

# DIABÈTE ET GROSSESSE : impact de l'inertie médicale et de l'observance thérapeutique

A. PINTIAUX (1), N. CHABBERT-BUFFET (2), J.C. PHILIPS (3), A.J. SCHEEN (4), J.M. FOIDART (5)

**RÉSUMÉ :** L'avenir de la grossesse et le devenir de l'enfant sont dépendants du contrôle glycémique maternel. La programmation des grossesses chez la femme diabétique est donc essentielle afin de permettre l'obtention d'une équilibration métabolique optimale. Un suivi strict du diabète pendant la grossesse est de rigueur. Par ailleurs, le diagnostic précoce et la prise en charge appropriée du diabète gestationnel représentent un important enjeu de santé publique en raison de la forte augmentation de cette pathologie, liée notamment à la progression de l'obésité chez les sujets jeunes. La grossesse chez une femme diabétique est une situation au cours de laquelle ni l'inertie médicale ni le défaut d'observance ne peuvent être tolérés.

**MOTS-CLÉS :** *Antidiabétiques oraux - Autocontrôle glycémique - Diabète gestationnel - Grossesse - Inertie clinique - Insuline - Observance*

**DIABETES AND PREGNANCY : IMPACT OF MEDICAL INERTIA AND THERAPEUTIC COMPLIANCE**

**SUMMARY :** Pregnancy and infant outcomes are related to maternal blood glucose profile. Managing preexisting diabetes and achieving euglycaemia before and during the pregnancy reduce the risk for complications. Screening, diagnosis and treatment of gestational diabetes are important issues from a public health point of view, more particularly because of the progression of this disease due to obesity epidemics among young people. Pregnancy in a diabetic woman is a critical situation where neither clinical inertia nor patient's non-compliance could be accepted.

**KEYWORDS :** *Clinical inertia - Compliance - Gestational diabetes - Glucose monitoring - Insulin - Pregnancy - Oral hypoglycaemic agents*

## INTRODUCTION

Le nombre de cas de diabète compliquant une grossesse ne cesse d'augmenter depuis plus d'une dizaine d'années et le diabète gestationnel représente un problème de santé publique de plus en plus important (1). Les raisons en sont sans doute multiples. Néanmoins, la progression de l'obésité chez les personnes jeunes joue un rôle important. Le mode de vie occidental, combinant sédentarité à une alimentation riche, conduit inmanquablement au surpoids, moteur important dans le déclenchement des troubles du métabolisme glucidique, que ce soit le diabète de type 2 ou le diabète gestationnel. L'inertie médicale commence, dès lors, par une prévention insuffisante de l'obésité. Le médecin ne peut cependant agir seul à cette étape cruciale. La responsabilité de l'industrie alimentaire est clairement engagée. Les pouvoirs politiques doivent en prendre conscience et prendre les mesures qui

s'imposent. Les populations peu éduquées, défavorisées socialement, les populations immigrées sont les premières cibles de cette alimentation industrielle «diabétogène». La grossesse, par sa production hormonale spécifique contrecarrant l'action de l'insuline ainsi que par la prise pondérale et la limitation de l'activité physique qui l'accompagnent, peut faire basculer la situation métabolique vers un diabète, appelé alors diabète gestationnel (2). Par ailleurs, la planification d'une grossesse chez une femme diabétique de type 1 est maintenant tout à fait permise à condition qu'inertie thérapeutique et défaut d'observance soient bannis pendant cette période critique qui doit toujours être considérée comme une grossesse à risque (3).

## DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU DIABÈTE GESTATIONNEL

La politique de dépistage du diabète durant la grossesse est variable de par le monde (1). Certains font preuve d'une inertie maximale, ne dépistant d'aucune façon cette affection. Le dépistage devrait pourtant être organisé de façon systématique car 30 à 40% des patientes atteintes de diabète gestationnel ne présentent pas de facteur de risque évident. Cependant, par souci d'économie du budget de la santé, les femmes minces de moins de 25 ans sans aucun facteur de risque peuvent être dispensées du test de dépistage du diabète gestationnel.

(1) Chef de clinique, Université de Liège, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

(2) Praticien Universitaire, Département de Gynécologie-Obstétrique, Médecine de la Reproduction et Santé Publique, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France.

(3) Chef de Clinique, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques, CHU Liège.

(4) Professeur ordinaire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques et Unité de Pharmacologie Clinique, CHU de Liège.

(5) Professeur ordinaire, Université de Liège, Centre Hospitalier Universitaire, Département de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, Liège.

Les facteurs de risque du diabète de grossesse sont les antécédents familiaux de diabète, un excès pondéral ou une obésité, un âge au-delà de 25 ans, un antécédent personnel de diabète gestationnel ou de notion antérieure d'élévation de la glycémie, un antécédent de macrosomie (accouchement d'un enfant de plus de 4 kg), de mort in utero ou de prématurité inexplicables, de prééclampsie, de malformation congénitale sévère, des antécédents de fausses couches à répétition, ou encore l'appartenance à certains groupes ethniques à risque (1, 2).

Des signes d'appel peuvent survenir en cours de grossesse. Une grossesse multiple (suite à l'hyperproduction hormonale), une prise de poids exagérée, l'apparition d'un hydramnios, la présence de biométries fœtales supérieures au percentile 90, des infections urinaires ou gynécologiques à répétition doivent attirer l'attention du praticien. Le dépistage du diabète peut être affecté par l'inertie du médecin, mais aussi par le manque de coopération de la patiente qui ne se présente pas au laboratoire pour y réaliser le test demandé ou qui diffère son rendez-vous.

Jusqu'à présent, le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel étaient réalisés généralement en deux étapes comprenant le test d'O'Sullivan pratiqué entre 24 et 28 semaines de grossesse, suivi en cas de positivité (glycémie supérieure ou égale à 130 mg/dl 1 heure après une charge orale de 50 g de glucose, à jeun ou non) d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec une charge de 100g de glucose après une nuit de jeûne. L'HGPO était révélatrice de diabète gestationnel pour 2 valeurs pathologiques. Cette approche, planifiée entre 24 et 28 semaines, ne permettait cependant pas le diagnostic précoce des diabètes méconnus préexistants à la grossesse ni des diabètes gestationnels émergeant dès le premier trimestre. Néanmoins, en présence d'antécédent ou de facteur de risque exposant la patiente au diabète gestationnel, ces tests pouvaient être réalisés dès le premier trimestre.

En raison de l'augmentation de la prévalence du diabète gestationnel et de la survenue possible de celui-ci sans qu'il existe nécessairement des facteurs de risque majeurs évidents, il paraît actuellement préférable de recourir à un dépistage dit universel ou systématique plutôt qu'à un dépistage limité aux personnes cumulant des facteurs de risque. De nombreuses études démontrent le lien entre les perturbations du métabolisme glucidique et les répercussions sur la grossesse, l'enfant et la mère. L'Institut National du Royaume-Uni de la Santé et de l'Excellence Clinique a conclu à l'efficacité du

diagnostic et de la prise en charge du diabète gestationnel en terme de rapport coût/bénéfice (4).

Avant l'étude HAPO («Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study»), l'impact précis sur l'enfant et l'évolution de la grossesse des divers degrés d'intolérance au sucre n'était pas clairement établi. L'étude HAPO, portant sur 25 000 femmes gestantes, avait pour but premier d'observer les répercussions de la glycémie maternelle sur le poids de naissance, le taux de césarienne, la survenue d'hypoglycémies néonatales cliniques, le taux de peptide-C mesuré dans le sang de cordon (témoin de l'importance de l'hyperinsulinisme) (5). L'objectif secondaire de l'étude était de corrélérer l'impact de la glycémie maternelle au taux de prééclampsie, d'accouchement prématuré, de dystocie des épaules ou d'accouchement traumatique, d'hyperbilirubinémie néonatale et de séjour en soins intensifs néonataux. Les patientes ont été soumises entre 24 et 32 semaines, à jeun, à une HGPO à 75 gr de glucose. Ont été exclues les patientes présentant un diabète (glycémie à jeun > à 105 mg/dl et/ou glycémie à 2 heures post charge > à 200mg/dl). Une relation continue entre la glycémie maternelle et les paramètres étudiés, indépendante des autres facteurs de risques, a été démontrée (5-7). Au vu de cette relation continue, aucun seuil précis de glycémie maternelle à risque n'a pu être dégagé.

Face à cette situation, les experts de l'Association Internationale d'Etude du Diabète et de la Grossesse (IADPSG) se sont réunis afin de définir une nouvelle stratégie pour le diagnostic des troubles du métabolisme glucidique pendant la grossesse (8). Les nouvelles recommandations internationales proposent actuellement de mesurer la glycémie dès la première consultation obstétricale, à jeun ou non, ou le taux d'HbA<sub>1c</sub> (hémoglobine glyquée) (NB : non remboursée avant le diagnostic de diabète dans notre pays). Le diagnostic de diabète franc est posé si la glycémie à jeun est  $\geq$  à 126mg/dl ou si la glycémie prélevée au hasard est  $\geq$  à 200mg/dl. Récemment, une valeur d'HbA<sub>1c</sub> > 6,5% a aussi été reconnue comme valeur diagnostique du diabète de type 2 (9). Le diagnostic de diabète gestationnel (intolérance au glucose) est posé si la glycémie à jeun est  $\geq$  à 92 mg/dl. La glycémie à jeun est considérée comme normale si elle est inférieure à 92 mg/dl. C'est seulement dans ce dernier cas de figure qu'une HGPO à 75 g de glucose réalisée à jeun sera proposée, entre 24 et 28 semaines idéalement. Rappelons qu'en dehors de la grossesse, la glycémie à jeun normale est < 100 mg/dl et que l'on parle d'intolérance au glucose

à jeun («impaired fasting glucose») lorsque la glycémie est comprise entre 100 et 125 mg/dl. Il est donc important de remarquer que les critères sont plus stricts en cas de grossesse.

Dans les deux premiers cas de figure, diabète franc et diabète gestationnel précoce, une prise en charge sera mise en place dès le premier trimestre (voir plus loin). En présence d'un diabète dès le premier trimestre, le bilan des complications du diabète, vraisemblablement préexistant à la grossesse, devra être réalisé (fond d'œil, microalbuminurie, fonction rénale, fonction cardiaque) ainsi que l'évaluation des répercussions sur le développement fœtal (échographie en raison d'un risque accru de malformations).

Les autres patientes (glycémie à jeun inférieure à 92 mg/dl) bénéficieront de l'HGPO à partir de 24 semaines d'âge gestationnel. Ce test est considéré comme positif si une valeur atteint les seuils fixés : 92 mg/dl à jeun, 180 mg/dl à 1 heure post-charge, 153 mg/dl à 2 heures post-charge (Tableau I). Ainsi, selon les nouvelles recommandations, le diagnostic de diabète gestationnel est posé lorsqu'une seule valeur du test (et non plus deux comme auparavant) est supérieure ou égale aux valeurs seuils (8, 10). La positivité entraînera, sans retard, la prise en charge diabétologique de ces patientes.

#### PRISE EN CHARGE DES DIABÈTES GESTATIONNELS ET DE TYPE 2 AU COURS DE LA GROSSESSE

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge ne doit pas être différée, ni par l'inertie du praticien ni par le manque d'observance de la patiente. Les objectifs glycémiques sont stricts si la prise en charge se veut réellement efficace. La glycémie postprandiale semble la plus prédictive de la macrosomie (11, 12). Il est habituellement recommandé d'obtenir une glycémie capillaire inférieure à 120-140 mg/dl, 2 heures après le repas. Actuellement se dessine une tendance plus radicale en faveur de l'obtention d'une glycémie capillaire 1 heure (et non 2 heures) après le repas inférieure à 120-140 mg/dl (un compromis pourrait être 130 mg/dl, même

si certains ont tendance à proposer une valeur de 120 mg/dl) (12, 13).

Les mesures diététiques sont les premières à être mises en place. Une charge glycémique globale réduite est recommandée. Les explications diététiques doivent être claires, concises et adaptées à la culture de la patiente. Les écarts alimentaires (notamment la consommation de sucres simples à index glycémique élevé) ne peuvent être tolérés dans une situation où les objectifs sont rigoureux et les enjeux en termes de santé maternelle et fœtale sont majeurs (14). Le praticien ne peut, dans cette situation, être passif. Si l'état obstétrical le permet, une activité physique régulière doit également être encouragée. L'observance de la patiente affectera les résultats glycémiques. Heureusement, la santé de l'enfant à venir représente un tel enjeu que peu de patientes ne respectent pas les consignes. La mesure de la glycémie capillaire, à raison de 3 à 6 fois par jour selon la situation, renforce l'observance de la patiente (15).

Si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints, l'insulinothérapie doit être envisagée (14, 16). Pendant longtemps, elle a été le seul traitement pharmacologique du diabète gestationnel (3). Depuis quelques années, cependant, les antidiabétiques oraux classiques (metformine et glyburide/glibenclamide) font progressivement leur place dans le traitement du diabète gestationnel et du diabète de type 2 en cours de grossesse. Leur sécurité apparaît établie, mais leur efficacité sur l'excursion glycémique postprandiale ne semble pas faire l'unanimité (14, 17-19). Si les glycémies postprandiales sous antidiabétiques oraux ne rencontrent pas les objectifs décrits ci-dessus, il est évident que l'immobilisme doit être proscrire. L'insulinothérapie sera prescrite en recourant à un schéma d'administration adapté au cas par cas. Les insulines ultrarapides permettent, d'une part, un meilleur contrôle des glycémies postprandiales et, d'autre part, génèrent moins d'hypoglycémie que l'insuline rapide humaine classique dont l'action est moins précoce mais plus prolongée (20). Les antidiabétiques oraux représentent une option thérapeutique qui peut faciliter la prise en charge de la patiente peu observante ou chez laquelle l'insulinothérapie représente une difficulté importante (21).

#### DIABÈTES PRÉGESTATIONNELS

L'inertie thérapeutique peut affecter l'équilibration d'un diabète connu et altérer le pronostic de la grossesse et de l'enfant à venir (3). Une intensification de la prise en charge diabétique est recommandée si le taux d'HbA<sub>1c</sub> est supé-

TABLEAU I. VALEURS DE GLYCÉMIE AU DELÀ DESQUELLES LE DIAGNOSTIC DE DIABÈTE GESTATIONNEL EST POSÉ LORS D'UNE HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE (HGPO) À 75 G DE GLUCOSE SELON LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS

HGPO	mg/dl	
A jeun	92	Une seule valeur anormale suffit pour poser le diagnostic de diabète gestationnel.
1 heure	180	
2 heures	153	

rieur à 6,5%. L'équilibration stricte du diabète et le bilan des complications sont idéalement recommandés avant la mise en route d'une grossesse. Malheureusement, trop de patientes consultent encore après la conception. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> reflète l'équilibration du diabète des deux-trois mois précédents et est directement corrélé au taux de fausses couches et de malformations. La valeur n'est pas fiable, cependant, en situation d'anémie par carence martiale ou d'hémoglobinopathie et doit alors être remplacée par le dosage de la fructosamine (22).

Certaines complications du diabète peuvent être aggravées par la grossesse, comme la rétinopathie; il faut noter une amélioration rapide du contrôle glycémique pourrait favoriser la survenue d'exsudats rétinien. D'autres contre-indiquent la grossesse comme la cardiopathie. Certaines, enfin, peuvent affecter le devenir de la grossesse comme la néphropathie. Un bilan précis doit donc être réalisé avant le début de la grossesse chez toute femme diabétique, *a fortiori* si le diabète à une longue durée d'évolution.

La surveillance glycémique pré- et post-prandiale en présence d'un diabète de type 1 permettra d'ajuster l'insulinothérapie et d'éviter les hyperglycémies post-prandiales génératrices d'hyperinsulinémie fœtale et de macrosomie. Le schéma par multi-injections de type basal-bolus ou le traitement par pompe portable à insuline sera adapté en conséquence, avec des exigences aussi strictes que possible (3).

Les patientes avec un diabète de type 2 doivent bénéficier d'une surveillance glycémique comparable à celle mise en place pour les femmes avec un diabète gestationnel. Si la diététique est insuffisante, les antidiabétiques oraux ou l'insulinothérapie doivent être ajustés ou introduits afin d'atteindre les objectifs glycémiques fixés décrits précédemment (23).

## SUIVI PRÉNATAL

Le rythme rapproché des consultations diabétologiques durant la grossesse, adapté à chaque cas, permettra de stimuler l'observance, de dépister rapidement les déséquilibres glycémiques et d'y remédier par un ajustement sans délai du traitement.

Dès la 32<sup>ème</sup> semaine, la patiente sous insulinothérapie bénéficiera d'un monitoring fœtal, une à deux fois par semaine. A partir de la 35<sup>ème</sup> semaine, systématiquement, deux enregistrements du rythme cardiaque fœtal seront réalisés de façon hebdomadaire. La fréquence des exa-

mens sera modifiée en fonction des pathologies annexes et de l'aspect des tracés enregistrés.

Le dépistage de malformations cardiaques fœtales sera organisé chez les patientes présentant un diabète pré-gestationnel. Dans le cas du diabète gestationnel, l'échographie cardiaque fœtale, révélant fréquemment une hypertrophie des parois ventriculaires et du septum interventriculaire, permet de conscientiser les patientes pour qui la notion de risque lié au diabète est abstraite et de renforcer leur observance thérapeutique (24-26). La pression artérielle, les œdèmes, la protéinurie seront vérifiés régulièrement chez ces patientes à risque augmenté de pré-éclampsie (27, 28).

L'immobilisme n'est donc pas de mise face à ces grossesses à risque dont l'équilibre peut basculer rapidement lors d'un épisode infectieux ou encore lors de l'administration de corticoïdes (réalisée pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale). En ces circonstances, l'adaptation de l'insulinothérapie sera réalisée de façon minutieuse ou instaurée rapidement si le diabète jusque là ne la nécessitait pas. Le développement d'une éventuelle cétose sera recherché, le monitoring fœtal sera surveillé davantage. La prise en charge de la patiente sera organisée par une unité de soins de grossesses à haut risque.

## TRAVAIL ET POSTPARTUM CHEZ LA PATIENTE DIABÉTIQUE

Les glycémies doivent être optimales avant le travail. L'hyperplasie pancréatique fœtale et l'hyperinsulinisme qui en résulte, secondaire à l'hyperglycémie maternelle, peuvent favoriser une hypoglycémie sévère néonatale, mais également prénatale. Durant le travail, la normoglycémie est de rigueur et comprise entre 0,7 et 1,1 g/l (29).

Si les patientes diabétiques bien équilibrées par régime seul pendant la grossesse ne requièrent pas d'insulinothérapie pendant le travail (diabète gestationnel et certains diabètes de type 2), les patientes diabétiques de type 1 (et, dans une moindre mesure, les femmes avec un autre type de diabète insulino-traité) recevront, dès la phase active du travail, une perfusion de glucose à 10%, au débit ajusté en fonction de leur poids, et une insulinothérapie avec un système pousse-seringue dont le débit sera adapté de façon horaire en fonction des glycémies capillaires (29).

Une équilibration rigoureuse prénatale des glycémies maternelles permet de réduire les complications métaboliques du nouveau-né.

Celui-ci bénéficiera, de plus, d'une surveillance glycémique pendant les premières heures et premiers jours de vie afin d'éviter les hypoglycémies particulièrement nocives pour le système nerveux central.

Pour la jeune mère s'occupant de son enfant, l'éviction dans le post-partum des hypoglycémies et des malaises secondaires potentiels est essentielle. L'heure ne sera pas à l'insulinothérapie trop intensive pour ces diabètes insulino-dépendants, la réduction des doses d'insuline d'un tiers, voire de moitié, est généralement conseillée dès après l'accouchement en raison d'une chute brutale de l'insulinorésistance dès l'expulsion placentaire. Peu de diabètes gestationnels ou de type 2 resteront insulino-requérants après l'accouchement.

La normalisation des glycémies en post-partum sera vérifiée, pendant quelques jours, par une autosurveillance. Si les glycémies capillaires se normalisent après l'accouchement, les conseils diététiques restent néanmoins de rigueur avec l'objectif de rejoindre progressivement le poids idéal. En effet, le risque de diabète définitif dans les 10 ans après un diabète gestationnel avoisine les 50% chez les patientes, en particulier celles conservant un surpoids. Il n'est donc pas licite de classer le problème une fois la grossesse terminée. Une HGPO à 75 g sera prescrite et réalisée au minimum un mois et demi après l'accouchement (idéalement 3-4 mois après). Les résultats seront discutés avec la patiente, de façon à la sensibiliser à la problématique; la femme sera pesée, les conseils diététiques seront répétés et l'intérêt d'atteindre le poids idéal sera rappelé (30, 31).

Si les résultats montrent la persistance d'un diabète dans le post-partum, une insulinothérapie est réintroduite, le temps de l'allaitement, si la diététique seule n'est pas suffisante; une fois l'allaitement terminé, le passage à un traitement oral sera envisagé. Néanmoins, actuellement chez les patientes présentant un diabète de type 2, l'introduction de metformine en cours d'allaitement est autorisée. Cette molécule est, en effet, peu présente dans le lait et n'exerce donc pas d'effet délétère chez l'enfant nourri au sein (32).

Le suivi diabétique à long terme devra être organisé. En présence d'une HGPO dans le post-partum parfaitement normalisée, la patiente recevra son congé de la consultation diabétologique. Elle devra, cependant, être suivie par son médecin traitant avec, comme recommandations, une surveillance pondérale et la réalisation d'une mesure annuelle de la glycémie pour

détecter précocement la survenue d'un diabète de type 2 (plus exceptionnellement de type 1) ultérieurement (33).

La contraception ne manquera pas d'être adaptée à la situation. On veillera à éviter les préparations oestro-progestatives augmentant l'insulinorésistance en cas de surpoids/obésité ou de diabète de type 2. On donnera aussi la préférence aux solutions contraceptives hautement fiables, dans ces situations où la programmation de la grossesse conditionne l'avenir de l'enfant. La contraception mécanique comme le dispositif intra-utérin sera certainement une méthode de choix. Le stérilet au lévonorgestrel offre, de plus, une meilleure sécurité face aux infections et une efficacité comparable à celle d'une stérilisation tubaire, tout en assurant une réversibilité contraceptive. La réduction des saignements au cours du temps augmente également la tolérance à cette méthode bien acceptée (34).

## CONCLUSION

L'avenir de la grossesse et le devenir de l'enfant sont dépendants du contrôle glycémique maternel. L'inertie médicale n'a donc vraiment pas de place dans ce cas de figure. La programmation des grossesses chez la femme diabétique est essentielle pour avoir les meilleures chances d'une équilibration optimale dès le début de la grossesse et éviter la survenue de malformations. Un suivi strict du diabète pendant toute la grossesse est de rigueur pour limiter le risque de complications qui peuvent être multiples, fœtales et maternelles, et survenir aussi durant la période néonatale. Par ailleurs, la prise en charge du diabète gestationnel représente un important enjeu de santé publique dans notre monde où l'obésité, reconnue comme un facteur de risque majeur, est en forte progression, notamment chez les personnes jeunes. La stratégie du diagnostic de diabète gestationnel vient très récemment d'être radicalement modifiée et permettra d'augmenter la sensibilité du diagnostic et d'identifier plus précocement les troubles du métabolisme glucidique dans le décours de la grossesse. Une fois le diagnostic posé, il faudra motiver la patiente à bien adhérer aux mesures proposées, que ce soit les mesures hygiéno-diététiques, l'autocontrôle glycémique, notamment en période post-prandiale, et le traitement médicamenteux, y compris l'insulinothérapie qui ne doit pas être post-posée lorsqu'elle s'avère nécessaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A.— Gestational diabetes : the need for a common ground. *Lancet*, 2009, **373**, 1789-1797.
2. Pintiaux A, Foidart JM.— Le diabète gestationnel. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 338-343.
3. Geronooz I.— Grossesse chez une femme diabétique: recommandations pratiques pour une prévention des complications. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 344-349.
4. Guideline Development Group.— Management of diabetes from preconception to the postnatal period : summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008, **336**, 714-717.
5. HAPO Study Cooperative Research Group.— The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002, **78**, 69-77.
6. Metzger BE, Lowe L P, Dyer AR, et al.— Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 1991-2002.
7. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R.— First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*, 2009, **32**, 1639-1643.
8. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel.— International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, **33**, 676-682.
9. American Diabetes Association.— Position statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010, **33**, S62-S69.
10. Yogev Y, Metzger B E, Hod M.— Establishing diagnosis of gestational diabetes mellitus : impact of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, **14**, 94-100.
11. Rudge MV, Lima CA, Paulette TA, et al.— Influence of lower cutoff values for 100-g oral glucose tolerance test and glycemic profile for identification of pregnant women at excessive fetal growth risk. *Endocr Pract*, 2008, **14**, 678-685.
12. Wilson N, Ashawesh K, Kulambil Padinjakara RN, Anwar A.— The multidisciplinary diabetes-endocrinology clinic and postprandial blood glucose monitoring in the management of gestational diabetes : impact on maternal and neonatal outcomes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, **117**, 486-489.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Clinical Guideline 63. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. March 2008. guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/11946/41319/41319.doc
14. Chitayat L, Jovanovic L, Hod M.— New modalities in the treatment of pregnancies complicated by diabetes : drugs and devices. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009, **14**, 72-76.
15. Jovanovic LG.— Using meal-based self-monitoring of blood glucose as a tool to improve outcomes in pregnancy complicated by diabetes. *Endocr Pract*, 2008, **14**, 239-247.
16. Jovanovic L.— Achieving euglycaemia in women with gestational diabetes mellitus : current options for screening, diagnosis and treatment. *Drugs*, 2004, **64**, 1401-1417.
17. Jovanovic L.— Point : oral hypoglycemic agents should not be used to treat diabetic pregnant women. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2976-2979.
18. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al.— A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 1134-1138.
19. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al.— Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes : a systematic review. *Obstet Gynecol*, 2009, **113**, 193-205.
20. Jovanovic L, Pettitt D J.— Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care*, 2007, **30**, S220-S224.
21. Langer O.— When diet fails : insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002, **11**, 218-225.
22. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al.— Managing preexisting diabetes for pregnancy : summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 2008, **31**, 1060-1079.
23. Boinpally T, Jovanovic L.— Management of type 2 diabetes and gestational diabetes in pregnancy. *Mt Sinai J Med*, 2009, **76**, 269-280.
24. Chaudhari M, Brodli M, Hasan A.— Hypertrophic cardiomyopathy and transposition of great arteries associated with maternal diabetes and presumed gestational diabetes. *Acta Paediatr*, 2008, **97**, 1755-1757.
25. Sardesai MG, Gray AA, McGrath, MM, Ford SE.— Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstet Gynecol*, 2001, **98**, 925-927.
26. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al.— Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J*, 2007, **28**, 1319-1325.
27. Yogev Y, Langer O, Brustman L, Rosenn B.— Preeclampsia and gestational diabetes mellitus: does a correlation exist early in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004, **15**, 39-43.
28. Yogev Y, Chen F, Hod M, et al.— Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. - Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study : preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, **202**, 255-277.
29. Jovanovic L.— Glucose and insulin requirements during labor and delivery: the case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract*, 2004, **10**, 40-45.
30. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.— Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes : effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, **93**, 4774- 4779.
31. Retnakaran R, Shah BR.— Abnormal screening glucose challenge test in pregnancy and future risk of diabetes in young women. *Diabet Med*, 2009, **26**, 474- 477.
32. Feig DS, Briggs GG, Koren G.— Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation : a paradigm shift? *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 1174- 1180.
33. Geronooz I, Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète gestationnel : physiopathologie et signification pronostique pour la mère. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 434-439.
34. Beatty MN, Blumenthal PD.— The levonorgestrel-releasing intrauterine system: Safety, efficacy, and patient acceptability. *Ther Clin Risk Manag*, 2009, **5**, 561- 574.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A. Pintiaux, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.