Yue D.K., Molyneaux L.M., Ross G.P., Constantino M.I., Child A.G., Turtle J.R. Why does ethnicity affect prevalence of gestational diabetes? The underwater volcano theory *Diabet. Med.* 1996 ; 13 : 748- 752 [\[cross-ref\]](#)
- [3] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français *Le diabète gestationnel. Recommandations pour la pratique clinique* : (1996).
- [4-5] Schaefer-Graf U.M., Pawliczak J., Passow D., Hartmann R., Rossi R., Buhner C., et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1745-1750 [\[cross-ref\]](#)
- [6] Pinget M, Tressier A. Diabète, grossesse et contraception. EMC Thérapeutique. Paris 1993;16:25-191-F-10.
- [7] Weiner CP. Effect of varying degrees of “normal” glucose metabolism on maternal and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:862-70.
- [8] Sophiyair M. Grossesse et diabète chez la femme diabétique : analyse rétrospective de 57 cas. Thèse de doctorat en Médecine, faculté de médecine, Montpellier 1989.
- [9] Morel P, Annedee MO. Le nouveau-né de mère diabétique. *Med Infantile* .
- [10] Ben Miled S. Le nouveau-né de mère diabétique. *Annales Pediat* 1988;35: 181-7.
- [11] François R. The newborn of diabetic mothers. Observations on 154 cases 1958-1972. *Biol Neonat* 1974
- [12] Zouari M. Le nouveau-né de mère diabétique. À propos de 1 688 observations. Thèse de médecine, Tunis 1993;61.:24-1
- [13] Demarini S, Mimouni F, Tsang RC. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994;83:918-22.
- [14] Veille J.C., Sivakoff M., Hanson R., Fanaroff A.A. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers *Obstet. Gynecol.* 1992 ; 79 : 51-54
- [15] Mimouni F, Tsang RC, Hertzberg VS. Polycythemia, Hypomagnesaemia and hypocalcaemia in infants of diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1986;140:798.
- [16] Vambergue L. Diabète gestationnel et trouble de la tolérance glucidique pendant la grossesse: dépistage et complications fœtales et maternelles dans la région Nord-Pas-de-Calais. Thèse de doctorat en médecine, Lille, 1993.
- [17] Moriette G. Le nouveau-né de mère diabétique. *Traité de diabétologie*. Paris Ed Pradel 1990;70:799-802.
- [18] Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother--short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;29(2):256-69. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.08.004. Epub 2014 Aug 20.

