UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2011 N° 20

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Gynécologie-Obstétrique

par

Anne-Sophie PEULTIER

née le 28 Septembre 1980 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le 19 Avril 2011

PLACE DE LA VELOCIMETRIE DOPPLER DANS LA STRATEGIE DE SURVEILLANCE FŒTALE DES GROSSESSES DIABETIQUES DE TYPE I

Président :	Monsieur le Professeur Henri-Jean PHILIPPE
Directeur de thèse :	Monsieur le Professeur Georges BOOG
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Patrice LOPES
	Monsieur le Professeur Olivier PARANT
	Madame le Docteur Claudine LE VAILLANT
	Madame le Docteur Agnès COLOMBEL

SOMMAIRE

INTRODUCTION 5
1.Généralités sur diabète de type I 5
1.5.1. Complications dégénératives micro-angiopathiques 7
1.5.2. Complications dégénératives macro-angiopathiques 8
1.5.3. Complications métaboliques 8
1.5.4. Autres complications 9
2.Conséquences de la grossesse sur le diabète 11
3.Conséquences du diabète de type I sur la grossesse 13
3.1.1. Infections 13
3.1.2. Hypertension Artérielle Gravidique – Pré-éclampsie 14
3.2.1. Fécondité, Fausses Couches Spontanées 14
3.2.2. Hypertrophie placentaire 15
3.2.3. Hydramnios 15
3.2.4. Menace d'accouchement prématuré 16
3.2.5. Complications de l'accouchement et traumatismes obstétricaux 16
3.3.1. 1er trimestre : Malformations congénitales 17
3.3.2. 2ème et 3ème trimestre : Croissance fœtale 18
3.3.3. Mort fœtale in utero 20
4.Complications néonatales et pédiatriques à long terme 21
5.Suivi habituel des grossesses de patientes diabétiques de type I 23
5.1.1. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal 26
5.1.2. Test au Syntocinon® 27
5.2.1. Vitalité fœtale 27
5.2.2. Biométries fœtales et estimation de poids fœtal 28
5.2.3. Bilan morphologique fœtal et risque combiné de trisomie 21 28
5.2.4. Annexes Fœtales 29
6.Généralités sur la vélocimétrie Doppler 29
MATERIEL ET METHODE 39
1.Objectif 39
2.Hypothèses 39
3.Population 39
4.Données étudiées 40
5.Analyses statistiques 42
RESULTATS 43
1.Analyses descriptives et comparaison des deux groupes 43
2.Influence de l'équilibre du diabète sur les issues échographiques, obstétricales et néonatales 48
3.Influence des anomalies de la vélocimétrie Doppler sur les issues échographiques, obstétricales et néonatales 51
DISCUSSION 57
1.Place de la vélocimétrie Doppler dans la surveillance des grossesses diabétiques de type I 57
2.Vélocimétrie Doppler et équilibre glycémique 63
3.Comparaison du Doppler, du Score Biophysique et de l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal 65

4.Applications pratiques des données de la vélocimétrie Doppler, modalités de surveillance fœtale 66
5.Limites de l'étude 68
CONCLUSION 69
BIBLIOGRAPHIE 70
ANNEXE 76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Analyse descriptive et comparaison des Groupes « Dopplers pathologiques » (anomalies de la vélocimétrie Doppler utérine et/ou fœto-placentaire) et « Témoins » (pas d'anomalies) : Antécédents et suivi de grossesse. 44
Tableau II. Analyse descriptive et comparaison des Groupes « Dopplers pathologiques » (anomalies de la vélocimétrie Doppler utérine et/ou fœto-placentaire) et « Témoins » (pas d'anomalies) : Accouchement et Issue néonatale. 46
Tableau III. Test du Chi 2 pour les deux groupes entre l'équilibre du diabète et le suivi de grossesse clinique et échographique. (Odds Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif) 49
Tableau IV. Test du Chi 2 pour les deux groupes entre l'équilibre du diabète et les issues obstétricales et néonatales. (Odds Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif) 50
Tableau V. Test du Chi 2 : association entre les anomalies de la vélocimétrie Doppler, le suivi obstétrical et l'issue périnatale. (OddS Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif) 53
Tableau VI. Test de régression : Valeurs prédictives de chaque paramètre de la vélocimétrie Doppler et de la VCT calculée par le logiciel Oxford sur l'issue périnatale. 55
Tableau VII. Puissance statistique du Doppler ombilical pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable selon la littérature. 60
Tableau VIII. Corrélation entre la vélocimétrie Doppler et l'équilibre glycémique selon la littérature. 64
Tableau IX. Performance de la vélocimétrie Doppler, du Score Biophysique et de l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable. 65

INTRODUCTION

Les grossesses diabétiques de type I sont associées à un risque important de complications maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales. Depuis une vingtaine d'années, une politique active dans le but d'intensifier la surveillance de ces grossesses a contribué à une amélioration sensible des indicateurs de santé maternels et périnatals. Cette surveillance repose sur des moyens de dépistage multiples dont fait partie la vélocimétrie Doppler.

L'échographie-doppler est une technique non invasive et reproductible, permettant l'exploration vélocimétrique des circulations utéro-placentaires et fœto-placentaires. Une anomalie circulatoire étant significativement associée à un devenir périnatal péjoratif, elle peut être proposée aux femmes à risque vasculaire, dont font partie les patientes diabétiques de type I, afin d'optimiser la prise en charge de leur grossesse.

1. Généralités sur diabète de type I

1.1. Définition

Le diabète est définit par l'OMS comme une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L à deux reprises, ou une glycémie aléatoire supérieure ou égale à 2 g/L [1,2].

1.2. Epidémiologie du diabète de type I

L'incidence du diabète de type I en France est de 7,8 pour 100 000 par an, soit 20% de la population diabétique. Il survient habituellement avant 35 ans avec un pic à l'adolescence, et l'âge moyen de la population suivie est de 37ans. Dès lors, la prévalence d'un diabète de type I pré-gestationnel chez les femmes enceintes est d'environ 0,5% [1-3].

1.3. Physiopathologie du diabète de type I

Le diabète de type I se caractérise par la destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices du pancréas : les cellules β, situées dans les îlots de Langherans.

L'action d'auto-anticorps dirigés contre les îlots génère une insulite, dont les cellules seront détruites par les lymphocytes T cytotoxiques. Il en résulte une carence en insuline et des difficultés d'utilisation du glucose par les cellules. La réaction auto-immune caractéristique du diabète de type I implique : les anticorps anti-cytoplasme d'îlots ICA (Islet Cell Antibody), les anticorps anti-GAD (Glutamate Acid Decarboxylase), les anticorps anti-insuline (IAA) et les anticorps anti-IA2 (dirigés contre une phosphatase membranaire des cellules β). Chacun d'eux n'a pas une action directement pathogène, mais constitue néanmoins un marqueur fiable de cette réaction auto-immune pathologique. L'hyperglycémie joue également un rôle aggravant par glucotoxicité [1,2].

Une prédisposition génétique au développement d'un diabète de type I a pu être mise en évidence, même si dans 95% des cas il n'existe pas d'antécédent familial. Cette maladie multigénique est notamment liée à HLA, DR3, DR4, DQ…

D'autre part, l'influence de facteurs environnementaux et sanitaires (virus, toxiques…) est fortement suspectée dans le déclenchement du processus auto-immun, et expliquerait au moins 50% de la pathogénie [1,2].

Enfin, il n'est pas rare (environ 15% des cas) que d'autres pathologies auto-immunes avec des anticorps spécifiques d'organes s'y associent [1].

1.4. Signes cliniques

Le diagnostic s'effectue le plus souvent sur des signes cliniques tardifs d'apparition brutale et en moyenne 80% des îlots de Langherans sont détruits au moment du diagnostic. Ces signes comportent le classique syndrome cardinal diabétique (polyurie-polydipsie, hyperphagie, amaigrissement) associé à des troubles visuels réfractifs transitoires, une fonte musculaire et rarement une hépatomégalie [1].

Sur le plan biologique, l'hyperglycémie est souvent supérieure à 3g/L, associée à une glycosurie (seuil rénal du glucose = 1,80 g/L en dehors de la grossesse), une cétonurie (cétose de jeûne) et une hypertriglycéridémie [1].

Il existe quelques formes particulières :

- Le type I lent ou LADA : début tardif et progressif comme le type II mais Anticorps positifs et insulinodépendance en 5 à 10 ans.
- Le diabète du sujet noir d'origine africaine sub-saharienne (Bush Diabetes) : début cétosique, puis évolution vers l'épuisement des réserves pancréatiques. Anticorps négatifs.

1.5. Complications du diabète de type 1

1.5.1. Complications dégénératives micro-angiopathiques

L'hyperglycémie chronique induit par glycation exagérée un épaississement de la membrane basale capillaire et microvasculaire. Les complications micro-angiopathiques sont donc fortement liées à la durée du diabète, avec l'hypertension artérielle chronique comme facteur aggravant.

La **rétinopathie diabétique** est la 1ère cause de cécité en France entre 24 et 64 ans, par dilatation capillaire, formation de micro-anévrismes, et micro-occlusions vasculaires induisant des territoires d'ischémie. Les cellules rétiniennes ischémiques produisent des facteurs de croissance (VEGF, IGF1…) et les néo-vaisseaux extra-rétiniens peuvent induire des complications telles que l'œdème maculaire, une hémorragie du vitré ou un décollement de rétine [4].

Ces complications oculaires doivent être dépistées par un bilan ophtalmologique annuel et en préconceptionnel : acuité visuelle, pression intra-oculaire, fond d'œil plus ou moins associé à une angiographie [4].

La **néphropathie diabétique** se manifeste initialement par une micro-albuminurie, puis une macro-albuminurie avec ou sans syndrome néphrotique, et enfin une insuffisance rénale chronique terminale.

Elle touche 30 à 40% des patients atteints de diabète de type I, systématiquement associée à une rétinopathie. Sa prévalence chez la femme enceinte diabétique a été estimée aux Etats Unis entre 5% et 10% [4].

La **neuropathie diabétique** est fréquente, touchant 50% des patients après 25 ans d'évolution de la maladie.

Les atteintes sont de trois types :

- une polyneuropathie symétrique des membres inférieurs responsable d'une perte des sensibilités tactiles, thermique et vibratoire, bilatérale et distale. Peuvent s'y associer une atteinte des sensibilités profondes et des douleurs nocturnes des membres inférieurs.
- des mononévrites ou multinévrites responsables de paresthésies ou douleurs neurogènes, voire une atteinte des nerfs crâniens.
- une neuropathie végétative responsable de gastroparésie, diarrhée motrice, vessie neurogène, hypotension orthostatique, anhydrose ou hyperhydrose.

1.5.2. Complications dégénératives macro-angiopathiques

Les lésions sont liées à plusieurs mécanismes intriqués : HTA, dyslipidémie, insulinorésistance, hyperglycémie (non prépondérante à l'inverse de la micro-angiopathie), et l'état d'hypercoagulabilité.

Une **coronaropathie** est exceptionnelle à l'âge de la procréation, mais en théorie la grossesse est déconseillée du fait d'un taux de mortalité maternelle augmenté.

En effet, les modifications hémodynamiques liées à la grossesse augmentent le stress myocardique, de même que l'épinéphrine libérée en état d'hypoglycémie.

Elle doit donc être dépistée (électrocardiogramme, épreuve d'effort, échocardiographie) en cas de diabète ancien avec des complications micro-vasculaires ou d'HTA chronique associée [4].

1.5.3. Complications métaboliques

Le **coma acido-cétosique** survient en cas de déficit en insuline, qu'il soit absolu (inaugural du diabète de type I, ou arrêt volontaire ou accidentel de l'insulinothérapie) ou relatif (facteur surajouté : infection, corticothérapie, traumatisme). La carence en insuline empêche l'organisme d'utiliser le sucre présent dans le sang comme substrat énergétique. Il

utilise alors les graisses de réserve, la lipolyse entraînant une libération de corps cétoniques et provoquant alors une hypercétonémie et une hypercétonurie. L'accumulation de ces déchets acides dans le sang aboutit à une acidose, avec pour conséquences cliniques, une polypnée, des vomissements, et une diurèse osmotique. La déshydratation majeure et l'hypovolémie qui en résultent aboutissent sans traitement à une altération de la conscience et à un coma [1].

L'**hypoglycémie** a pour conséquences une augmentation de la glycogénolyse hépatique grâce à l'action du glucagon, de l'adrénaline et du cortisol, et une neuroglucopénie. Les étiologies de l'hypoglycémie sont : les erreurs diététiques, un surdosage en insuline, un exercice physique inhabituel, une prise d'alcool à jeun. Par définition, la glycémie plasmatique est inférieure à 0,70 g/L. Les manifestions neurovégétatives (sueurs, pâleur, fatigue…) surviennent aux alentours de 0,60 g/L et les manifestations neurologiques (confusion, somnolence, coma…) aux alentours de 0,50 g/L. Néanmoins les épisodes fréquents de malaises hypoglycémiques tendent à retarder au fil du temps les prodromes et aboutissent à des hypoglycémies de plus en plus sévères car non ressenties [1].

1.5.4. Autres complications

Elles sont cutanées (infections, mycoses notamment génitales), bucco-dentaires (parodontolyse), et ostéo-articulaires.

1.6. Prise en charge thérapeutique

Le pronostic de la maladie dépend de l'optimisation de l'équilibre glycémique et du développement ou non de complications dégénératives. Le but du traitement est donc de maintenir un niveau glycémique normal pour prévenir la survenue ou ralentir la progression de complications.

Les principes généraux de la prise en charge préalables à la grossesse sont [1,2] :

- l'éducation thérapeutique

- des objectifs glycémiques personnalisés et acceptés (idéalement glycémie à jeun = 0,70-1.20 g/L, post-prandiale = 0.8-1.40 g/L et hémoglobine glyquée plasmatique (HbA1c) ≤ 6,5 %)
- l'auto-surveillance glycémique (au moins 4 fois /jour) avec un carnet de surveillance bien tenu.

Le traitement insulinique est le traitement principal du diabète de type I, palliatif, à vie. Il existe plusieurs types d'insulines disponibles sur le marché français : des insulines rapides, des analogues rapides, des insulines à durée intermédiaire, et des analogues lents. Leur association dans différents schémas insuliniques permet une adaptation personnelle et quotidienne du traitement.

Il est possible d'administrer l'insuline soit par injections sous-cutanées pluriquotidiennes d'insuline ultrarapide associées à une couverture basale par insuline lente ou intermédiaire, soit par un système de pompe portable, pour une administration continue modulée sous-cutanée d'insuline ultrarapide [1].

En mimant la sécrétion physiologique de l'insuline, la pompe portable est plus flexible et plus efficace en termes de contrôle glycémique et de réduction des épisodes d'hypoglycémie. Il n'a toutefois pas été démontré de différence significative concernant le taux d'HbA1c préconceptionnel, l'équilibre glycémique au 3ème trimestre de grossesse, ou les biométries fœtales, en comparaison avec l'insulinothérapie conventionnelle optimisée. Les principaux inconvénients de la pompe restent la dépendance vis-à-vis de la machine, avec un risque d'acido-cétose en cas de panne ou de cathéter obstrué, et le risque infectieux local [4-6].

La surveillance est assurée par un monitorage pluriquotidien de la glycémie capillaire, et un dosage bimestriel de l'hémoglobine glyquée plasmatique [1,2,4]. Le glucose se fixe de façon irréversible, non enzymatique, sur toutes les hémoglobines, la fraction la plus spécifique étant l'HbA1c. Cette dernière reflète l'équilibre des 2 à 3 mois précédents et est le meilleur indicateur du risque de complications. Le taux d'hémoglobine glyquée est exprimé en pourcentage de l'hémoglobine totale et la norme varie de 4 à 6% chez l'adulte. Les causes d'erreur sont l'anémie, l'urémie et une hémoglobinopathie. L'objectif pour les patientes diabétiques est de maintenir ce taux tout au long de la grossesse en deçà de 6,5% [7]. La fructosamine est utilisée selon le même principe que

l'hémoglobine glyquée, mais étant une protéine libre, elle se renouvelle plus rapidement et reflète l'équilibre sur une période plus courte (2 à 3 dernières semaines). Le taux de fructosamine s'exprime en µmol/L et est normalement compris entre 200 et 270 µmol/L chez l'adulte.

L'insulinothérapie constitue ainsi l'essentiel du traitement et doit être associée, si possible, à une certaine hygiène de vie : une alimentation équilibrée avec des apports glucidiques réguliers, un exercice physique régulier et l'absence de consommation tabagique. Un accompagnement et soutien psychologique comme pour toute maladie chronique est préconisé, où les associations peuvent trouver une place (Association Française des Diabétiques, Association d'aide aux Jeunes Diabétiques) [1,2].

1.7. Glycorégulation chez la femme enceinte diabétique

Au 1er trimestre de la grossesse, les besoins en insuline diminuent (transfert important de glucose au fœtus, vomissements gravidiques). La tendance est donc à l'hypoglycémie et à la cétose. Au 2ème trimestre, les besoins en insuline augmentent en particulier en période postprandiale, liés à l'insulino-résistance. Ce phénomène est plus particulièrement marqué entre 28 et 32 SA. L'augmentation des œstrogènes au cours de la grossesse favorise d'autre part l'état d'hyperglycémie. Enfin, au 3ème trimestre, on note une très grande instabilité glycémique [1,4].

Le glucose, les corps cétoniques, les acides gras libres et les acides aminés passent la barrière hémato-placentaire, à la différence de l'insuline [1].

Enfin, le seuil rénal de filtration du glucose est physiologiquement abaissé, soulignant l'absence d'intérêt de la surveillance de la glycosurie [1].

2. Conséquences de la grossesse sur le diabète

La grossesse aggrave les complications micro-vasculaires mais ne semble pas influer sur le pronostic des complications à long terme [2].

Une **hypertension artérielle** survient dans 25 à 30 % des grossesses de patientes diabétiques de type I. Lorsque celle-ci est dépistée avant 20 SA, on peut supposer qu'elle était probablement antérieure à la grossesse. Au-delà de 20 SA, le risque de pré-éclampsie est accru, particulièrement en cas de complications micro-vasculaires et de néphropathie préalables à la grossesse. Dans tous les cas, l'HTA doit être traitée avec des objectifs tensionnels stricts [2,8].

Une **rétinopathie** peut être aggravée par la grossesse, mais il est rare qu'elle apparaisse pendant la grossesse sur une rétine normale [2,8]. Ce risque d'aggravation est plus important en cas d'apparition ou de majoration d'une hypertension artérielle, d'un hydramnios, ou d'un moins bon contrôle métabolique. Elle doit donc être dépistée avant la grossesse, puis tous les trimestres, voire tous les mois en cas d'atteinte rétinienne, et enfin en post-partum [4].

Seule une rétinopathie proliférative floride non traitée représente une contre-indication à la grossesse et aux efforts expulsifs [8]. Son traitement doit donc être entrepris préalablement, en sachant cependant que l'angiographie rétinienne et le traitement par laser ne sont pas formellement contre-indiqués pendant la grossesse.

En réalité, peu d'études ont concerné l'effet de la grossesse à long terme sur la rétinopathie diabétique. Il n'y aurait pas de différence significative à long terme entre les nullipares et les multipares, suggérant que la gestation pouvait à court terme accélérer le processus lésionnel sans pour autant en modifier l'évolution à long terme. Pour quelques auteurs, certaines lésions rétiniennes régresseraient partiellement après la grossesse [4].

Une **néphropathie** peut-être aggravée par la grossesse, mais en général celle-ci est transitoire si la fonction rénale est normale. Par contre, en cas d'altération préalable, l'évolution se fera rapidement vers un stade plus avancé de la maladie [2].

La micro-albuminurie augmente physiologiquement durant la grossesse mais revient le plus souvent aux taux antérieurs à la grossesse trois mois après l'accouchement. La plupart des patientes ayant une macro-albuminurie en période préconceptionnelle vont développer un syndrome néphrotique et sont plus à risque de développer une rétinopathie proliférative et une pré-éclampsie. Enfin, la grossesse est déconseillée aux patientes diabétiques en insuffisance rénale sévère, compte tenu des risques importants de RCIU, de pré-éclampsie et de mortalité fœtale *in-utero*. Leur projet parental pourra être reconsidéré après une transplantation rénale réussie [4,8].

Le dépistage nécessite un dosage préconceptionnel, puis mensuel de la créatinine plasmatique et de la protéinurie des 24 h, et une recherche des facteurs de risques associés [4].

Les facteurs de risque d'aggravation au cours de la grossesse sont :

- l'HTA
- un mauvais équilibre glycémique
- une rétinopathie évoluée préalable à la grossesse
- l'ancienneté du diabète
- une insuffisance rénale et/ou protéinurie préalables à la grossesse
- un hydramnios

La **neuropathie diabétique**, qu'elle soit périphérique ou végétative, n'a pas été beaucoup étudiée dans un contexte de grossesse. On sait toutefois que les symptômes tels que les nausées et les vomissements sont exacerbés chez ces patientes [4].

Une neuropathie périphérique peut être aggravée par la grossesse et plus particulièrement les syndromes canalaires [8].

De même, les dysautonomies telles que la gastroparésie, une vessie neurogène, et l'hypotension orthostatique peuvent se majorer en cours de gestation [8].

Enfin, l'incidence des **hypoglycémies** est très augmentée en cours de grossesse. Ainsi, près de 29% des patientes diabétiques de type I rapportent au moins un épisode d'hypoglycémie sévère au cours de leur grossesse, ayant nécessité l'aide d'une tierce personne ou une intervention médicale [9,10]. En effet, même avec un monitorage rigoureux de la glycémie capillaire, les hypoglycémies sont plus fréquentes chez la femme enceinte et notamment au 1er trimestre, lors du jeûne nocturne, du fait de la consommation glycémique fœtale et placentaire [2,4,11].

3. Conséquences du diabète de type I sur la grossesse

Les grossesses diabétiques de type I sont associées à un risque important de complications maternelles, fœtales et néonatales par rapport aux grossesses non diabétiques.

3.1. Effets maternels

3.1.1. Infections

On note une augmentation de l'incidence des mycoses, liées au taux élevé de glucose dans les sécrétions vaginales, et des infections urinaires hautes et basses et de la bactériurie asymptomatique, qui sont multifactorielles, mais principalement liées à la glycosurie.

Ainsi la fréquence des infections urinaires est multipliée par 3 à 4. La plupart restent asymptomatiques mais exposent à un risque de pyélonéphrite aiguë ou d'aggravation d'une néphropathie glomérulaire, ou de décompensation diabétique sur un mode acido-cétosique [1].

3.1.2. Hypertension Artérielle Gravidique – Pré-éclampsie

Chez les patientes diabétiques, le diagnostic d'HTA gravidique ou de pré-éclampsie se base sur les mêmes critères que dans la population non-diabétique, mais le risque de développer une dysgravidie est augmenté de 30% par rapport à la population générale. Il en résulte une plus grande morbidité et mortalité périnatales [4,12].

Les facteurs de risques associés sont : l'ancienneté de la maladie diabétique, un mauvais équilibre glycémique préconceptionnel et en cours de grossesse, une hypertension artérielle chronique, une micro-albuminurie et une néphropathie diabétique. En effet, en cas de mauvais équilibre glycémique ou de vasculopathie préexistante, la prévalence et la gravité d'une insuffisance placentaire seront plus marquées [10,12,13]. A contrario, une prise en charge optimale des différents facteurs de risques vasculaires permet une réduction significative du risque de survenue d'une pré-éclampsie chez les patientes diabétiques de type I [12].

3.2. Effets obstétricaux

3.2.1. Fécondité, Fausses Couches Spontanées

La fécondité de la femme diabétique de type I est semblable à celle de la population générale, mais les fausses couches spontanées sont plus fréquentes en cas de déséquilibre glycémique, avec un taux de 32 % lorsque l'HbA1c est supérieure à 8 %, versus 15 % dans la population générale [2].

Il est maintenant établi qu'il existe un lien entre le taux d'hémoglobine glyquée à la conception et les risques de fausses couches spontanées précoces, de mort fœtale *in utero* ou de malformations fœtales. Par contre, le risque d'anomalie chromosomique n'est pas augmenté.

Ainsi, les patientes ayant un parfait contrôle glycémique préconceptionnel ont un taux de fausses couches spontanées superposable à celui des patientes non diabétiques [10,14,15].

3.2.2. Hypertrophie placentaire

Dans le cadre des grossesses diabétiques de type I, on note une augmentation significative du poids et du volume placentaires et du volume des espaces inter-villositaires par rapport à la population générale. Une diminution significative de la capacité de diffusion spécifique de l'oxygène à travers des membranes syncitio-vasculaires réduites en nombre est également constatée. Ceci pourrait contribuer à l'hypoxie fœtale et à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale dans les grossesses diabétiques [16,17].

D'un point de vue anatomopathologique, les anomalies placentaires significativement plus fréquentes dans la population diabétique sont : une immaturité villositaire, un chorioangiome et un nécrose fibrinoïde. Néanmoins, il n'existe pas de différence significative, ni pondérale, ni histologique entre un contrôle optimal et un contrôle non optimal du diabète [17,18].

3.2.3. Hydramnios

L'hydramnios est plus fréquent chez la femme diabétique dès 26 SA, même si l'équilibre glycémique est à peu près atteint. Suivant les auteurs, il est estimé que 15 à 25% des grossesses dans un contexte de diabète prégestationnel se compliquent d'un hydramnios, contre environ 13% dans un contexte de diabète gestationnel [2,19].

Plusieurs explications ont été avancées quant au mécanisme de l'hydramnios : l'hyperglycémie fœtale provoquerait une polyurie osmotique du fœtus à partir de la 2ème moitié de la grossesse et les échanges d'eau entre mère et fœtus seraient plus importants du fait de l'hypertrophie placentaire [2,9,14,19].

L'hydramnios accompagne souvent une macrosomie et expose à des complications comme : une gêne respiratoire maternelle, une menace d'accouchement prématuré ou un accouchement prématuré, une rupture prématurée des membranes, une présentation fœtale dystocique, une procidence du cordon, un hématome rétro-placentaire ou une hémorragie de la délivrance.

3.2.4. Menace d'accouchement prématuré

Le taux de prématurité dans les grossesses diabétiques de type I est six fois plus élevé que dans la population générale, soit d'environ 30%. La prématurité spontanée est favorisée par les infections vaginales et urinaires, ainsi que par l'hydramnios. La prématurité induite est le plus souvent secondaire à une pré-éclampsie. L'utilisation de β-mimétiques comme tocolytiques est contre-indiquée et la bétaméthasone (Célestène®) est à utiliser avec une surveillance glycémique rapprochée, compte tenu de leur effet hyper-glycémiant par augmentation de la glycogénolyse maternelle [1].

3.2.5. Complications de l'accouchement et traumatismes obstétricaux

Le diabète maternel, par la constitution d'une macrosomie fœtale disproportionnée (touchant principalement l'abdomen), est pourvoyeur de complications obstétricales telles qu'un travail dystocique, une extraction instrumentale ou par césarienne, des lésions périnéales sévères, ou une dystocie des épaules. D'autres facteurs de risque peuvent s'y associer : l'obésité maternelle, la post-maturité, la multiparité, et un antécédent de dystocie des épaules. Les conséquences néonatales dépendent de la sévérité de la dystocie et de sa prise en charge : paralysie faciale, lésions du plexus brachial, fracture (clavicule, humérus), mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, asphyxie néonatale, score d'Apgar bas… [9,10,20]

3.3. Effets fœtaux

L'insuline maternelle est dégradée au niveau de la barrière placentaire et c'est vers la 12ème semaine de grossesse que l'insuline fœtale peut être détectée. Mais il faut attendre la 20ème semaine pour que la sécrétion d'insuline chez le fœtus soit stimulée par une hyperglycémie. Jusque là, les concentrations en glucose dans le sang fœtal correspondent à environ 70 à 80% des taux maternels [21].

On a pu mettre en évidence chez les femmes diabétiques l'existence d'une altération quantitative et/ou qualitative des substrats traversant la barrière placentaire (glucose, acides aminés, corps cétoniques) et le passage transplacentaire de ces substrats aurait des conséquences variables selon le moment de la grossesse [4,21]. Il a également été retrouvé des altérations enzymatiques impliquées dans les mécanismes apoptotiques et anti-oxydants, pouvant également jouer un rôle malformatif embryonnaire [21].

Ainsi, **le diabète de type I expose à un risque supérieur de malformations congénitales fœtales, d'HTA gravidique, de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et d'hypoxie fœtale** [4,22].

3.3.1. 1er trimestre : Malformations congénitales

Les malformations congénitales spécifiques et non spécifiques sont plus fréquentes, et directement liées à l'équilibre glycémique de début de grossesse, au moment de l'organogénèse (principalement avant 7 SA). Leur prévalence varie de 4 à 10% dans les grossesses diabétiques de type I, soit plus du double de la population générale (2 à 3%) [4,10,14,15,21].

La plupart sont non spécifiques du diabète, à l'exception du syndrome de régression caudale (RR = 340) qui reste exceptionnel [15].

Il s'agit le plus souvent des malformations suivantes [4,15,23] :

- cardiaques : persistance du canal artériel, communication inter-ventriculaire ou inter-auriculaire, coarctation aortique, transposition des gros vaisseaux, hypoplasie ventriculaire gauche,
- neurologiques : myélo-méningocèle, spina-bifida, hydrocéphalie, holopros-encéphalie, anencéphalie,
- rénales et urinaires : agénésie rénale, reins multi-kystiques,
- squelettiques : agénésie sacrée, syndrome de régression caudale,

- digestives : micro-colon gauche…

Les atteintes cardiovasculaires et neurologiques représentent 59% de l'ensemble des malformations, avec un taux de détection échographique de seulement 50% [14,15].

En conséquence, les taux de fausses couches spontanées et de mortalité fœtale et néonatale sont accrus. Les malformations létales et celles impliquant plusieurs organes sont six fois plus fréquentes que dans la population générale, avec des taux de mortalité périnatale variant selon les auteurs de 3 à 12% chez les patientes diabétiques de type I [15,23].

L'hyperglycémie est le principal agent tératogène impliqué, notamment en période d'organogenèse. La cétonémie joue également un rôle dans la fermeture du tube neural, alors que l'hypoglycémie ne semble pas intervenir. Les études de cohortes ont ainsi montré une corrélation entre l'augmentation des taux d'hémoglobine glyquée et la prévalence des malformations. Le taux de malformations sévères est multiplié par 3 à 5 en cas d'HbA1C supérieure à 7% en périconceptionnel, pouvant atteindre 22% en cas d'HbA1C supérieure à 9,5% [4,15,21]. Il existerait également une influence relative de l'ancienneté du diabète comme des complications préexistantes à la grossesse sur le risque malformatif [15].

A contrario, **un contrôle glycémique optimal avant la conception et durant les premières semaines de gestation, rapproche le risque de malformations de celui de la population générale. Il faut donc intensifier les objectifs au stade précoce de la grossesse, et y associer des mesures hygiéno-diététiques, leur bénéfice ayant également été démontré dans ce cas** [15,24].

3.3.2. 2ème et 3ème trimestre : Croissance fœtale

La **macrosomie fœtale** est définie par un poids de naissance supérieur au 90ème percentile pour l'âge gestationnel et le sexe, ou un poids de naissance supérieur à 4.000g, quel que soit l'âge gestationnel. Elle est liée essentiellement à l'augmentation de l'insulinémie fœtale en réponse à l'hyperglycémie maternelle au cours de la grossesse. Chez le fœtus, cet hyperinsulinisme provoque un anabolisme exagéré et donc une macrosplanchnie et une macrosomie si l'état d'hyperglycémie maternelle est répété

[4,19,25]. La macrosomie dysharmonieuse est développée aux dépends des tissus adipeux insulino-sensibles avec augmentation du périmètre abdominal [4,20].

Sa prévalence est de 20 à 30% chez les femmes diabétiques, contre 10% dans la population générale. Il s'agit donc de la plus fréquente complication fœtale du diabète de type I, en lien avec l'équilibre glycémique [9,10,14]. D'autres facteurs entrent toutefois en jeu, tels que l'obésité maternelle, une prise de poids excessive en cours de grossesse, l'ancienneté du diabète ou la présence d'une vasculopathie [19]. Aussi, bien qu'un contrôle glycémique optimal réduise son incidence, cette dernière reste élevée chez les patientes diabétiques de type I, où elle débute dès le 2ème trimestre de grossesse [9,10,12,19]. Les taux d'HbA1C ne sont que faiblement corrélés au poids de naissance. D'après certains auteurs, la glycémie post-prandiale moyenne serait un facteur prédictif plus pertinent, suggérant plutôt une influence des hyperglycémies post-prandiales que de la glycémie basale ou moyenne [9]. D'autres évoquent un déterminisme périconceptionnel de cette macrosomie, soulignant l'association avec des taux d'HbA1C élevés en début de grossesse, et la prévalence de la macrosomie fœtale dans le cadre du diabète de type I supérieure à celle décrite dans le diabète gestationnel [19,25].

Le **retard de croissance intra-utérin** (RCIU) est plus fréquent en cas d'HTA, de pré-éclampsie ou de néphropathie diabétique (RR=2) à cause de leurs effets sur le flux artériel utérin et de l'insuffisance placentaire qu'elles induisent. Signe d'une souffrance fœtale chronique, le RCIU peut être responsable d'une prématurité induite, d'une souffrance fœtale aiguë ou d'une mort fœtale *in utero* [4,8,26].

On peut également le voir dans le cadre d'une anomalie chromosomique ou d'une malformation congénitale. Mais, quelle que soit l'étiologie du RCIU, la morbidité et la mortalité périnatales sont très augmentées [4,27].

L'**hypertrophie cardiaque septale** asymétrique caractérise la cardiomyopathie hypertrophique fœtale. En effet, les fœtus de mères diabétiques (tous diabètes confondus) sont à risque de cardiomégalie par croissance myocardique accélérée [3,28]. Tous les diamètres du cœur fœtal sont affectés, mais depuis les années 1970, plusieurs études échocardiographiques ont isolé plus particulièrement une hypertrophie septale asymétrique. Celle-ci se définit comme une épaisseur du septum inter-ventriculaire supérieure à 2 DS pour l'âge gestationnel. Sa prévalence est assez variable suivant les études et le type de diabète étudié (10 à 75%), mais elle est quasi nulle dans la population

générale [3]. Etant progressive, elle est principalement décrite au 3ème trimestre de la grossesse, même chez des patientes dont le diabète est bien équilibré [28].

Plusieurs théories ont été évoquées pour en expliquer la cause, et le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. L'augmentation de la masse des fibres musculaires cardiaques serait liée à l'hyperinsulinisme et à son effet anabolique sur le cœur fœtal. La synthèse accrue de protéines et de graisses ainsi que l'accumulation anormale de glycogène dans le cœur entraîneraient une hyperplasie et une hypertrophie des tissus. Certains suggèrent également une possible augmentation de l'affinité des récepteurs à l'insulin-like growth factor 1 (IGF1) [3,28,29]. Le lien avec l'équilibre glycémique maternel reste équivoque car, même si une prise en charge optimisée réduit l'importance de l'hypertrophie [28], des altérations échocardiographiques peuvent être mises en évidence [30].

Une augmentation importante de l'épaisseur septale peut constituer un obstacle hémodynamique, entraînant une gêne au remplissage ventriculaire et une diminution de la compliance cardiaque [3,28,29]. L'altération de la fonction cardiaque s'aggrave linéairement avec l'hypertrophie septale et peut être majorée par une libération excessive de catécholamines inotropes, par un stress ou une hypoglycémie fœtale.

D'autres études incriminent une altération de la maturation du système nerveux parasympathique au niveau cardiaque, aboutissant à une augmentation du rythme cardiaque fœtal [3,31]. Ces fœtus sont ainsi plus exposés aux troubles du rythme cardiaque et, de fait, l'hypertrophie cardiaque septale a été incriminée dans la mort fœtale *in utero* inexpliquée de la grossesse diabétique [3].

Cependant, le degré d'hypertrophie est le plus souvent modéré, sans altération clinique de la fonction cardiaque [28].

3.3.3. Mort fœtale in utero

Le diabète de type I est l'un des principaux facteurs de risque de mort fœtale *in utero* (MFIU), avec une incidence variant de 18 à 25,8 /1000 dans les grossesses diabétiques (tous types de diabète confondus) versus 4,5/1000 dans la population générale (RR = 4,7) [7,32].

Son étiologie est incertaine et multifactorielle mais l'ensemble des auteurs l'associe à un mauvais contrôle glycémique.

Historiquement, les MFIU étaient attribuées à des pics hyperglycémiques et à des acido-cétoses passés inaperçus. L'hyperinsulinisme fœtal conduit à l'accumulation d'acide lactique par métabolisme anaérobie avec pour conséquence une acidose et une hypoxie [7,10,14,33].

En fait, la réponse fœtale hémodynamique et métabolique dépend de la durée de l'hyperglycémie maternelle, avec trois processus physiopathologiques impliqués [14,33]:

- l'**hypoxie fœtale** via des altérations histologiques des villosités choriales aboutissant à une diminution du transfert d'oxygène, une altération de la circulation artérielle utérine, des perturbations métaboliques, et un hyperinsulinisme fœtal favorisant la consommation d'oxygène.
- l'**acidose fœtale**, liée au métabolisme anaérobie exacerbé dans un contexte d'hyperinsulinisme, surtout en cas d'acido-cétose maternelle.
- des **changements métaboliques et hémodynamiques** maternels et fœtaux, avec mise en place chez le fœtus d'une circulation d'épargne cérébrale et des organes nobles, et apparition d'une hypokaliémie, liée à l'hyperinsulinisme, potentiellement responsable d'une arythmie cardiaque.

Ainsi, l'hypoxie fœtale chronique serait la principale cause des morts fœtales *in utero* et périnatales [7,10,14].

En pratique, seules 50% des MFIU trouvent une explication physiopathologique, qu'il s'agisse d'une cause vasculaire, d'anomalies congénitales ou d'infections… [7]

Enfin, les fœtus macrosomes présentent un risque majoré de MFIU dans les 4 à 6 dernières semaines de gestation [4,10,14]. L'hypothèse émise est celle d'une hypoxie chronique plus sévère dans un contexte de mauvais contrôle glycémique, et d'une insuffisance placentaire incapable de répondre à la demande en oxygène de ces fœtus à la croissance accélérée [14].

4. Complications néonatales et pédiatriques à long terme

4.1. Complications néonatales

Les nouveau-nés de mères diabétiques ont un risque augmenté d'être admis en unité de soins intensifs (10%) par rapport à la population générale (3%) [29]. Toutefois, l'hospitalisation en unité de néonatalogie n'est pas systématique en cas de diabète insulinodépendant bien équilibré, d'accouchement à terme et en l'absence de complications surajoutées.

On note une augmentation globale de la morbidité et mortalité néonatales, principalement liées aux malformations fœtales, mais on redoutera aussi les complications suivantes:

L'hypoglycémie est liée à l'hyperinsulinisme fœtal et à l'inhibition des enzymes de la glycogénolyse, alors que les apports de glucose sont supprimés dès le clampage du cordon. Elle peut-être majorée par une asphyxie perpartum, une macrosomie fœtale, une infection materno-fœtale et une alimentation tardive après la naissance. Un mauvais contrôle maternel du diabète, plus particulièrement au dernier trimestre de la grossesse et au cours du travail, favoriserait les hypoglycémies néonatales précoces. Une alimentation précoce est donc essentielle à leur prévention [29,34].

L'hypocalcémie apparaît par carence brutale des apports maternels chez ces enfants en hyperanabolisme. Elle peut être également favorisée par la prématurité et l'anoxie périnatale. L'incidence de l'hypocalcémie chez les nouveaux-nés de mères diabétiques de type I serait de plus de 50% dans les 3 premiers jours de vie et son degré serait directement lié à la sévérité du diabète maternel.

L'état d'hyperglycémie et d'hyperinsulinisme fœtal crée une hypoxie chronique chez le fœtus, qui entraîne une production accrue d'érythropoïétine et donc une **polyglobulie** avec un enfant érythrosique à la naissance. Son incidence chez les enfants de mères diabétiques varierait de 20 à 40% suivant les études. Il existe une corrélation positive entre le taux d'hémoglobine glyquée maternelle au moment de l'accouchement et le taux d'hématocrite.

Il en résulte une **hyperbilirubinémie** et un **ictère néonatal** par hémolyse secondaire à la polyglobulie

Une détresse respiratoire transitoire par retard de résorption du liquide pulmonaire est observée plus souvent chez les enfants de mères diabétiques, de même que chez les prématurés et en cas d'accouchement par césarienne. D'autre part, le risque de maladie des membranes hyalines (MMH) est 5 à 6 fois plus élevé chez ces enfants avant 38 SA. L'hyperglycémie et l'hyperinsulinisme fœtal auraient pour effet de retarder la production de surfactant pulmonaire et la maturation du poumon fœtal. En effet, les études histologiques suggèrent que l'insuline, pourrait influencer la synthèse de phosphatidylglycérol, composant du surfactant pulmonaire, par les pneumocytes. La MMH est généralement de bon pronostic mais elle peut évoluer défavorablement vers une dysplasie broncho-pulmonaire et reste une cause possible mortalité néonatale [4].

A la naissance, l'expression clinique d'une **cardiomyopathie hypertrophique** est très variable. Le plus souvent, elle est asymptomatique et régresse complètement en quelques semaines à quelques mois, avec un bon pronostic à long terme [28,29]. Toutefois, si l'hypertrophie septale est trop importante, soit dans 5% des cas, elle peut être la cause d'une tachycardie, d'une détresse respiratoire, et exceptionnellement d'un tableau d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle pulmonaire. Quelques cas de morts néonatales ont été décrits dans des formes très sévères et négligées [3,29].

Avant la découverte de l'insuline, les patientes diabétiques menant une grossesse à terme étaient rares et le taux de **mortalité périnatale** avoisinait les 65%. La mortalité maternelle était également très élevée, autour de 30% [7]. Grâce à l'ensemble des progrès obtenus dans la prise en charge des grossesses diabétiques, le taux de mortalité périnatale se rapproche petit à petit de celui des autres grossesses : 3,1% versus 0,75% dans la population de référence (RR=4,1) [10,15,32]. Il reste encore significativement augmenté du fait du manque de compliance de certaines patientes, du risque majoré de malformations congénitales, et des complications vasculaires à type de pré-éclampsie et RCIU [3,35].

4.2. Complications à long terme

A l'âge adulte, les enfants de mère diabétique de type I ont un risque accru (5,3%) de diabète de type II par déficit de l'insulinosécrétion et de diabète de type I [4,8,9,20,36].

De même, les risques d'obésité, d'hypertriglycéridémie, d'hypertension artérielle et de néphropathie sont augmentés [4,9,20,36,37].

L'allaitement maternel doit être encouragé dans la mesure où il diminuerait le risque de diabète chez l'enfant [8].

Les autres complications retrouvées chez les enfants de mères diabétiques sont celles liées à la prématurité et aux malformations congénitales.

5. Suivi habituel des grossesses de patientes diabétiques de type I

Dans cette situation métabolique à risque pour la mère et l'enfant, la grossesse des femmes diabétiques de type I doit être programmée. Il est nécessaire d'obtenir un état de normoglycémie au moment de la conception, l'idéal étant de maintenir un taux d'hémoglobine glyquée en dessous de 6,5% [24].

Le **bilan préconceptionnel** a donc pour objectifs [6,8,24] :

- d'optimiser l'équilibre glycémique au moins 3 mois avant la conception,
- de fixer et d'obtenir un contrôle glycémique strict,
- d'informer, de motiver et d'éduquer la patiente,
- d'anticiper une prise en charge multidisciplinaire,
- d'évaluer le retentissement du diabète, avec recherche d'éléments pronostiques pour la grossesse, voire de rechercher une potentielle contre-indication à la grossesse.

White [38] a proposé en 1949 une classification du diabète chez les femmes enceintes. Cette classification sert habituellement de point de départ pour planifier la prise en charge maternelle, fœtale et obstétricale durant la grossesse.

Une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/jour, est également fortement conseillée, quel que soit le stade d'évolution de la maladie, en période périconceptionnelle, puis au cours des deux premiers mois de la grossesse, compte tenu du risque d'anomalie de fermeture du tube neural [24].

Un **suivi diabétologique** mensuel est recommandé, en alternance avec les consultations multidisciplinaires, avec pour éléments de surveillance : le carnet de suivi

des glycémies, les doses d'insuline, le poids maternel, les taux d'hémoglobine glyquée ou de fructosamine [7].

La **surveillance obstétricale** mensuelle met l'accent sur : la tension artérielle, la prise pondérale, l'évolution de la hauteur utérine, ainsi que sur l'auto-dépistage des infections urinaires et de la protéinurie par des bandelettes urinaires hebdomadaires et un examen cyto-bactériologique des urines mensuel. Une surveillance complémentaire par une sage-femme à domicile peut être instaurée à partir de 32 semaines d'aménorrhée et une hospitalisation peut parfois être nécessaire en cas de diabète déséquilibré ou compliqué. Dans tous les cas, la coopération de la patiente est indispensable.

L'accouchement sera volontiers programmé après 38 – 39 SA en raison des risques de dystocie des épaules et de mort fœtale *in utero* [4,14]. Une naissance plus précoce pourra être considérée en cas de complications vasculaires ou de très mauvais équilibre du diabète, tout en évitant d'induire une morbidité et mortalité supplémentaires liées à la prématurité [14]. En réalité, il n'y a pas d'argument dans la littérature pour déclencher plus précocement les patientes diabétiques dans le seul but de minimiser la macrosomie fœtale [14].

Il n'y a pas de consensus national quant à la décision de la voie d'accouchement. Elle doit être discutée et décidée au cas par cas en fonction de l'équilibre du diabète, de la survenue ou non de complications et des conditions obstétricales. Dans la plupart des études, les taux de césariennes (programmées et en cours de travail) vont de 30 à 50 %. En cas d'estimation de poids fœtal supérieur à 4250g ou 4500g ou de périmètre abdominal supérieur ou égal à 380mm, une césarienne prophylactique est généralement indiquée [4,7,14]. D'autre part, une expulsion facilitée instrumentale pourra être réalisée en cas de rétinopathie sévère.

Par ailleurs, il est nécessaire de définir avec le diabétologue un protocole précis d'apports glucidiques et insuliniques lors de l'accouchement, en vue de prévenir la survenue d'hyper ou d'hypoglycémies chez la parturiente et de limiter l'hypoglycémie néonatale. Une surveillance glycémique horaire sera réalisée avec un objectif de normoglycémie dans le cadre d'un encadrement anesthésique, obstétrical et pédiatrique adapté [4].

Dans **le post-partum** immédiat, les apports en insuline sont immédiatement divisés par deux. Il s'agit d'une période instable en terme d'équilibre glycémique. L'allaitement maternel est conseillé mais la période de sevrage constitue également une période d'instabilité glycémique du fait de l'arrêt de sécrétion de glucose dans le lait. L'enjeu majeur du post-partum reste la contraception qui est primordiale afin de prévenir la survenue d'une grossesse inattendue et non programmée [4].

5.1. Moyens non échographiques d'évaluation du bien-être fœtal

Depuis quelques d'années, on note une amélioration sensible des indicateurs de santé maternels et périnatals dans cette population de patientes diabétiques de type I, principalement liée à une intensification du contrôle glycémique et de la surveillance materno-fœtale. Les objectifs principaux de cette surveillance anténatale rapprochée sont la détection précoce d'une hypoxie fœtale et la prévention d'une mort fœtale *in utero,* tout en minimisant les risques d'une prématurité induite [14,33,35].

Celle-ci repose sur des moyens de dépistages multiples cliniques, biologiques, électrocardio-tocographiques et échographiques, dont l'interprétation et la pertinence sont parfois limitées.

L'évaluation du bien-être fœtal est en effet délicate dans ce contexte de perturbations métaboliques, et il n'existe malheureusement pas d'étude prospective randomisée comparant l'efficacité des différentes techniques [14,35].

5.1.1. Enregistrement du rythme cardiaque fœtal

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF), ou Non Stress Tess cardiotocography (NST), est la méthode la plus utilisée en pratique pour évaluer le bien-être fœtal dans le cadre d'une grossesse à risque. Possible dès 28 SA en cas de néphropathie, de vasculopathie ou de suspicion de RCIU, aucune mort fœtale *in utero* n'a été constatée dans les 4 jours qui ont suivi un test normal. Dès lors, la fréquence de réalisation recommandée pour une surveillance de première ligne est bi-hebdomadaire [7,14,31,35].

Toutefois, il existe peu d'études randomisées évaluant la pertinence de l'ERCF dans le cadre d'une grossesse à risque, et parmi les quatre publications retenues par la

Cochrane Systematic Review [39], une seule incluait des grossesses diabétiques. Les études non randomisées soulignent un plus grand nombre de faux négatifs de l'ERCF chez les fœtus de mères diabétiques [10,40]. Dans une population à risque, sa valeur prédictive négative est d'environ 90% et sa valeur prédictive positive varie de 50 à 70%. Les auteurs recommandent donc la réalisation d'un test diagnostique de deuxième ligne devant un enregistrement non réactif [14].

L'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal n'a pas fait l'objet d'études randomisées sur le bien-être fœtal et néonatal chez les enfants de mères diabétiques. Une étude prospective chez les parturientes diabétiques de type I n'a toutefois pas rapporté de morts fœtales *in utero* dans les suites d'un tracé avec des variabilités à court terme supérieures à 4,8 millisecondes [41]. D'autre part, il existerait une corrélation entre le rythme cardiaque fœtal basal et la glycémie maternelle ; et il y aurait significativement moins d'épisodes élevés chez ces fœtus [10,40].

5.1.2. Test au Syntocinon®

Le Test au Syntocinon®, ou Contraction Stress Test, est basé sur l'évaluation de la réponse cardiaque fœtale aux contractions utérines. Alors que sa valeur prédictive négative est de 99%, le taux de faux-positifs avoisine les 50 à 60%. De plus, ce test conduit à l'accouchement dans 10% des cas. Il est donc moins efficace, plus onéreux, et plus iatrogène que l'enregistrement cardiaque fœtal [14,35].

Par conséquent, peu de maternités continuent à utiliser le Test au Syntocinon® en première ligne de surveillance des grossesses à risques, et son intérêt dans le cadre des grossesses diabétiques n'a fait l'objet d'aucune étude [14,35].

5.2. Surveillance échographique de la grossesse

Des échographies mensuelles dès 18 SA pourront être réalisées afin de rechercher d'éventuelles complications fœtales ou annexielles du diabète.

5.2.1. Vitalité fœtale

Le Score Biophysique (SBP) a été introduit dans les années 80 en vue de prédire une hypoxie fœtale, en associant des marqueurs aigus (rythme cardiaque, mouvements respiratoires, mouvements globaux et tonus fœtaux) et chronique (quantité de liquide amniotique) [14,35]. Plusieurs études ont démontré son intérêt dans la surveillance des grossesses diabétiques grâce à sa bonne valeur prédictive positive (VPP = 95% d'avoir un score d'Apgar >7 à 5min de vie quand le SBP est normal) [10,14]. Par contre, sa valeur prédictive négative reste médiocre, et les grossesses diabétiques ont davantage de faux-négatifs comparées aux autres grossesses à risque [10,14]. En effet, le rythme cardiaque, les mouvements, et plus particulièrement les mouvements respiratoires fœtaux sont très dépendants de l'état glycémique maternel et répondent différemment à l'acidose [10,11]. Bien que limitée dans son interprétation, cette technique semble pertinente dans l'évaluation du bien-être fœtal quand elle est réalisée de façon bi-hebdomadaire [14,35].

5.2.2. Biométries fœtales et estimation de poids fœtal

Au troisième trimestre de grossesse, l'évaluation de la croissance et l'estimation de poids fœtal sont toutes aussi importantes que l'évaluation du bien-être fœtal [14]. Compte tenu du risque supérieur de macrosomie fœtale, elles jouent un rôle majeur dans les décisions obstétricales et la prise en charge de fin de grossesse. Cependant, même pour des échographistes entrainés, l'estimation pondérale échographique peut différer du poids réel jusqu'à 10 à 15 % [20,42]. La formule d'Hadlock et al. habituellement utilisée pour le calcul est par ailleurs moins adaptée à la population diabétique [42]. Les données récentes de la littérature penchent plutôt pour des mesures répétées du périmètre abdominal fœtal [14]. D'autres formules statistiques ou mesures échographiques ont été proposées pour affiner cette évaluation sans amélioration significative. Les meilleurs résultats semblent être obtenus en associant l'échographie à la mesure de la hauteur utérine et à l'estimation subjective du poids fœtal par les patientes elles-mêmes [20].

5.2.3. Bilan morphologique fœtal et risque combiné de trisomie 21

Compte tenu de la prévalence élevée des malformations spécifiques ou non spécifiques du diabète, l'examen morphologique fœtal doit être rigoureux et orienté, notamment sur les plans cardiaque, neurologique et urinaire [4,15,23]. Il s'agit en effet des

atteintes les plus fréquentes, avec un taux de détection échographique de seulement 50% [14,15]. Une échographie cardiaque spécialisée est ainsi recommandée dès 22 SA pour tous les fœtus de mères diabétiques de type I [14].

Concernant la mesure de la clarté nucale au premier trimestre, elle n'est modifiée ni par l'ancienneté ou la sévérité de la maladie, ni par l'équilibre glycémique préalable ou en cours de grossesse [43,44]. De même, le diabète n'influence pas de manière significative le dosage des marqueurs sériques du premier trimestre (β-hCG et PAPP-A) pour l'estimation du risque combiné de trisomie 21 [43-45].

Par contre, le dosage des marqueurs sériques pour le calcul intégré du deuxième trimestre est perturbé, avec une diminution significative d'environ 8% de l'αFP, et de 6% de l'œstradiol. Ceci est constaté même en tenant compte de la correction pondérale maternelle [44].

5.2.4. Annexes Fœtales

Chez les patientes diabétiques, **la quantité de liquide amniotique** (LA) doit être évaluée à chaque examen échographique, avec la recherche plus particulière d'un excès de LA ou d'un hydramnios. En cas de diabète déséquilibré, il faut se méfier d'une quantité normale de LA pouvant masquer un oligoamnios relatif.

L'épaisseur placentaire augmente progressivement au cours de la grossesse. Celle-ci doit être mesurée à chaque examen échographique au niveau où le placenta est le plus épais, en dehors de l'insertion funiculaire. L'examen sera complété par une étude attentive de la maturité placentaire et de sa position dans la cavité utérine comme dans tout suivi de grossesse classique.

6. Généralités sur la vélocimétrie Doppler

6.1. Place de la vélocimétrie Doppler dans le suivi de grossesse

Depuis une vingtaine d'années, une politique active dans le but d'intensifier la surveillance de la grossesse a contribué à une amélioration sensible des indicateurs de santé maternels et périnatals. Cette surveillance repose sur des moyens de dépistage multiples dont fait partie le Doppler. Sa pratique s'est répandue depuis les années 1980 alors que son intérêt clinique était encore en cours d'évaluation [46-48].

L'échographie-Doppler est une technique non invasive et reproductible, permettant l'exploration vélocimétrique des circulations utéro-placentaires et fœto-placentaires [46,48,49].

Elle permet d'évaluer les paramètres suivants [50] :

- le versant maternel de la circulation placentaire au niveau des deux artères utérines, comme reflet de la mise en place de la vascularisation et donc de la qualité des échanges nutritionnels materno-fœtaux,
- le versant fœtal de la circulation placentaire au niveau des artères ombilicales,
- la perfusion au niveau de certains organes nobles du fœtus et notamment l'artère cérébrale moyenne,
- le retour veineux vers le cœur fœtal notamment au niveau du canal d'Arantius.

L'exploration des vaisseaux par effet Doppler étudie la vitesse circulatoire du sang en analyse spectrale. Ainsi, le flux vasculaire présente deux composantes à chaque cycle cardiaque :

- la composante diastolique qui dépend de la résistance circulatoire à l'écoulement du sang et, par conséquent, le degré de vasoconstriction,
- la composante systolique qui reflète la force d'éjection cardiaque.

Le rapport des vitesses systolique et diastolique renseigne sur la résistance circulatoire du territoire exploré. Quel que soit l'index utilisé, il est capital d'identifier correctement le vaisseau, d'apprécier la qualité du signal obtenu avant de mesurer l'index et de connaître la valeur prédictive de celui-ci afin de l'intégrer aux paramètres de la surveillance obstétricale [48,51].

Une anomalie circulatoire est le premier stade des modifications se produisant lors d'une insuffisance placentaire et elle est significativement associée à un devenir périnatal

péjoratif. Le Doppler guide donc la prise en charge d'une grossesse compliquée d'anomalie maternelle ou fœtale, ou d'une grossesses normale chez une patiente présentant des antécédents pathologiques [48].

6.2. Etude des artères utérines

Le Doppler utérin fournit une méthode non invasive pour l'exploration de la circulation utéro-placentaire. Sa mesure se fait au niveau du tronc principal de l'artère utérine qui correspond à la résultante des résistances des artères arquées et spiralées.
Son spectre présente les caractéristiques de tous les vaisseaux à basse résistance avec une composante diastolique élevée : on retrouve en général un flux résiduel diastolique d'au moins 40% du flux maximal en systole (*cf Schéma 1*) [50,52].

Schéma 1 : Doppler des artères utérines droite et gauche normal.

Quatre types d'indices sont utilisés en pratique : le rapport S/D (Systole / Diastole), l'index de résistance (S-D /D), l'index de pulsatilité (S-D/ m) (m = vitesse moyenne) et l'index diastolique D / S. Il n'existe pas de données permettant d'affirmer la supériorité de l'un de ces indices sur les autres, tant sur le plan clinique que technique [50]. Quel qu'il soit, la variabilité intra-observateur varie selon les études de 2,5 à 10,1 %, et la variabilité inter-observateurs d'environ 10 % [46,52].

Au cours de la grossesse, les résistances dans la circulation utérine diminuent alors que le débit augmente. On passe donc d'un flux à moyenne résistance à un flux à basse résistance, avec une vitesse diastolique élevée. En cas de pathologie d'origine vasculaire, le processus d'envahissement par le trophoblaste s'arrête au segment décidual des artères spiralées avec une absence du processus de la deuxième vague d'invasion dans le myomètre. Il en résulte une hypoperfusion utéro-placentaire, objectivée par l'élévation des résistances vasculaires à l'exploration Doppler des artères utérines [22,46,50-52].

L'ensemble des auteurs s'accorde sur un seuil de normalité en deçà du 95ème percentile, quel que soit l'index utilisé. De même, la persistance d'une encoche protodiastolique (appelée notch par les anglo-saxons), au-delà de 26 SA a une valeur péjorative même si l'index est normal, le notch étant défini comme une chute d'au moins 50 cm/s par rapport à la vitesse diastolique maximale (*cf schéma 2*) [51,53,54]. L'âge gestationnel et la localisation du placenta sont à prendre en compte pour l'interprétation du spectre Doppler [51 ,54].

Schéma 2 : Doppler utérin pathologique avec notch proto-diastolique (flèche blanche).

Dans la littérature, la pertinence du doppler utérin a été étudiée dans une population à bas risque pour la prédiction d'une pré-éclampsie ou d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) [50,51,54] :

Doppler utérin	**Pré-éclampsie**	**RCIU**
Sensibilité	20 à 79 %	15 à 45 %
Spécificité	84 à 96 %	65 à 96 %
Valeur prédictive positive	4 à 20 %	17 à 35 %
Valeur prédictive négative	96 à 99 %	87 à 92 %

Sa valeur prédictive semble intéressante pour ces deux données, cependant le nombre élevé de faux-positifs et l'absence de mesure préventive efficace à proposer en cas de Doppler utérin pathologique limitent son intérêt pour un dépistage de masse dans une population en bonne santé [51]. Les travaux les plus récents semblent montrer qu'un Doppler utérin effectué avant 16 SA permettrait d'envisager avec succès une prévention par l'aspirine [50,55].

D'autre part, dans une population à risque [46,50,51,54] :

Doppler utérin	**Pré-éclampsie**	**RCIU**
Sensibilité	64 à 75 %	60 à 71 %
Spécificité	84 %	67 à 80 %
Valeur prédictive positive	17 à 70 %	20 à 54 %
Valeur prédictive négative	80 %	84 à 88 %

La mesure au niveau des artères utérines possède une bonne valeur prédictive sur le RCIU et la pré-éclampsie dans une population à haut risque telle que celle des diabétiques de type I. Elle a également pour intérêt de pouvoir être réalisée précocement au cours de la grossesse [51,52,54], permettant un dépistage pertinent avec peu de faux-positifs et très peu de faux-négatifs. L'obstétricien peut ainsi sélectionner les fœtus et les mères réellement à risque et leur proposer une surveillance renforcée. D'autre part, en tenant compte de sa valeur prédictive négative élevée, un Doppler utérin normal permettra d'alléger la surveillance de ces grossesses. Il semble ainsi légitime de proposer la réalisation systématique d'un Doppler utérin aux femmes à risque vasculaire, dont font partie les patientes diabétiques de type I, afin d'optimiser leur prise en charge [50,51,54].

6.3. Etude de l'artère ombilicale

Le Doppler ombilical artériel évalue les résistances placentaires et la qualité des échanges fœto-maternels. Compte tenu de sa simplicité technique, de son caractère non invasif et de son faible coût, il est rapidement devenu un examen essentiel dans la surveillance de la grossesse à risque à partir de 26 SA [22,33,50,51].

Le spectre normal du Doppler à l'artère ombilicale se caractérise par une onde systolique ample suivie d'une décroissance progressive au cours de la diastole. La vitesse du flux télédiastolique représente habituellement 30 à 40 % de la vitesse maximale observée à la systole. Au fil de la grossesse, les vélocités en diastole s'élèvent comparativement à celles de la systole, en raison de la diminution progressive physiologique des résistances périphériques dans le placenta (*cf schéma 3*) [26,50,51,56].

Schéma 3 : Doppler de l'artère ombilicale mesuré à proximité de l'insertion placentaire et en latéro-vésical.

De nombreux facteurs affectent les oscillations Doppler de l'artère ombilicale, indépendamment des changements de la résistance vasculaire placentaire. Des nomogrammes liés à l'âge gestationnel sont nécessaires, mais il n'y a pas lieu de faire des corrections en fonction de la fréquence cardiaque fœtale si celle-ci se situe dans les normes. Et pour réduire la variabilité méthodologique, il est recommandé de mesurer les oscillations Doppler selon une technique échographique rigoureuse, notamment en respectant un angle d'incidence inférieur à 60% par rapport au vaisseau [50,51].

Les mêmes indices sont utilisés pour quantifier les anomalies des oscillations Doppler à l'artère ombilicale que pour les artères utérines (*cf* supra). Ces indices peuvent être utilisés de façon interchangeable, puisqu'ils ont des valeurs prédictives semblables quant aux issues périnatales. De même, la variabilité inter et intra-opérateur est non significative quel que soit l'indice utilisé [50,51].

La mesure est considérée comme pathologique lorsque la vitesse diastolique est trop basse par rapport à la vitesse systolique. La plupart des auteurs estiment que la limite au delà de laquelle un index, quel qu'il soit, doit être considéré comme pathologique se situe au 95ème percentile. Le stade le plus pathologique est représenté par un indice diastolique nul pouvant aller jusqu'à une inversion du flux en diastole ou « reverse flow » [26,46,50,51,57].

Les études histologiques montrent des altérations vasculaires placentaires accompagnant l'augmentation des résistances mesurées au Doppler ombilical. Il existe donc un lien étroit entre une vitesse réduite du débit sanguin de l'artère ombilicale en fin de diastole et une résistance vasculaire accrue dans la microcirculation ombilico-placentaire. Le pronostic périnatal s'aggrave avec la diminution de l'amplitude diastolique, avec pour expression fœtale une insuffisance de croissance [50,51,58,59].

Dans la population générale à bas risque, la pertinence du Doppler ombilical a été évaluée pour la prédiction du risque de retard de croissance intra-utérin et le risque d'hypoxie fœtale [46,51] :

Doppler ombilical	**RCIU**	**Hypoxie fœtale**
Sensibilité	6 à 24 %	12 %

Spécificité	90 à 95 %	95 %
Valeur prédictive positive	15 à 50 %	19 %
Valeur prédictive négative	80 à 95 %	91 %

Tous les auteurs s'accordent pour estimer que la sensibilité de l'examen est insuffisante pour proposer le Doppler ombilical artériel comme test de dépistage en population générale, d'autant plus que sa valeur prédictive positive est peu élevée pour le RCIU et mauvaise pour l'hypoxie fœtale.

A l'opposé, dans une population à risque, les résultats sont différents [47,51,60,61] :

Doppler ombilical	**RCIU**	**Hypoxie fœtale**
Sensibilité	60 à 70 %	62 à 79 %
Spécificité	80 à 90 %	79 à 93 %
Valeur prédictive positive	50 à 60 %	63 à 83 %
Valeur prédictive négative	80 à 90 %	78 à 91 %

Les études montrent que le Doppler ombilical artériel a une valeur prédictive élevée pour le RCIU et l'hypoxie fœtale dans une population à risque. Cette dernière permet un dépistage pertinent avec peu de faux-positifs et très peu de faux-négatifs. En conséquence, on pourra proposer aux patientes une prise en charge adaptée au risque réellement estimé par le Doppler ombilical [22,33,47,51,56].

En présence d'un fœtus hypotrophe, un indice Doppler ombilical pathologique est significativement associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale. Il existe une corrélation importante entre l'hypoxie fœtale ($r = 0.544$, $p < 0.001$), l'acidose fœtale ($r = 0.402$, $p < 0.01$), et un indice diastolique nul à l'artère ombilicale [27,33,46]. Ainsi, le risque de mortalité périnatale augmente jusqu'à 60 %, au fur et à mesure de l'aggravation des anomalies Doppler [50,51,58,59].

Dès lors, le recours à la vélocimétrie à l'artère ombilicale dans les cas de grossesses à risque élevé tend à réduire le nombre de décès périnatals (RR= 0,71; IC de 95%: 0,50–1,01). On a démontré un rapport entre l'utilisation du Doppler ombilical et un nombre moindre de déclenchements du travail (RR= 0,83; IC de 95 % : 0,74–0,93) et d'hospitalisations (RR= 0,56; IC de 95%: 0,43–0,72), sans effets délétères [22,47,61].

6.4. Etude des vaisseaux cérébraux

Les vaisseaux cérébraux, dont l'artère cérébrale moyenne, irriguent un territoire à résistance plus élevée que le territoire placentaire, avec un flux diastolique faiblement positif sans notch en milieu de grossesse (*cf schéma 4*).

Schéma 4 : Doppler de l'artère cérébrale moyenne. : spectre normal.

Les facteurs qui affectent les oscillations Doppler à l'artère ombilicale peuvent aussi affecter les oscillations Doppler au niveau de l'artère cérébrale moyenne, de même que les mouvements actifs fœtaux [51].

L'index de pulsatilité (IP = (S-D) / m) ou l'index de résistance (IR = (S-D) / S) sont calculés pour quantifier en même temps les courbes vélocimétriques des artères ombilicale et cérébrale moyenne. D'autres paramètres qualitatifs peuvent être déterminés mais sont moins fréquemment utilisés. Les résistances vasculaires et donc l'IR baissent progressivement en deuxième partie de grossesse, restant toutefois supérieurs à l'IR ombilical. On l'exprime par l'**index cérébro-placentaire** : IR cérébral / IR ombilical (normalement > 1).

Or, une augmentation de pCO2 ou une réduction de pO2 causent une augmentation de la vélocité en fin de diastole au niveau du Doppler cérébral fœtal, par vasodilatation cérébrale. Ce phénomène vise à « épargner le cerveau fœtal» par redistribution vasculaire de la périphérie vers les organes nobles du fœtus. L'index cérébro-placentaire quantifie donc cette redistribution, devenant pathologique quand il est inférieur ou égal à 1 : vasodilatation cérébrale responsable d'une diminution de l'IR cérébral et vasoconstriction périphérique se traduisant par un IR ombilical augmenté [26,46,50,51].

L'ensemble des auteurs a confirmé que l'utilisation d'un rapport entre l'index cérébral et l'index ombilical permet d'obtenir une meilleure valeur prédictive que si l'on

considère le Doppler ombilical artériel ou le Doppler cérébral séparément. Et, ceci est particulièrement vrai pour les grossesses de moins de 34 SA [46,51].

Dans une population à risque, en ce qui concerne la prédiction du retard de croissance intra-utérin et de l'hypoxie fœtale, on remarque les résultats suivants [46,51]:

Rapport cérébro-placentaire	RCIU	Hypoxie fœtale
Sensibilité	40 à 88 %	68 à 87 %
Spécificité	80 à 100 %	62 à 80 %
Valeur prédictive positive	94 à 100 %	80 à 95 %
Valeur prédictive négative	63 à 97 %	89 à 95 %

Ces résultats montrent que le Doppler cérébral a une valeur prédictive élevée sur le RCIU et sur l'asphyxie fœtale dans une population à risque. Le niveau de cette valeur prédictive en fait un bon test diagnostique avec peu de faux-positifs et très peu de faux-négatifs. Ainsi, dans le cadre d'une grossesse à risque, en cas de Doppler ombilical pathologique, le risque de RCIU ou d'issue périnatale défavorable est multiplié par deux en cas d'anomalie du Doppler cérébral associée (RR=2.1, 95% CI 1.1-4.3) [46].

D'autres territoires artériels ont également été testés, sans réel apport diagnostique, tous ayant une sensibilité moindre que le Doppler cérébral pour la prédiction d'une issue néonatale défavorable [46]. Un des grands intérêts du Doppler cérébral dans ces populations à risque est de devenir anormal plusieurs jours ou plusieurs semaines avant une décompensation fœtale face à l'hypoxie. Cependant, aucune étude randomisée n'a cherché à évaluer sa place dans la décision d'extraction fœtale. La plupart des auteurs s'accordent donc sur le fait que l'on ne peut pas prendre de décision thérapeutique en tenant compte du Doppler cérébral seul [46].

6.5. Etude du Doppler veineux

L'étude du signal Doppler au niveau du canal d'Arantius, ou Ductus Venosus, semble la plus pertinente en raison de sa proximité par rapport au cœur et de son spectre caractéristique triphasique (*cf schéma 5*).

On distingue :

- le Pic S : lors du remplissage de l'OD, contemporain de la systole ventriculaire
- le Pic D : lors de la diastole ventriculaire

- le Notch a : lors de la contraction auriculaire en télédiastole. Celui-ci devant rester positif sans interruption du flux veineux

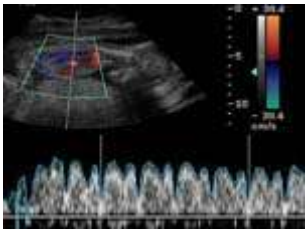


Schéma 5 : Doppler veineux au niveau du Canal d'Arantius : spectre normal.

Hémodynamiquement, ces trois phases reflètent les changements rapides du gradient de pressions entre la veine ombilicale et l'oreillette droite. Le spectre Doppler ainsi que l'index de pulsatilité sont à corréler à l'âge gestationnel, ce dernier décroissant avec le terme de la grossesse. L'index de pulsatilité est augmenté en cas de retard de croissance intra-utérin avec, dans les cas les plus sévères d'hypoxie fœtale, une onde a nulle ou négative en « reverse flow », traduisant une anomalie de la pré-charge du cœur droit (*cf schéma 6*) [26,46,60,62].

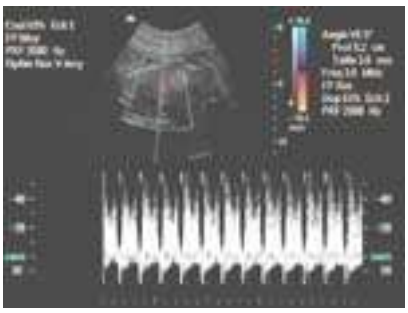


Schéma 6 : Doppler veineux au niveau du Canal d'Aranthius : spectre pathologique avec onde a en « reverse flow ».

Alors que le Doppler artériel apporte des renseignements précieux sur la fonction placentaire et son impact sur la circulation régionale fœtale, le Doppler veineux au niveau du Ductus Venosus assure une meilleure évaluation de la condition cardiovasculaire fœtale. Le Doppler veineux est considéré comme le test le plus pertinent pour la prédiction de l'acidose fœtale en cas de retard de croissance intra-utérin, et apporte une aide décisionnelle en tant que critère d'extraction fœtale [46,62,63]. En effet, devant une altération du spectre Doppler au niveau du Ductus Venosus le risque relatif d'issue

périnatale défavorable est de 3.15 (95% CI 2.19–4.54) et celui d'un décès périnatal de 4.21 (95% CI 1.98–8.96) [63].

Il représente donc un test diagnostic précieux dans la prise en charge des grossesses à haut risque, particulièrement en cas de retard de croissance ou d'altération préalable du Doppler artériel [10,62-64].

Cependant, il peut être perturbé en cas d'anomalie chromosomique ou de malformation cardiaque [10].

Toutefois, une seule étude a été réalisée dans la population diabétique [64] et compte tenu de l'intérêt limité de cet examen au cadre d'une insuffisance placentaire chronique avérée, ce paramètre n'a pas été pris en compte dans notre étude.

MATERIEL ET METHODE

1. Objectif

Le but de cette étude était d'évaluer la pertinence des données apportées par la vélocimétrie-Doppler pour la surveillance fœtale dans le cadre d'une grossesse diabétique de type I.

2. Hypothèses

L'analyse de la littérature nous permet d'émettre plusieurs hypothèses générales :

- Les patientes diabétiques présentant des anomalies de la vélocimétrie Doppler ont un risque augmenté d'issue périnatale défavorable.

- L'existence d'une vasculopathie (Classes D, F, G, H, R, T de la Classification de White [38]) préalable à la grossesse favorise la survenue d'anomalies de la vélocimétrie Doppler.

- L'équilibre glycémique n'a pas d'influence sur les données de la vélocimétrie Doppler.

- Les patientes diabétiques ayant un mauvais équilibre glycémique pré et per-gestationnel ont un risque supérieur d'issue périnatale défavorable.

3. Population

Nous nous sommes intéressés aux patientes diabétiques de type I dans le cadre d'une grossesse monofœtale évolutive.

La recherche rétrospective des femmes ayant accouché au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, du 1er Janvier 2000 au 31 Décembre 2009, a permis le recrutement de 172 cas.

Les patientes présentant une grossesse multiple, ou dont le fœtus présentait une ou plusieurs malformations congénitales sévères, ou ayant fait la demande d'une interruption médicale de grossesse ont été exclues de l'étude.

4. Données étudiées

Pour chaque patiente, un ensemble de données anthropométriques, endocrinologiques, obstétricales, échographiques et pédiatriques ont été recueillies.

4.1. La Maladie Diabétique

Des sous-groupes ont été définis selon : l'ancienneté de la maladie, l'équilibre glycémique, le suivi endocrinologique et pluri-disciplinaire, le traitement insulinique et les complications du diabète, préalables et en cours de grossesse. Nous avons ainsi distingué les patientes bien équilibrées, des patientes plus à risque du fait d'un déséquilibre glycémique ou de complications du diabète. D'autre part, la Classification de White [38] (*cf* Annexe 1) nous a permis d'identifier les patientes présentant une vasculopathie prégestationnelle.

4.2. Antécédents et autres facteurs de risques cardio-vasculaires

Pour chaque patiente, ont été analysés les différents facteurs de risques cardio-vasculaires pouvant influer sur le déroulement de la grossesse et la survenue potentielle d'une atteinte vasculaire, soit : l'âge, l'indice de masse corporelle, la prise de poids en cours de grossesse, les antécédents personnels ou familiaux de maladie thrombo-embolique, l'hypertension artérielle chronique, le tabagisme, et la survenue d'une dysgravidie lors d'une grossesse précédente.

4.3. Données de la Vélocimétrie-Doppler

L'échographie Doppler était réalisée au moyen d'un appareil Philips IU 22 équipé d'une sonde abdominale 2-5 MHz. Après localisation du vaisseau étudié par Doppler

couleur, l'acquisition vélocimétrique était obtenue par Doppler pulsé. Conformément à la littérature, l'Index de Résistance était considéré comme pathologique dès lors qu'il était supérieur au 95ème percentile. Pour chaque patiente, les deux artères utérines ont été étudiées lors de l'échographie morphologique de 22 semaines d'aménorrhée (SA) et la présence d'une incisure proto-diastolique uni ou bilatérale était notifiée. Les IR ombilical et cérébral ont été calculés à 28, 32 et 36 SA, de même que le rapport cérébro-placentaire.

4.4. Autres données de l'Echographie Obstétricale

Les autres données de l'échographie obstétricale portaient sur des critères biométriques et morphologiques :

- les biométries fœtales à 28, 32 et 36 SA, faisant suspecter une macrosomie fœtale ou un retard de croissance intra-utérin
- l'épaisseur du septum inter-ventriculaire à 28, 32 et 36 SA, à la recherche d'une hypertrophie septale. La mesure était considérée comme pathologique au-delà de 2 DS, soit 2,9 mm à 28 SA, 3,8 mm à 32 SA et 4,6 mm à 36 SA.
- le diagnostic prénatal d'une malformation fœtale
- l'épaisseur du placenta et la recherche d'infarctus placentaires
- la quantité de liquide amniotique évaluée par l'Index Amniotique de Phelan, et la nécessité éventuelle d'un amniodrainage.

4.5. Complications obstétricales et issue périnatale défavorable

Enfin, plusieurs critères ont été retenus pour définir une issue périnatale défavorable.

Sur le plan obstétrical :

- une mort fœtale *in utero*
- un retard de croissance intra-utérin
- une hypertension artérielle gravidique ou une pré-éclampsie
- une menace d'accouchement prématuré ou une rupture prématurée des membranes
- une infection puerpérale
- des anomalies du rythme cardiaque fœtal dans la semaine précédant l'accouchement ou une variabilité à court terme inférieure ou égale à 4,8ms

- une extraction instrumentale ou une césarienne en cours de travail pour suspicion d'hypoxie fœtale

Et sur le plan néonatal :

- un score d'Apgar à 5 minutes de vie inférieur à 7
- un pH artériel inférieur à 7,15 et un pH veineux au cordon ombilical inférieur à 7,20
- un transfert initial ou secondaire de l'enfant dans un service de néonatalogie ou de réanimation néonatale
- une détresse respiratoire
- une hypoglycémie inférieure à 30mg/dL
- une hypocalcémie inférieure à 8mg/dL
- une cardiomyopathie
- une malformation congénitale non diagnostiquée par l'échographie
- une macrosomie fœtale
- un décès néonatal

5. Analyses statistiques

Nous avons analysé les différentes données à l'aide du logiciel Statistical Package for Social Science (SPSS, Chigago, IL, USA, Version 9.0). Après avoir procédé à une analyse descriptive (moyennes, écarts-types), nous avons procédé à des comparaisons de moyennes pour échantillons indépendants : test t de Student pour les variables continues ayant une distribution normale, et test de Chi2 pour les variables catégorielles (Tableaux I et II). En cas d'effectif insuffisant, soit quand 25% de la répartition théorique est inférieur à 5, un test exact de Fisher a été réalisé. Une valeur de p inférieure à 0,05 était retenue comme significative. En cas de données manquantes, celles-ci ont été imputées par la moyenne.

Des associations entre les différentes données ordinales étudiées ont été recherchées à l'aide d'un test de Chi 2 indépendant (Tableaux III, IV et V).

Nous avons également effectué des régressions sur chaque variable de la vélocimétrie-Doppler et sur la Variabilité à Court Terme avant travail calculée par le logiciel Oxford, afin d'évaluer leur pertinence comme tests prédictifs d'une issue périnatale défavorable (Tableau VI).

RESULTATS

Notre population de 172 patientes diabétiques de type I a été divisée en deux groupes distincts selon l'existence ou non d'anomalies de la vélocimétrie Doppler au niveau des artères utérines maternelles, de l'artère ombilicale fœtale et de l'index cérébro-placentaire. Le groupe « Dopplers pathologiques », comportant 37 parturientes présentant des altérations du spectre Doppler au niveau d'une ou des deux artères utérines associées ou non à des anomalies de l'artère ombilicale a ainsi pu être comparé au groupe « Témoin » sain.

1. Analyses descriptives et comparaison des deux groupes

L'ensemble des données concernant le groupe « Dopplers pathologiques » et le groupe « Témoin » a été reporté sur les Tableaux I et II.

L'âge moyen des patientes était de 30,5 ans, diabétiques de type I depuis en moyenne 14 ans. Les deux groupes étaient comparables en termes d'antécédents obstétricaux et d'équilibre glycémique avant et pendant la grossesse. La proportion de parturientes traitées par pompe à insuline versus injections pluriquotidiennes était similaire.

On note une différence significative entre les deux populations qui concerne, d'une part, le tabagisme en cours de grossesse ($p< 0,01$), avec près du double de patientes fumeuses dans le groupe « Dopplers pathologiques », d'autre part, l'hypertension artérielle chronique ($p<0,05$) (Tableau I).

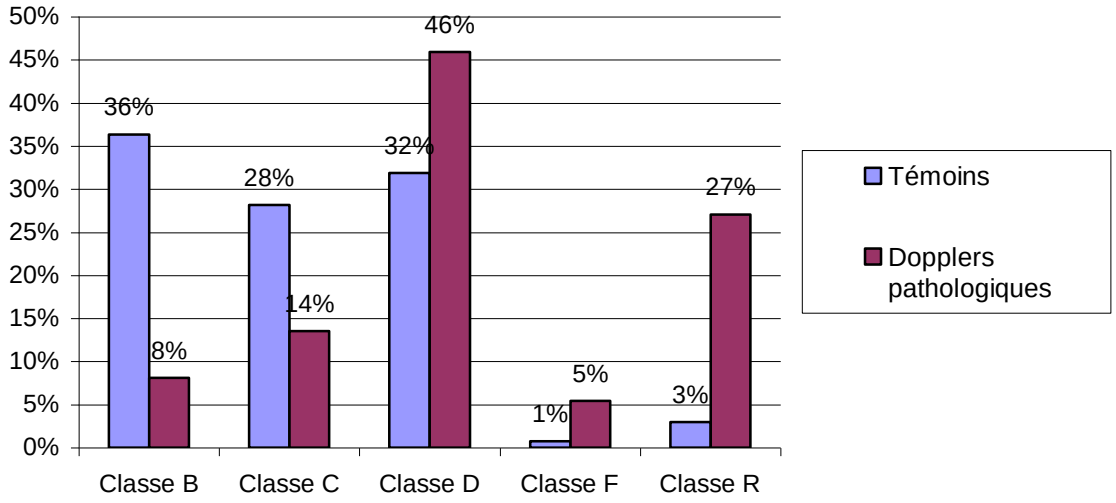
Tableau I. *Analyse descriptive et comparaison des Groupes « Dopplers pathologiques » (anomalies de la vélocimétrie Doppler utérine et/ou fœto-placentaire) et « Témoins » (pas d'anomalies) : Antécédents et suivi de grossesse.*

	Dopplers pathologiques (n=37)	**Témoins (n=135)**	**t (ddl) ; p** p; OR (95% CI) ***
ANTECEDENTS :			
Age (années)	4.77 ± 30.82	29.49 ± 5.47	ns
IMC (kg/cm²)	24.87 ± 4.68	23.06 ± 2.81	ns
Gestité	2.37 ± 2.03	2.27 ± 1.4	ns
Parité	0.83 ± 0.80	0.75 ± 0.82	ns
Tabagisme actif (%)	16 (43.2%)	28 (20.7%)	**< 0.01* ; 2.91 (1.37-6.3)**
Hypertension artérielle chronique (%)	6 (16.2%)	8 (5.9%)	**< 0.05* ; 3.07 (0.99-9.49)**
Antécédents familiaux de Diabète au 1er degré (%)	10 (27%)	43 (31.9%)	ns
Antécédent d'HTA gravidique ou pré-éclampsie (%)	7 (18.9%)	19 (14.1%)	ns
Antécédent de RCIU (%)	5 (13.5%)	16 (12.1%)	ns
Antécédent de macrosomie fœtale (%)	9 (24.3%)	40 (29.6%)	ns
Antécédent de MFIU (%)	1 (2.7%)	2 (1.5%)	ns
Antécédent de malformation fœtale (%)	2 (5.4%)	7 (5.2%)	ns
EQUILIBRE DU DIABETE :			
Ancienneté (années)	15.22 ± 6.93	13.83 ± 8.15	ns
HbA1c avant grossesse (%)	7.75 ± 1.37	7.14 ± 1.03	ns
Vasculopathie d'après la Classification de White (%)	29 (78.3%)	48 (35.6%)	**< 0.001* ; 6.57 (2.78-15.5)**
Consultation pré-conceptionelle (%)	13 (35.1%)	43 (31.9%)	ns
HbA1c au 1er trimestre (%)	6.99 ± 1.9	6.86 ± 0.92	ns
HbA1c au 2ème trimestre (%)	6.42 ± 1.21	6.26 ± 0.58	ns
HbA1c au 3ème trimestre (%)	6.24 ± 1.44	6.33 ± 0.64	ns
Hospitalisation pour cause endocrinologique (%)	7 (18.9%)	16 (11.9%)	ns
Apparition/aggravation complication dégénérative (%)	10 (27%)	24 (17.8%)	ns
SUIVI DE GROSSESSE :			
Prise de poids maternelle (kg)	12.31 ± 5.38	15.02 ± 3.9	ns
HU à terme (cm)	32.97 ± 3.2	35.23 ± 3.63	ns
HTA gravidique ou pré-éclampsie (%)	12 (32.4%)	21 (15.6%)	**< 0.05* ; 2.61 (1.14-5.99)**
Hospitalisation pour cause obstétricale (%)	20 (54.1%)	56 (41.5%)	ns
ARCF en dehors du travail (%)	6 (16.2%)	4 (3%)	**< 0.01* ; 6.34 (1.69-23.84)**
MFIU (%)	0 (0%)	1 (0.7%)	ns
SUIVI ECHOGRAPHIQUE à 32 SA:			
Suspicion de macrosomie (%)	12 (32.4%)	57 (42.2%)	ns
Hydramnios (%)	6 (16.2%)	19 (14.1%)	ns
Epaisseur placentaire (mm)	35.7 ± 7.97	40.24 ± 8.29	ns
Infarctus placentaires (%)	4 (10.8%)	11 (8.1%)	ns
SIV épaissi (%)	13 (35.1%)	48 (35.6%)	ns

IMC : Indice de Masse Corporelle ; HTA : Hypertension Artérielle ; RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin ; MFIU : Mort Fœtale *in utero*; HbA1C : Hémoglobine glyquée A1c ; HU : Hauteur Utérine ; ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal ; SIV : Septum interventriculaire ; USI : Unité de Soins Intensifs ; Ao : Artère Ombilicale ; * : Test du Chi2 d'indépendance ; ** : Test t de Student.

La présence d'une atteinte vasculaire selon les critères de White [38] était plus fréquente en cas d'anomalies vélocimétriques Doppler (Figure 1).

Figure 1 : *Répartition des populations selon la Classification de White [38]*



Ainsi, 78% des patientes du groupe « Dopplers pathologiques » étaient classée D (n=17), F (n= 2) ou R (n=10), dont une atteinte de cécité totale suite à une rétinopathie diabétique proliférante.

Concernant le déroulement de leur grossesse, les patientes développant des anomalies Dopplers ont présenté davantage d'hypertension artérielle gravidique ou de pré-éclampsie ($p<0,05$) et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en fin de grossesse ($p<0,01$) (Tableau I).

Aucune différence significative n'a été retrouvée par rapport aux autres données de l'échographie fœtale. Les deux groupes étaient en effet similaires en termes de suspicion échographique de macrosomie (évaluée par le 95ème percentile du périmètre abdominal et de l'estimation de poids fœtal), de quantité de liquide amniotique, d'épaisseur placentaire, diagnostic échographique d'infarctus placentaires, et d'épaisseur du septum inter-ventriculaire (Tableau I).

Une mort fœtale *in utero* est survenue à 37SA dans un contexte de diabète mal équilibré en pré et per-gestationnel. Le fœtus macrosome était porteur d'une hypertrophie septale mesurée à 12mm à 35SA (>5 DS), sans anomalie morphologique associée (Tableau I).

Tableau II. *Analyse descriptive et comparaison des Groupes « Dopplers pathologiques » (anomalies de la vélocimétrie Doppler utérine et/ou fœto-placentaire) et « Témoins » (pas d'anomalies) : Accouchement et Issue néonatale.*

	Dopplers pathologiques (n=37)	**Témoins (n=135)**	**t (ddl) ; p** p; OR (95% CI) ***
ACCOUCHEMENT :			
Terme (SA)	35.65 ± 4.62	37.85 ± 2.19	**t (172)=5.51, p< 0.01****
ARCF en cours de travail (%)	14 (37.8%)	28 (20.7%)	**< 0.05* ; 2.33 (1.06-5.1)**
Césarienne avant travail (%)	10 (27%)	36 (26.7%)	ns
Césarienne en cours de travail (%)	13 (35.1%)	40 (29.6%)	ns
Extraction instrumentale (%)	4 (10.8%)	27 (20%)	ns
Dystocie des épaules (%)	0 (0%)	2 (1.5%)	ns
NOUVEAU NE :			
Poids de naissance (g)	2623 ± 1135	3591 ± 567	**t (172)=7.84, p< 0.001****
Score d'APGAR à 5 minutes	8.07 ± 3.49	9.78 ± 0.64	**t (169)=5.58, p< 0.001****
pH Ao	7.13 ± 0.1	7.20 ± 0.08	**t (154)=5.11, p< 0.05****
pH Vo	7.19 ± 0.1	7.27 ± 0.07	**t (143)=5.34, p< 0.001****
Transfert en néonatalogie ou USI (%)	23 (62.1%)	55 (40.7%)	**< 0.05* ; 2.39 (1.13-5.05)**
Décès néonatal (%)	1 (2.7%)	1 (0.7%)	ns
Détresse respiratoire (%)	7 (18.9%)	24 (17.7%)	ns
Hypoglycémie néonatale (%)	19 (51.4%)	66 (48.9%)	ns
Hypocalcémie néonatale (%)	5 (13.5%)	21 (15.6%)	ns
Ictère néonatal (%)	9 (24.3%)	34 (25.2%)	ns
Infection néonatale (%)	2 (5.4%)	8 (5.9%)	ns
Malformations (%)	2 (5.4%)	8 (5.9%)	ns

ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal ; Ao : Artère Ombilicale; Vo : veine ombilicale ; USI : Unité de Soins Intensifs ; * : Test du Chi2 d'indépendance ; ** : Test t de Student.

Le terme de la grossesse était significativement moindre dans le groupe « Dopplers pathologiques » avec davantage d'enfants prématurés (Tableau II). La prématurité globale s'élevait à 32% des cas.

En outre, on a pu constater un taux supérieur d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail en cas d'anomalies vélocimétriques (Tableau II). Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes concernant la voie d'accouchement, avec un taux global de césariennes de 57%.

On a rapporté deux cas de dystocie vraie des épaules chez des nouveaux-nés macrosomes (Tableau II). Ces derniers ont présenté une fracture de la clavicule, sans lésion du plexus brachial.

Concernant le bien-être néonatal, les enfants issus d'une grossesse avec « Dopplers pathologiques » avaient un poids de naissance plus faible ($p<0,001$), un score d'Apgar moins bon à 5 minutes de vie ($p<0,001$), et un pH artériel et veineux au cordon diminué ($p<0,05$). Probablement du fait de leur état néonatal moins rassurant ou de leur plus jeune âge gestationnel, ils ont été plus fréquemment admis en unité de néonatalogie ou de soins intensifs pédiatriques ($p<0,05$) (Tableau II).

D'autre part, quelques malformations congénitales ont été diagnostiquées au cours de l'étude, soit *in utero,* soit à la naissance:

- cardiaques : persistance du canal artériel (n=1), communication inter-ventriculaire (n=1), transposition des gros vaisseaux (n=1)
- neurologiques : ventriculomégalie (n=1)
- uro-génitales : hypospadias (n=1), Syndrome de Prune-Belly (n=1)
- squelettiques : pied bot varus (n=2)
- digestives : micro-colon gauche (n=1)
- maladie génétique : Syndrome de Prader-Willi (n=1)

Aussi, trois cas de persistance du canal artériel ont été décrits chez des nouveaux-nés prématurés. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux de malformations congénitales (Tableau II).

Nous regrettons deux cas de décès néonatals : l'un à un jour de vie dans les suites d'un volvulus du grêle après une naissance prématurée à 29 SA, l'autre dans un contexte d'extrême prématurité à 26 SA avec un retard de croissance d'origine vasculaire (Tableau II).

Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les complications néonatales fréquemment rencontrées chez les enfants de mères diabétiques (Tableau II). Aucun cas de cardiomyopathie symptomatique n'a été rapporté.

2. Influence de l'équilibre du diabète sur les issues échographiques, obstétricales et néonatales

Les résultats des tests de Chi2 pour l'ensemble de la population (n=172) sont présentés sur les Tableaux III et IV. Les Odds Ratio et intervalles de confiance (95%) ont été précisés en cas de test significatif.

Un nombre important de patientes était mal équilibrées avant la grossesse (51,2% de la population), et finalement peu ont bénéficié d'une consultation préconceptionnelle (32% des cas).

D'après notre analyse statistique, une obésité maternelle et une prise de poids importante en cours de grossesse sont associées à un mauvais équilibre glycémique. Les patientes obèses ont plus fréquemment un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à la normale en préconceptionnel ($p<0,001$), et présentent davantage d'épisodes hyperglycémiques ($p<0,001$) (Tableau III).

Comme nous pouvions le supposer, l'existence d'une atteinte vasculaire selon la Classification de White est associée aux anomalies de la vélocimétrie Doppler des artères utérines ($p<0,02$) et de l'artère ombilicale ($p<0,001$). De la même manière, elle est liée à la survenue d'une hypertension artérielle gravidique, d'une pré-éclampsie ou d'une complication angiopathique du diabète ($p<0,02$) (Tableau III).

D'autre part, la survenue répétée de pics hyperglycémiques est également associée à ces complications, ainsi qu'à une incidence plus importante des hydramnios ($p<0,001$) (Tableau III).

Enfin, l'épaisseur du septum inter-ventriculaire est associée à l'équilibre glycémique de fin de grossesse ($p<0,01$) (Tableau III).

Tableau III. *Test du Chi 2 pour les deux groupes entre l'équilibre du diabète et le suivi de grossesse clinique et échographique. (Odds Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif)*

	Equilibre glycémique insuffisant avant grossesse	Vasculopathie d'après la Classification de White	Equilibre glycémique insuffisant au 1er trimestre	Equilibre glycémique insuffisant au 2ème trimestre	Equilibre glycémique insuffisant au 3ème trimestre	Hospitalisation pour cause endocrinologique	Hyperglycémies post-prandiales fréquentes
SUIVI DE GROSSESSE :							
Obésité maternelle	**p<0.001** ; 8.96 (5.05-15.88)	ns	**p<0.01** ; 2.68 (1.47-4.89)	**p<0.01** ; 2.51 (1.37-4.6)	**p<0.01** ; 2.51 (1.37-4.6)	ns	**p<0.001** ; 5.2 (2.92-3.26)
Prise de poids maternelle > 15kg	**p<0.05** ; 1.56 (1.02-2.39)	ns	**p<0.01** ; 2.14 (1.34-3.41)	**p<0.001** ; 2.28 (1.43-3.65)	**p<0.001** ; 2.28 (1.43-3.65)	**p<0.001** ; 4.34 (2.54-7.41)	ns
Apparition/aggravation complication dégénérative	ns	**p<0.02** ; 1.86 (1.13-3.05)	ns	ns	ns	ns	**p<0.001** ; 2.47 (1.52-4.01)
HTA gravidique / Pré-éclampsie	ns	**p<0.02** ; 1.93 (1.17-3.17)	ns	ns	ns	ns	**p<0.001** ; 2.56 (1.57-4.17)
Hospitalisation pour cause obstétricale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ARCF en dehors du travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
MFIU	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SUIVI ECHOGRAPHIQUE :							
Hydramnios	ns	ns	ns	ns	ns	ns	**p<0.001** ; 3.57 (2.11-6.03)
Hypertrophie placentaire	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Infarctus placentaires	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
SIV épaissi	ns	ns	ns	**p<0.01** ; 1.87 (1.16-3)	**p<0.01** ; 1.87 (1.16-3)	ns	ns
Dopplers utérins pathologiques à 22 SA	ns	**p<0.02** ; 1.79 (1.1-2.93)	ns	ns	ns	ns	ns
Doppler ombilical pathologique à 28 SA	ns	**p<0.001** ; 4.79 (2.58-8.9)	ns	ns	ns	ns	ns
Doppler ombilical pathologique à 32 SA	ns	**p<0.001** ; 5.6 (2.92-10.73)	ns	ns	ns	ns	ns
Doppler ombilical pathologique à 36 SA	ns	**p<0.001** ; 19.22 (6.78-54.52)	ns	ns	ns	ns	ns

HU : Hauteur Utérine ; HTA : Hypertension Artérielle ; ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal ; MFIU : Mort Fœtale *in utero* ; SIV : Septum interventriculaire.

Tableau IV. *Test du Chi 2 pour les deux groupes entre l'équilibre du diabète et les issues obstétricales et néonatales. (Odds Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif)*

	Equilibre glycémique insuffisant avant grossesse	Vasculopathie d'après la Classification de White	Equilibre glycémique insuffisant au 1er trimestre	Equilibre glycémique insuffisant au 2ème trimestre	Equilibre glycémique insuffisant au 3ème trimestre	Hospitalisation pour cause endocrinologique	Hyperglycémies post-prandiales fréquentes
ACCOUCHEMENT :							
Prématurité	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ARCF en cours de travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Césarienne avant travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	**p<0.05** ; 1.66 (1.05-2.02)
Césarienne en cours de travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Extraction instrumentale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Dystocie des épaules	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
NOUVEAU NE :							
Macrosomie fœtale	ns	ns	**p<0.01** ; 2.14 (1.34-3.41)	**p<0.001** ; 2.28 (1.43-3.65)	**p<0.001**; 2.28 (1.43-3.65)	ns	ns
Score d'APGAR à 5 minutes <7	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
pH Ao <7,15	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Transfert en néonatalogie /USI	ns	ns	ns	**p<0.001** ; 2.83 (1.78-4.51)	**p<0.001** ; 2.83 (1.78-4.51)	ns	ns
Décès néonatal	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Détresse respiratoire	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Hypoglycémie néonatale	ns	ns	ns	**p<0.001** ; 3.33 (2.09-5.3)	**p<0.001** ; 3.33 (2.09-5.3)	ns	**p<0.05** ; 1.61 (1.05-2.47)
Hypocalcémie néonatale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ictère néonatal	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Infection néonatale	ns	ns	ns	ns	v	ns	ns

ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal ; USI : Unité de Soins Intensifs ; Ao : Artère Ombilicale.

Concernant le devenir obstétrical de ces patientes, il n'a pas été retrouvé de lien entre l'équilibre de la maladie et les modalités d'accouchement. Seuls les épisodes d'hyperglycémie répétés semblent associés à un taux de césarienne avant travail plus important (p<0,05) (Tableau IV).

Les fœtus macrosomes représentent 40% des cas, avec une association significative avec l'équilibre glycémique tout au long de la grossesse ($p<0,01$ au 1er trimestre et $<0,001$ aux 2ème et 3ème trimestres) (Tableau IV).

Un équilibre glycémique non optimal en fin de grossesse est également lié à de plus forts taux d'hospitalisation néonatale et d'hypoglycémie néonatale ($p<0,001$) (Tableau IV).

3. Influence des anomalies de la vélocimétrie Doppler sur les issues échographiques, obstétricales et néonatales

Les résultats de la recherche d'association entre les données de la vélocimétrie Doppler des artères utérines, de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne et les issues obstéricales et périnatales ont été reportés dans le Tableau V.

Le nombre de cas où l'indice diastolique était nul ou négatif à l'artère ombilicale, avec un rapport cérébro-placentaire inférieur ou égal à 1, était malheureusement insuffisant à 28 SA et à 36 SA pour pouvoir démontrer tout lien d'association.

Une atteinte vasculaire préalable à la grossesse était significativement associée à un Index de Résistance (IR) des artères utérines augmenté ($p<0.02$) et à un Doppler ombilical pathologique quel que soit le terme de la grossesse ($p<0.001$). Par contre, la présence d'une encoche proto-diastolique sur le spectre n'était pas significativement retrouvée dans ce cas.

L'altération de la vélocimétrie des artères utérines tant sur le plan de l'IR que de la présence d'une encoche proto-diastolique était rattachée à la survenue d'un retard de croissance intra-utérin ($p<0.001$), sans autre lien avec l'issue périnatale.

Comme le laissaient supposer les analyses statistiques précédentes, un doppler ombilical pathologique à 28, 32 ou 36 SA est associé à une vasculopathie préalable à la grossesse, à la survenue d'une dysgravidie et à un plus fort taux d'hospitalisation pour cause obstétricale ($p<0,001$). Aucun lien n'a toutefois été retrouvé avec les anomalies du rythme cardiaque avant travail ou la trophicité fœtale (Tableau V).

On note cependant davantage d'accouchements prématurés et d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail, sans modification significative de la voie d'accouchement.

Alors que la survenue d'un score d'Apgar bas semble indépendante des anomalies vélocimétriques, une mesure pathologique du pH artériel et une hospitalisation néonatale étaient liés aux anomalies du Doppler ombilical ($p<0,001$) (Tableau V).

Tableau V. *Test du Chi 2 : association entre les anomalies de la vélocimétrie Doppler, le suivi obstétrical et l'issue périnatale. (OddS Ratio et intervalle de confiance précisés en cas de Chi2 significatif)*

	IR utérins pathologiques à 22 SA	Encoche uni (côté placentaire) ou bilatérale [5]/ spectres utérins	Doppler ombilical pathologique à 28 SA	Rapport cérébro-placentaire pathologique à 28 SA	Doppler ombilical pathologique à 32 SA	Rapport cérébro-placentaire pathologique à 32 SA	Doppler ombilical pathologique à 36 SA	Rapport cérébro-placentaire pathologique à 36 SA
SUIVI DE GROSSESSE :								
Vasculopathie d'après la Classification de White	**p<0.02** ; 1.79 (1.1-2.93)	ns	**p<0.001** ; 4.79 (2.58-8.9)	ns	**p<0.001** ; 5.6 (2.92-10.73)	**p<0.001** ; 15.28 (5.93-39.35)	**p<0.001** ; 19.22 (6.78-54.52)	ns
Prise de poids maternelle > 15kg	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
HTA gravidique/ pré-éclampsie	ns	ns	**p<0.01** ; 2.67 (1.39-5.12)	ns	**p<0.01** ; 2.9 (1.47-5.73)	**p<0.001** ; 8.02 (3.05-21.09)	**p<0.001** ; 9.97 (3.45-28.83)	ns
Hospitalisation pour cause obstétricale	ns	ns	**p<0.001** ; 8.92 (4.86-16.38)	ns	**p<0.001** ; 9.68 (5.1-18.37)	**p<0.001** ; 26.44 (10.34-67.62)	**p<0.001** ; 33.25 (11.8-93.72)	ns
ARCF en dehors du travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Infarctus placentaires échographiques	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
ACCOUCHEMENT :								
Prématurité	ns	ns	**p<0.001** ; 4.05 (2.17-7.57)	ns	**p<0.001** ; 4.73 (2.45-9.12)	**p<0.001** ; 12.93 (5-33.43)	**p<0.001** ; 16.26 (5.71-46.28)	ns
ARCF en cours de travail	ns	ns	**p<0.001** ; 3.38 (1.79-6.37)	ns	**p<0.001** ; 3.95 (2.03-7.67)	**p<0.001** ; 10.79 (4.15-28.04)	**p<0.001** ; 13.57 (4.74-38.81)	ns
Césarienne en cours de travail	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Extraction instrumentale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Dystocie des épaules	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
NOUVEAU NE :								
Macrosomie Fœtale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
RCIU	**p<0.001** ; 6.02 (2.59-13.9)	**p<0.001** ; 7.38 (3.21-16.9)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Score d'APGAR à 5 minutes < 7	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
pH Ao < 7,15	ns	ns	**p<0.001** ; 2.97 (1.57-5.64)	ns	**p<0.001** ; 3.47 (1.77-6.78)	**p<0.001** ; 9.47 (3.63-24.73)	**p<0.001** ; 11.91 (4.15-34.21)	ns
Transfert en néonatalogie /USI	ns	ns	**p<0.001** ; 9.24 (5.03-16.97)	ns	**p<0.001** ; 10.79 (5.7-20.44)	**p<0.001** ; 27.71 (10.84-70.86)	**p<0.001** ; 34.85 (12.37-98.21)	ns
Décès néonatal	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Détresse respiratoire	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Hypoglycémie néonatale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Hypocalcémie néonatale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Ictère néonatal	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Infection néonatale	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

HU : Hauteur Utérine ; HTA : Hypertension Artérielle ; ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal ; USI : Unité de Soins Intensifs ; Ao : Artère Ombilicale ; RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin.

Enfin, il n'a pas été retrouvé d'association entre les anomalies Dopplers et une complication ou un décès néonatal.

Dans un dernier temps, des tests de régression linéaire simple ont été réalisés sur l'ensemble de la population (n=172) pour chaque Index de Résistance ainsi que pour la variabilité à court terme (VCT) du rythme cardiaque fœtal (RCF), afin d'analyser leur pouvoir prédictif sur le terme de l'accouchement, le poids du nouveau né et le degré d'hypoxie néonatale (Tableau VI).

Afin de ne pas imputer les critères de mauvaise adaptation néonatale (Score d'Apgar, pH ombilical artériel et veineux) à une éventuelle asphyxie per-partum, seuls les enfants nés par césarienne avant travail (n= 46) ont été retenus pour cette évaluation.

La mesure de la VCT utilisée est celle calculée par le logiciel Oxford lors du dernier enregistrement du RCF avant la naissance.

Tableau VI. *Test de régression : Valeurs prédictives de chaque paramètre de la vélocimétrie Doppler et de la VCT calculée par le logiciel Oxford sur l'issue périnatale.*

	IR utérins à 22 SA	IR ombilical à 28 SA	IR ombilical à 32 SA	IR ombilical à 36 SA	Dernière VCT calculée avant travail par le logiciel Oxford
Terme (SA) (n=172)	ns	ns	ns	ns	ns
Poids du nouveau né (g) (n=172)	ns	**r = -0.37*** **	**r = -0.24***	**r = -0.35****	**r = 0.21*** **
Score d'APGAR à 5 minutes (n=46)	ns	**r = -0.28****	**r = -0.25***	ns	ns
pH Ao (n=42)	ns	ns	**r = -0.30***	**r = -0.29***	**r = 0.22*** **
pH Vo (n=37)	ns	ns	ns	ns	ns

IR : Index de Résistance ; VCT : Variabilité à Court Terme ; Ao : Artère Ombilicale ; Vo : Veine Ombilicale ; * : $p<0.05$; ** : $p<0.01$; *** : $p<0.001$.

L’analyse statistique montre une valeur prédictive significative, bien que relativement faible, de l’Index de Résistance à l’artère ombilicale, quel que soit le terme, sur le poids de naissance, avec un poids d’autant plus faible que l’IR sera élevé (Tableau VI).

Un lien négatif significatif a également été mis à jour entre l’IR ombilical à 28 SA ($r = -0,28$; $p<0,05$) et 32 SA ($r = -0,25$; $p<0,01$) et le Score d’Apgar à 5 minutes de vie. De même, l’IR ombilical à 32 SA ($r = -0,30$; $p<0,05$) et à 36 SA ($r = -0,29$; $p<0,05$) possède une valeur prédictive négative sur le pH mesuré à l’artère ombilicale (Tableau VI).

Parallèlement, la VCT dans la semaine précédant l’accouchement a une valeur prédictive positive significative sur le poids de naissance ($r = 0,21$; $p<0,001$) et sur le pH artériel ($r = -0,22$; $p<0,001$).

Aucun lien prédictif n’a été mis en évidence avec le terme de l’accouchement ou le pH veineux (Tableau VI).

DISCUSSION

1. Place de la vélocimétrie Doppler dans la surveillance des grossesses diabétiques de type I

1.1. Vélocimétrie Doppler des Artères Utérines

Peu d'études se sont intéressées à la vélocimétrie Doppler des artères utérines chez les grossesses diabétiques. Leurs résultats suggèrent que le spectre Doppler et l'évolution de l'Index de Résistance (IR) des artères utérines au cours de la grossesse sont superposables aux données observées dans la population générale [10,65].

A l'image de Bracero et Schulman [66], plusieurs auteurs soulignent l'intérêt du Doppler utérin chez les patientes diabétiques avec atteintes vasculaires, dans la prise en charge obstétricale du troisième trimestre de la grossesse. D'après eux, les risques d'hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie et d'issue périnatale défavorable seraient fortement corrélés à la gravité des anomalies Doppler [49,52,65-67].

Ainsi, Landon et al. [13] ont réalisé 291 enregistrements Doppler au cours des grossesses de 35 patientes diabétiques insulino-dépendantes (types I et II confondus). Ils retrouvent un spectre anormal chez 50% des patientes présentant une vasculopathie, versus 12% chez les patientes indemnes. Parmi les patientes atteintes d'une vasculopathie et présentant des anomalies Doppler des artères utérines, 80% ont vu apparaître un retard de croissance intra-utérin, et 20% une hypoxie fœtale per-partum.

De la même manière, Zimmermann et al. [65] ont suivi 43 patientes diabétiques insulino-dépendantes dont 8 Classées F ou R d'après la Classification de White. Leur analyse montre des différences significatives en termes d'Index de Résistance et d'encoche proto-diastolique en cas d'atteinte vasculaire préalable à la grossesse. Ces anomalies seraient d'ailleurs plus marquées du côté de l'insertion placentaire et au cours de la première moitié de la grossesse.

La présence d'une encoche proto-diastolique était plus fréquente et l'Index de Résistance était significativement augmenté chez les parturientes développant une

hypertension artérielle gravidique ou une pré-éclampsie. Toutefois, il n'a pas été retrouvé d'association entre les données de la vélocimétrie Doppler et la sévérité de la pré-éclampsie ou la morbidité fœtale chez ces patientes.

En outre, ils considèrent que, même en l'absence de complications micro ou macro-angiopathiques, la vascularisation utérine est altérée et, contrairement à ce qu'annonçaient Bracero et Schulman [66], cette altération serait corrélée à la Classification de White.

Toutefois, certains auteurs ne retrouvent aucune corrélation entre les anomalies du Doppler utérin et la présence d'une vasculopathie prégestationnelle, peut-être du fait d'un faible effectif de patientes présentant des complications angiopathiques du diabète [68,69].

Plus récemment, Pietryga et al. [67] ont publié une étude semblable à la nôtre, traitant de la pertinence de la vélocimétrie Doppler des artères utérines dans le suivi des grossesses diabétiques insulinées. Leur recueil rétrospectif (de 1994 à 2002) multicentrique (en Pologne et en Suède) a permis l'inclusion de 155 patientes diabétiques de type I ou II, dont 22 Classe D, 5 Classe F et 20 Classe R de la Classification de White. Celles-ci ont été suivies à partir de 22 SA, terme du premier enregistrement Doppler, et l'équilibre glycémique (déterminé par le taux d'HbA1c) ainsi que l'issue périnatale (définie selon les mêmes critères que dans notre étude) ont été analysés. Leurs résultats suggèrent que les artères utérines seraient altérées en cas de vasculopathie pré-conceptionnelle cliniquement diagnostiquée. L'Index de Résistance est significativement augmenté chez ces parturientes, avec un risque majoré de retard de croissance intra-utérin et d'issue périnatale défavorable. Les patientes les plus à risques seraient celles atteintes de néphropathie ou de rétinopathie diabétiques (Classes F et R de White).

Ainsi, la majorité des études publiées sur le sujet ont des résultats superposables aux nôtres, à savoir une association significative d'une vasculopathie prégestationnelle avec un index utérin résistant, et un risque majoré en cas d'anomalie Doppler des artères utérines de développer un retard de croissance intra-utérin.

La réalisation systématique du Doppler utérin chez les patientes diabétiques de type I assure un dépistage pertinent et précoce des grossesses à risque, permettant d'optimiser leur prise en charge.

1.2. Vélocimétrie Doppler de l'Artère Ombilicale

Le Doppler ombilical artériel a déjà fait l'objet de plus d'études randomisées que l'ensemble des autres tests d'évaluation du bien-être fœtal. Ainsi, la méta-analyse de la Cochrane Database publiée par Alfirevic et Neilson [47] rassemblait onze études transversales randomisées incluant 7000 patientes. Bien que la population diabétique ne soit pas clairement individualisée, elle a été inclue en tant que groupe à risque. Leur analyse conclut que le recours à la vélocimétrie à l'artère ombilicale dans les cas de grossesses à risque élevé (en particulier dans un contexte d'HTA ou de RCIU) réduit la morbidité et la mortalité périnatales.

Malheureusement, l'hétérogénéité des patientes incluses et des études menées ne permet pas de prendre en compte la spécificité des grossesses diabétiques et de leurs complications [33].

Dans leur revue de la littérature, Siddiqui et James [10] estimaient que le Doppler ombilical avait la même pertinence dans la population diabétique de type I que dans la population générale pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable. Cependant, ils soulignent, comme pour le Score Biophysique, un taux plus élevé de faux-négatifs chez les fœtus de mères diabétiques, nécessitant davantage de précautions dans son interprétation en cas de vasculopathie surajoutée.

De la même manière, la revue de la littérature de Dudley [7] publiée en 2007 confirmait une forte association entre les anomalies de la vélocimétrie Doppler et l'acidose fœtale, et l'aide diagnostique que cette technique apportait dans le suivi des fœtus de mères diabétiques. Toutefois, l'auteur déplore une sensibilité et une spécificité faibles de l'examen.

En effet, selon les publications, la performance diagnostique du Doppler ombilical pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable varie considérablement. En effet, sa sensibilité varie de 25 à 100%, sa spécificité de 75 à 96%, sa valeur prédictive positive (VPP) de 22 à 80% et sa valeur prédictive négative (VPN) de 68 à 100%. (Tableau VII).

Tableau VII. *Puissance statistique du Doppler ombilical pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable selon la littérature.*

Auteurs	Nombre Patientes PGDM/GDM	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Bracero [66] **	25 / 18	100 %	83 %	22 %	100 %
Landon [13] ***	35 / 0	100 %	89 %	51 %	100 %
Johnstone [68] ***	107 / 21	42 %	95 %	33 %	96 %
Bracero [70] *	93 / 114	25 %	96 %	79 %	69 %
Fadda [71] ****	67 / 0	27 %	75 %	48 %	84 %
Ben-Ami [57] ***	39 / 53	39 %	92 %	54 %	86 %
Wong [61] *	104 / 0	35 %	94 %	80 %	68 %

PGDM : Diabète pré-gestationnel ; GDM : Diabète gestationnel ; VPP : Valeur Prédictive Positive ; VPN : Valeur Prédictive Négative.
Définition d'une issue périnatale défavorable : * critères similaires à notre étude, ** décès périnatal, *** hypoxie fœtale, **** césarienne pour asphyxie fœtale.

L'hypothèse d'une étiologie métabolique expliquant l'hypoxie fœtale, plutôt que des anomalies histologiques vasculaires, a par ailleurs été émise pour expliquer cette plus faible sensibilité et VPP [57].

Ainsi, Maulik et al. [33] et Kofinas et al. [72] concluent que l'enregistrement Doppler de l'artère ombilicale pour les grossesses diabétiques prégestationnelles n'a d'intérêt qu'en cas de vasculopathie maternelle, de RCIU ou de pré-éclampsie.

Il n'y a donc pas de conclusion unanime quant aux indications de la vélocimétrie Doppler ombilicale chez les patientes diabétiques [14,71,73].

Bracero et al. [74], dans une étude semblable à la nôtre, ont analysé rétrospectivement les dossiers de 277 patientes diabétiques de type I et II, ayant accouché dans deux hôpitaux New Yorkais. Ces parturientes regroupées selon la Classification de White (14 Classe D, 6 Classes F ou R) ont bénéficié d'un enregistrement Doppler ombilical au troisième trimestre de grossesse. Les critères utilisés pour définir l'issue périnatale étaient les mêmes que les nôtres. D'après eux, le Doppler constitue un outil précieux dans le suivi de ces grossesses, indépendamment de l'équilibre glycémique. Il existe une différence significative en terme de rapport S/D (Systole / Diastole) entre les groupes « issue périnatale défavorable » et « issue périnatale favorable » : 2,6 versus 2,4

(p=0 ,001). Ils considèrent donc qu'un rapport S/D supérieur à 3 (pour un 95ème percentile égal à 3,4) au troisième trimestre est un facteur de risque indépendant d'issue périnatale défavorable, même en l'absence d'hypertension artérielle ou de pré-éclampsie. Leurs résultats indiquent également que les patientes appartenant à la Classe C ou plus de la Classification ont un risque de 51,6% d'issue périnatale défavorable, quelle que soit l'analyse du Doppler.

La publication de Wong et al. [61] arrive aux mêmes conclusions. Cette étude australienne rétrospective a inclus 104 patientes diabétiques de type I et II sur une période de 4 ans, et étudié le Doppler artériel ombilical aux termes de 28, 32, 36 et 38 SA. Les critères utilisés pour définir l'issue périnatale étaient les mêmes que les nôtres. Dans leur série, le diabète de type I était la seule variable indépendante associée aux anomalies Doppler. Comme attendu, la vélocimétrie à l'artère ombilicale n'était pas corrélée à la macrosomie fœtale ni aux complications néonatales spécifiques du diabète. Ils notaient également qu'un enregistrement Doppler anormal dans les deux semaines (Rapport de Vraisemblance positif : RV = 4.2, $p < 0.006$) ou dans la semaine (RV = 4.4, $p < 0.01$) précédant l'accouchement était prédictif d'une issue périnatale défavorable. Toutefois, bien que sa valeur prédictive positive soit de 80%, la sensibilité du Doppler ombilical reste faible (35%) et la majorité des grossesses aboutissant à une issue périnatale défavorable (65%) avait une vélocimétrie Doppler normale.

Par ailleurs, Ursem et al. [31] ont retrouvé une augmentation du pic systolique de l'artère ombilicale chez les fœtus de mères diabétiques insulino-dépendantes par rapport à un groupe contrôle non diabétique apparié par âge gestationnel. Ils attribuent celle-ci principalement à des variations histologiques artériolaires placentaires et à la contractilité myocardique fœtale. La perfusion utéro-placentaire serait réduite chez les parturientes diabétiques, surtout en cas de complications vasculaires [31,71].

La physiopathologie de cette altération est mal connue, car l'augmentation des résistances placentaire n'est pas complètement liée à des phénomènes structurels comme dans l'insuffisance placentaire isolée. Des perturbations métaboliques jouent probablement un rôle important, via la conversion de l'acide arachidonique en thromboxane A2 (TxA2) et en prostacyclines. L'accumulation intra-placentaire d'acide arachidonique et sa transformation préférentielle en TxA2 en cas d'hyperglycémie favoriseraient la vasoconstriction artérielle placentaire. Une augmentation des résistances serait donc

présente chez un tiers des patientes diabétiques en l'absence d'hypertension ou de complication vasculaire [71].

Finalement, après analyse de la littérature, la pertinence de la vélocimétrie Doppler ombilicale reste controversée du fait de plusieurs facteurs confondant. En effet, plusieurs travaux incluent des patientes atteintes de diabète de type II ou de diabète gestationnel. Or, la mortalité et la morbidité périnatales sont bien moindres dans en cas de diabète gestationnel, réduisant le taux d'issue périnatale défavorable et donc la puissance de l'étude. D'autre part, certaines complications périnatales sont spécifiques du diabète et du déséquilibre métabolique, indépendamment de toute insuffisance placentaire chronique.

Bracero [74] et Wong [61] ont mené deux études similaires à la nôtre de part leur méthodologie, incluant toutefois des patientes diabétiques de type II. Nos résultats sont concordants, témoignant de l'intérêt du Doppler ombilical dans la stratégie de surveillance de ces grossesses. Il constitue un facteur de risque indépendant d'issue périnatale défavorable (mesures du pH artériel au cordon plus faibles et taux d'hospitalisations néonatales augmenté), même en l'absence d'hypertension artérielle ou de pré-éclampsie. Les anomalies vélocimétriques ombilicales sont également corrélées à un taux supérieur d'hospitalisations maternelles, à une plus grande prématurité et à un taux supérieur d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail.

Ainsi, compte tenu du risque de dysgravidie et d'hypoxie fœtale, notamment en cas de vasculopathie préexistante, il semble légitime de réaliser, chez les patientes diabétiques de type I, l'enregistrement vélocimétrique de l'artère ombilicale de leur fœtus au troisième trimestre de la grossesse. En dépit de sa faible sensibilité, sa valeur prédictive négative élevée permet de discriminer les fœtus réellement à risque et de proposer une prise en charge adaptée.

1.2. Vélocimétrie Doppler de l'Artère Cérébrale Moyenne

La vélocimétrie Doppler cérébrale dans le cadre des grossesses diabétiques n'a quasiment pas fait l'objet d'études.

On sait que dans une population à risque, en cas d'anomalie du Doppler ombilical, le Doppler cérébral montre une valeur prédictive élevée sur le RCIU et sur l'asphyxie fœtale [46,51].

Ainsi, Salvesen et al. [69], dans une étude transversale portant sur 65 patientes diabétiques bien équilibrées, ne retrouvaient un Indice de Résistance (IR) Cérébral altéré qu'en cas de pré-éclampsie ou de RCIU.

De même, la revue de la littérature publiée par Siddiqui et James [10] ne montrait aucune différence en terme d'enregistrement Doppler de l'artère cérébrale moyenne chez les patientes diabétiques par rapport à la population générale. Il n'y aurait pas de lien entre l'IR Cérébral et le contrôle glycémique, et des anomalies Doppler se sont rapportées que dans des cas de dysgravidie surajoutée.

Dans notre étude, un rapport cérébro-placentaire pathologique à 32 SA était significativement associé à un risque de prématurité, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail, et d'issue périnatale défavorable. Toutefois, le faible effectif de patientes ayant présenté ces anomalies Doppler, rend délicate la généralisation de nos résultats.

La vélocimétrie Doppler de l'artère cérébrale moyenne pourra donc être proposée en cas d'anomalies vélocimétriques au niveau ombilical, en vue d'améliorer sa sensibilité diagnostique quant aux risques de retard de croissance intra-utérin et d'hypoxie fœtale.

2. Vélocimétrie Doppler et équilibre glycémique

En fonction des publications, les conclusions concernant l'association entre la vélocimétrie Doppler et l'équilibre glycémique diffèrent.

Concernant le Doppler utérin, d'après Pietryga et al. [67], il existerait une corrélation entre les anomalies vélocimétriques et le taux d'HbA1c tout au long de la grossesse, que les auteurs expliquent par l'hyperglycémie, responsable d'altérations fonctionnelles au niveau de la circulation utérine et placentaire même en l'absence d'atteintes vasculaires histologiques.

Par opposition, Zimmermann et al. [65] ne retrouvaient aucun effet de l'équilibre glycémique pré ou per-gestationnel sur les index de résistance utérins. Par contre la persistance d'une encoche proto-diastolique était significativement plus fréquente en cas d'hyperglycémies répétées et d'HbA1c augmentée. Ils attribuent ce phénomène davantage à une probable atteinte vasculaire à minima dans un contexte de diabète déséquilibré de

façon chronique, qu'à une réelle corrélation entre le spectre Doppler et l'équilibre glycémique actuel.

Concernant le Doppler artériel ombilical, les résultats sont tout aussi controversés (Tableau VIII).

Tableau VIII. *Corrélation entre la vélocimétrie Doppler et l'équilibre glycémique selon la littérature.*

Auteurs	Index Doppler Omb	HbA1c	Glycémie moyenne
Bracero [66]	S/D		$r = 0.52$, $p < 0.001$
Landon [13]	S/D	$r = 0.25$, ns	$r = 0.15$, ns
Johnstone [68]	IR	$r = 0.02$, ns	
Dicker [73]	S/D	$r = 0.28$, ns	
Fadda [71]	IR	$p < 0.001$*	$p < 0.001$*
Zimmermann [75]	IR	$r = -0.0519$, ns	$r = 0.1325$, ns
Salvesen [69]	IR	$r = 0.011$, ns	
Reece [49]	S/D	ns*	ns*

S/D : Rapport Systole/Diastole ; IR : Indice de Résistance ; HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c ; *r* : coefficient de corrélation ; ns : non significatif ; * : test de Chi2 (valeur du Chi2 non présentée dans l'article de référence).

Ainsi, Bracero et al. [66] soulignent une corrélation positive entre le rapport S/D au niveau de l'artère ombilicale et la glycémie moyenne maternelle ($r = 0.52$, $p < 0.001$).

De même, d'après Fadda et al. [71], la glycémie moyenne et le taux d'HbA1c au troisième trimestre de grossesse seraient significativement augmentés chez les patientes présentant des anomalies Doppler (Tableau VIII). Par contre, ils ne retrouvent aucun lien de causalité entre les critères d'équilibre glycémique et l'index de résistance de l'artère ombilicale. Les auteurs incriminent donc l'hyperglycémie, comme facteur favorisant une vasoconstriction artérielle au niveau du lit placentaire, même en l'absence d'hypertension artérielle.

Cependant, il n'a jamais été démontré qu'une optimisation de l'équilibre glycémique améliorait les anomalies vélocimétriques Doppler.

A l’opposé, une majorité d’études réfutent toute corrélation entre les indices Doppler de l’artère ombilicale et la glycémie maternelle moyenne ou le taux d’hémoglobine glyquée A1c en cours de grossesse [13,49,64,68,69,73-75] (Tableau IX).

3. Comparaison du Doppler, du Score Biophysique et de l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal

Les principaux objectifs de la surveillance anténatale rapprochée sont la détection précoce d'une hypoxie fœtale et la prévention d'une mort fœtale *in utero*, tout en minimisant les risques d'une prématurité induite. Cette surveillance repose sur des moyens de dépistage multiples mais l'évaluation du bien-être fœtal est délicate dans ce contexte de perturbations métaboliques. Il n'existe malheureusement pas d'étude prospective randomisée comparant l'efficacité des différentes techniques [14,35].

Il est par ailleurs difficile de les mettre en concurrence dans la mesure où ils n'évaluent pas les mêmes fonctions. La vélocimétrie Doppler analysera la circulation sanguine fœto-placentaire alors que l'enregistrement du Rythme Cardiaque fœtal (ERCF) reflètera davantage l'intégrité du système nerveux fœtal [70].

Bracero et al. [70] ont comparé la vélocimétrie Doppler ombilicale, l'ERCF et le Score Biophysique (SBP) dans la surveillance de 207 grossesses diabétiques. Le risque relatif d'issue périnatale défavorable (définie selon les mêmes critères que dans notre étude) était de 2,6 (95% CI : 1,9-3,5) en cas de Doppler ombilical pathologique (rapport Systole/Diastole > 3), de 1,7 (95% CI : 0,9-2,9) en cas de Score Biophysique inférieur ou égal à 6 et de 1,7 (95% CI : 1,2-2,5) en cas de rythme cardiaque fœtal aréactif (Tableau IX).

Tableau IX. *Performance de la vélocimétrie Doppler, du Score Biophysique et de l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal pour la prédiction d'une issue périnatale défavorable.*

	ERCF aréactif	**SBP**	**S/D ≥ 3**	**S/D ≥ 2.5**
Sensibilité	25.3 %	8 %	25.3 %	65.3 %
Spécificité	88.6 %	97 %	96.2 %	61.4 %
VPP	55.9 %	60 %	79.2 %	49 %
VPN	67.6 %	65 %	69.4 %	75.7 %
Risque Relatif	1.7	1.7	2.6	2
95% CI	1.2-2.5	0.9-2.9	1.9-3.5	1.4-3
p	0.009	0.109	<0.001	<0.001

ERCF : Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal ; SBP : Score Biophysique ; S/D : Rapport Systole/Diastole ; VPP: Valeur Prédictive Positive ; VPN: Valeur Prédictive Négative ; CI: Intervalle de Confiance.

Compte tenu des meilleures VPP et VPN par rapport aux deux autres méthodes, ils recommandent la réalisation systématique d'un suivi échographique Doppler dans le monitorage des grossesses de patientes diabétiques [70].

Dudley [7], dans sa revue de la littérature récente portant sur la mortalité périnatale chez les patientes diabétiques, arrivait aux mêmes conclusions.

D'autres, au contraire, ne retrouvent pas de supériorité du Doppler par rapport aux autres techniques d'évaluation du bien-être fœtal. Pour Ben-Ami et al. [57], il n'apporterait pas d'informations supplémentaires par rapport à l'ERCF ou au SBP, et il ne trouverait un intérêt que pour les patientes diabétiques ayant une atteinte vasculaire préalable.

De même, dans sa revue de la littérature, Nageotte [35] met l'accent sur le nombre important de nouveau-nés hypoxiques (près de la moitié) dans les suites d'un SBP pathologique alors que le Doppler ombilical paraissait normal, dénonçant la faible sensibilité de ce dernier pour le dépistage des acidoses légères à modérées.

Le fait est que ces trois examens apportent des renseignements plus ou moins pertinents selon leur chronologie par rapport à l'accouchement, et leur sensibilité croît avec la gravité des anomalies constatées. En effet, la vélocimétrie Doppler de l'artère ombilicale sera d'autant plus sensible pour le dépistage d'une hypoxie fœtale qu'il existe un indice diastolique nul ou une inversion du flux en diastole. De la même manière, l'ERCF gagne en sensibilité en cas de perte de variabilité ou de ralentissements tardifs, tout comme le SBP devant des scores très bas [70].

Nous pouvons donc les considérer comme complémentaires puisqu'il a été montré que les anomalies Doppler précédaient les anomalies de l'ERCF et du SBP [33,70,76].

4. Applications pratiques des données de la vélocimétrie Doppler, modalités de surveillance fœtale

Compte tenu des difficultés rencontrées pour le dépistage de l'hypoxie fœtale, il n'y a pas de consensus sur les modalités de surveillance des grossesses diabétiques de type I. L'examen clinique mensuel et la perception maternelle des mouvements actifs fœtaux sont de rigueur, mais la nature et la fréquence des examens complémentaires sont laissées au libre choix de l'obstétricien.

Le choix arbitraire de monitorer toutes les grossesses diabétiques, même en l'absence de complications vasculaire ou obstétricale et en cas de bon équilibre glycémique, peut faire craindre une certaine iatrogénie [13]. Mais depuis quelques d'années, on note une amélioration sensible des indicateurs de santé maternels et périnatals dans cette population, principalement liée à une intensification du contrôle glycémique et de la surveillance materno-fœtale [7].

Par conséquent, les tests actuellement disponibles ont une valeur prédictive négative élevée, qui permet d'adapter la surveillance au risque réellement estimé, malgré un plus grand nombre de faux négatifs [10].

Notre prise en charge actuelle est plus empirique que basée sur des preuves, mais la plupart des publications recommandent la réalisation systématique de la vélocimétrie Doppler des artères utérines au deuxième trimestre de la grossesse, et celle de l'artère ombilicale de façon mensuelle à partir de 28 SA. En cas d'index ombilical augmenté, de dysgravidie ou de retard de croissance intra-utérin, cette modalité de surveillance pourra être intensifiée, avec l'analyse complémentaire du Rapport Cérébro-Placentaire et du Score Biophysique [10,33,76]. Parallèlement, le Rythme Cardiaque Fœtal pourra être enregistré de façon hebdomadaire à partir de 28 SA puis bi-hebdomadaire à partir de 32 SA [10,33,41].

De plus, en cas de complication ou d'anomalie d'un de ces examens, une prise en charge hospitalière pourra être proposée en vue d'une surveillance plus active du bien-être fœtal. Les objectifs principaux de celle-ci sont la détection précoce d'une asphyxie fœtale et la prévention d'une mort fœtale *in utero*, tout en réduisant les risques d'une prématurité induite [14,33,35].

En conclusion, la pathogénie de l'hypoxie fœtale étant multifactorielle, résultant de perturbations histologiques et métaboliques, il reste difficile d'évaluer le bien-être fœtal dans cette population. La vélocimétrie Doppler apporte une aide précieuse dans la discrimination des fœtus à risque, et plus particulièrement en cas de vasculopathie, de dysgravidie ou de retard de croissance associés au diabète de type I.

5. Limites de l'étude

Fait inhérent à un recueil de données rétrospectif, notre travail comporte certaines limites et les inconvénients d'une étude cas-témoins. Jusqu'alors aucune publication n'a suivi prospectivement la vélocimétrie Doppler de ces patientes diabétiques de type I, mais l'incidence de la maladie rend difficile toute autre méthodologie.

Deuxièmement, plusieurs opérateurs ont participé à la réalisation des examens vélocimétriques Doppler. Il se surajoute donc un biais d'évaluation du fait d'une variabilité inter-observateur estimée dans la littérature à près de 10% [46,52]. Toutefois, la technique de mesure au niveau des artères utérines, de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne, était identique, conforme aux recommandations de la littérature, de sorte que la répétition des mesures à 28, 32 puis 36 SA pouvait confirmer une éventuelle anomalie vélocimétrique.

En outre, nous pouvons regretter que notre population de patientes diabétiques de type I n'ait pu être comparée à une population témoin appariée non diabétique, afin d'évaluer les effets délétères propres au diabète.

Enfin, il aurait pu être intéressant d'évaluer parallèlement le Score Biophysique dans la semaine précédant l'accouchement, selon les mêmes modalités que Bracero et al. [70]. Cependant, le manque de données ne permettait pas d'en faire une analyse pertinente, car cette méthode n'est pas entrée dans la pratique courante en France.

Malgré ces limitations, notre recherche reste originale et significative. En effet, par rapport à l'ensemble des publications sur le sujet, notre série est l'une des plus importantes de la littérature, homogène ne comportant que des patientes diabétiques de type I. Cette étude observationnelle s'étalant sur 9 ans a ainsi éliminé le biais de recrutement souvent constaté du fait de l'inclusion de patientes diabétiques de type II ou atteintes de diabète gestationnel.

CONCLUSION

La vélocimétrie Doppler représente une technique non invasive et reproductible, permettant l'exploration des circulations utéro-placentaires et fœto-placentaires. Une anomalie circulatoire étant significativement associée à un devenir périnatal péjoratif, elle peut être proposée aux femmes à risque vasculaire afin d'optimiser la prise en charge de leur grossesse. Les patientes diabétiques de type I font partie de cette population en raison d'un risque important de complications maternelles, obstétricales, fœtales et néonatales.

Les données de la littérature sont parfois discordantes quant à la pertinence de cet examen dans la stratégie de surveillance de ces grossesses. Son indication dans un contexte de vasculopathie prégestationnelle est indiscutable, mais la question reste ouverte pour les parturientes considérées comme à moindre risque, du fait d'un bon équilibre glycémique ou de l'absence de complication du diabète.

Les résultats de notre étude confirment l'association entre les atteintes vasculaires prégestationnelles et les anomalies de la vélocimétrie Doppler. Les patientes ayant un Index de Résistance ombilical pathologique ont un risque augmenté de dysgravidie, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal en cours de travail et d'hypoxie fœtale. Dès lors, la vélocimétrie Doppler constitue un moyen de surveillance pertinent de ces fœtus, complémentaire par rapport au Score Biophysique et à l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal, et indépendant de l'équilibre glycémique.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Grotzke M, Jones RE. Diabetes Mellitus. In : McDermott MT, editor. Endocrine Secrets (Fifth Edition). Paris : Elsevier Inc ; 2009. p 9-16.

[2] Pridjian G. Pregestational Diabetes. Obstet Gynecol Clin North Am 2010; 37: 143-158.

[3] Russell N, Foley M, Kinsley BT, Firth RG, Coffey M, McAuliffe FM. Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 312e1-7.

[4] Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 102: 857-868.

[5] Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 47-49.

[6] Dokus K, Dokusova S, Martinka E, Matusek J, Zubor P, Danko J. Insulin pump therapy and metabolic goals in pregnancies complicated by type I diabetes mellitus. Int J Gynecol Obstet 2009; 107: S440.

[7] Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. Clin Perinatol 2007; 34: 611-26.

[8] Klinke JA, Toth EL. Preconception care for women with type 1 diabetes. Can Fam Physician 2003; 49: 769-773.

[9] Kerssen A, De Valk HW, Visser GHA. Increased second trimester maternal glucose levels are related to extremely large-for-gestational-age infants in women with type 1 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1069-1074.

[10] Siddiqui F, James D. Fetal monitoring in type I diabetic pregnancies. Early Hum Dev 2003; 72: 1-13.

[11] Björklund AO, Adamson UKC, Almström NHH, Enocksson EA, Gennser GM, Lins PES, et al. Effects of hypoglycaemia on fetal heart activity and umbilical artery doppler velocity waveforms in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 413-420.

[12] Clausen P, Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen U, Nielsen B, Mathiesen ER, et al. Signs of maternal vascular dysfunction precede preeclampsia in women with type 1 diabetes. J Diabetes Complicat 2007; 21: 288-293.

[13] Landon MB. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 65 –74.

[14] Graves CR. Antepartum fetal surveillance and timing of delivery in the pregnancy complicated by diabetes mellitus. Clin Obstet Gynecol 2007; 50: 1007-1013.

[15] Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, de la Fuente P. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. J Perinat Med 2006; 34: 323-331.

[16] Jauniaux E, Burton GJ. Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies. Placenta 2006; 27: 468-74.

[17] Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, Lindsay RS. Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. Diabetes 2009; 58: 2634-41.

[18] Evers IM, Nikkels PG, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in women with type I diabetes and in a control group with normal and large-for-gestational-age infants. Placenta 2003; 24: 819-25.

[19] Wong SF, Lee-Tannock A, Amaraddio D, Chan FY, McIntyre DH. Fetal growth patterns in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 934-938.

[20] Higgins MF, Russell NM, Mulcahy CH, Coffey M, Foley ME, McAuliffe FM. Fetal anterior abdominal wall thickness in diabetic pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 140: 43-47.

[21] Zabihi S, Wentzel P, Eriksson UJ. Altered uterine perfusion is involved in fetal outcome of diabetic rats. Placenta 2008; 29: 413-21.

[22] Barth WH Jr, Genest DR, Riley LE, Frigoletto FD Jr, Benacerraf BR, Greene MF. Uterine arcuate artery doppler and decidual microvascular pathology in pregnancies complicated by type I diabetes mellitus. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 98-103.

[23] Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, Wyatt PR. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. Q J Med 2004; 97: 651-653.

[24] Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 927-944.

[25] Farrell T, Owen P, Kernaghan D, Ola B, Bruce C, Fraser R. Can ultrasound fetal biometry predict fetal hyperinsulinaemia at delivery in pregnancy complicated by maternal diabetes? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 131: 146-150.

[26] Mari G, Hanif F. Fetal doppler: umbilical artery, middle cerebral artery, and venous system. Semin Perinatol 2008; 32: 253-257.

[27] Piazze J, Padula F, Cerekja A, Cosmi EV, Anceschi MM. Pronostic value of umbilical-middle cerebral artery pulsatility index ratio in fetuses with growth restriction. Int J Gynecol Obstet 2005; 91: 233-237.

[28] Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17: 311-315.

[29] Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-Lopez A. Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. Am J Perinatol 2000; 17: 89-94.

[30] Macklon NS, Hop WCJ, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 661-6.

[31] Ursem NTC, Clark EB, Keller BB, Wladimiroff JW. Fetal heart rate and umbilical artery velocity variability in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 312-316.

[32] Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type I diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004; 27: 2819-23.

[33] Maulik D, Lysikiewicz A, Sicuranza G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. J Matern Fetal Med 2002; 12: 417-422.

[34] Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type I diabetes. Obstet Gynecol 2002; 99: 537-541.

[35] Nageotte MP. Antenatal testing: Diabetes mellitus. Semin Perinatol 2008; 32: 269-270.

[36] Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 4284-91.

[37] Abi Khalil C, Travert F, Fetita S, Rouzet F, Porcher R, Riveline JP et al. Fetal exposure to maternal type 1 diabetes is associated with renal dysfunction at adult age. Diabetes 2010; 59: 2631-6.

[38] White P. Classification of obstetric diabetes. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 228-30.

[39] Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. Cochrane Database Syst Rev 2010 ; (1) : CD 001068.

[40] Costa VN, Nomura RM, Reynolds KS, Miyadahira S, Zugaib M. Effects of maternal glycemia on fetal heart rate in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;143: 14-7.

[41] Tincello D, White S, Walkinshaw S. Computerised analysis of fetal heart rate recordings in maternal type I diabetes mellitus. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 853-7.

[42] Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Oats JJ, McIntyre DH. Sonographic estimation of fetal weight in macrosomic fetuses: diabetic versus non-diabetic pregnancies. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2001; 41: 429-432.

[43] Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. Prenat Diagn 2010; 30: 937-40.

[44] Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nucal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. Prenat Diagn 2005; 25: 927-929.

[45] Bartha JL, Wood J, Kyle PM, Soothill PW. The effect of metabolic control on fetal nuchal translucency in women with insulin-dependent diabetes: a preliminary study. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21: 451-454.

[46] Divon MY, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus. Clin Obstet Gynecol 2002; 45: 1015-1025.

[47] Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev 1996, (4): CD000073.

[48] Geipel A, Gembruch U. Evaluation of fetal and uteroplacental blood flow. In: Wladimiroff J, Eik-Nes S, editors. Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, European Practice in Gynaecology and Obstetrics Series. Paris: Elsevier Inc; 2009. p 209-27.

[49] Reece EA, Hagay Z, Assimakopoulos E, Moroder W, Gabrielli S, DeGennaro N, et al. Diabetes mellitus in pregnancy and the assessment of umbilical artery waveforms using pulsed doppler ultrasonography. J Ultrasound Med 1994; 13: 73-80.

[50] Bault JP, Quarello E, Ville Y. Doppler Obstétrical. Montpellier: Sauramps medical ; 2009. p 231.

[51] Gagnon R, Van den Hof M. The use of fetal Doppler in obstetrics. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25: 608–14.

[52] Ghidini A, Locatelli A. Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery doppler. Semin Perinatol 2008; 32: 258-262.

[53] Cnossen JS, Morris RK, Riet GT, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. Can Med Assoc J 2008; 178: 701-11.

[54] Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. Am J Obstet Gynecol 2009; 201: 121-6.

[55] Bujol E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy : a meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116: 402-14.

[56] Goffinet F, Paris J, Heim N, Nisand I, Bréard G. Predictive value of doppler umbilical artery velocimetry in a low risk population. A prospective study of 2016 women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 71:11-9.

[57] Ben-Ami M, Battino S, Geslevich Y, Shalev E. A random single doppler study of the umbilical artery in the evaluation of pregnancies complicated by diabetes. Am J Perinatol 1995; 12: 437-8.

[58] Adamson SL. Arterial pressure, vascular input impedance, and resistance as determinants of pulsatile blood flow in the umbilical artery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 84: 119–25.

[59] Yoon BH, Romero R, Roh CR, Kim SH, Ager JW, Syn HC, et al. Relationship between the fetal biophysical profile score, umbilical artery Doppler velocimetry, and fetal blood acid-base status determined by cordocentesis. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1586–94.

[60] Tchirikov M, Strohner M, Förter D, Hüneke B. A combination of umbilical artery PI and normalized blood flow volume in the umbilical vein: venous-arterial index for the prediction of fetal outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 142: 129-133.

[61] Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, McIntyre DH, Stone M. Use of umbilical artery Doppler velocimetry in the monitoring of pregnancy in women with pre-existing diabetes. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2003; 43: 302-306.

[62] Alves SKA, Francisco RPV, Miyadahira S, Krebs VLJ, Vaz FAC, Zugaib M. Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetus with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 141: 100-3.

[63] Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 (sous presse).

[64] Wong SF, Petersen SG, Idris N, Thomae M, McIntyre HD. Ductus venosus velocimetry in monitoring pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36: 350-4.

[65] Zimmermann P, Kujansuu E, Tuimala R. Doppler flow velocimetry of the uterine and uteroplacental circulation in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. J Perinat Med 1994; 22: 137-147.

[66] Bracero LA, Schulman H. Doppler studies of the uteroplacental circulation in pregnancies complicated by diabetes. Ultrasound Obstet Gynecol 1991; 1:391-394.

[67] Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E, Biczysko R, Dubiel M, Gudmundsson S. Abnormal uterine doppler is related to vasculopathy in pregestational diabetes mellitus. Circulation 2005; 112: 2496-2500.

[68] Johnstone FD, Steel JM, Haddad NG, Hoskins PR, Greer IA, Chambers S. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 135–140.

[69] Salvesen DR, Higueras MT, Mansur CA, Freeman J, Brudenell JM, Nicolaides KH. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 645–652.

[70] Bracero LA, Figueroa R, Byrne DW, Han HJ. Comparison of umbilical doppler velocimetry, nonstress testing, and biophysical profile in pregnancies complicated by diabetes. J Ultrasound Med 1996; 15: 301-8.

[71] Fadda GM, Cherchi PL, D'Antona D, Ambrosini G, Marchesoni D, Capobianco G, et al. Umbilical artery pulsatility index in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus without hypertension. Gynecol Obstet Invest 2001; 51: 173-177.

[72] Kofinas AD, Penry M, Swain M. Uteroplacental Doppler flow velocity waveform analysis correlates poorly with glycemic control in diabetic pregnant women. Am J Perinatol 1991; 8: 273–277.

[73] Dicker D, Goldman JA, Yeshaya A, Peleg D. Umbilical artery velocimetry in insulin dependent diabetes mellitus pregnancies. J Perinat Med 1990; 18: 391–395.

[74] Bracero LA, Haberman S, Byrne DW. Maternal glycemic control and umbilical artery Doppler velocimetry. J Matern Fetal Med 2002; 12: 342-8.

[75] Zimmermann P, Kujansuu E, Tuimala R. Doppler velocimetry of the umbilical artery in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992, 47 : 85-93.

[76] Havalda A, Korbel M, Borovsky M, Niznanska Z. Doppler flow velocimetry of the umbilical artery and middle cerebral artery in pregnancies complicated by isulin-dependent diabetes mellitus. Int J Gynecol Obstet 2000 ; 70 :B168.

ANNEXE

Classification de White [38]

Classe A		diabète chimique ou diabète gestationnel
	A_1	glycosurie + insulinopénie + test de tolérance au glucose normal
	A_2	test de tolérance au glucose anormal + hyperinsulinisme
	A_3	test de tolérance au glucose anormal + insulinopénie + obésité
Classe B		début du diabète après l'âge de 20 ans durée d'évolution de la maladie < 10 ans et absence de lésions vasculaires
Classe C	C_1	début du diabète entre l'âge de 10 et 19 ans
	C_2	durée d'évolution de la maladie comprise entre 10 et 19 ans
Classe D	D_1	début du diabète avant l'âge de 10 ans
	D_2	durée d'évolution du diabète > 20 ans
	D_3	rétinopathie bénigne
	D_4	calcifications des vaisseaux sanguins des jambes
	D_5	hypertension artérielle
Classe F		néphropathie
Classe G		lésions multiples
Classe H		cardiopathie
Classe R		rétinopathie proliférante
Classe T		transplantation rénale

NOM : PEULTIER PRENOM : Anne-Sophie

Titre de Thèse : Place de la Vélocimétrie Doppler dans la stratégie de surveillance fœtale des grossesses diabétiques de type I.

RESUME

Les grossesses diabétiques de type I sont associées à de nombreuses complications, et leur surveillance repose sur des moyens de dépistage multiples dont fait partie la vélocimétrie Doppler. Cette technique non invasive et reproductible, permet l'exploration des circulations utéro-placentaires et fœto-placentaires. Aussi, nous avons cherché à évaluer sa place dans la stratégie de surveillance fœtale de ces grossesses à risque. Notre étude confirme les données de la littérature, à savoir que son indication est indiscutable dans un contexte de vasculopathie prégestationnelle. D'autre part, une anomalie circulatoire étant significativement associée à un risque de dysgravidie et d'hypoxie fœtale, elle peut être proposée à toutes les patientes diabétiques de type I afin d'optimiser la prise en charge de leur grossesse. La vélocimétrie Doppler constitue ainsi un moyen de surveillance fœtale pertinent et indépendant de l'équilibre glycémique.

MOTS-CLES

Vélocimétrie Doppler, Diabète de type I, Issue Périnatale, Artères Utérines, Artère Ombilicale, Hypoxie fœtale