

GROSSESSE CHEZ UNE FEMME DIABÉTIQUE : Recommandations pratiques pour une prévention des complications

I. GERONOOZ (1)

RÉSUMÉ : La grossesse chez une patiente diabétique doit être considérée comme une grossesse à risque. Elle peut, en effet, entraîner des complications à la fois pour la mère et pour l'enfant. Une prise en charge rigoureuse permet de réduire significativement le risque de ces complications. Quelques recommandations pratiques sont rappelées pour optimiser la prise en charge de patientes diabétiques (généralement de type 1) qui souhaitent mener à bien une grossesse.

MOTS-CLÉS : *Diabète sucré – Grossesse – Complications – Traitement*

**PREGNANCY IN A DIABETIC WOMAN : PRACTICAL
RECOMMENDATIONS TO PREVENT COMPLICATIONS**

SUMMARY : Pregnancy in a diabetic woman should be considered as a high risk pregnancy. Indeed, it may lead to complications in both the mother and the baby. A careful management can significantly reduce the risk of complications. Some practical recommendations are given in order to optimize the overall management of diabetic women (mainly type 1) who would like to be successful in giving birth to a child.

KEYWORDS : *Diabetes mellitus – Pregnancy- Complications - Management*

INTRODUCTION

La grossesse chez la femme diabétique est traditionnellement associée à un risque accru de malformations, d'accouchements prématurés et de complications néo-natales. En 1989, la Déclaration de St Vincent (1) avait fixé comme objectif de ramener ces complications aux mêmes taux que ceux observés dans les grossesses de femmes non-diabétiques. Bien que le pronostic, tant fœtal que maternel, se soit considérablement amélioré ces dernières décennies, il semble que cet objectif ne soit pas atteint. En effet, les dernières études réalisées chez les femmes enceintes diabétiques ont relevé des taux de mortalité périnatale et de malformations congénitales qui restent bien supérieurs à ceux observés dans la population générale (2-7). Certains travaux ont toutefois démontré que des résultats comparables à ceux d'une population non diabétique pouvaient être obtenus chez les patientes diabétiques de type 1 à condition de les faire bénéficier d'une prise en charge préconceptionnelle intensive et de maintenir, par un suivi renforcé et une intensification du traitement, un équilibre glycémique optimal avant et pendant toute la durée de la grossesse (8-11).

Le risque d'accouchement prématuré chez les femmes diabétiques de type 1 varie, selon les études, de 22 à 45 %. Il est, de toute façon, 4 à 8 fois supérieur à celui observé dans la population générale. Les facteurs associés à un risque accru de prématurité seraient un taux d'hémoglobine glyquée (HBA_{1c}) supérieure à 7 %, la progression d'une néphropathie, l'apparition d'une prééclampsie et la nulliparité. Dans plus de la moitié des cas, cet accouchement prématuré n'est pas

spontané, mais lié à une intervention médicale rendue nécessaire par l'accroissement du risque pour la mère et l'enfant dans le cadre de grossesses compliquées. L'accouchement prématuré est associé à une morbidité néonatale significative avec, notamment, un accroissement, de 3 à 6 fois, du risque d'hypoglycémie et de détresse respiratoire néonatale (13).

Nous allons brièvement rappeler les principales complications, tant chez la mère que chez l'enfant, avant d'aborder le point capital des recommandations en ce qui concerne le suivi et l'équilibration de ces patientes diabétiques, généralement de type 1. La problématique spécifique du diabète gestationnel sera abordée dans un autre article (14).

COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME DIABÉTIQUE

Deux éléments distincts sont à prendre en compte : 1) *le risque maternel* : la grossesse est susceptible d'aggraver certaines complications du diabète déjà présentes chez la mère, comme une rétinopathie ou une néphropathie; 2) *le risque fœtal* : une équilibration métabolique médiocre chez la femme enceinte en début de grossesse est susceptible d'accroître le risque de malformations fœtales et de fausses couches. Après la période clé de l'organogenèse, l'hyperglycémie va surtout être à l'origine d'une macrosomie susceptible d'entraîner des complications au cours de l'accouchement et dans la période péri-natale. Il semblerait, toutefois, selon des études récentes que le risque de macrosomie pourrait également être déterminé par l'équilibre métabolique du premier trimestre; la croissance excessive démarrerait très tôt, entre la dix-huitième et la vingtième semaine de gestation, et serait par la suite peu influencée par l'amélioration de l'équilibre glycémique (15, 16).

(1) Endocrino-Diébotologue, CHR Citadelle-Sainte-Rosalie, Liège

GROSSESSE ET RISQUE MATERNEL**A) DÉTÉRIORATION DE L'ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE**

Classiquement, la glycémie à jeun diminue en début de grossesse et de nombreuses femmes diabétiques de type 1 enceintes connaissent de nombreux épisodes d'hypoglycémie. Cette diminution de la glycémie à jeun est maximale aux alentours de la douzième semaine de gestation; elle précède toute altération de la sensibilité à l'insuline et pourrait être, du moins en partie, liée à une augmentation de la clairance du glucose par le rein. Ce phénomène ainsi que l'éventuelle apparition des classiques nausées de début de grossesse peuvent nécessiter une baisse des doses d'insuline. L'hypoglycémie ne serait pas tératogène chez l'homme; elle l'est chez d'autres espèces, comme le rat.

Par la suite, une diminution de la sensibilité à l'insuline va apparaître. Cette modification est physiologique et vise à favoriser le développement du fœtus. Deux phénomènes bien connus concourent à cette insulino-résistance : 1) l'anabolisme facilité : l'augmentation de la glycémie post-prandiale facilite le transfert de glucose de la mère vers le fœtus; et 2) le jeûne accéléré : une lipolyse accrue survient en fin de grossesse par levée partielle de l'inhibition de la lipolyse résultant de l'action de l'insuline. Cette lipolyse accrue rendue possible par la diminution de la sensibilité à l'action de l'insuline permet d'épargner le glucose pour son utilisation préférentielle par le fœtus en période de jeûne. Il faut bien garder à l'esprit que cette accentuation de la lipolyse va rendre la femme diabétique en fin de grossesse beaucoup plus susceptible de présenter une acidocétose métabolique, même pour des valeurs de glycémie modérément accrues. Ces épisodes d'acidocétose peuvent être à l'origine d'un décès fœtal. A partir de la fin du second semestre, la sensibilité à l'insuline est diminuée de 50 % sous l'action essentiellement des hormones placentaires et, particulièrement, de l'hormone lactogène placentaire (HPL). A ce moment, le maintien d'un bon contrôle glycémique nécessitera une majoration des doses. L'insulinothérapie devra donc constamment être revue et adaptée aux besoins spécifiques de la femme en fonction de la période de gestation.

B) AGGRAVATION DES COMPLICATIONS MICRO-ANGIOPATHIQUES

La fréquence de pathologies vasculaires, comme la pré-éclampsie, est de 12 à 20 %. Ce risque est d'autant plus élevé que le diabète est déjà compliqué comme en témoigne, par

exemple, la présence avant la grossesse d'une micro-albuminurie (12).

1° Néphropathie

La grossesse entraîne une augmentation physiologique du taux de filtration glomérulaire (Glomerular Filtration Rate ou GFR) et de la clairance de créatinine. Il n'a pas été démontré que la grossesse par elle-même puisse accélérer un déclin permanent de la fonction rénale chez la plupart des femmes diabétiques. Cependant, chez les femmes atteintes de néphropathie diabétique, une élévation de la pression artérielle et un accroissement du taux de protéinurie sont fréquemment observés et peuvent nécessiter une intervention médicale pour déclencher prématurément l'accouchement. Une détérioration irréversible de la fonction rénale ne survient que rarement. La plupart du temps, les valeurs reviennent au même niveau qu'avant la grossesse après l'accouchement. L'hypertension artérielle doit être étroitement contrôlée par des agents non tératogènes : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont interdits, en particulier au premier trimestre. La grossesse peut être menée à bien pourvu que le taux de créatinine sanguine ne dépasse pas 1,9 mg/dl et la pression artérielle diastolique 90 mm de Hg. Par contre, lorsque la créatinine dépasse 2,8 mg/dl, moins de la moitié des grossesses peuvent être poursuivies jusqu'à leur terme sans complications majeures.

2° Rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique n'est qu'exceptionnellement déclenchée par la grossesse (10 % dans la Diabetes Early Pregnancy Study). Par contre, manifestement, elle est susceptible d'être aggravée par l'état gravidique (55 % dans les cas de rétinopathies modérées à sévères dans la même étude et le risque était proportionnel à la fois au taux de base d'HbA_{1c} et à son évolution durant la gestation).

Les facteurs de risque pour la progression d'une rétinopathie sont : 1) rétinopathie sévère avant la grossesse; 2) mauvais contrôle glycémique à la conception; 3) amélioration (trop) rapide des valeurs glycémiques en début de grossesse; et 4) hypertension artérielle.

C) PATHOLOGIE MACRO-VASCULAIRE

L'ischémie cardiaque silencieuse est rare chez la femme diabétique de type 1 durant la grossesse. Cependant, l'existence d'une atteinte coronaire devrait être recherchée par un électrocardiogramme (ECG) de repos et un test à l'effort voire, idéalement, une échographie d'ef-

fort. La présence d'une cardiopathie ischémique nécessite un traitement avant toute décision quant à une éventuelle grossesse. Il n'y a pas de réponse univoque quant à savoir si oui ou non une grossesse peut être autorisée dans ces conditions, même si elle est en général déconseillée. La grossesse entraînant une augmentation non négligeable du débit cardiaque maternel, il est certain que le risque, tant maternel que fœtal, est extrêmement élevé en cas d'insuffisance coronarienne.

D) MORTALITÉ MATERNELLE

Malgré les progrès majeurs de la médecine au cours de ces cinquante dernières années, le taux de mortalité maternelle chez la femme diabétique reste, selon les études statistiques publiées, entre 0,1 et 0,5 %, ce qui est beaucoup plus que pour une grossesse dans la population générale (0,01 %). Cette mortalité est, bien entendu, plus importante chez les femmes qui présentent des complications micro et macro-vasculaires et elle est majeure en cas de cardiopathie ischémique.

RISQUE FOETAL

A) MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Le glucose serait le facteur tératogène majeur dans les grossesses diabétiques, mais les mécanismes biochimiques exacts impliqués sont mal connus. Différents mécanismes sont évoqués. Parmi ceux-ci, citons :

1. la production accrue de radicaux libres par les mitochondries immatures de l'embryon soumises à un afflux supra-physiologique de substrats comme le glucose, le pyruvate et l'hydroxybutyrate;

2. les voies métaboliques du myoinositol et de l'acide arachidonique qui pourraient être déficientes et aboutir à un déficit fonctionnel des prostaglandines dans le tissu embryonnaire à un stade critique de l'embryogenèse;

3. un déficit du transfert mère-fœtus du zinc : des concentrations basses de zinc durant l'organogenèse pourraient avoir une action tératogène.

Les malformations congénitales touchent souvent le cœur et le système nerveux central et sont potentiellement létales, mais elles peuvent en théorie concerner tous les systèmes. Elles affectent 7 à 10 % des enfants de femmes diabétiques. Ces malformations se produisent dans les six à huit premières semaines de gestation et leur taux est proportionnel à la sévérité de l'hyperglycémie. Chez les femmes dont la valeur d'HbA_{1c} est inférieure à 8,6 % durant le premier trimestre, le risque de malformations congéni-

tales est de l'ordre de 3 % alors qu'il est de 22 % chez les enfants des femmes dont le taux est supérieur à cette valeur. Pour rappel, le taux de malformations est de l'ordre de 2 % dans la population générale. Un bon contrôle durant la période péri-conceptionnelle est capital puisqu'il permettrait de réduire le risque d'anomalies de 10,9 à 1,2 %.

B) ANOMALIES DE LA CROISSANCE FŒTALE

La croissance fœtale dépend de l'afflux de nutriments mère-fœtus qui va lui-même être conditionné par : 1) la taille du placenta; 2) le flux sanguin utérin; et 3) la quantité de nutriments présents dans le sang maternel.

Le fœtus de mère diabétique est souvent grand pour l'âge gestationnel en raison d'un afflux accru de nutriments provenant du sang maternel. Les anomalies que l'on va retrouver chez ces enfants incluent un excès de graisse abdominale, une organomégalie (touchant le cœur, le foie et la rate) et une accélération de la maturation squelettique. La base de l'apparition d'enfants macrosomes est l'hyperinsulinisme fœtal stimulé par l'apport accru de nutriments venant de la mère.

Par contre, dans les grossesses diabétiques compliquées de maladie vasculaire, la croissance fœtale accélérée est plus rare et l'on peut même assister à un retard de croissance utérin, suggérant que le transfert de nutriments vers le fœtus pourrait être altéré par un flux sanguin utérin et placentaire diminué.

C) MORT FŒTALE TARDIVE IN UTERO

L'origine de cette complication dramatique est encore méconnue. Elle est vraisemblablement associée au déséquilibre glycémique maternel et à la macrosomie chez le fœtus. Différentes théories ont été avancées pour expliquer la fréquence anormalement élevée de la mort fœtale : hypoxie fœtale et acidose, hypokaliémie à l'origine d'arythmie, dysfonction placentaire

Les échantillons de sang du cordon au cours du troisième trimestre dans les grossesses de femmes diabétiques de type 1 révèlent souvent une acidose significative et une hyperlactatémie. La plus grande affinité de l'hémoglobine glyquée pour l'oxygène pourrait jouer un rôle dans ce phénomène en altérant la fourniture d'oxygène de la mère vers le fœtus. En fin de grossesse, le diabète peut également encore aggraver cette hypoxie en retardant le remplacement de l'hémoglobine fœtale (HbF) par la forme adulte (HbA) qui a une affinité moindre pour l'oxygène.

D) DÉVELOPPEMENT DU PANCRÉAS FŒTAL ET RISQUE DE DIABÈTE À L'ÂGE ADULTE

Une étude récente a évalué la tolérance au glucose de 51 enfants de mère diabétique de type 1 comparée à celle d'un groupe d'enfants témoins. Chez ces enfants âgés de 2 à 5 ans, la glycémie à jeun est équivalente dans les 2 groupes mais, par contre, la glycémie à 180 minutes au cours d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale est significativement plus élevée dans le groupe des enfants de mère diabétique. Le risque d'intolérance au glucose était 2 à 5 fois plus élevé en cas de macrosomie à la naissance ou d'excès pondéral au moment du test (17).

L'existence d'un diabète chez la mère durant la grossesse augmente le risque de diabète chez l'enfant (18). L'environnement intra-utérin semble donc jouer un rôle dans le développement du pancréas fœtal. Certaines études ont montré un accroissement de la masse des cellules β et de la sécrétion d'insuline chez les fœtus de mères dont le diabète était mal contrôlé durant les 16 premières semaines de gestation. Ces anomalies étaient encore accentuées au cours du second semestre jusqu'à la vingt-sixième semaine de grossesse. Ces changements pourraient expliquer à la fois l'hyperinsulinisme, la croissance accélérée du fœtus et la dysfonction des cellules β à l'âge adulte.

A l'inverse, en cas de retard de croissance intra-utérin, la masse des cellules β est réduite, ce qui pourrait également conduire à un risque accru de diabète à l'âge adulte : c'est l'hypothèse du «thrifty phenotype» ou phénotype d'épargne.

E) RISQUE OBSTÉTRICAL ET NÉO-NATAL

La fréquence de la macrosomie chez les enfants de mère diabétique est, bien entendu, susceptible de rendre dangereux l'accouchement par voie naturelle en raison du risque élevé de dystocie des épaules et de paralysie du plexus brachial, voire d'asphyxie. Le recours à la césarienne est donc fréquemment nécessaire.

Par ailleurs, le nouveau-né nécessite une surveillance attentive en raison du risque de complications métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperbilirubinémie, polyglobulie), d'insuffisance cardiaque par hypertrophie du septum et des parois ventriculaires, et de détresse respiratoire liée soit à une éventuelle prématurité, soit à une inhibition directe de la synthèse de surfactant par l'hyperinsulinisme.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Avant de conclure, nous décrirons brièvement l'attitude pratique de prise en charge d'une jeune femme diabétique de type 1 qui désire une grossesse.

A) PRISE EN CHARGE PRÉ-CONCEPTIONNELLE

Le risque de malformations et de fausses couches est en relation directe avec le taux d'HbA_{1c} au cours de la période pré-conceptionnelle et du premier trimestre : ce taux devrait idéalement être le plus bas possible (idéalement < 6 %), mais il ne doit, en tous cas, pas dépasser les 7 %.

Chaque grossesse devrait donc être soigneusement planifiée chez une femme diabétique afin que la patiente puisse bénéficier d'un traitement intensifié et d'un bilan pré-conceptionnel permettant ainsi de minimiser le risque. La femme diabétique de type 1 doit donc bénéficier d'une contraception efficace et sûre (19). Celle-ci ne sera levée que lorsqu'un équilibre glycémique optimal autorise le démarrage d'une grossesse dans de bonnes conditions. Il est impératif avant d'autoriser une grossesse de connaître très précisément à la fois l'équilibration actuelle du diabète par la réalisation d'un dosage d'HbA_{1c} et l'existence ainsi que le stade d'évolution d'éventuelles complications.

Les examens suivants sont recommandés. La biologie doit comprendre un dosage de glycémie et d'HbA_{1c}, de la créatinine (avec calcul de la clairance), de la TSH (en raison de l'association fréquente diabète de type 1 - thyroïdite auto-immune). L'analyse d'urines doit rechercher systématiquement une microalbuminurie ou une protéinurie. Les patientes avec une protéinurie supérieure à 190 mg /24 heures ont un risque accru d'hypertension durant la grossesse. Lorsque la protéinurie dépasse 400 mg/24 heures, il existe également un risque de retard de croissance intra-utérin. Il n'y a, cependant, pas de traitement spécifique puisque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont totalement contre-indiqués durant la grossesse de même que les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine (sartans).

L'examen du fond d'œil devra être fait systématiquement afin d'exclure une rétinopathie ou d'en évaluer le stade et, éventuellement, d'instaurer un traitement préventif au laser avant le début de la grossesse.

L'ECG de repos est également indispensable. Si l'anamnèse et l'examen ECG suggèrent des signes d'atteinte cardio-vasculaire, un bilan complet devra être réalisé avant que la grossesse

puisse être autorisée. Comme discuté précédemment, l'insuffisance coronarienne constitue, *a priori*, une contre-indication absolue à la grossesse, sauf si une revascularisation peut être proposée avant d'entamer celle-ci.

Enfin, l'adaptation de l'insulinothérapie doit être envisagée. Il n'y a pas de schéma d'insuline type, mais dans le diabète de type 1, il est pratiquement toujours nécessaire de recourir à un schéma d'administration de type basal-prandial ou à une pompe à insuline (20). Il est conseillé de réaliser les éventuelles modifications de schéma insulinique dès avant la conception, plutôt qu'en cours de grossesse. Dans le diabète de type 2, deux injections par jour d'insuline pré-mixée peuvent suffire.

Les analogues rapides de l'insuline humaine (Humalog®, Novorapid®) peuvent être utilisés. Nous ne disposons pas encore de données de sécurité concernant l'analogue basal (Lantus®) bien que les études animales n'aient pas démontré de tératogénicité.

B) SUIVI DURANT LA GROSSESSE

Le suivi d'une grossesse chez une femme diabétique de type 1 doit être très strict. Il doit comprendre deux volets complémentaires, un volet métabolique et un volet obstétrical, ce qui plaide pour l'instauration d'une consultation multidisciplinaire.

- Suivi métabolique

Des conseils diététiques seront toujours prodigués : il s'agit d'un régime diabétique classique, mais renforcé, sans toutefois descendre en dessous de la barre des 1800 kcal, même en cas d'excès pondéral ou d'obésité franche.

Les objectifs glycémiques sont plus stricts qu'à l'ordinaire, avec une glycémie pré-prandiale de 80-110 mg/dl et une glycémie post-prandiale (mesurée 2 h après le repas) < 155 mg/dl (8). Les doses d'insuline doivent être adaptées en conséquence. Rappelons que celles-ci doivent généralement être un peu diminuées en début de grossesse (< 3 mois), puis progressivement augmentées jusqu'en fin de grossesse, moment où elles peuvent être doublées, voire plus, par rapport aux besoins insuliniques avant la grossesse.

Il est conseillé de réaliser un suivi intensif avec une visite tous les 15 jours, comprenant un dosage de fructosamine (qui, par rapport à l'HbA_{1c}, a l'avantage d'avoir une moins grande inertie en raison d'une demi-vie plus courte, 2-3 semaines au lieu de 2-3 mois) et une recherche de protéines dans les urines.

- Suivi obstétrical

Le suivi obstétrical devra être minutieux avec:

- clinique : hauteur utérine, état du col;
- échographie répétée à plusieurs reprises : entre 8 et 14 semaines;
- aux alentours de la vingtième semaine (recherche de malformations);
- tous les 15 jours durant le troisième trimestre (surveillance biométrique);
- doppler : étude de la circulation foeto-placentaire;
- monitoring fœtal : une fois par semaine à partir de la trente-deuxième semaine;
- amniocentèse : en cas de suspicion de malformation.

CONCLUSIONS

Les progrès réalisés dans le traitement du diabète et de ses complications permettent à la plupart des femmes diabétiques de mener à bien une grossesse sans problème majeur. Toutefois, la nécessité absolue d'obtenir une excellente équilibration métabolique durant la période péri-conceptionnelle et tout au long de la grossesse implique une planification de cette grossesse et un suivi diabétologique et obstétrical étroit.

RÉFÉRENCES

1. Diabetes care and research in Europe : the Saint Vincent declaration. *Diabetic Med*, 1990, **7**, 360.
2. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al.— Outcomes of pregnancy in insulin dependant diabetic women: results of five year population cohort study. *BMJ*, 1997, **315**, 275-278.
3. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, et al.— Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ*, 1997, **315**, 279-281.
4. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K.— Glycemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2000, **43**, 79-82.
5. Penney GC, Mair G, Pearson DW.— Outcomes of pregnancies in women with type 1 diabetes in Scotland: a national population-based study. *BJOG*, 2003, **110**, 315-318.
6. Evers IM, De Valk HW, Visser GH.— A nationwide prospective study on the outcome of pregnancies in women with type 1 diabetes mellitus: do planned pregnancies result in better pregnancy outcome (Abstract). *Diabetologia*, 2001, **44** (Suppl 1): A 158.
7. Boulout P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, et al.— Diabetes and Pregnancy Group: French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2990-2993.
- 8) Willhoite MB, Bennert HW, Palomaki GE, et al. - The impact of preconception counselling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care*, 1993, **16**, 450-455.

9. Katzmilller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al.— Preconception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 514-541.
10. The Diabetes Control and Complications Group.— Pregnancy outcome in the diabetes control and complications trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, **174**, 1343-1353.
11. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al.— A focused preconceptional and early program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general populations levels. *J Matern Fetal Med*, 2000, **9**, 14-20.
12. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, et al.— Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1744-1749.
13. Leclercq J, Coste J, Theau A.— Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2824-2828.
14. Pintiaux A, Foidart J-M.— Le diabète gestationnel : actualisation. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 338-343.
15. Raychaudhuri K, Maresh MJ.— Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependant diabetes. *Obstet Gynecol*, 2000, **95**, 190-194.
16. Wong SF, Chan FY, Oats J.— Fetal growth spurt and pregestational diabetic pregnancy. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1681-1684.
17. Buinauskiene J, Baluitaviciene D, Zalinkevicius R, et al.— Glucose tolerance of 2-to 5-years-old offspring of diabetic mothers. *Pediatr Diabetes*, 2004, **5**, 143-146.
18. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, et al.— Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*, 2003, **361**, 1861-1865.
19. Van den Brûle F, Gaspard, U.— Contraception chez la jeune femme diabétique, *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 335-337.
20. Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ.— L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr I. Geronoz, Service d'Endocrino-Diabétologie, CHR Citadelle, 4000 Liège.