

République Algérienne Démocratique et populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DE TLEMCCEN  
Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie et Science de la Terre et de l'Univers

## Département de Biologie

# MEMOIRE

Présenté par

*SOUFI MERYEM et SMADI ASMA*

*EN vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

*En : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE*

**Thème :**

**PRINCIPALES COMPLICATIONS FŒTO-MATERNELLES DU  
DIABETE DE TYPE 1 DANS UNE POPULATION DE  
L'EXTRÊME OUEST ALGERIEN**

Soutenu le 25 juin 2020, devant le jury composé de :

Présidente	Mme Dali Youcef Majda	Professeur	Université de Tlemcen
Promotrice	Mme Bessadat Nawel	MCB	Université Tlemcen
Examineur	Mme Medjati Nouria	MCA	Université Tlemcen

**Année universitaire 2019/2020**

**العنوان:** المضاعفات الرئيسية التي تتعرض لها المرأة المريضة بداء السكري نوع 1 هي وجنينها لسكان أقصى غرب الجزائر.

داء السكري نوع 1 هو مرض المناعة الذاتية الذي يسببه اضطراب في الجهاز المناعي هو مسؤول عن التدمير الذاتي للخلايا التي تنتج الانسولين. لهذا فالحمل عند النساء اللواتي تحملن السكر من نوع 1 تكون لديهن العديد من المخاطر والمضاعفات التي تهدد حياتهم وحياة جنينهم. تهدف دراستنا في وضع صورة وبائية لهذا المرض لسكان ولاية تلمسان وحتى أقصى غرب الجزائر. فمن خلال دراستنا توصلنا الى تحديد هذه المضاعفات الرئيسية التي تتعرض لها الام وجنينها وحتى حديثي الولادة خلال فترة الحمل. لذلك تركز عملنا على عينة من 458 امرأة حامل من بينهم مصابات بداء السكري واخرى غير مصابات بهذا المرض تتراوح اعمارهن بين 17 و 51 سنة بمتوسط عمر  $31.808 \pm 0.557$ . فأظهرت النتائج ان من بين المضاعفات التي تعرضت لها هذه العينة من النساء هي ارتفاع ضغط الدم الشرياني، ارتفاع نسبة السكر في الدم، ضخامة الجنين في بطن امه وتشوهات خلقية لدى حديثي الولادة.

**كلمات مفتاحية:**

داء السكري نوع 1 , سكان تلمسان, المضاعفات للام و جنينها , ارتفاع ضغط الدم الشرياني , ارتفاع نسبة السكر في الدم , ضخامة الجنين , تشوهات خلقية .

**Résumé :**

**Titre : Principales complications fœto-maternelles du diabète de type 1 dans une population de l'extrême Ouest Algérien.**

Le diabète type 1 est une maladie auto-immune qui est provoquée par un dérèglement du système immunitaire et responsable de «l'autodestruction» des cellules  $\beta$  qui produisent l'insuline. La grossesse chez une femme atteinte d'un diabète de type 1 (DT1) comporte potentiellement de nombreux risques et des complications qui sont associés à une augmentation de la morbidité fœto-maternelle et néonatale. Notre étude a donc, pour but de contribuer à dresser un profil épidémiologique cas/témoins du diabète de type 1 dans la population de la Wilaya de Tlemcen, Ouest Algérien. L'objectif de cette étude est de ressortir les principales complications fœto-maternel et néonatales du diabète de type 1. Notre travail porte sur un échantillon de 458 femmes enceintes diabétiques et non diabétiques âgées de 17 à 51 ans avec une moyenne d'âge  $31.808 \pm 0.557$ . Les résultats montrent que les principales complications fœto-maternelles sont l'hypertension Artérielle Gravidique (HTAG), l'Hyperglycémie et le surpoids, pour le fœtus la macrosomie et malformation congénitales.

**Mots clés :** diabète de type 1, population de Tlemcen, complications fœto-maternelles, Hypertension artérielle Gravidique, Hyperglycémie, Surpoids, Macrosomie.

**Abstract :**

**Title : Main fetomaternal complications of Diabetes type 1 in a population in the extreme west of Algeria.**

Diabetes type 1 is an autoimmune disease that causes a disruption of the immune system and is responsible for the "self-destruction" of the  $\beta$ -cells that produce insulin. Pregnancy in woman with type 1 diabetes (DT1) potentially carries many risks and complications associated with increased fetomaternal and neonatal morbidity and mortality. The aim of our study is therefor to contribute to the establishment of a case-control epidemiological profile of type1 diabetes in the population the Wilaya of Tlemcen, Western Algeria. The objective of this study is to highlight the main fetomaternal and neonatal complication of type 1 diabetes. Then our work is focused on a sample of 458 diabetic and non-diabetic pregnant women aged between 17 and 51 years with an average age of  $31.808 \pm 0.557$ . The results show that the main fetal-maternal complications concerned by our population are Gravidar Arterial Hypertension (GASH), Hyperglycemia and overweight in the diabetic pregnant woman, for the fetus we have macrosomia and congenital malformation

**KeyWords :** diabetes type 1, Tlemcen, maternel-fetal complication, , Pregnant Arterial Hypertension, , Hyperglycemia, Overweight, Macrosomia, abnormal newborns.

# *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions « Allah » de nous avoir donné le pouvoir de raisonner, exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à Madame DALI SAHIM Professeur au département de Biologie, qui nous a ouvert la porte pour cette spécialité, merci de nous avoir guidés au cours de ces années et de nous avoir donné la chance de travailler sur un sujet tout aussi intéressant que passionnant. Aussi, de nous avoir fait l'honneur de présider le jury.*

*Nous remercions infiniment Madame BENSMAIN BESSADAT NAWEL, de nous avoir orienté tout au long de notre travail avec sa constante disponibilité et surtout ses judicieux conseils, et son encouragement à parfaire le travail. C'est grâce à sa compétence que ce travail a peut être réalisé.*

*Nous remercions également Madame DENNOUNI MEDJATTI.N Maitre de conférences A à l'université de Tlemcen pour l'intérêt qu'elle a porté à ce*

*travail, et d'accepter de le juger malgré ses multiples sollicitations. Qu'elle soit assurée de notre profond respect et nos sincères reconnaissances.*

*Merci à tous les enseignants du département de Biologie, artisans de notre formation universitaire. Nous les remercions infiniment pour toutes ces précieuses années d'études.*

## *Dédicace*

*Merci à mes chers parents, merci de m'avoir soutenue tout au long de mes études dans les moments difficiles et de vous réjouir à chaque étape franchie avec succès.*

*Merci à ma chère sœur Amina et son ange Yahya, sans eux la vie ne serait pas agréable.*

*Merci à mon frère Mohamed, pour tous les merveilleux moments avec lui*

*Merci à mes copines D'amour Amina, Sabrina, Nour Houda.*

*Ainsi qu'à toute la promotion de BMC 2019/2020.*

*A toute la famille « Soufi »*

## *Dédicace*

*Ma chère Maman, source de tendance et d'amour, tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence je te remercie pour tous tes sacrifices et ta patience que tu m'as consacré.*

*Mon cher Papa, lequel malgré ses lourdes responsabilités familiales et professionnelles, n'a omis aucun refus à me porter aide et assistance sur les plans moral et matériel.*

*A ma chère grand-mère qui m'accompagné par ses prières puisse Allah lui prêter longue vie et beaucoup de santé*

*Merci à mes chères sœurs Meryem et Rayhana, sans eux la vie ne serait pas aussi belle. Dédicace à mon frère Ali, pour tous les moments de joie avec lui.*

*A mes amies de toujours : Amina, Sabrina, Nour Houda .En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*Merci également à toutes mes collègues de BMC «promotion 2019/20120 »*

*A toute la famille « Smadi »*

### ***Liste de figures :***

**Figure 01 :** Les défaillances clés dans la progression auto-immune du DT1 (flèches rouges)

**Figure 02 :** Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative des allèles HLA de prédisposition (DQ2, DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 sains

**Figure 03 :** Bras court du chromosome 06.

**Figure 04 :** Situation géographique de la région étudiée.

**Figure 05 :** Répartition des femmes enceintes diabétiques et non diabétiques

**Figure 06 :** Répartition de l'âge de la mère.

**Figure 07 :** Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesses.

**Figure 08 :** Répartition des femmes enceintes selon la parité.

**Figure 09 :** Répartition des femmes enceintes selon le type d'accouchement.

**Figure 10 :** Répartition des femmes enceintes selon le sexe de bébé.

**Figure 11 :** Répartition des femmes enceintes selon la génullarité.

**Figure 12 :** Répartition des femmes enceintes selon les pathologies liées à la grossesse

**Figure 13 :** Répartition des femmes enceintes selon l'hypertension artérielle gravidique.

**Figure 14 :** Répartition des femmes enceintes selon l'hypertension artérielle essentielle.

**Figure 15 :** Répartition des femmes enceintes selon la pré-éclampsie.

**Figure 16** : Répartition des femmes enceintes selon l'éclampsie.

**Figure 17** : Répartition des femmes enceintes selon la mort in utéro.

**Figure 18** : Répartition des femmes enceintes selon l'hypertension artérielle systolique (TA/S) et Diastolique (TA/D).

**Figure 19** : Répartition des femmes enceintes selon l'anémie.

**Figure 20** : Répartition des femmes enceintes selon le surpoids.

**Figure 21** : Répartition des femmes enceintes selon la glycémie

**Figure 22** : Répartition des femmes enceintes selon les nouveau-nés anormaux.

**Figure 23** : Répartition des femmes enceintes selon la macrosomie.

**Figure 24** : Répartition des femmes enceintes selon l'hypotrophie.

### *Liste des tableaux*

**Tableau 01** : Répartition des femmes enceinte selon les pathologies liées à la grossesse.

**Tableau 02** : Répartition des femmes enceinte selon les pathologies fœtales et néonatales.

**Tableau 03** : La corrélation entre le DT1 et les pathologies liées à la grossesse.

**Tableau 04** : La corrélation entre le DT1 et les pathologies maternelles.

**Tableau 05** : La corrélation entre le DT1 et les pathologies fœtales et néonatales.

**Tableau 06** : La régression logistique des principales complications fœto-maternel et néonatales.

## *Liste des abréviations*

ACD : Acidocétose diabétique

ARN : Acide ribonucléique

ATCD : Les Antécédents

Chr: Chromosome

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CTLA 4: Cytotoxique Lymphocyte T Antigène 4.

DG : Diabète gestationnel

DID : Diabetes Insuline Dependant

DPT-1 : Diabètes présentions trial type 1.

DQ A/B: Haplotypes Alpha/Beta

DR: Haplotypes

DT1 : Diabète de type1.

DT2 : Diabète de type2.

ECBU : Examen cyto bactériologique des urines



ENDIT : European-Nicotinamide Diabète Interventionnel Trial.

FDI : Fédération internationale du diabète.

GRH : Grossesse à haut risque.

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HLA I : Les antigènes des leucocytes humains de classe 1.

HLA II : les antigènes des leucocytes humains de classe 2.

HTA : Hypertension artérielle

HTAG : Hypertension artérielle gravidique

IDDM1 : Insulino-dépendant (type1) diabète millitus.

IgM: Immunoglobuline M

IMC : Indice da la masse corporelle

INS : gène de l'insuline

mmHg : millimètre de mercure: unité de pression.

OMS: Organisation Mondiale de Santé

PTH: Parathyroïde hormone

RCIU : Restriction de croissance intra-utérine

SA : Semaine Amniotique.

TA/D : Tension artérielle diastolique

TA/S : Tension artérielle systolique

TRIGR: Trial to Rduce IDDM in the Genetically at Risk

VNTR : Variable Number of Tendem Repeat

## *Table de matière*

Introduction.....	1
<b>CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
I-Généralité.....	2
I-1-Diabète prégestationnel.....	2
a- Diabète de type1.....	2
b- Diabète de type2.....	3
I-2-Diabète gestationnel.....	3
II-Diabète de type1.....	4
II-1-Epidimiologie du diabète de type1.....	4
II-2-Diagnostic moléculaire du diabète de type1.....	4
II-3-Génétiq ue du diabète de type1.....	5
II-4-Facteurs de risque.....	6
A-Âge.....	6
B-Prédisposition génétique.....	7
C-Hérédité et les antécédents familiaux.....	7
D- Consanguinité.....	7
E-Environnementaux.....	8
F-Alimentaires.....	8
G-Variation saisonnières.....	9
II-5-Thérapie cellulaire du diabète de type1.....	9

III-La Grossesse Diabétique de type 1 : Une Grossesse à haut risque.....	9
III-1-Les principales complications fœto-maternelles.....	9
III-1-1-Les complications maternelles .....	9
A-Acidocétose diabétique.....	9
B-Néphropathie.....	10
C-Rétinopathie.....	10
D-Hypoglycémie.....	11
E-L'hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie.....	11
F-Surpoids.....	12
F-Les complications infectieuse .....	12
III-1-2-Les complications embryonnaires et fœtales .....	12
A-Prématurité.....	12
B-Fausse couches spontanés.....	13
C-Malformation.....	13
D-Macrosomie.....	13
E-Hypotrophie.....	14
F-Mort fœtal in Utéro.....	14
III-1-3-Retentissement du diabète type1 sur l'accouchement.....	15
A-Accouchement césarien.....	15
III-1-4-Les complications pour l'enfants-nés d'une mère diabétique.....	15
A-Hypoglycémie du nouveau-nés.....	15
B-Hypocalcémie néonatale.....	16
C-Détresse respiratoire.....	16
D-Hyper-bilirubinémie.....	17

## **CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES**

I-Enquête épidémiologique cas/témoins.....	18
I-1-Présentation de la zone d'étude.....	18
a- Point fort.....	18
b- Point faible .....	18
I-2-Population étudier.....	19

I-3-Type d'étude.....	19
I-4-Modalité de recueil des données.....	19
I-5-Analyse statistique.....	19

### **CHAPITRE 3 : RESULTATS**

I-Les données épidémiologique.....	20
1-La proportion globale.....	20
2- La répartition selon les antécédentes des femmes de la population.....	20
2-1-L'âge de la femme.....	20
2-2- Le nombre de grossesse.....	21
2-3- La parité.....	22
2-4- Le type d'accouchement.....	22
2-5- Le sexe de bébé.....	23
2-6- La gémellarité.....	23
2-7- Les pathologies liées à la grossesse.....	24
A- Les pathologies maternelles .....	24
B- Les pathologies fœtales et néonatales.....	29
II-Influence du diabète de type 1 sur la grossesse.....	31
1- Diabète de type 1 et les pathologies liées à la grossesse.....	31
A- Diabète de type 1 et les complications maternels.....	31
B-Diabète de type 1 et complications fœtales et néonatales.....	32
III-Principales complications fœto-maternelles du diabète type 1 .....	33
Discussion.....	36
Conclusion.....	38
Références bibliographique.....	40
Annexe.....	48

# *Introduction*



Si l'on parle aujourd'hui de pandémie mondiale du diabète, c'est parce que sa progression est considérable. En effet, on compte à l'échelle mondiale en 2013, 382 million de diabétiques, chiffre qui pourrait atteindre les 592 million en 2035.

La présence d'un diabète au cours d'une grossesse peut correspondre soit à un diabète préalable à la grossesse diagnostiqué avant la grossesse soit à un diabète gestationnel. Dans, notre travail, nous aborderons un type de diabète maternel qu'est le diabète type 1 (DT1), qui correspond au diabète insulino-dépendant. Il affecte surtout le sujet jeune, et sa pathogénie est caractérisée initialement par une carence absolue en insuline, provoquée par une destruction plus ou moins brutale de la cellule  $\beta$  de Langerhans. Puis, on trouve sur les bases de données épidémiologies, les facteurs de risques de DT1, qui ont été jusqu'à présente évoqués et étudiés, à savoir, l'âge, la prédisposition génétique et l'hérédité familiale, la consanguinité, les facteurs environnementaux et alimentaires.

La survenue d'une grossesse chez une femme ayant un DT1 comporte potentiellement de nombreux risques et des complications qui sont associées à une augmentation de la morbidité maternelle mais surtout fœtales et néonatale à court et long termes. Il est établi qu'une prise en charge optimisée, dès avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse, permet de diminuer ces risques

Notre objectif à partir de cette étude est d'analyser le profil épidémiologique de notre population pour voir l'effet de DT1 sur les femmes enceintes au cours de la période qui s'étale sur les neuf mois et déterminer les différentes complications auxquelles elles sont exposées. Ainsi que, l'effet de cette grossesse à haut risque (GRH) sur le fœtus et le nouveau-né après l'accouchement. Et cela dans le but d'une meilleure prise en charge de la mère diabétique et de son enfant.

La méthodologie de recherche est présentée dans une deuxième partie de matériel et méthodes, la troisième partie comprend la description de la population d'étude ; ainsi que la présentation des résultats. Enfin nous terminerons par la discussion des différents résultats obtenus.

*Chapitre I : Synthèse  
bibliographique*



## **I-Généralité :**

Le diabète maternel qu'il soit prégestationnel de type 1 « insulino-dépendant », ou de type 2 « non insulino-dépendant » ou gestationnel apparaissant ou découvert au cours de grossesse. Ces types de diabète restent à ce jour associés à des complications materno-fœtales. En effet, la grossesse chez la patiente diabétique reste toujours une grossesse à haut risque [73]. Ainsi nous avons la classification suivante :

### **I-1-Diabète prégestationnel :**

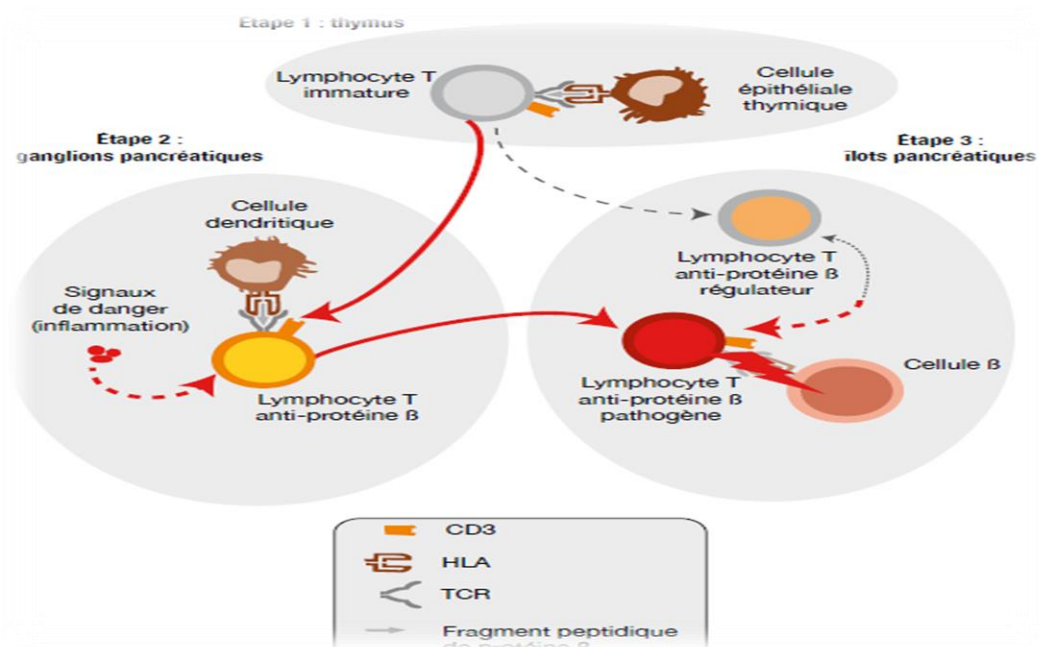
#### **a-Diabète de type 1 :**

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui est provoquée par une perturbation du système immunitaire et responsable de « l'autodestruction » des cellules  $\beta$  qui produisent l'insuline (**figure01**). Ce processus commence quelques années avant le déclenchement de la maladie. L'un des marqueurs de cette réponse auto-immune est la présence d'anticorps dirigés contre les amas de cellules  $\beta$  (des îlots de Langerhans dans le sang) [12] (**Figure 01**).

Plus de 20 gènes montrent une susceptibilité à l'apparition du DT1 (**Figure 02**). Le premier est le principal et se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II, qui présente une liaison avec le DT1 (**Figure 03**). Le deuxième est le gène de l'insuline qui est situé sur le chromosome 11 (Chr.11.p15.5) [44].

D'ailleurs, l'hérédité familiale reste faible dans le DT1, parce qu'on ne le retrouve qu'une fois sur dix chez un nouveau diabétique [12]. Dans environ 40% des cas, le DT1 apparaît avant l'âge de 20 ans. La maladie varie selon l'emplacement géographique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique et période. Globalement, le risque de développer un DT1 avant l'âge de 20 ans est de 1 sur 300. Donc, il y a une augmentation mondiale de l'incidence du diabète 2.5 à 3% par an [59].

En ce qui concerne les femmes atteintes de DT1, la grossesse peut entraîner de nombreux risques et complications qui sont associés à une morbidité maternelle accrue, mais en particulier à court et à long terme pour le fœtus et le nouveau-né. [26]



**Figure 01** : les défaillances clés dans la progression auto-immune de DT1 (flèches rouges) [92]

## B-Diabète de type 2 :

Anciennement connu sous le nom de diabète « non insulino-dépendant » : C'est la forme la plus courante de diabète, représentant près de 90% des cas diagnostiqués. Ce type de diabète survient généralement à l'âge adulte [63]. Il est le plus fréquent dans la population et se caractérise par une résistance à l'insuline (insulino résistance), liée à une carence de sécrétion d'insuline plus ou moins importante. IL affecte principalement les patients d'âge mûr, mais peut également survenir à l'âge jeune [35].

Ce type de diabète est caractérisé par deux anomalies, un état d'insulinorésistance et un déficit plus ou moins marqué de l'insulinosécrétion. Le rôle du déficit de l'insulinosécrétion, et les interrelations entre insulinopénie et insulinorésistance sont actuellement mieux compris [53]. En effet, La gravité du DT2 pendant la grossesse est particulièrement attribuée à sa nature asymptomatique et sournois car il reste inconnu jusqu'à un stade avancé de la grossesse et diagnostiqué lors du dépistage du Diabète gestationnel (DG) ou lors d'une complication obstétricale (malformation fœtales, macrosomie) [28].

## I-2-Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel (DG) est l'hyperglycémie qui suivent ou qui est diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse. Lorsqu'une femme est enceinte, la résistance à l'insuline augmente généralement au cours du deuxième trimestre [45]. Cette adaptation permet un meilleur transfert des nutriments au fœtus. Une augmentation de la masse des cellules  $\beta$  pancréatiques est une augmentation de la sécrétion d'insuline, ces cellules se produisent généralement pour contrer

l'augmentation de la résistance des tissus à l'insuline. Cependant, chez les femmes qui développent un DG le pancréas ne peut pas sécréter suffisamment d'insuline pour répondre à la demande ; ce qui entraîne une glycémie anormalement élevée [69].

La différence entre ces types de diabètes maternels réside dans les complications qui surviennent chez les femmes au cours de la grossesse. Ainsi que les conséquences pour l'enfant qui diffèrent selon le type d'affectation.

Le diabète pré gestationnel est relativement rare mais grave, contrairement au DG qui est une des pathologies maternelles les plus fréquentes pendant la grossesse. Il est généralement asymptomatique, et n'a pas de graves conséquences pour la mère et l'enfant [60].

## **II-Diabète de type 1 :**

### **II-1-Epidémiologie :**

Le DT1 chez l'enfant subit une maturation profonde depuis une vingtaine d'années au niveau mondial. Le changement touche essentiellement à l'incidence des moins de 15 ans sous la forme d'une véritable épidémie et à l'âge d'apparition de plus en plus précoce posant de sérieux problèmes en matière de prise en charge en milieu pédiatrique [14].

Selon les données publiées par la Fédération internationale du diabète (FDI) en 2010 ; 479 600 enfants souffrent de DT1 dans la population mondiale de 1.9 milliard à 14 ans [14]. L'incidence varie d'un pays à l'autre : élevée dans les pays nordiques, et plus rares de l'équateur. Cette incidence continue d'augmenter et affecte les enfants de plus en plus jeunes [54].

L'Algérie est à ce point impactée qu'elle figurait en 2016 dans le « **top 10** » des pays à très forte incidence de DT1 avec des chiffres de 26 pour 100 000 enfants et adolescents âgés de moins de 20 ans et de 2900 nouveaux cas âgés de moins de 15 ans, selon l'Atlas 2017 du diabète de la Fédération internationale du diabète (FID). À Constantine, (Est Algérien) l'incidence est passée de 7,2 enfants à 9,02/100 000 enfants en 20 ans ; à Oran (Ouest Algérien), cette incidence a doublé en 30 ans, passant de 5,7 à 10,9/100 000 enfants [1].

Les femmes enceintes atteintes de DT1 représentent 0,2 à 0,4% des femmes enceintes dans les pays occidentaux et constituent le plus grand groupe de grossesses à haut risque associées à une pathologie chronique [6].

### **II-2-Diagnostic moléculaire du DT1 :**

Dans les années soixante-dix, la découverte de nouveaux marqueurs comme les anticorps anti-îlots de Langerhans détectés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas humain (ICA pour Islet Cell Antibody) par Bottazzo et molécules de complexe majeur d'histocompatibilité

(CMH) associées au diabète par le groupe de Nerup ont permis un classement nosographique de cette forme de diabète et son appellation actuelle de DT1.

La maladie pouvait être rattachée à la famille des maladies auto-immunes spécifique d'organe. La découverte et l'entretien de modèles spontanés de diabète auto-immun chez la souris (NOD, pour Non Obese Diabetic mouse) ou chez le rat (BB/Wistar) ont fourni des moyens d'étude incommensurables sur les divers types des cellules immunes en cause et sur l'histoire naturelle de la maladie, ces avancées rapides dans la compréhension des mécanismes auto-immuns ont pu faire croire que les applications thérapeutiques étaient envisageables.

Il s'est avéré que l'application d'un traitement immunosuppresseur comme la cyclosporine A dans les semaines qui suivaient le diagnostic du diabète était en mesure de freiner significativement la perte de sécrétion insulinaire résiduelle, même si elle était incapable de provoquer des guérisons. L'identification progressive des autoantigènes a permis d'améliorer les tests d'évaluation de la réponse humorale anti pancréatique et de fournir des éléments de mesure du risque dans des populations saines exposées. À nouveau, l'espoir de pouvoir intervenir sur l'histoire naturelle de la maladie a conduit à mettre en place de grands essais internationaux de prévention (étude DPT-1 pour Diabète prévention Trial type 1 avec l'insuline, étude ENDIT, pour European Nicotinamide Diabète Interventionnel Trial. Ces tentatives se sont soldées par des échecs mais elles ont néanmoins eu le mérite de confirmer que nous étions en mesure de sélectionner des groupes de sujet dont nous pouvions évaluer l'incidence spontanée de diabète pour les années à venir.

Malheureusement, il s'avère que la complexité et la possible hétérogénéité des mécanismes en cause ainsi que la difficulté d'approcher chez l'homme l'immunité cellulaire de manière faible, retardent l'ambition de tous, la prévention et/ou le traitement curatif du diabète type 1 [53].

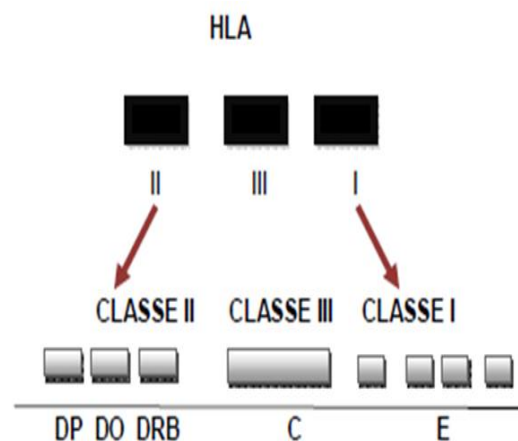
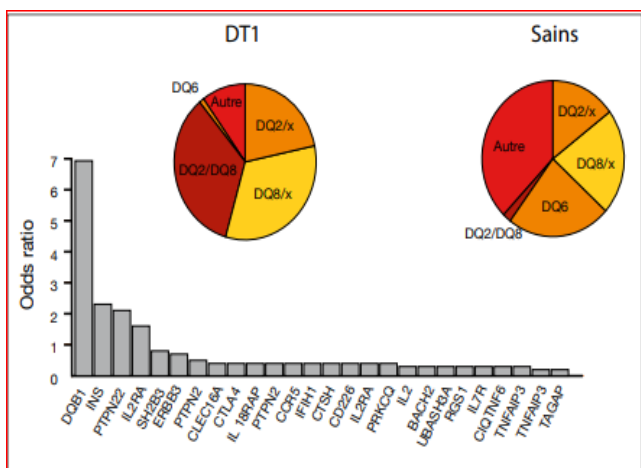
### **II-3-Génétique du DT1 : tolérance centrale et périphérique :**

En regardant les gènes de prédisposition au DT1 (**Figure 02 et Figure 03**), les allèles HLA de classe II qui sont codés par le locus DQB1, ont de loin le poids le plus important. Alors que les autres gènes identifiés ont rôle plus marginal. Les allèles HLA de prédisposition au DT1 sont les variantes DQ2 et DQ8 qui confèrent un risque particulièrement élevé lorsqu'elles sont transmises ensemble.

La **Figure 02** montre la distribution de ces allèles dans la population DT1 et saine. L'association de DQ2 et DQ8 est particulièrement rare dans la population générale, mais fréquente chez les diabétiques. L'allèle DQ2 est en déséquilibre de liaison avec l'allèle DR3 ; et l'allèle DQ8 avec l'allèle DR4 ; l'allèle DQ6 est en revanche un allèle protecteur en déséquilibre de liaison avec DR15. La majorité des gènes associés au DT1 produisent des protéines impliquées dans des fonctions immunologiques.

Ils sont capables de moduler le potentiel auto-immun de l'individu, en contrôlant la génération et l'expansion des lymphocytes T auto-réactifs. En effet, trois défaillances critiques contribuent à la pathogenèse du DT1 ; la première a lieu dans le thymus ; la deuxième dans les ganglions pancréatiques ; la troisième dans l'îlot pancréatique (**figure 01**). Les gènes de prédisposition qui vont agir au niveau de la tolérance centrale. C'est le cas du locus de susceptibilité INS VNTR, qui est une région régulatrice du gène de l'insuline, et qui est capable de contrôler l'expression d'insuline au niveau thymique. Les allèles de prédisposition induit en effet une expression plus faible d'insuline dans le thymus, donc une élimination moins efficace des lymphocytes T anti-insuline.

D'autres vont agir au niveau des mécanismes de tolérance périphérique. C'est le cas des allèles de prédisposition CTLA4 qui codent une molécule « freinant » l'activation du lymphocyte T. Les variantes CTLA4 associées à la maladie codent des molécules moins efficaces dans cette action frénatrice [92].



**Figure 02 :** Les principaux locus de prédisposition et leurs odds ratio. Distribution relative d'allèles HLA de prédisposition (DQ2.DQ8) et protecteurs (DQ6) chez les sujets DT1 et sains. [92]

**Figure 03 :** Bras court du chromosome 6. [91]

## II-4-Les facteurs de risque du diabète type 1 :

### A-L'âge :

Âge maternel plus élevé à l'accouchement [23], maternel prégestationnel et gestationnel précoce et la césarienne sont des facteurs qui sont devenus plus courants sont également associés à un risque important de DT1 dans l'enfance [22.89]. Résultats d'une méta-analyse ont montré que les risques relatifs de DT1 sont environ 1,1 pour un âge maternel de 35 ans ou plus contre 25-30 ans et 1,2 pour la césarienne [52.87].

Le DT1 est représenté >85% de tous les cas de diabète chez les jeunes de moins de 20 ans dans le monde [84-30] ; en général le taux d'incidence augmente à partir de la naissance et varie entre 10 et 14 ans pendant la puberté. [8.10.] Ce dernier diminue après la puberté et semble se stabiliser chez les jeunes adultes (15-29ans), l'incidence du DT1 chez les adultes est plus faible que chez les enfants [66], bien qu'environ un quart des personnes atteintes de DT1 soient diagnostiquées comme des adultes [38].

### **B-Prédisposition génétique :**

Un ensemble des gènes est impliqué dans la sensibilité au DT1 [55] qui se trouve dans la zone génétique de plus susceptibilité appelée IDDM1 se situant sur les bras courts du chromosome 6, dans le CMH qui se compose des gènes HLA qui interviennent pour 40% de tous du risque génétique [34], les gènes HLA de classe I et II sont très polymorphes et comprennent de nombreux allèles différents. Les déterminants génétiques les plus fréquents de DT1 sont des gènes de HLA de classe II codants pour DQ et DR [25]. Deux approches ont été utilisées, la première consiste à étudier les gènes « candidats ». L'autre consiste à chercher dans les familles une Co-ségrégation de la maladie avec une région génétique en utilisant des marqueurs polymorphes qui se répartissent sur l'ensemble du génome [61].

### **C-L 'hérédité et les antécédents familiaux :**

Le diabète n'est pas véritablement héréditaire. Dans le cas du type 1 [5], ce dernier représente une maladie non homogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se transforme par un risque accru de la maladie chez la famille d'une personne diabétique de type 1 [32].

Le poids de l'hérédité se différencie selon le type du diabète. Ainsi, si l'un des deux parents est diabétique de type 2, le risque de l'apparition à leur descendance est d'un pourcentage de 30%, mais dans le cas de diabète type 1 il est de l'ordre 5% [25]. En cas D'HLA identique, le risque de diabète type 1 est plus élevé ; il est de plus de 15%chez un enfant d'un père diabétique le risque d'être diabétique est de 8% dans le cas d'un enfant d'une mère diabétique le risque diminue à 3% [61].

### **D-Consanguinité :**

La consanguinité est caractérisée par un couplage entre deux personnes ayant une certaine relation familiale. Les unions consanguinité sont causées par le mariage de toute sorte et on constate que les mariages endogames occupent encore une place très importante dans notre société aujourd'hui [17]. 22,03% des enfants diabétiques présentaient une consanguinité parentale dont 8,47% d'entre eux avaient une consanguinité de premier degré et 13,55% de deuxième et troisième degré [16].

## **E-Facteurs environnementaux :**

Des études épidémiologiques ont été effectuées pour l'identification de rôle des facteurs environnementaux dans le diabète type1 [2].

Ces facteurs peuvent aboutir à la destruction des cellules  $\beta$  en déclenchant un processus auto-immun, il agissent comme une infection virale comme le virus coxachie B ; virus de la rubéole ; cytomégalovirus; rétrovirus; virus d'Epstein-Barr et entérovirus humaine qui est intéressants en tant que stimulateurs de DT1 parce qu'il infecte les tissus en contact avec le système lymphoïde relié à l'intestin et le pancréas [67].

Des études menées au Massachusetts laissent penser que certaines épidémies virales (virus coxackie) pourraient être l'origine de diabète type1. Les infections à entérovirus au cours de la grossesse pourraient être un facteur de risque de diabète type1 chez le nouveau-né [61].

Des IgM anti-entérovirus et/ou l'ARN viral ont été détecté au cours ou au début de la grossesse dans le sérum des femmes dont leurs enfants ont eu un diabète de type 1 avant l'âge de 15 ans et des femmes dont les enfants n'ont pas eu la maladie. Toute fois l'ARN du virus coxackie est trouvé généralement dans le sang des enfants présentant un diabète de type 1[88].

L'amniocentèse a permis de rapporter que l'âge avancé de la mère(>35 ans) et le poids excessif pendant la grossesse et aussi durant les deux premier mois après la naissance présentent des facteurs de risque dans la pathogénie du diabète de type 1 ; ceci peut être causé par l'accumulation des cellules graisseuse excessives affectant la résistance à l'insuline, et la fort croissance a été associée à la présence d'autre anticorps dirigés contre les cellules des ilots de Langerhans IA-2 [4]

## **F- les facteurs alimentaires :**

L'alimentation est un facteur majeur, notamment concernant l'allaitement dans les premiers mois de la vie. Un allaitement au sein plus longtemps réduit le risque de diabète. En effet, dans les 24 à 48 heures après la naissance, la glande mammaire sécrète des anticorps protecteurs et stabilisateurs pour le développement de l'organisme, qui participent à protéger du nouveau-né allaité [43].

Si l'allaitement maternel est interrompu prématurément, cela expose le nourrisson à des nouveaux antigènes et entrave les IgA maternels d'avoir leur rôle dans le développement de l'immunité du nourrisson et la protection des muqueuses respiratoires et digestives [4].

Une relation inverse entre le DT1 et vitamine D, un manque de vitamine D pourrait être impliqué dans la pathologie du DT1[85].

D'autre part, l'introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation de nourrisson qui entraîne un faible équilibre post-natal [57].

## **G- les variations saisonnières :**

La variation saisonnière est considérée comme un facteur de l'apparition du DT1. La revue Time a déclaré qu'une large étude internationale portant sur 31 000 enfants de 53 pays et pense qu'il existe une relation entre les saisons et le diabète de type 1 [75], la proportion des cas le plus élevé est diagnostiquée en hivers et diminuer en été. [61]

La saisonnalité du mois de naissance et du mois de diagnostic du DT1 a signalée des tendances, bien que la saisonnalité du diagnostic de DT1 soit intuitivement évidente puisque le rôle environnemental est bien documenté dans la pathogenèse du DT1. Il est généralement connu que l'environnement saisonnier à la naissance peut agir sur l'incidence du diabète plus tard dans la vie [55].

## **II-5-La thérapie cellulaire du diabète de type 1 :**

La possibilité de remplacer des cellules  $\beta$  déficientes par des nouvelles cellules insulino-sécrétantes chez le patient diabétique est démontrée par le succès de la transplantation d'îlots pancréatiques [15 et 13].

Le manque de donneurs cadavériques a stimulé la recherche de sources alternatives de cellules  $\beta$  [68] dont le palmarès est dominé par les cellules souches pluripotentes humaines pouvant acquérir des caractéristiques quasiment identiques à celles des cellules  $\beta$  [70] et rétablir l'équilibre glycémique de souris diabétique [65]. Néanmoins, cette alternative comporte un risque carcinogénique actuellement inévitable [20].

Le pancréas adulte héberge des compartiments cellulaires aux capacités de transdifférenciation établies pouvant être exploitées pharmacologiquement in situ ou via des phases d'expansion en culture, le succès de la transplantation d'îlots a établi que la thérapie cellulaire qui est la seule thérapie à ce jour qui puisse arrêter complètement le traitement par l'insuline chez les patients atteints de DT1 [68].

## **III-La grossesse Diabétique de type 1 : une grossesse à haut risque :**

### **III-1-les principales complications du diabète de type1 :**

#### **III-1-1-les complications maternelle :**



## **A-Acidocétose diabétique :**

L'acidocétose diabétique (ACD) résulte d'une carence partielle ou totale en insuline, additionné à une augmentation ou élévation des hormones des de contre-régulation, catécholamine ; glucagon ; cortisol et l'hormone de croissance [82].

Au cours de la grossesse, on peut considérer l'acidocétose diabétique comme une méthode pour révéler le diabète [21]. Cette complication apparaît chez 2 à 9% des sujets ayant un diabète avant la grossesse.

L'acidocétose engendre un fort risque de mort in utéro, les facteurs sont : les  $\beta$ -mimétiques, les corticoïdes, les vomissements, le mauvais équilibre glycémique [86].

Les femmes mises sous traitement d'une pompe à l'insuline sont les plus exposées à un risque de maladie de la délivrance de l'insuline, surtout lorsqu'on utilise un analogue rapide de l'insuline. Généralement la grossesse augmente le risque d'acidocétose du fait des changements métaboliques qui favorisent la cétogenèse et la diminution de la faculté tampon du plasma [26].

## **B-Néphropathie :**

La grossesse d'une femme atteinte de néphropathie doit être considérée comme une grossesse à risque. Elle doit être organisée et bénéficier d'un suivi conjoint par néphrologue et gynécologue [41], la néphropathie est fréquente cela est traduit par l'augmentation de l'albuminurie dans la seconde moitié de la grossesse et l'apparition d'une HTA presque toujours, et qui s'aggrave si elle était présente avant la grossesse [86].

En cas de néphropathie diabétique, la protéinurie augmente tout en avançant dans la grossesse. Bien que la néphropathie augmente le risque d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie, une étude danoise a démontré que la grossesse n'a aucune influence négative à long terme sur la fonction rénale, ainsi que sur la survie des sujet diabétique de type 1 ayant une néphropathie avec une fonction rénale bien protégée [71].

## **C-Rétinopathie :**

La rétinopathie est une maladie de la rétine et qui touche les vaisseaux sanguins du fond de l'œil. Elle est causée par le diabète ou l'hypertension [78].

La rétinopathie peut survenir fortement, surtout quand il existe déjà des lésions ou dommages en début de grossesse. Elle est empirée par l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle (HTA)[86], théoriquement si le risque de la rétinopathie augmente par la grossesse, les conséquences sont minimales en cas d'absence de la rétinopathie proliférative. En présence de la rétinopathie pré-proliférative les conséquences sont limitées par un traitement spécifique contre la rétinopathie

diabétique ; la photo-coagulation, elle repose sur la coagulation étendue de toute la rétine périphérique, (elle agit indirectement sur les néo-vaisseaux par la destruction étendue des territoire d'ischémie rétinienne) ce dernier est utilisé avant et au début de la grossesse[90]. Tandis que la rétinopathie Floride (aggravation rare d'une rétinopathie d'apparition brutale dans un contexte de diabète de type 1 très déséquilibré) représente une indication contre la grossesse [71].

### **D-Hypoglycémie :**

Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse les hypoglycémies sont particulièrement fréquentes. Leur survenue est favorisée par la recherche d'une normo-glycémie stricte, la répétition de l'hypoglycémie par la désensibilisation qu'elle induit, augmente le risque d'hypoglycémie. [26]

Une hypoglycémie sévère est courante chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1, avec un taux de glycémie élevé jusqu'à 15 fois, et une hypoglycémie sévère survient chez 19 à 44 % des patientes traitées par l'insulinothérapie intensive pendant la grossesse [39]. Le risque de subir un évènement grave est généralement plus élevés en début de grossesse en particulier au cours du premier trimestre.

Alors l'hypoglycémie est la plus fréquente des complications métaboliques du diabète, elle touche aussi bien les diabétiques de type 1 que de type 2 traités par l'insuline [64].

### **E-L 'hypertension artérielle gravidique (HTAG) et pré-éclampsie :**

Dans la population générale et les patients diabétiques, l'hypertension est une pathologie courante qui est linéairement liée à la mortalité et au développement de maladies cardiovasculaires. Ainsi qu'à la survenue et au développement des complications liées au diabète. Dans le diabète de type 1 l'hypertension artérielle gravidique (HTAG) est répandue, son taux augmente avec la durée de la maladie en particulier avec le début de la néphropathie diabétique [36].

L'hypertension gravidique induite par la grossesse est définie comme une pression artérielle systolique (TA/S)  $\geq 140$  mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique (TA/D)  $\geq 90$  mm Hg après 20 semaines [26]. Bien que la pré-éclampsie complique l'incidence de toutes les femmes enceintes aux Etats-Unis de 6 à 10%, les dernières données montrent que la pré-éclampsie représente environ 15,9% de tous les décès maternels aux Etats-Unis, qui est la principale cause de morbidité et de mortalité pendant la période périnatale [7].

La prévalence de la pré-éclampsie est de 12 % à 20 %, soit cinq fois celle de la population générale. En cas de rétinopathie ou de néphropathie antérieures, ce risque augmente en fonction du stade de l'atteinte rénale 30-40% dans le cas de micro albuminurie et 40-50% dans le cas de

protéinurie plus de 50% en cas d'insuffisance rénale [24] ; dans ces cas la restriction de croissance intra-utérine (RCIU) est plus courante [26].

### **F-Surpoids :**

Selon des études Suédoises, il y a une relation entre le surpoids (obésité) maternelle et l'apparition de DT1 chez leurs enfants [47]. Le risque de développer le DT1 a atteint un taux de 33% chez les enfants nés de mère obèses (avec un indice de masse corporelle supérieur à 30) dans le premier trimestre de grossesse, par rapport aux enfants dont les mères ont un IMC normal [62]. Néanmoins, la prévention du surpoids et de l'obésité chez les femmes en âge de procréer peut diminuer l'incidence de diabète type 1. Selon les résultats publiés dans la revue *diabetologia* par une équipe Suédoise le DT1 est plus fréquent chez l'enfant dont la mère était obèse durant la grossesse mais plus fréquent chez ceux dont au moins un des parents et lui-même diabétique [47].

### **G-Les complications infectieuses :**

La pyélonéphrite est une infection qui touche les voies urinaires. Elle présente un risque aigu qui n'est pas développé si les infections urinaires basses sont dépistées au cours de la grossesse, L'ECBU mensuel est plus sensible que le dépistage à la bandelette urinaire. [58] Après l'accouchement, une élévation de la fréquence des endométrites en cas de césarienne a été déclarée en absence d'antibioprophylaxie [81].

## **III-1-2- Les complications embryonnaires et fœtales :**

### **A-Prématurité :**

La menace de l'accouchement prématurée est plus fréquente chez les femmes atteintes de DT1. Une naissance prématurée modérée, définie par un âge gestationnel de 32 à 37 semaines est cinq à dix fois plus fréquente que dans la population générale. [26] Le risque de naissance prématurée est ensuite évalué en fonction du niveau de conception de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), plus le niveau est élevé, plus le risque est élevé chez les femmes atteintes de diabète type1 ayant un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 6%. Le taux recommandé est de 5% avant d'envisager une grossesse [76]. Toutes les causes restent à identifier. Cependant, un mauvais contrôle glycémique est associé à une augmentation de fréquence des deux types de prématurité, tandis que la nulliparité et la pré-éclampsie sont associées à un risque accru d'accouchement prématuré [49].

Chez les femmes atteintes d'une néphropathie, le risque d'accouchement prématuré (y compris la grossesse prématurée) (avant 32 semaines) augmente et peut être réduit par un meilleur contrôle de la pression artérielle [19].

### **B-Fausses couches spontanées :**

Chez les femmes atteintes du diabète type 1, les fausses couches sont deux fois plus fréquentes en cas de mauvais équilibre glycémique par rapport à des femmes qui sont saines [26]. Leurs organismes développent une adaptation qui permet de protéger le fœtus malgré que les valeurs glycémiques soient élevées.

Le risque de fausses couches spontanées n'augmente que pour des valeurs hyper-glycémique plus fréquemment chez les femmes diabétiques par rapport aux femmes non diabétiques et pour le démontrer, « L'équipe de lois Jovanovic de la sans un diabète rasearch fondation à Santa-Barbara(Etats-Unis) » a suivi la grossesse de 400 femmes diabétique et 400 autre non diabétique. Ils ont déterminé la concentration plasmatique des protéines glyquée sérique, et qui reflète la mesure moyenne de glycémie sur la deuxième et la troisième semaine.

Alors ils résultent que le taux de fausse couche est élevé et semblable pour les deux groupes de 12% chez les femmes diabétique et 13% pour le non diabétique [9].

### **C-Malformation :**

Le diabète prégestationnel est associé à un risque accru de malformations congénitales. Ce risque est principalement lié aux effets tératogènes des troubles métaboliques, et les femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 ont un risque plus élevé de malformation cardiaque [77].

La Fédération française du diabète recommande aux femmes enceintes atteintes de diabète de type 1 d'avoir moins de 6,5% d'hémoglobine glyquée pendant la grossesse. Dans ce cas, les nouveau-nés ont le même risque de maladie cardiaque que les femmes non diabétique [80].

### **D- La macrosomie :**

La macrosomie fœtale est définie par un poids de naissance supérieure au 90<sup>e</sup> percentile. C'est-à-dire à terme-supérieur à 4000 ou 4200 g [49]. Il y a certaine pré-dominance de la macrosomie sur l'extrémité supérieure du tronc avec une augmentation important du périmètre scapulaire, et surtout une différence (épaules-tête) en moyenne supérieure de 4 cm par rapport à des nouveau-né macrosomes des mères non diabétiques [49]. La macrosomie est associée à tout type de diabète, sa fréquence est difficile à chiffrer dans le diabète type 1, les taux rapportés varient de 10 à 15 % et dans le diabète gestationnel de 10 à 30 %.

Un bon contrôle du diabète réduira mais n'éliminera pas le phénomène de la macrosomie qui existe toujours chez la moitié des nouveau-nés de mère diabétiques [89].

La macrosomie s'explique par l'augmentation du métabolisme fœtal, et en partie par l'insuline fœtale excessive. Il a été développé pour les tissus insulino-sensibles qui peuvent provoquer une adiposité accrue (principalement factotronculaire), et une splanchnomégalie chez le fœtus ; tandis que la croissance osseuse reste normale [26]. En cas d'une macrosomie fœtale, 3 options se présentent : (i) la césarienne élective, mais cela n'est recommandé que lorsque le fœtus pèse plus de 4500 g pour les femmes diabétiques et de 5000 g pour les femmes non diabétiques ; (ii) l'expectative, mais les enfants qui présentent un poids de naissance  $\geq 4500$  ont augmenté fortement le risque de la mortalité périnéale.

D'asphyxie néonatale, de traumatismes à l'accouchement, et d'accouchement par césarienne ; (iii) le déclenchement artificiel du travail qui, en réduisant la possibilité de croissance du fœtus, diminuerait le risque de césarienne pour disproportion céphalo-pelvienne et dystocie des épaules. [72]

### **E-Hypotrophie :**

L'hypotrophie est une maladie qui aboutit à un retard de la croissance intra-utérin, le fœtus reste en dessous des courbes de taille périmètre crânien et abdominal pendant la grossesse. Ce retard peut être harmonieux (touche tout l'organisme) ou dysharmonieux (touchant un seul élément. Le ventre et les membres par exemple) [31].

Ce défaut de la croissance fœtale est un facteur de risque important de mort in utero et d'un accouchement prématuré. Ces enfants hypotrophes présentent un risque encore plus élevé d'hypoglycémie, l'hyperbilirubinémie et de détresse respiratoire que les macrosomies [29].

L'hypotrophie fœtale est étroitement liée à un accouchement prématuré et à un risque de prééclampsie dans la grossesse après transplantation rénale. Les critères diagnostiques de la prééclampsie doivent inclure les résultats de l'échographie. La surveillance de la croissance fœtale peut aider à prédire la naissance prématurée de ces personnes [29].

### **F-Mort fœtale In Utero :**

Elle affecte principalement une grossesse diabétique déséquilibrée, le taux de prévalence en France est de 3.5%, trois à cinq fois celui de la population générale [37]. Le déséquilibre de la glycémie est le principal facteur de risque, mais d'autres paramètres tels que l'hypertension ; l'obésité ; les malformations congénitales et la présence d'une césarienne antérieure sont également pertinents [93].

Selon des études faites par l'équilibre britannique de l'université de Newcastle publiée dans la revue spécialisée Diabétologie, les chiffres observés sur 1500 femmes diabétiques sont inconfortables. La mort fœtale in utero par un risque multiplié par 4.5 et de décès de l'enfant avant un an multiplié par 2 par rapport aux grossesses des femmes non diabétiques. « La grossesse diabétique est une grossesse à risque, on le savait, mais l'ampleur de l'augmentation observée m'a surpris. Il faut tout de même relativiser, dans nos pays, le risque de mort fœtal in utero est faible, multiplié par 4.5, cela veut dire qu'il est de 3% pour une femme diabétique » tempère le Pr Serge Halimi, chef du service de diabétologie du CHU de Grenoble [79].

### **III-1-3-Retentissement du diabète de type 1 sur l'accouchement :**

#### **A-Accouchement par césarienne**

Le taux de l'accouchement par césarienne varie de 44 à 77% chez les patientes DT1, selon les études contre 17% dans la population générale. Elles sont soit programmées en raison d'une pré-éclampsie ; d'une macrosomie ; d'une présentation en siège ou de sauvetage en cas de difficultés pendant le travail ou de détresse respiratoire fœtale [50]. Les femmes atteintes de diabète type 1 (DT1) ont un taux de césarienne 2 à 4 fois plus élevé que les femmes sans diabète. Un utérus cicatriciel est associé à un risque accru de césarienne future et des complications maternelles graves [8].

En outre, le risque de lésions génitales et d'hémorragie de la délivrance est également plus élevé, les risques associés à l'accouchement de macrosomie et de dystocie de l'épaule [48] doivent être réalisés dans un environnement pédiatrique approprié et surveillés pour le nourrisson. Programmes préétablis de traitement de l'anesthésie et du diabète, y compris l'utilisation de seringues électriques pour la perfusion de glucose et l'insulinothérapie intraveineuse, le débit est adapté pour surveiller la glycémie capillaire toutes les heures ; l'objectif est de maintenir des niveaux de glucose sanguin normaux pour limiter le risque d'hypoglycémie néonatal [48].

### **III-1-4- Complications pour l'enfant née d'une mère diabétique de type 1 :**

#### **A-Hypoglycémie du nouveau-né :**

Définie par une glycémie inférieure à 0.40g/l (2.2mmol/l), elle est la première complication à redouter, surtout chez un quart des nouveau-nés de mère DT1. Elle survient en générale très précocement dans la première heure de vie. Sa sévérité varie selon le degré d'hyperinsulinisme du

nouveau-né. L'hypoglycémie maternelle entraîne chez le fœtus une hypertrophie des îlots de Langerhans responsable d'un hyperinsulinisme [3].

Chez les nouveau-nés asymptomatiques, la surveillance de la glycémie capillaire chez le nouveau-né asymptomatique est commencée avant la 2<sup>ème</sup> tétée, entre 3 et 4 heures de vie, et sera confirmée toutes les 3 heures. Pour ceux qui sont symptomatiques, en particulier ceux dont l'allaitement n'est pas efficace, le contrôle sera débuté avant 2 heures de vie [27]. Si la glycémie capillaire est  $>2$  mmol/l : une alimentation organisée sera assurée en surveillant la qualité de la consommation alimentaire sans modification de régime, si les concentrations glycémiques consécutives sont  $>2.5$  mmol/l, la surveillance sera espacée toutes les 6 heures et stoppée après 24 heures si toutes les valeurs sont restées  $> 2.5$  mmol/l.

Si le nouveau-né présente des symptômes d'hypoglycémie, on considère qu'il est nécessaire d'intervenir en cas de glycémie  $\leq 2.5$  mmol/l, et la correction de la glycémie doit être accompagnée avec la disparition des symptômes [3].

Il est important d'identifier les nouveau-nés à risque d'hyperglycémie en maternité et de prévoir des mesures de prévention et de contrôle. Il est nécessaire de distinguer les nouveau-nés asymptomatiques et symptomatiques, car les seuils d'intervention sont différents. Dans tous les cas lorsque la glycémie implique des mesures thérapeutiques, elles doivent être démarrées immédiatement pour réduire le risque potentiel de séquelles neurologiques. Si la situation ne correspond pas à une hypoglycémie transitoire, toutes les mesures doivent être prises pour trouver une cause différente d'hypoglycémie [74].

## **B- Hypocalcémie néonatale :**

Cinquante pour-cent des nouveau-nés de mère diabétique sous insuline présentent une hypocalcémie au cours de la période néonatale. Une hypocalcémie est définie par une calcémie sérique totale  $<8$  mg/dl ( $<2$  mmol/l) chez les nourrissons à terme ou  $<7$  mg/dl ( $<1.75$  mmol/dl) chez le nourrisson prématuré, elle est également définie comme au taux de Ca ionisé  $<3.0$  à  $4.4$  mg/dl ( $<0.75$  à  $1.10$  mmol/l) [42].

Le plus souvent, c'est le renforcement de la réduction physiologique de la calcémie lors de l'adaptation à la vie extra-utérine. Les glandes parathyroïdes ont besoin de plus de temps pour la sécrétion de PTH, la calcémie se normalise en quelques jours ou semaines. Ce phénomène est intensifié chez les bébés prématurés nés de mère souffrant de diabète ou souffrant des douleurs fœtales [83].

Une déficience en vitamine D materno-fœtale, un diabète maternel, l'exposition maternelle aux traitements anticonvulsivants (phénytoïnes ou barbituriques) ainsi que toutes l'étiologie d'hypercalcémie maternelle peuvent entraîner une hypocalcémie néonatale transitoire à partir d'un

défaut d'absorption intestinale de calcium par carence en vitamine D, soit par hypo parathyroïde réactionnelle à l'hypercalcémie maternelle [11].

### **C-Détresse respiratoire :**

Elle se manifeste par un retard de maturation au niveau de la surfactant pulmonaire secondaire à l'hyperinsulinisme fœtal, c'est une maladie de la membrane hyaline qui est fréquente et sévère chez le nouveau-né de mère diabétique avant les 38 semaines d'âge gestationnel [27].

En fait, l'hyperinsulinisme inhibe la synthèse des enzymes impliquées dans la production de phospholipides tensioactifs (où la phosphatidylcholine et le phosphatidylglycérol sont également responsables de la stabilité du tensioactif). La réduction de la synthèse du tensioactif est également due à une mauvaise utilisation du glycogène pulmonaire, qui est un substrat nécessaire à la production de tensioactif.

Il est bien connu que la présence de prostaglandine dans le liquide amniotique est un indicateur faible de la maturité pulmonaire : si dans le liquide amniotique on trouve du phosphate de glycérol, le risque de détresse respiratoire est faible [33].

### **D-Hyperbilirubinémie :**

L'hyperbilirubinémie c'est une pathologie qui cause l'ictère c'est-à-dire une jaune coloration de la peau et des yeux (bilirubine sérique élevée).[3] L'hyperinsulinémie fœtale est la cause d'un métabolisme fœtal excessif. Résultats hypoxie tissulaire, cela conduit à une surproduction l'érythropoïétine et provoque une Polycythémie (concentration des globules rouge élève ou des hémoglobines dans la circulation sanguine), qui provoque une hyper bilirubinémie. L'ictère du nouveau-né est plus élevé chez la mère diabétique et à cet effet on utilise un traitement de photothérapie [3].



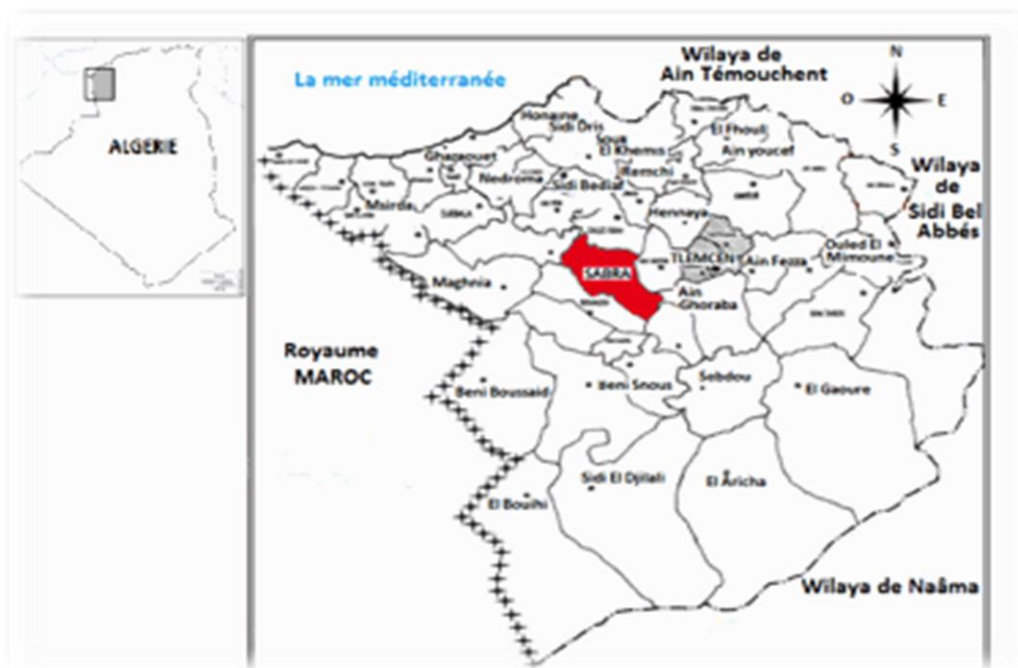
# *Chapitre II : Matériel et méthodes*

## I-Enquête épidémiologique cas/témoins :

### I-1- Présentation de la zone d'étude :

Notre étude est une enquête épidémiologique sur les femmes enceintes diabétiques de type 1 et des femmes enceintes non diabétiques dans la population de Tlemcen.

La wilaya de Tlemcen est limitée géographiquement au nord par la mer Méditerranée, à l'ouest par le royaume du Maroc, au nord-est et à l'est par les wilayas de Ain-Temouchent et de Sidi Bel-Abbés, et au sud par la wilaya de Naâma (**Figure 04**). La wilaya de Tlemcen s'étend sur une superficie de 9017.69 Km<sup>2</sup> et compte au dernier recensement une population de l'ordre de 1018978 habitants (RGPH 2013) soit une densité moyenne de 113 habitants/km<sup>2</sup>.



**Figure 04** : la situation géographique de la région étudiée

#### a-Points forts de travail :

Cette étude est concentrée sur l'ensemble de la population des femmes enceintes atteintes d'un diabète de type 1 à CHU Tlemcen. Elle a donc permis une étude analytique du parcours complets de ces femmes du début de grossesse à la fin du séjour à la maternité.

#### b-Points faibles :

En raison de la pandémie de COVID-19, notre étude a été perturbée. La récolte des données a été interrompue au CHU de Tlemcen, et nous avons continué notre travail à domicile à cause du confinement imposé par les autorités. Malgré tout, nous avons essayé de mener à bien ce travail.

## **I-2-Population étudiier :**

Notre étude porte sur un échantillon de 548 sujets dont 147 enceintes diabétiques et 311 enceintes non diabétiques, réparties au hasard dans la wilaya de Tlemcen.

## **I-3-Type d'étude :**

Nous avons mené une étude Analytique de type cas-témoins (rétrospective) à partir d'une enquête qui réalisée au niveau de service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen.

## **I-4-Modalité de recueil des données :**

La collecte des données a été réalisée à partir des registres de diabète type 1 au niveau de service de gynécologie obstétrique de l'Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère-Enfant du Centre Hospitalo-universitaire Tlemcen (OUEST ALGERIEN) .

Pour chaque sujet cas et témoins on a noté : l'identification, son âge, son poids, son atteinte du diabète, l'âge de la gestation le sexe de bébé, le type d'accouchement, le poids du bébé et les pathologies liées à la grossesse (HTAG,HTA essentielle, TA/S, TA/D, pré-éclampsie, éclampsie, MIU, l'anémie,) et les pathologies fœtales et néonatales telle que l'hypotrophie, la macrosomie et s'il y a des enfants normaux ainsi que le taux de glycémie.

## **I-5-Analyse statistique :**

On a effectué une analyse statistique en utilisant le logiciel SPSS à partir d'une étude cas/témoins pour déterminer les principales complications du diabète type 1 liées à la grossesse, une analyse descriptive à partir d'un logiciel SPSS qui consiste à comparer entre les cas et les témoins par rapport aux caractères étudiés à fin de déterminer les complications liées à la grossesse de femmes atteintes du DT1.

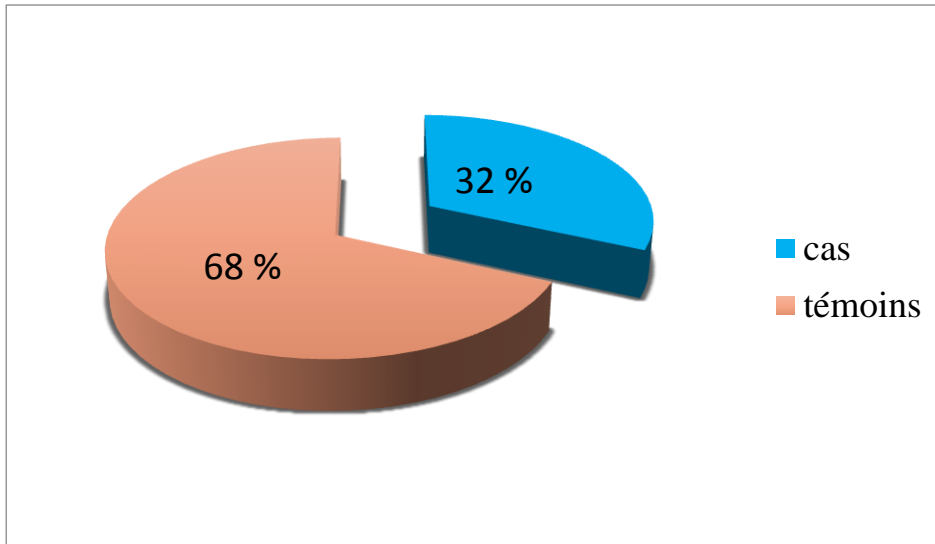
Nous avons effectué aussi un test de khi-carré sur toutes les complications pour confirmer la corrélation entre le DT1 et les autres pathologies. Enfin nous allons terminer notre analyse statistique par la régression logistique binaire afin de déterminer les principales complications fœto-maternelles qui sont en association avec le DT1.

***Chapitre III : Résultats et  
interprétation***

## I- Les données épidémiologiques :

### 1-Description de la population

Parmi 458 femmes enceintes de notre population, nous avons 32% des femmes enceintes diabétique de type 1 (cas) .En revanche nous avons 68% des femmes enceintes non diabétique (témoins).

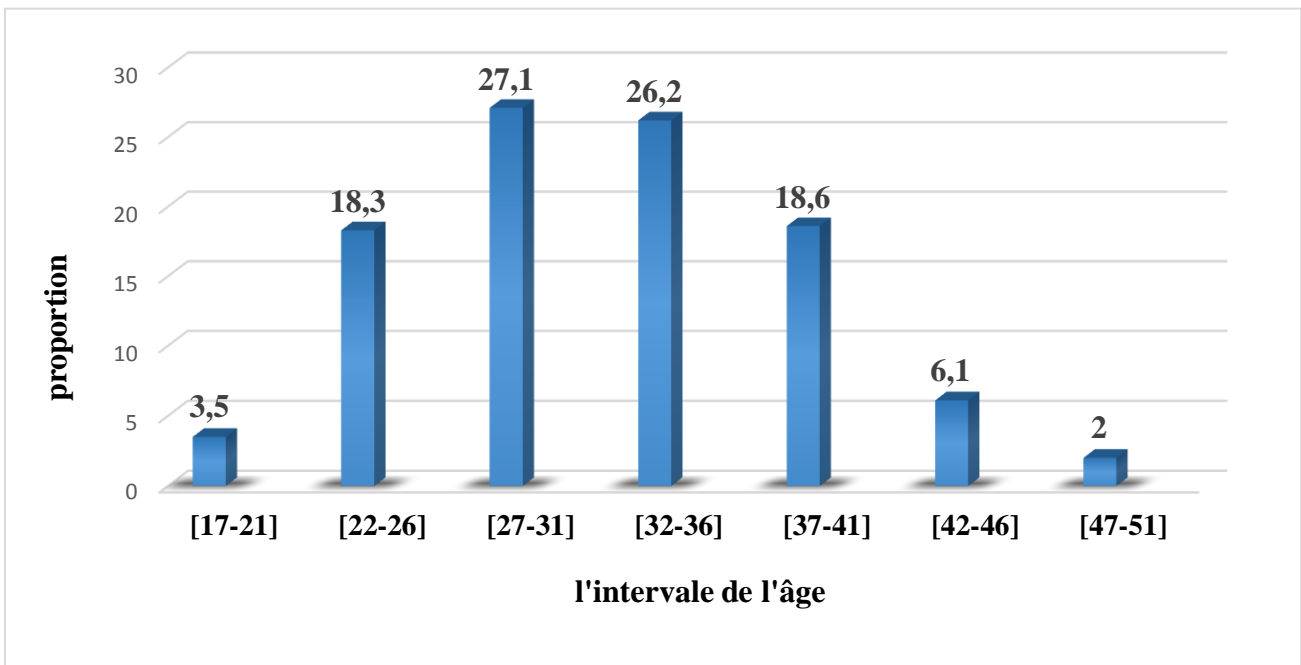


**Figure 05 :** Répartition des femmes enceintes diabétique et non diabétique

### 2-La répartition selon les antécédents des femmes de la population :

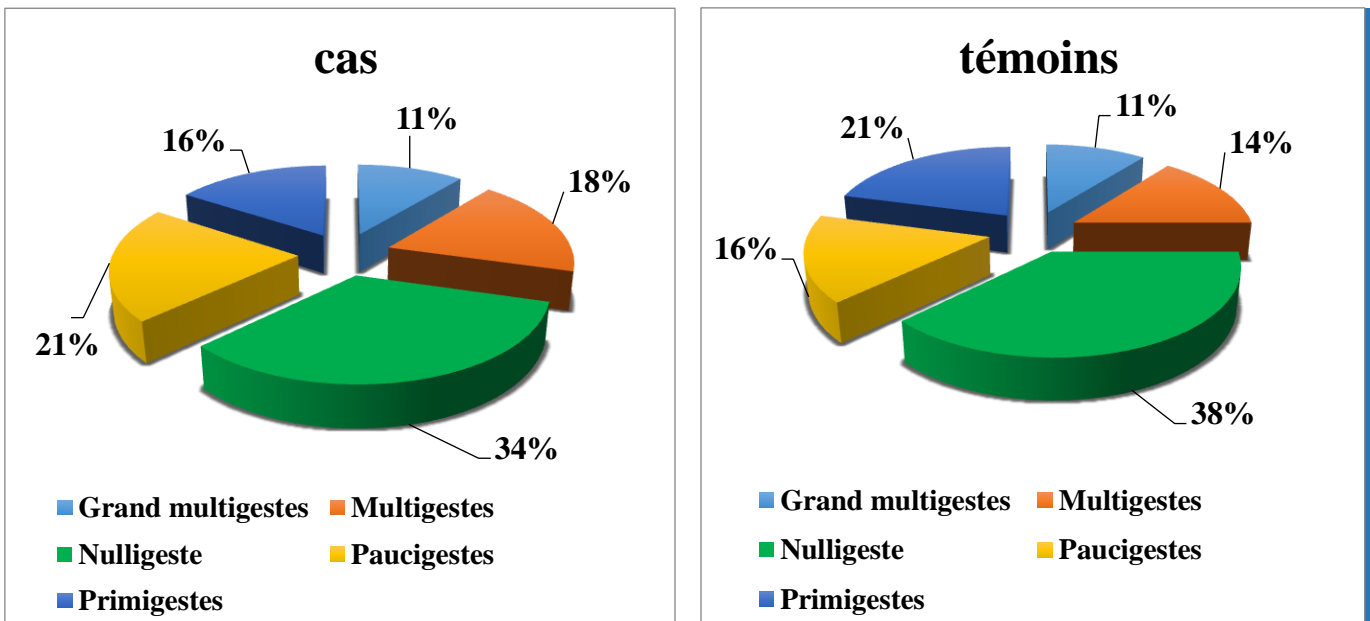
#### 2-1-l'âge de la femme :

La moyenne d'âge de notre population était de  $31.808 \pm 0.557$  avec une tranche d'âge [27-31] qui est supérieur par un chiffre de 27.1%.



**Figure 06 :** Répartition de l'âge des femmes enceintes.

## 2-2- Le nombre de grossesse :

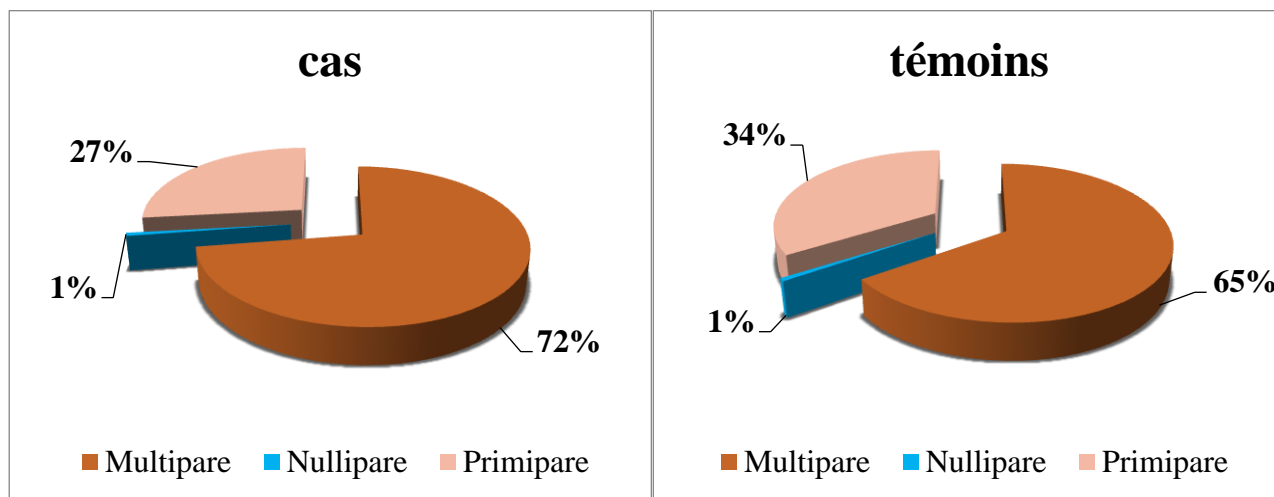


**Figure 07 :** Répartition des femmes enceintes selon le nombre de grossesse

D'après les résultats, 11% des femmes diabétique ayant un nombre de grossesse grand multigestes et c'est le même pourcentage chez les femmes non diabétique. Pour les multigestes les femmes enceintes diabétique représente un pourcentage de 18% et 14% pour les non diabétique. Ensuite les nulligeste qui se représente chez 34% des femmes enceintes diabétique et 38% pour le non diabétique, on a 21% des sujet cas ayant un paucigestes et 16% des témoins présente un

paucigestes, inversement au primigestes le pourcentage des femmes enceintes diabétique est 16% par rapport au 21% des femmes enceintes non diabétique.

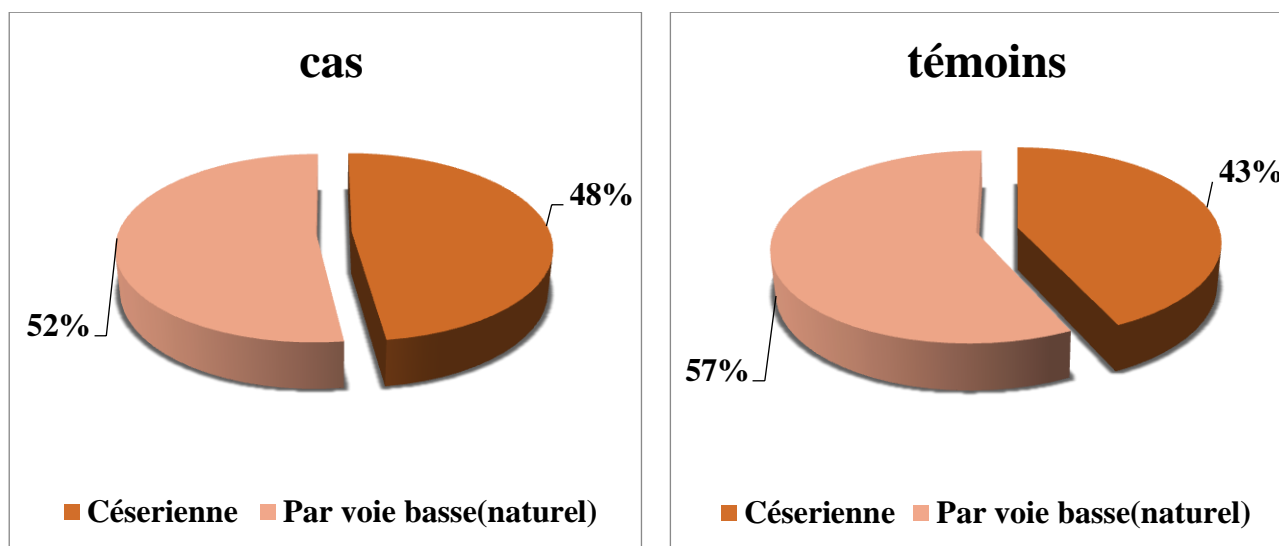
### 2-3- la parité :



**Figure 08 :** Répartition des femmes enceintes selon la parité

D’après les diagrammes circulaires, nous avons 72% des femmes enceintes diabétique ayant un multipare par rapport au 65% pour les femmes enceintes non diabétique, suivi par la primipare qui trouve chez 27% des femmes enceintes diabétique contre 34% chez les non diabétique. Finalement le caractère de nullipare qui se représente par un faible pourcentage de 1% chez les femmes enceintes diabétique et non diabétique.

### 2-4- Le type d’accouchement :

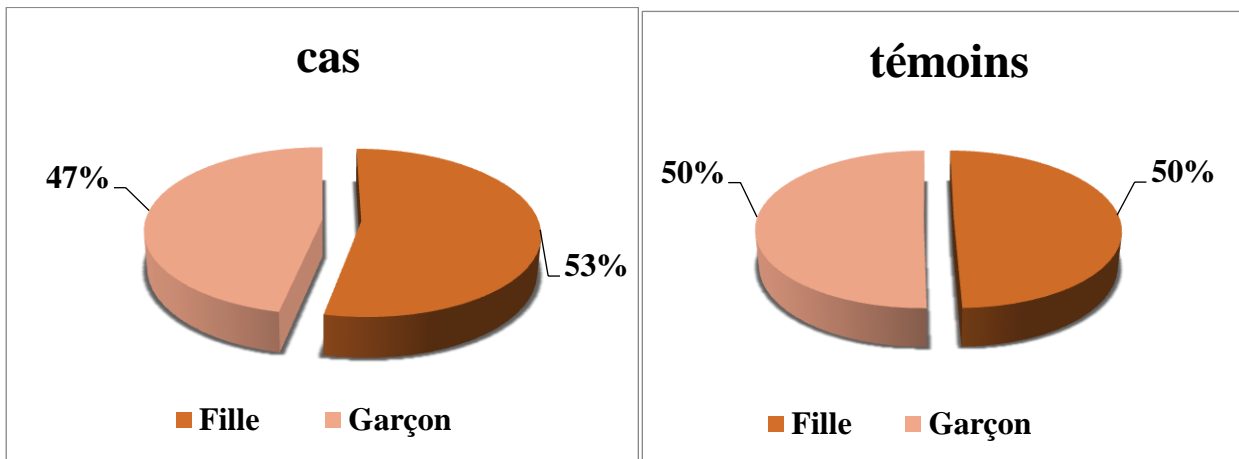


**Figure 09 :** répartition des femmes enceintes selon le type d’accouchement

Selon les graphiques circulaires, on remarque 48% des femmes diabétique ont accouché par césarienne conte 43% pour les femmes non diabétiques.

Tandis que la proportion d'accouchement naturelle est de 52% chez les cas et 57% chez les témoins.

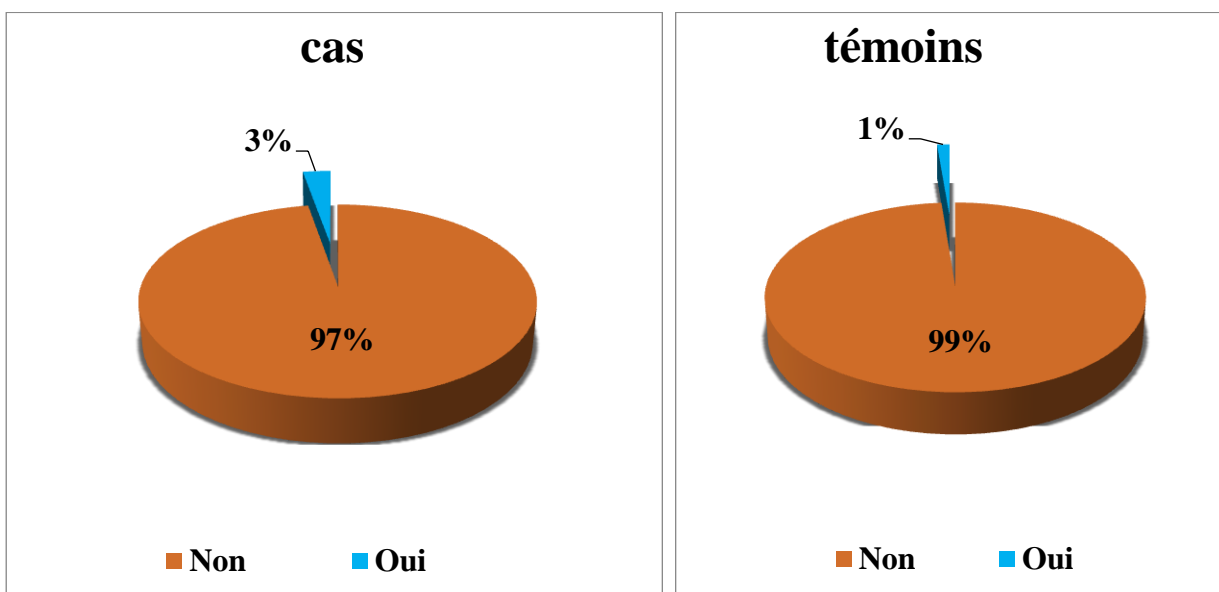
### 2-5-Le sexe de bébé :



**Figure 10** : Répartition des femmes enceintes selon de sexe de bébé

A partir des graphes en secteurs, la répartition de sexes chez les enfants de mère diabétique et non diabétique est presque la même.

### 2-6- La gémellarité :

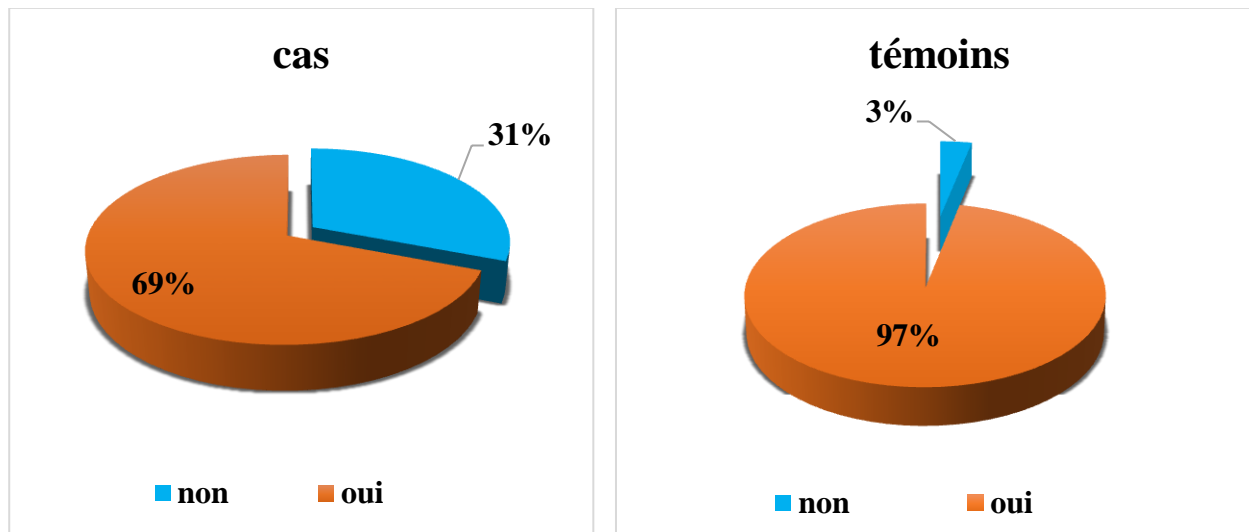


**Figure 11** : Répartition des femmes enceintes selon la gémellarité



Ces résultats montrent que les femmes enceintes diabétiques et non diabétiques représentent un pourcentage faible de coté de la gémellarité par 3% chez les femmes diabétiques et 1% pour les non diabétique.

## 2-7- Les pathologies liées à la grossesse :



**Figure 12** : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies liées à la grossesse.

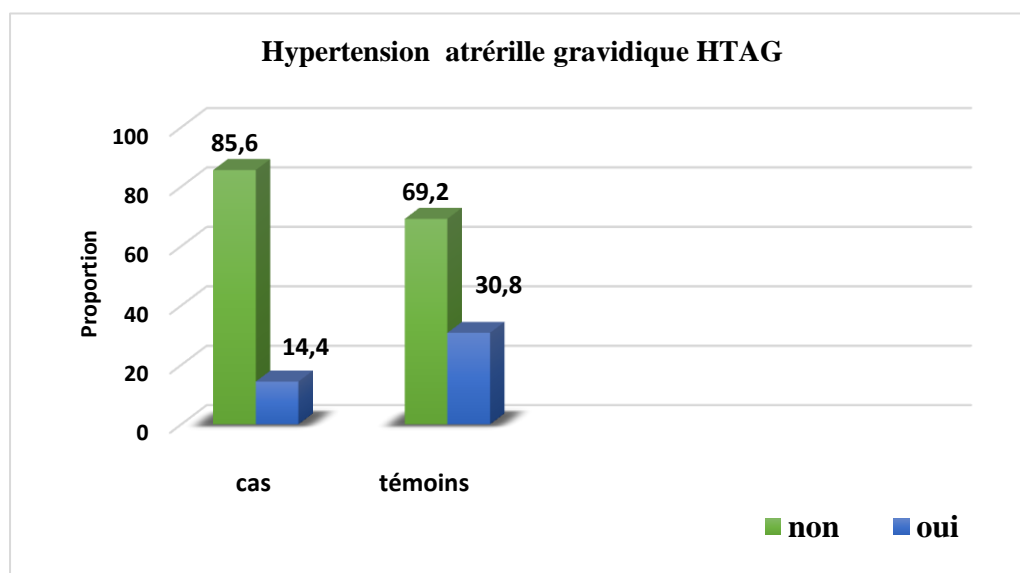
Concernant les pathologies liées à la grossesse, on remarque une différence significative entre les deux proportions chez les cas et les témoins.

### 2-7-A- les pathologies maternelles :

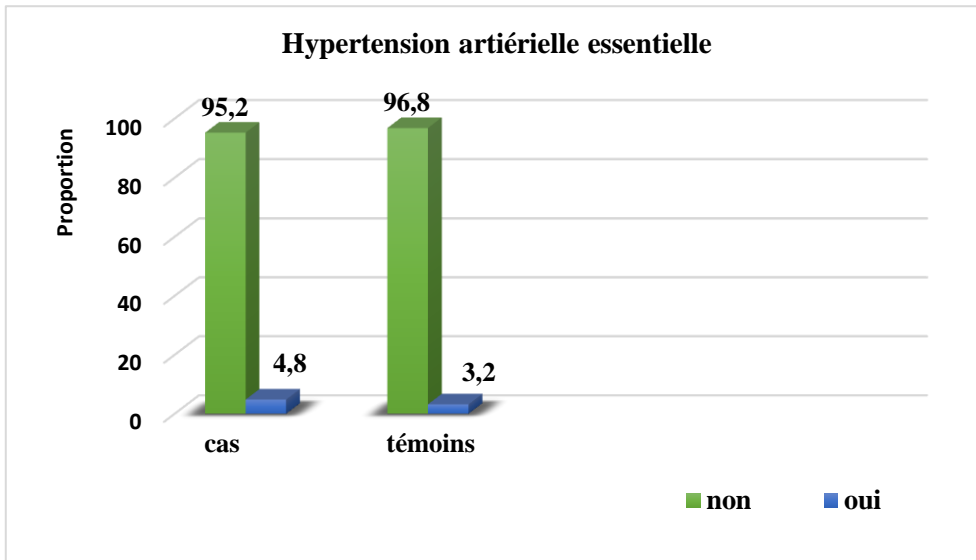
**Tableau 01** : Répartition des femmes enceintes selon les pathologies maternelles.

Les pathologies		Proportion %	
		Cas	Témoins
Hypertension artériel gravidique	Non	85,6	69,2
	Oui	14,4	30,8
Hypertension artériel essentiel	Non	95,2	96,8
	Oui	4,8	3,2
Pré-éclampsie	Non	92,5	91
	Oui	7,5	9
Eclampsie	Non	98,6	99,6

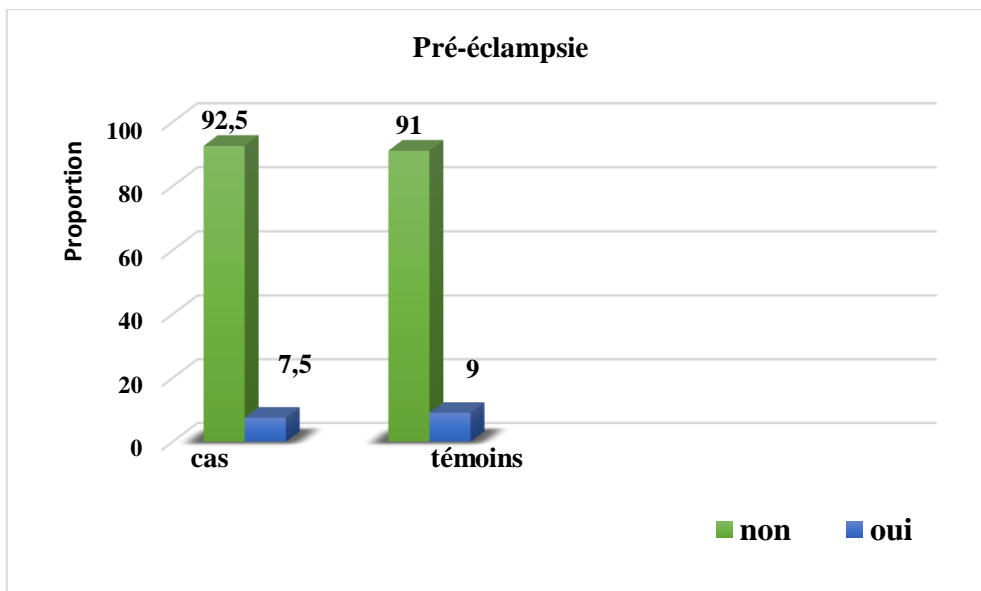
	Oui	1,4	0,6
<b>Mort in utéro</b>	Non	92,5	95,2
	Oui	7,5	4,8
<b>Anémie</b>	Non	91,8	87,2
	Oui	8,2	12,8
<b>Hypertension systolique et diastolique</b>	Max	22,6	31,4
	Min	77,4	68,6
<b>Glycémie</b>	Elevée	52,1	63,1
	Normal	47,9	36,9
<b>Surpoids</b>	non	91,1	64,4
	oui	8,9	35,6



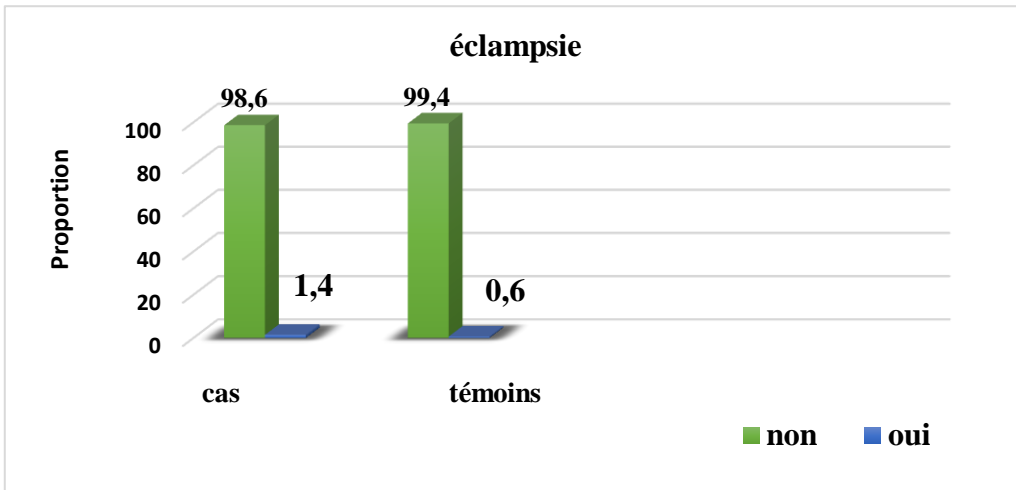
**Figure 13 :** Répartition des femmes enceintes selon l'hypertension artérielle gravidique



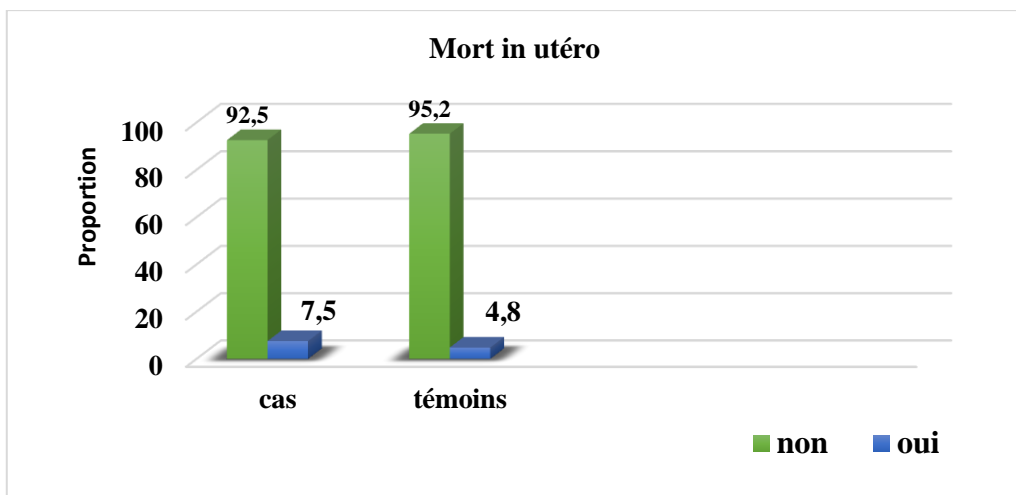
**Figure 14 :** Répartition des femmes selon l'hypertension artérielles essentielle



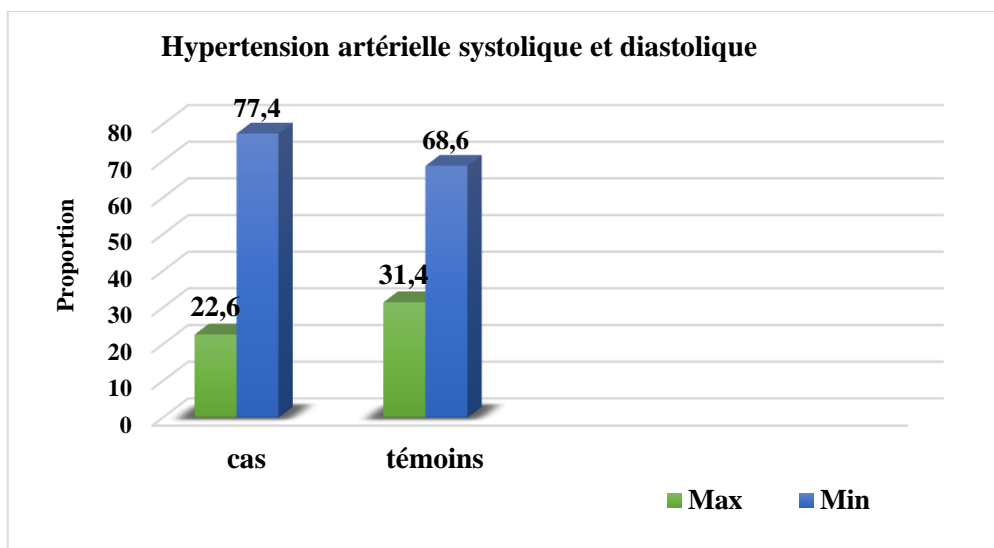
**Figure15 :** Répartition des femmes enceintes selon la Pré-éclampsie



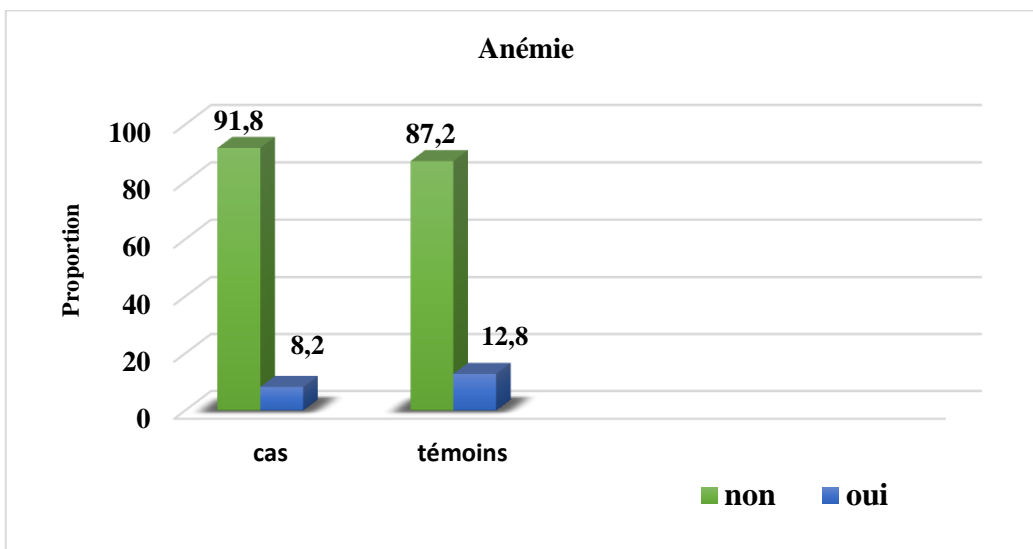
**Figure 16 :** Répartition des femmes enceinte selon l'éclampsie



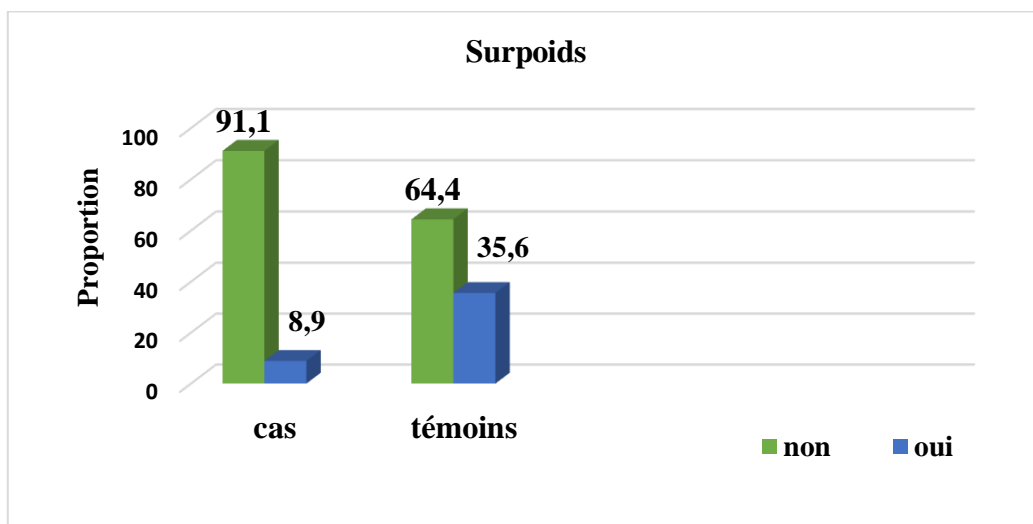
**Figure 17 :** Répartition des femmes enceintes selon la mort in utéro(MIU)



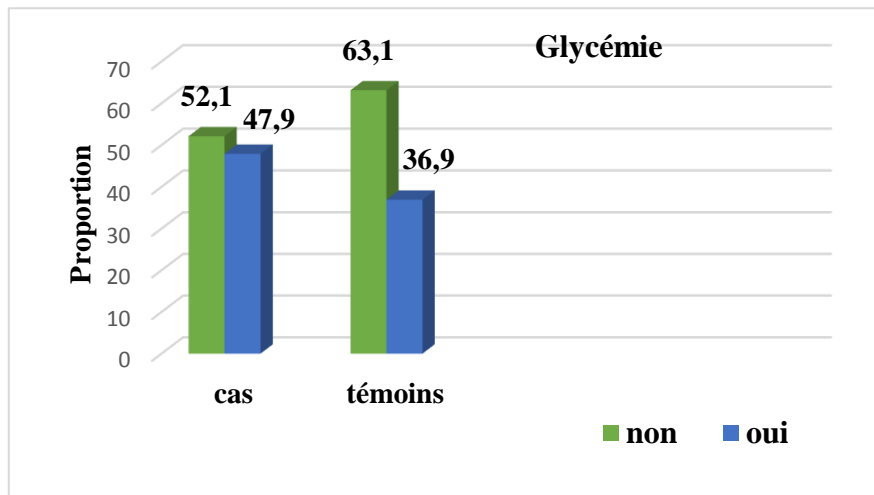
**Figure 18** : Répartition des femmes enceintes selon l'hypertension systolique (TA/S) et diastolique (TA/D)



**Figure 19** : Répartition des femmes enceintes selon l'anémie



**Figure 20** : Répartition des femmes enceintes selon le surpoids



**Figure 21 :** Répartition des femmes enceintes selon la glycémie

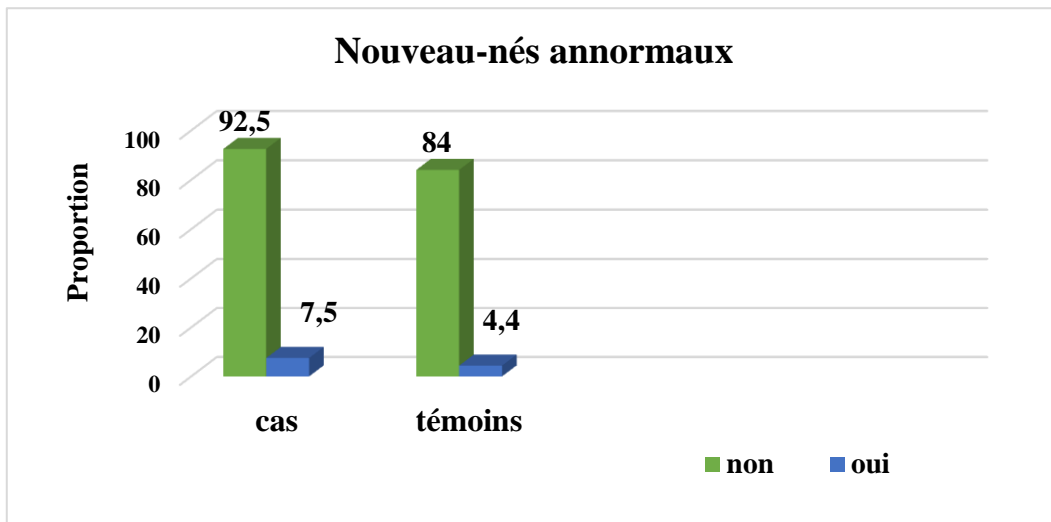
D'après le tableau 14.4% des femmes enceintes diabétique ayant une Hypertension artérielle gravidique (HTAG) par rapport aux 30.8% des femmes enceintes non diabétique par ailleurs le HTA essentiel a été notes par 4.8% pour les cas et 3.2% pour les témoins, pour les mort in utéro (MIU) été notes par 7.5% pour les femmes enceintes diabétique et 4.8% pour les enceintes non diabétique. L'hypertension systolique et diastolique (TA/S et TA/D) représente un taux maximale 22.6 pour les cas et il augmente pour les témoins par 31.4 %, par contre le taux minimal a été estimé à 77.4% pour les cas et 68.6% pour les témoins, concernant la pré-éclampsie on à 7.5 % des femmes témoins contre 9%, suivi par l'éclampsie par une proportion faible de 1.4% pour les femmes enceintes diabétique et 0.6% pour les femmes enceintes non diabétiques.

Pour l'anémie on note 8.2% chez les cas avec une proportion des surpoids 8.9% par rapport à 12.8% d'anémie et 35.6% de surpoids chez les témoins et finalement l'hyperglycémie à 52.1% chez les cas contre 63.1 chez les témoins, le test de comparaison des deux proportions a révélé une différence significative.

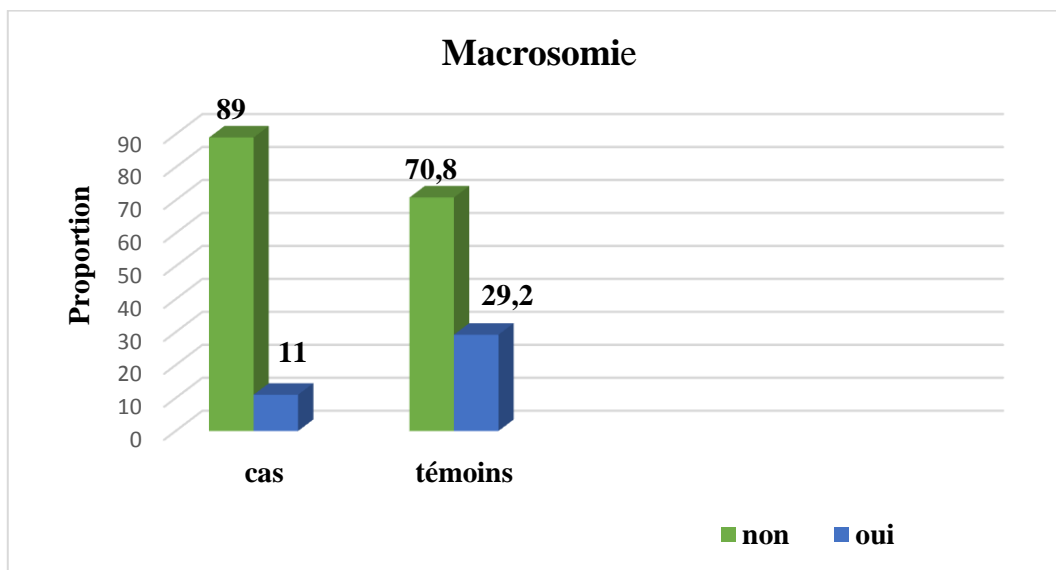
## 2-7-B -les pathologies fœtales et néonatales :

**Tableau 02 :** Répartition des femmes enceintes selon les pathologies fœtales et néonatales.

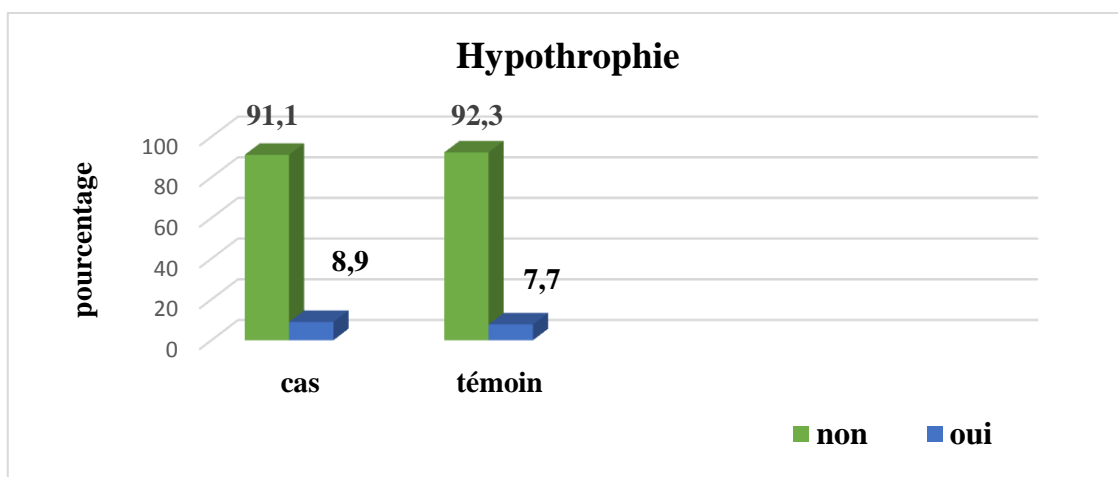
	Macrosomie				Hypotrophie				Nouveau-né anormaux			
	Cas		Témoins		Cas		témoins		Cas		Témoins	
	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Proportion %	89	11	70,8	29,2	91,1	8.9	92,3	7,7	92,5	7,5	84	16



**Figure 22 :** Répartition des femmes enceintes selon les nouveau-nés anormaux



**Figure23 :** répartition des femmes enceintes selon la macrosomie



**Figure 21 :** Répartition des femmes enceintes selon l'hypotrophie

On remarque que 11% des nouveau-nés de mères diabétiques ayant une macrosomie par rapport à 29.2% des nouveau-nés des femmes non diabétique, 8.9% nouveau-nés des mères diabétiques sont notés par une hypotrophie par rapport au 7.7% des femmes enceintes non diabétique ; Concernant les nouveau-nés anormaux 16% des femmes enceintes non diabétiques sont touchées, tandis que 7.5 % des femmes enceintes diabétique ayants de nouveau-né anormaux.

## II-Influence du diabète de type 1 sur la grossesse :

Le diabète de type 1 a de nombreux effets et risques sur les femmes enceintes, c'est pourquoi dans notre étude nous avons recherché les pathologies qui sont liées avec le DT1 pour sélectionner parmi elles les principales complications, donc on a utilisé en premier lieu le test de Khi-carré :

### 1-Le diabète de type 1 et les pathologies liées à la grossesse.

A une p value = 0.000, on a une corrélation significative entre le DT1 et les pathologies liée à la grossesse, avec une intensité de V de Cramer = 39.6%.

**Tableau 03 :** La corrélation entre le DT1 et les pathologies liée à la grossesse.

Test de Khi-carré	Khi-carré de Pearson			Correction pour continuité			Rapport de vraisemblance			N° d'observation valide	V de cramer (force de relation)	
	valeur	ddl	Sig (bilatérale)	valeur	ddl	Sig (bilatérale)	valeur	ddl	Sig (bilatérale)	valeur	Valeur	Sig (approximative)
<b>Pathologies Liées à la grossesse</b>	71.788	1	0.00	69.198	1	0.00	67.419	1	0.00	458	0.396	0.00



## 1-A-Le diabète de type 1 et les complications maternelles :

**Tableau 04 :** la corrélation du DT1 et les pathologies maternelles

Test de Khi-carré	Khi-carré de Pearson			Correction pour continuité			Rapport de vraisemblance			N° d'observation valide	V de cramer (force de relation)	
	Valeur	ddl	Sig (bilatérale)	valeur	ddl	Sig (bilatérale)	valeur	ddl	Sig (bilatéral)	Valeur	valeur	Sig (approximative)
<b>HTAG</b>	14.04	1	0.00	13.192	1	0.00	15.096	1	0.00	458	0.175	0.00
<b>HTA Essentielle</b>	0.703	1	0.402	0.329	1	0.566	0.674	1	0.412	458		
<b>Prééclampsie</b>	0.265	1	0.607	0.112	1	0.738	0.270	1	0.603	458		
<b>Eclampsie</b>	0.610	1	0.435	0.059	1	0.809	0.569	1	0.451	458		
<b>MIU</b>	1.381	1	0.24	0.919	1	0.338	1.321	1	0.25	458		
<b>Anémie</b>	2.092	1	0.148	1.66	1	0.198	2.202	1	0.138	458		
<b>TA/S-TA/D</b>	3.778	1	0.052	3.359	1	0.067	3.88	1	0.49	458		
<b>Surpoids</b>	35.83	1	0.00	34.5	1	0.00	41.059	1	0.00	458	0.280	0.00
<b>Glycémie</b>	5.077	1	0.024	4.627	1	0.031	5.039	1	0.025	458	0.105	0.024

D'après les résultats de tableau on a l'hypertension artérielle gravidique est corrélée avec le DT1 (p value = 0.00) et une intensité de 17.5%.

Concernant les autres pathologies, à savoir, l' HTA essentielle, la pré-éclampsie, l'éclampsie, MIU, anémie, TA/S et TA/D le test de khi deux révèle une indépendance avec le DT1.

Nous avons le seuil de signification qui est inférieur à 0.05 (p value=0.024) pour la glycémie, donc les résultats affirment la corrélation du DT1 avec la glycémie avec une force de 10.5%. Enfin on a le surpoids avec un niveau de signification qui est inférieur à 0.05 (p value =0.00) alors on peut confirmer l'association de DT1 avec le surpoids chez la mère Avec une force de relation 28%.

## 1-B- Le DT1 et les complications fœtales et néonatales :

**Tableau 05 :** La corrélation du DT1 et les pathologies fœtales néonatales.

Test de Khi-carré	Khi carré de Pearson			Correction pour continuité			Rapport de vraisemblance			N° d'observation valide	V de cramer (force de relation)	
	valeur	ddl	Sig (bilatéral)	valeur	ddl	Sig (bilatéral)	valeur	ddl	Sig (bilatéral)	valeur	Valeur	Sig (approximative)
<b>Macrosomie</b>	18.416	1	0.00	17.413	1	0.00	20.354	1	0.00	458	0.201	0.00
<b>Hypotrophie</b>	0.193	1	0.657	0.067	1	0.795	0.194	1	0.66	458		
<b>Nv-né anormaux</b>	6.212	1	0.013	5.498	1	0.019	6.786	1	0.009	458	0.116	0.013

D'après le tableau, pour le fœtus nous avons remarqué la macrosomie qui a un seuil de signification inférieur à 0.05 (p value =0.00). Donc cela affirme la relation entre le DT1 et la macrosomie avec une intensité de 21%, pour l'hypotrophie on a une (p value= 0.657) supérieur a ( $\alpha=0.05$ ), alors on peut confirmer l'indépendance du DT1 et l'hypotrophie.

Une p value= 0.13 d'un test de khi deux d'indépendance indique une corrélation entre mères ayant des nouveau-nés anormaux et le DT1 avec une intensité de 11.6% (une faible association)

### III-Les principales complications fœto-maternelles et néonatales du DT1 :

Après avoir effectué le test de khi deux d'indépendance entre le diabète de type 1 et les différentes complications et dans le but de déterminer les principales complications fœto-maternelles, une analyse de régression logistique s'avère appropriée à notre cas d'étude. Pour cette analyse, on a pris en considérations les pathologies qui sont en corrélations significatives avec le DT1.

**Tableau 06 :** La régression logistique des principales complications fœto-maternelles et néonatales

	<b>B</b> Valeur de Coefficient.	<b>E.S</b> Erreur standard	<b>Wald</b> Apport de chaque prédicteur	<b>ddl</b> degré de liberté	<b>Sig</b> Niveau de signification	<b>Exp(B)</b> Sens de relation (odds de ratio)
<b>Pathologies liées à la grossesse</b>	-2,540	0,419	36,676	1	0,000	0,079
<b>HTAG</b>	-1,268	0,509	6,200	1	0,013	0,281
<b>Surpoids</b>	-0,928	0,421	4,865	1	0,027	0,395
<b>Mères ayant nouveau- nés anormaux</b>	0,624	0,498	1,570	1	0,210	1,866
<b>Macrosomie</b>	-0,896	0,440	4,147	1	0,042	0,408
<b>Glycémie</b>	0,629	0,249	6,366	1	0,012	1,876
<b>TA/S et TA/D</b>	-1,040	0,494	4,433	1	0,035	0,353

D'après le tableau de la régression logistique, nous avons marqué un seuil de signification ( $p$  value=0.00) qui est inférieure à ( $\alpha=0.05$ ). Donc cela confirme qu'il y a une corrélation entre DT1 et les pathologies liée à la grossesse.

Pour l'HTAG nous avons enregistré aussi un niveau de signification inférieure a 0.05 > ( $p$  value=0.013), et la même chose pour le TA/S et TA/D qui présente un niveau=0.035.

En effet, l'HTAG correspond à une augmentation à la fois de Tension Artérielle Systolique (TA/S) et Diastolique et (TA/D). Alors on peut confirmer la relation entre le DT1 et HTAG et (TA/S- TA/D). Puis, la glycémie avec un seuil significative inférieure a 0.05 ( $p$  value= 0.012), donc c'est logique la relation entre le DT1 et l'Hyperglycémie.

Concernant le surpoids on a aussi un  $p$  value=0.027, un niveau qui est inférieure a 0.05 ce qui assure forcément la corrélation entre DT1 et le surpoids de la mère. En revanche, nous avons la macrosomie qui concerne le fœtus, qui présente aussi un niveau de signification inférieure a 0.05 ( $p$  value=0.042) ce qui affirme l'existence d'une relation entre DT1 et la macrosomie.

En fin, pour les mères ayants des nouveau-nés anormaux nous avons d'après le teste de khi-carré un niveau de signification inférieure a 0.05 ( $p$  value= 0.13), mais d'après le résultat de la régression logistique nous avons marqué un niveau de signification ( $p$  value=0.210) qui est supérieure à 0.05

donc on peut considérer la corrélation entre le DT1 et malformation chez les nouveau-nés une relation qui est faible.

# *Discussion*

Nous avons effectué une enquête épidémiologique cas/témoins de la population de Tlemcen. L'objectif de cette étude est de ressortir les complications fœto-maternelles associées au DT1 dans la population étudiée et essayer de déterminer parmi elles lesquelles sont les principales.

Nous avons pris donc pendant notre étude 32% des femmes enceintes diabétiques de type 1 (cas) et 68% des femmes enceintes non diabétiques (témoins), et nous les avons suivis pendant leurs grossesses.

Les résultats montrent que l'âge moyen de notre population était  $31.808 \pm 0.557$ . Alors que nous savons qu'il existe une relation entre l'âge maternel et le DT1 c'est-à-dire, quand l'âge maternel est plus élevé plus le risque augmente chez les femmes enceintes diabétiques [52.87]. Donc on peut dire que l'âge maternel est un facteur de risque du DT1 associé indirectement avec les pathologies maternelles [22].

Pour le nombre de grossesse, la parité, le sexe de bébé, type d'accouchement est la gémellarité. Nous avons remarqué une légère différence entre eux. Elle remonte à des antécédents personnels des femmes. On ne peut donc pas dire qu'elles soient liées au DT1.

Pour les complications maternelles, nous remarquons un taux de 31% des cas avaient des pathologies liées à la grossesse c'est un grand chiffre par rapport aux témoins. Donc, leur grossesse est toujours associée à des risques et des complications et elles sont qualifiées par « Grossesse à haut Risque » qui peuvent mettre la femme et son bébé toujours en danger. Donc parmi ces pathologies nous avons :

L'Hypertension Artérielle Gravifique « HTAG » qui représente 14.4% des cas et 30.8% des témoins, qui trouve son origine dans un trouble de la placentation [46]. A l'aide de test de khi-carré nous avons confirmé la corrélation entre le DT1 et HTAG pendant la grossesse. Le diagnostic de ce dernier au cours de la grossesse correspond à la découverte d'une pression artérielle systolique (PAS)  $\geq 140$  mmHg et/ou d'une pression artérielle diastolique (PAD)  $\geq 90$  mmHg [46]. Ce que nous avons remarqué d'après les résultats obtenus, 22.6% des cas ayant un taux maximal et le reste 77.4% avaient un taux minimal de TA/S et TA/D chez les femmes atteintes de DT1.

Par ailleurs le HTA essentielle, on a noté un 4.8% pour les cas et 3.8% pour les témoins. Cette hypertension présente avant la grossesse ou diagnostiquée avant la vingtième semaine de gestation, avec une pression artérielle mesurée  $140$  et/ou  $90 \geq$  mmHg, sans protéinurie. Cette catégorie comprend aussi l'hypertension persistante 12 semaines après l'accouchement. [46]. Donc d'après le test de khi-carré, le p value montre une indépendance entre DT1 et HTA essentielle.

Concernant la Pré-éclampsie, les cas ont une fréquence de 7.5% par contre chez les témoins elle est de 9%. Elle touche généralement 5 à 6 % des femmes enceintes. Alors, elle se caractérise par l'apparition d'une hypertension de novo après 20 semaines de grossesse, accompagné d'une protéinurie.

Donc elle est semblable à l'hypertension gestationnel (gravidique), soit 140 et/ou 90 mmHg, ou une augmentation 30 mmHg et/ou 15 mmHg pour la TA/S et TA/D à la suite, par rapport aux valeurs avant 20 semaines de gestation [46]. Donc le test de Khi-carré affirme l'absence de corrélation entre DT1 et la Pré-éclampsie.

En ce qui concerne l'éclampsie 1.4% représente les femmes enceintes diabétique et 0.6% pour les femmes enceintes non diabétiques. C'est juste comme la pré- éclampsie mais la différence dans la convulsion au cours de L'Eclampsie.

La mort fœtal in utero chez les femmes enceintes diabétiques est de 7.5%, en revanche on note seulement un 4.8% chez les témoins. Le déséquilibre de la glycémie est le principal facteur risque, mais d'autres paramètre tels que l'hypertension, l'obésité, les malformations [77] congénitales et la présence d'une césarienne antérieure sont également pertinents [26.8.47].

D'après le khi-carré le seuil de signification supérieur à ( $\alpha= 0.05$ ), donc ces 2 pathologies (DT1 et MIU) ne sont pas liées.

On constate que 8.2% des femmes diabétiques sont anémiques. D'autre part, on note aussi que 12.8% des non diabétiques sont anémiques. Les femmes ayant des pathologies congénitales d'anémie (soit hémolytique ou non hémolytique) ou ayant des antécédents personnels d'anémie. Nous avons donc un niveau de signification supérieur à 0.05 (p value = 0.148), alors cela confirme une indépendance entre DT1 et l'anémie.

Les femmes enceintes diabétiques marquaient un taux élevé de l'hyperglycémie (supérieur à 1.20g/L càd HbA1c  $\geq 6.0\%$ ) qui représente une proportion de 47.9% durant leurs grossesses, alors que les autres femmes saines marquaient aussi un taux élevé de ce dernier (supérieur à 0.95 g/L càd HbA1c  $\geq 5.0\%$ ) avec un chiffre de 36.9%. Cela peut être expliqué par la présence du diabète gestationnel qui touche les femmes saines au cours de grossesse [69]. Donc quand on a effectué le test de Khi-carré nous avons un niveau de signification inférieur à 0.05 qui prouve l'existence d'une relation entre le DT1 et l'hyperglycémie.

En parallèle, nous avons enregistré des témoins qui sont en surpoids, avec un taux de 35.6%. En comparaison avec les diabétiques qui représentent taux de 8.9%. On sait que l'obésité est un facteur de risque reconnu dans le diabète gestationnel [69] et considérable pour l'équilibre de leur diabète lors et pendant le grossesse, car il favorise par l'insulinorésistance un déséquilibre glycémique qui par une cascade engendre des complications dégénératives (rétinopathies, néphropathies ) et/ou obstétricales [69], et d'après le niveau de signification on a confirmé la corrélation entre le DT1 et le surpoids chez la femme enceinte.

Pour les complications fœtales, nous avons la macrosomie qui est définie par un poids du nouveau-né à la naissance supérieur à 90<sup>e</sup> percentile [49]. Cependant, les résultats montrent une fréquence de 11% pour les cas et 29% pour les témoins qui peut être expliquée par la taille des parents chez les

témoins, ou l'augmentation du métabolisme fœtal, mais chez les femmes diabétiques c'est dû en partie à l'insuline fœtale excessive. Qu'il a été développé pour les tissu insulino-sensibles qui peuvent provoquer une adiposité accrue (principalement facto-tronculaire), et une Splanchnomégalie chez le fœtus [49]. Nous observons que le niveau de signification est inférieur à 0.05 donc le DT1 a une influence sur la macrosomie ce qui explique la forte corrélation entre les deux pathologies.

L'hypotrophie est une pathologie qui correspond à un retard de la croissance intra-utérine [29]. Nous remarquons que 8.9% des femmes diabétiques accouchent plus des nouveau-nés hypotrophiques par rapport aux femmes témoins. Par ailleurs le test de Khi-carré révèle une indépendance avec le DT1.

Pour les complications néonatales nous avons juste les nouveau-nés anormaux dans notre population. On a donc un chiffre de 7.5% plus élevé chez les cas, par contre nous remarquons que 4.4% chez les témoins. C'est une complication liée au diabète au cours de grossesse confirmé par le test de khi-deux à partir de p value.

Alors, nous avons pu déterminer maintenant les pathologies associées au DT1 à l'aide de test Khi-deux. Donc, d'après le test de la régression logistique et à l'aide de *P value* nous avons confirmé quelles sont les principales complications fœto-maternelles et néonatales du DT1.

En conclusion, les principales complications fœto-maternelles significativement liées au diabète de type 1 sont : l'hypertension artérielle gravidique (HTAG), l'hyperglycémie, le surpoids et la macrosomie chez le fœtus.

Concernant, les malformations congénitales chez le nouveau-né on a noté une relation faible avec le DT1.



# *Conclusion*

Le diabète de type 1 constitue un problème majeur de la santé publique. C'est une pathologie qui nécessite un suivi et une surveillance rigoureuse et stricte durant la grossesse, d'une part et une prise en charge particulière de la mère et l'enfant d'autre part.

La grossesse chez les femmes atteintes du DT1 peut entraîner des nombreux risques et des complications assez graves, qui sont associées à l'augmentation de la morbidité fœto-maternelle et néonatale.

A la lumière de notre étude, nous avons pu déterminer les principales complications fœto-maternelles liées au DT1 parmi elles nous avons mentionné l'Hypertension artérielle gravidique (HTAG) qui est la première cause de morbidité et sa gravité potentielle est la même pour la mère que pour l'enfant.

Cette pathologie correspond à la fois à une augmentation de la Tension Artérielle Systolique (TA/S) et Diastolique (TA/D), accompagné par une hyperglycémie et le surpoids chez la femme conduisent à l'obésité.

Cette dernière, participe aussi à l'augmentation de taux de glycémie. En effet, chez le fœtus, nous avons enregistré que la macrosomie, et des malformations chez le nouveau-né avec une faible relation. En revanche nous avons découvert d'autres facteurs (l'obésité, les antécédents personnels et/ou familiaux, les maladies congénitales...) qui influencent l'augmentation de risque des pathologies au cours de grossesse.

La fréquence et la gravité de ces complications sont directement liées au degré de son contrôle métabolique. L'objectif thérapeutique majeur de la prise en charge de la future mère diabétique de type 1 implique le maintien de l'hyperglycémie de la période pré et péri-conventionnelles, pendant la grossesse, jusqu'à l'accouchement.

Au vu de cette situation, il faudrait d'avantage sensibiliser les femmes enceintes diabétiques par des médecins internes et/ou des gynécologues et qu'elles doivent équilibrer le taux de glycémie par l'insuline tout au long de la grossesse dans le but de diminuer les risques materno-fœtales mais également néonatales.

*Référence bibliographique*

# A

- 1) -A.Bensenouci, M.Achir, R.Boukari, Z.Bouderba, F.Lacete, C.Kaddache, B.Bioud, D.Bekkat-Berkani, Y.Aouabed, C.Nasri, S.Zinai. « La prise en charge du diabète de type 1 chez l'enfant en Algérie .Diab Care Pédiatrique » Médecine des maladies métabolique- Decembre 2014-vol.8-N°6.
- 2) -ACHRAHEE.S, Chosh.B, Al-Dhubiab.B.E, Nair A.B, «Understanding type 1 diabetes: Etiology and Models», 2013, vol:37(4), p:269-276.
- 3) -ACOG Committee on Practice Bulletins,«ACOG practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician –Gynecologists.Number 60,March 2005. Pregestational diabetes mellitus», Obstet Gynecol, 2005, vol :105(3), P :675-85.
- 4) -ALDDAFARI moudjadhed Saleh, «Etude du polymorphisms génétique du diabète de type 1 dans la population de l'ouest algérien(INS-VNTR&CTLA-4), UNIVERSITÉ de Tlemcen , Departement d'ecologie et Envirennemnt, 2011.
- 5) -ALLODOCTEURS.fr, «Diabète: est-il héréditaire», 2011,[<https://www.allodocteurs.fr>] .
- 6) -Anderberg E, Berntorp K, Crang-Svalenius E. “ Diabetes and Pregnancy: women’s opinions about the care provided during the childbearing year”.Scand J Caring Sci,2009,23(1):161-170.
- 7) -Anonyme, « Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy» , American Journal of Obstrics and Gynecology, 200,vol:183(1), p:s1-s22.
- 8) -Anonyme, «Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999» diabet med, 2006, vol 23, p857-866.
- 9) -Anonyme, «le risque de fausse couche est accru lorsque le taux de sucre est très bas ou très élevé chez la mère, qu'elle soit diabétique ou non», Diabetes Care , 2005, vol :28, p :1113-1117.
- 10) -Anonyme,«Variation and trends in incidsnce of childhood diabetes in Europe».EURODIAB ACE Study Group. Lancet.2000; 356:873-876.
- 11) -ATELIER Hyocalcémie ;«Hypocalcémies du nouveau-né et de l'enfants ,2016,[PDF] ,[[http://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2016/16\\_jndes\\_hypocalcemie\\_nouveau\\_ne\\_enfants\\_a\\_rothenbuhler](http://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2016/16_jndes_hypocalcemie_nouveau_ne_enfants_a_rothenbuhler)] ]
- 12) -Axel Kahn, généticien, interviewé par Futur Sciences, 2002.

## B

- 13) -Balamurugan AN, Naziruddin B, Lockridj A, et al. “ Islet product characteristics and factors related to successful human islet transplantation from the collaborative Islet Transplant Registry (CITR) 1999-2010”. *Amj Transplant* 2014;14: 2595-2606.
- 14) -Barat P, « Augmentation de l’incidence du diabete de type 1 chez les enfants les plus jeunes : quelles conséquence pour les pédiatres ? », *Arch Pediatr* 2014, 21 :449-51.
- 15) -Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. « Improvement in outcomes of clinical islet transplantation : 1999-2010 » *Diabetes Care* 2012,35 : 1436-1445.
- 16) -BENKHOUE Fatiha, Ammaria AOUAR, Okacha CHAIF, «Etude de l’impacte de la consanguinité sur le profil de la santé dans la population de benti Ouarsons (Tlemcen) » , *مجلة أنثروبولوجيا الاديبان*, vol 16(1), p 639-656
- 17) -BenMrad L et Chalbi N, «le choix matrimonial en tunisie est-il transmissible?», *Antropo*, 2004, vol 7, p 31-37
- 18) -BIROS Erik, Margaret A, Jordan ans Alan G:« Baxter Genes Mediating Environment interacyions+in type 1 diabrtes», *Rev Diabet Stud*, 2005, vol 2(4), p 192-207.
- 19) -BISMUTH.E, Bouche.C, Caliman.C, Lepercq.J,Lubin.V, Rouge.D, Vambergue.A,« Management of pregnancy in women white type 1 diabetes mellitus : Guidelines of the french-speaking diabete society( Société francophone du diabète [SFD], *Diabete & Metabolism* ,2012,vol :38(3),p :205-216
- 20) -Blum B, Benvenisty N. “The tumorigenicity of diploid and aneuploidy human pluripotent stem cells.” *Cell Cycle* 2009; 8: 3822-3830.
- 21) -BRESSON.L, Bourgain A, Depret.T, Vambergue A, Dubos J.P, Deruelle.p& Houfflin-Debarge .V,«Acidocétose compliquée d’une mort foetale révélant un diabète fulminant au troisième trimestre de grossesse», *Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la Reproduction* , 2010, vol:39(7),p 588-591.

## C

- 22) -Cardwell CR, Sten LC, Joner G, et al. “Cesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus : a meta-analysis of observational studies”. *Diabetologia* 2008;51:726-35.
- 23) -Cardwell CR, Sten LC, Joner G, et al. “Maternal ages at birth and childhood type 1 diabetes : a pooled analysis of 30 observasional studies”. *Diabetes* 2010; vol, 59: 486-94.
- 24) -CARL H, BACHES Carl H, Kara MARKHAM, Pamela MOOREHEAD, Leandro CCORDERO, Craig A, NANKERVIS , and Peter J, GIANNONE,«Maternel Preeclampsie and Neonatel Outcomes», *Jornal of Pregnancy*,2001, p 1-7.

- 25) -CHOMDI Amel;«Caractérisation épidémiogénétique de la population infantile de maghnia par le diabète type1.Analyse comparative à l'échelle national et méditerranéenne», 2016-2017, UNIVERSITE DE TLEMCEM, Faculté de Sciences de la nature et de la terre, Mémoire, Tlemcen ,P8.
- 26) -Clara Bouché, Elise Bismuth, Catherine Caliman, Jacques Lepercq, Vanessa Lubine, Delphine Rougé, José Timist, Anne Vambergue. « Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 Référentiel de la Société Francophone du diabete (SFD) 2010 ». Extrait de Médecine des maladies Métabolique- Février 2011- Vol 5- N°1.
- 27) -Cornblath M, Ichord R,«Hypoglycemia in the neonate»,Semin Perinatol, 2000, vol :24(2), P :136-49.
- 28) -Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB .“ Perinatal mortality in type 2 diabetes melliyus. Diabete Med 2000, 17:33-39.
- 29) -CYGANEK Anna, Bronislawa PIETRZAK, Filip A DABROWSKI ,Zoulikha JABIRY-ZIENIEWICIZ , Marcin CHLEBUS, Miroslaw WIELGOS, Barbara GRZECHOCINSKA ,«Fetal hypotrophy is an Important Merker in Diagnosis of Preeclampsia in pregnant patients After Solid Organ Transplantation», Ann Transplant ,2017, vol :25(30),p :370-377.

## D

- 30) -Dabelea D, Bell RA,D'Agostino RB, Jr,et al. « Incidence of diabetes in youth in the united States. » JAMA.2007; vol 297: p 2719-2724.
- 31) -Docteur JESUS Cardenas, «Hypotrophie et macrosomie foetales», médical de doctissimo,[[http://doctissimo.fr/html/grossesse/patho\\_femmes\\_enceinte/gr\\_4012\\_hypotrophie\\_macrosomie.htm](http://doctissimo.fr/html/grossesse/patho_femmes_enceinte/gr_4012_hypotrophie_macrosomie.htm)] ,2015.

## E

- 32) -EISENBARTH. G, Polonsky K, Buse J,« type 1 diabete mellitus , Laesen P, K rounenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors, Williams textbook of endocrinology philadelphia», WBSaunders,2002, p 505-1485.
- 33) -EPU ASGO,«Prise en charge du nouveau-né de mère diabétique»,[PDF], [<http://www.asgosenegal.org/docs/epudiabtfert/Nndediabtique.pdf>].

## F

- 34) -FACULTES DE MEDCINE DE TOULOUSE, «DIABETE DE TYPE 1»,[PDF], [<http://medicine.upd.tlse.fr/>],2020
- 35) -Fagot A, Campagna A, Romon I, Foss S (2010). « Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabete en France ». Synthèse épidémiologique. Saint Maurice : instutut de veille sanitaire, Nov.12P.

- 36) -FATIO Sandra, Philippe JACQUES, «Prise en charge de hypertension chez le diabétique», Rev Med Suisse, Unité de diabétologie Clinique Division d'endocrinologie de diabétologie et nutrition HUG, 2003, vol:1, p 23065.

## G

- 37) -GORDON.C.S .Smith, « Predicting Antepartum stillbirth», clin obstet Gynecol, 2010, vol :53(3) ,p :597-606.

## H

- 38) -Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D, «type 1 diabetes mellitus:etiology presentation and management », Pediatr Clin North Am , 2005, vol:52, p 1553-1578.
- 39) -HELLER Simon, Peter DAMM, Henriette MERSEBACH, Trine Vang SKJOTH, Risto LAAJA, Mosh HOD, Santiago DURAN-GARCIA, David MCCANCE, Elisabeth.R MATHIESEN, «Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy», Diabetes Care, 2009, vol:33(3), p 473-477.
- 40) -HPERCQ LEPERCQ.J, TIMSIT.J, « Diabète prégestationnel.In :GRIMALDI A DIR.Traité de diabétologie.2<sup>ème</sup> édition . Paris», Flammarion Médecine Sciences, 2009, P773-783.

## J

- 41) -JUNGERS.P, «Néphropathie et grossesse», EMC Médecine, vol:1(2), 2004, p121-130

## K

- 42) –Kevin C.Dysart ,« Hypocalcémie néonatale», Perelman School of medicine at the University of Pennsylvania Dernière révision total, 2018, [PDF], [<http://www.msdmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/troubles-m%C3%A9taboliques-%C3%A9lectrolytiques-et-toxiques-chez-le-nouveau-n%C3%A9/hypocalc%C3%A9mie-n%C3%A9onatale>]
- 43) -KHamoudj Ouanassa, «Influence du diabète type 1(DID) sur le profile Cyto-spermiologique chez les jeunes mariés en sous d'une évaluation préliminaire de leur fertilité», Université blida, faculté des science de la nature et de la vie, 2018.
- 44) -Knip M, Akerbloun Hk , « Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107 p (suppl.3) : S93-100
- 45) -Kramer MS, Platt RW, Wen SW et al. “A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age”. Pediatrics 2001, 108: E35.

## L

- 46) –L.Clivaz Mariotti P,Saudan R,Landau Cahana A,Pechère-Bertschi. “Hypertension chez la femme enceinte”.Rev Med Suisse 2007; vol 3.32547.
- 47) -«Le diabète de type 1 de l'enfants serait lié au poids de la mère»,Allodocteurs.fr,[PDF],[<https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/le-diabete-de-type-1-de-lenfant-serait-lie-au-poids-de-la-mere252261.html>].
- 48) -LEOERCQ.J ,«Prise en charge obstétricale des diabètes préalables à la grossesse», Journal de Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction », 2002, vol :30(6), P :11-17.
- 49) -Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type-1 diabetes: a cohort study. Diabetes Care 2004;27:2824–8 (3)
- 50) -LEPERCQ.J, Le Meaux,J. P.,Agman,A,& qtqimsit.J«P81 Facteurs associés à un accouchement par césarienne chez 209 nullipares ayant un diabète de type 1», Diabetes & Metabolisme,2010,vol :36, p :A58-A59.
- 51) -LEPERCU.J,J.Timsit, S.hauguel-de Mouzon, «Etiopatogénie de la macrosomie foetal », Journale de gynécologie Obstétrique et Biologie de la reproduction , 2000, vol :29(1),p6.
- 52) -Liese AD, D’Agostino RB, JR,Hamman RF,et al. “The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SERCH for diabetes in Youth Study”. Peds,2006;118:1510-1518.
- 53) -LOUIS, MONNIER. “Diabétologie 2em édition”, Paris, Elsevier/Masson, Mars 2014,417P.

## M

- 54) -M.Touhami , A.Zennaki, A.Bouchetara, M.Naceur, A.Aoui, M.Gharnouti, C.Latroch, K.Bouziane-Nedjadi, G.Boudraa. « Evolution épidémiologique du diabète de type 1 chez L’enfant : données du registre du département d’Oran, Algérie, 1973-2017 »,Rev Epidemiol Sante Publique 2019.
- 55) -MAAHS David, MD, Nancy A WEST, PhD, JeanM .LAWRENCE, ScD, MPH, MSSA, and Elizabeth J MAYER-DAVIS, «Epidemiology of type 1 diabete», Endocrinol Metab Clin North AM, 2010, vol 39(3), P 481-497.
- 56) -Maganus MC, Olsen SF, Granstrom C, et al. “Paternel and maternal obesity but not Igestasionnal weight gain is associated with type 1 diabetes”. Int J Epidemiol; 2018; 417-26.
- 57) -MATHIEU Chantal,«Vitamine D and diabetes :where de we stand?»,Diabetes Res Clin Pract, 2015, vol:108(2), p:201-209.
- 58) -MCNAIR RD, Macdonald SR, Dooley SL, Peterson LR, «Evolution of the centrifuged and Gram-stained smear, urinalysis, and reagent strip testing to detect asymptomatic bacteriuria in obstetric patients», Am J Obstet Gynecol , 200, vol:182(5),p 1076-6.
- 59) -Minna Woo, M.D, FRRCCPC, PH.d. “Nouveau advancement dans le diabète type 1”, 2004-v:4.3.



- 60)**-Mitanchez D, Yzydorczyk 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.
- 61)**-MLATA Somia, «DESCRIPTION DE DIABETE DE TYPE 1 DANS UNE POPULATION DE L'EXTREME OUEST ALGERIEN», 2012-2013, Université de Tlemcen? Département de biologie, Mémoire, Tlemcen, p 8.

## O

- 62)**-« Obésité maternelle et hérédité, augmentent les risque de diabète chez l'enfants»,Magazine Santé,[PDF],[<https://sante.journaldesfemmes.fr/magazine/1318426-diabete-typ-1-enfnat-obesite-maternelle>],2015 .
- 63)**-OMS : Organisation mondiale de la santé 2016 (PDF), site : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254648/9789242565256fre.pdf;jsessionid=BCC45945A2Da9c686C7E74C37FF2CA03?sequence=1>
- 64)**-ORBANJ.C.ICHAIC, «Complications métabolique aiguës du diabète», Rev.Elsevier, vol:17(7), 761-766.

## P

- 65)**-Pagliuca FW, Millman JR, Gurtler M, et al. “Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro”, Cell 2014; 159: 428-439.
- 66)**-Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltez G,«Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicenter prospective registration study»? Lancet, 2009, vol 373, p 2027-2033.
- 67)**-PENG.H, William hogopian,«Environmental factors in the development of type 1 diabetes.», Rev EndocrMetabDisord, 2006, vol:7(3),P 149-162.
- 68)**-Philippe A.Lisy. “La thérapie cellulaire du diabète le point sur les actualités”. Médecine /science 2016 N°4, vol 32 avril 2016. DOI : 10.1051/medsci/20163204019.

## R

- 69)**-Rasmussen AR, Wohlfahrt-Veje C, Tefre de Renzy-Martin K et al. « Validity of self-assessment of pubertal maturation ».Pediatrics 2015, 135 :86-93
- 70)**-Rezania A, Bruin JE, Arora P, et al. « Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells ». Nat Biotechnol 2014; 32: 1121-1133.
- 71)**-ROSSING.K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P.et al,«pregnancy and progression of diabetic nephropathy Diabetologia»,2002.

**72)** -ROZENBERG.P, «En cas de macrosomie fœtal , la meilleure stratégie est le déclenchement artificiel du travail à 38 semaines d'aménorrhée», La Revue Sage-Femme,2017, vol :16(3),p 197-204.

## S

**73)** -Schaefer-GrafUM ,Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buher C et al. "Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes", Diabetes Care 2005; 28 1745-1750.

**74)** -Site :[<https://pap-pediatrie.fe/neonatalogie/hypeoglycemie-neonatale-en-contexte-risque>]

**75)** -Site :[<http://www.fourgsmagazine.com/le-diabete-de-type-1-est-il-saisonnier/fourgsmagazine.com>].

**76)** -Site :[<https://lequotidiendumedcinefr/specialites/diabetologie-endocrinologie/diabete-de-type-le-risque-de-prematurite-augmente-avec-le-taux-dhemoglobine-glyquee>].

**77)** -Site :[<https://santelog.com/actualites/diabete-de-type-1-chez-la-mere-et-risque-accru-de-malformation-cardiaques-chez-le-bebe>]

**78)** Site :[[https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/fiche.aspx ?doc=retinopathie,passport\\_santé](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/fiche.aspx ?doc=retinopathie,passport_santé)].

**79)** -Site :[<https://www.pourquoidocteur.fr/femmes/4490-Mere-diabetique-grossesse-a-haut-risque-pour-l-enfants>]

**80)** -Site :[<https://www.santemagazine.fr/actualites/grossesse-et-diabete-de-type-1-attention-aux-malformation-cardiaques-chez-le-future-bebe-332830>]

## T

**81)** -TAKOUCES.TC, Weitzem .S, Slocum.J , Malee M, «Risk of cesarean wours complicayions in diabetic gestations »,Am J Obstet Gynecol, 2004, vol:191(3), p 958-63

**82)** -TENOUTASSE Sylvie, Thierry MOURAUX, Harry DORCHY,«L'acidecétose diabétique: diagnostic, prise en charge , prévention», Clinique de Diabétologie, Hopital universitaire des Enfants Reins Fabiole, ULB, Bruxelles, 2009.

**83)** -Thomas.T.C.Smith.J.M,White.P.C,&Adhikari.S,« Transient neonatal hypocalcemia Presentation and outcomes» , Pediatrics, 2012, vol :129(6), P :e1461-e1467.

**84)** -Thunder M, Petersson C, Jonzon K,et al. " Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg.Sweden". Diabetes Res Clin Pract.2008; 82: 247-255.

**85)** -TUOMILEHTO.J,« The emerging global episdemic of type 1 diabetes», Diabetes Research and clinical practice, 2013,vol 13(6),p:795-804.

## U

**86)**-Université Médicale Virtuelle Francophone, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français(CNGOF),«Item233:Diabète sucré de type 1 et préexistants et grossesse», [PDF],2010-2011,[[http://campus.cerimes.fr/gynecologie-etobstetrique/enseignement/item233\\_1/site/html/cour-pdf](http://campus.cerimes.fr/gynecologie-etobstetrique/enseignement/item233_1/site/html/cour-pdf)].

## V

**87)**-Vandwell CL, Coekelberghs MI, DE Leeuw IH, et al. “Epidemiology, chemical aspect, and biology of IDDM patients under ages 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment”. The Belgian Diabetes Registry. *Diab Care*.1997;20: 1556-1561.

**88)**-VISKARI.HR, Kodkela P, Lonrot M, Luouansuu S, Reunanen A, Baer M,et al, «Can entrovirus infections explain the increasing incidence of type 1 diabète?» *Diabetes Care*, 2000, vol:23,p 414-415.

## W

**89)**-Waernbaum I, Dahlquist G, Lind T. “Perinatal risk factors for type 1 diabetes revisited: a population-based register study”. *Diabetologia* 2019; 62: 1173-84.

**90)** W.wCollège des Ophtalmologistes Universitaire de France (COUF),«Item245(item233):Rétinopathi diabétique (RD)» [PDF],[http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo16/site/html/5html,\]](http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo16/site/html/5html,])2013

**91)** WRodier M, « Definition et classificarion du diabète ». *Medcine nucleaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique* 2001,25 (2) :91-223.

**92)** WRoberto Mallon. « Le diabète de type 1 : une maladie auto-immune et de la cellule bêta ». *MCED n° 86-Janvier 2017*.

**93)** W.smith GC.Use of time to event analyse to estimate the normal duration of human pregnancy. *Hum reprod*.2001,vol 16,p 1497-1500.

# *Annexes*

## Annexe1: Questionnaire

### Pour la mère:

- L'âge: .....ans.
- Le poids:.....Kg.
- Taille:.....cm.
- La consanguinité : oui  Non
- Situation professionnel :

Etudiante  Femmes au foyer  employé

- Habitation: .....

- Antecedents personnels :

- |   |                   |       |                          |       |                          |
|---|-------------------|-------|--------------------------|-------|--------------------------|
| { | - Diabète:        | Oui   | <input type="checkbox"/> | Non   | <input type="checkbox"/> |
|   | Si oui quel type: | type1 | <input type="checkbox"/> | Autre | <input type="checkbox"/> |
|   | - HTA:            | oui   | <input type="checkbox"/> | Non   | <input type="checkbox"/> |
|   | - Autre:.....     |       |                          |       |                          |

- Antécédents familiaux : oui  Non

- |   |            |      |                          |      |                          |      |                          |       |
|---|------------|------|--------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|-------|
| { | -Diabète : | père | <input type="checkbox"/> | mère | <input type="checkbox"/> | Autr | <input type="checkbox"/> | ..... |
|   | - HTA :    | père | <input type="checkbox"/> | mère | <input type="checkbox"/> | Aut  | <input type="checkbox"/> | ..... |

### \* la grossesse :

-L'âge de la gestation (le nombre de semaine de la grossesse) :.....

- Le nombre des enfants (parité) :.....

-Le de grossesse :

1<sup>er</sup>  2<sup>émé</sup>  3<sup>éme</sup>  plus que 3

- Le taux de glycémie pendant les dernières semaines de grossesse :.....g/ml

### \*type d'accouchement :

Césarienne  Par voie basse

**- Les complications associées à la grossesse :**

Pathologies	Oui	Non
Hypertension artérielle gravidique (HTAG)		
Hypertension artérielle essentielle		
TA/D – TA/S		
Pré-éclampsie		
Eclampsie		
Anémie		
Mort in utero (MIU)		
Surpoids		

**Après l'accouchement :**

- Sexe de bébé : Féminine  Masculine
- Poids de bébé : .....
- Gémellarité : oui  Non
- Les pathologies fœtales et néonatales :

Pathologies	Oui	Non
Nouveau-nés anormaux		
Macrosomie		
Hypotrophie		