

# Tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant

La présente directive clinique a été examinée par les comités sur la génétique et sur la médecine fœto-maternelle, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEURS PRINCIPAUX

Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

B. Anthony Armson, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

## COMITÉ SUR LA GÉNÉTIQUE

R. Douglas Wilson (président), MD, MSc, FRCSC, Philadelphie (PA)

Victoria M. Allen, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Claire Blight, inf. aut., Halifax (N.-É.)

Alain Gagnon, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Jo-Ann Johnson, MD, FRCSC, Calgary (Alb.)

Sylvie Langlois, MD, FRCPC, Vancouver (C.-B.)

Anne Summers, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

Philip Wyatt, MD, PhD, North York (Ont.)

## COMITÉ SUR LA MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Dan Farine (président), MD, FRCSC, Toronto (Ont.)

B. Anthony Armson, MD, MSc, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Joan Crane, MD, FRCSC, St. John's (T.-N.-L.)

Marie-France Delisle, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Lisa Keenan-Lindsay, inf. aut., Toronto (Ont.)

Valérie Morin, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Carol Ellison Schneider, MD, FRCSC, Winnipeg (Man.)

John Van Aerde, MD, FRCPC, Edmonton (Alb.)

## Résumé

**Objectif :** Étudier la tératogénicité associée aux diabètes gestationnel et préexistant, fournir des lignes directrices en vue d'optimiser la prévention et le diagnostic des anomalies fœtales chez les femmes diabétiques, et identifier les domaines particuliers de l'association entre les anomalies fœtales et le diabète qui nécessitent la tenue d'autres recherches.

**Options :** Counseling préconception, supplémentation en acide folique avant la grossesse et pendant le premier trimestre, et maîtrise de la glycémie.

**Issues :** Sensibilisation accrue aux anomalies fœtales associées aux diabètes gestationnel et préexistant.

**Résultats :** Des recherches ont été menées dans Cochrane Library et Medline en vue d'en tirer les articles, rédigés en anglais et publiés entre 1990 et février 2005, traitant des anomalies fœtales et des diabètes gestationnel et préexistant. Parmi les termes de recherche, on trouvait ce qui suit : *pregnancy, diabetes mellitus, pre-existing diabetes, type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin dependent diabetes, gestational diabetes, impaired glucose tolerance, congenital anomalies, malformations et stillbirth*. Des publications additionnelles ont été identifiées à partir des bibliographies de ces articles, ainsi qu'à partir du *Science Citation Index*. L'analyse a porté sur tous les types d'étude. Les essais comparatifs randomisés arrivaient en tête de liste en matière de qualité des résultats; les études de cohorte arrivaient au deuxième rang à ce chapitre. Les études clés et les données justificatives pour chacune des recommandations sont résumées au moyen de commentaires d'évaluation et font l'objet de références.

**Valeurs :** Les données recueillies ont été analysées par les comités sur la génétique et sur la médecine fœto-maternelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC), et quantifiées au moyen des classifications et des critères établis par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

## Recommandations

1. Bien que les études expérimentales laissent entendre que l'hyperglycémie constitue le principal agent tératogène dans le cadre des grossesses diabétiques, d'autres facteurs liés au diabète peuvent également affecter les issues fœtales. D'autres recherches faisant appel à des modèles animaux s'avèrent requises pour clarifier les facteurs tératogènes qui sont associés aux diabètes gestationnel et préexistant. (II-3C)

**Mots clés :** Diabetes mellitus, gestational diabetes, pre-existing diabetes, congenital anomalies

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

2. Des études de cohorte prospectives et rétrospectives ont démontré l'existence d'une hausse du risque d'anomalies congénitales en présence d'un diabète préexistant. D'autres études incluant les issues des interruptions de grossesse au cours du premier et du deuxième trimestre, neutralisant l'effet de variables parasites potentielles et utilisant des groupes témoins appropriés s'avèrent requises. (II-2A)
3. Des études de cohorte prospectives et rétrospectives ont démontré qu'une hausse du risque d'anomalies congénitales était associée au diabète gestationnel. Cette constatation est probablement associée à l'inclusion des femmes présentant un diabète de type 2 passé inaperçu. La clarification de la relation entre le diabète gestationnel et les anomalies congénitales au moyen d'études incluant les issues des interruptions de grossesse au cours du premier et du deuxième trimestre, neutralisant l'effet de variables parasites potentielles et utilisant des groupes témoins appropriés s'avère requise. (II-2A)
4. Chez certaines femmes, il est possible que la présence d'un diabète de type 2 soit constatée pour la première fois au cours de la grossesse. L'identification préconception des femmes courant des risques élevés de présenter un diabète de type 2 et la mise en œuvre d'une maîtrise glycémique optimale pourraient entraîner la baisse du risque d'anomalies congénitales. (II-2A)
5. Les sulfonurées de deuxième génération n'ont pas été associées à des anomalies congénitales dans le cadre d'études menées chez l'homme. L'utilisation de biguanides pourrait être associée à d'autres issues périnatales indésirables. L'utilisation d'autres agents antihyperglycémiques oraux n'est pas recommandée au cours de la grossesse. (II-2A)
6. Le risque d'anomalies congénitales est accru chez la progéniture des femmes obèses diabétiques. Un régime alimentaire sain et la pratique régulière d'exercices peuvent contribuer à optimiser le poids prégrossesse et à réduire le risque d'anomalies congénitales. (II-2A)
7. La détermination précise de l'âge gestationnel s'avère requise chez les femmes diabétiques. Compte tenu de la hausse du risque d'anomalies congénitales, ces femmes devraient se voir offrir un dépistage biochimique et échographique approprié, ainsi qu'une évaluation détaillée des structures cardiaques fœtales. (II-2A)
8. Les femmes diabétiques devraient se voir offrir des services de counseling préconception par une équipe multidisciplinaire, afin d'optimiser leur santé générale et leur maîtrise glycémique, et d'analyser leur risque d'anomalies congénitales. (II-2A)
9. Le fournisseur de soins devrait s'assurer de consigner rigoureusement les antécédents de la patiente afin d'identifier d'autres facteurs (tels que des antécédents familiaux positifs ou un âge maternel avancé) pouvant aggraver davantage le risque d'anomalies structurelles ou chromosomiques congénitales. (II-2A)
10. Chez les femmes diabétiques, la grossesse devrait faire l'objet d'une planification. L'offre de services adéquats de counseling au sujet de la contraception et de la période préconception s'avère essentielle. L'euglycémie devrait être maintenue avant et pendant la grossesse. (II-2A)
11. Toutes les femmes diabétiques devraient bénéficier de conseils au sujet de la consommation d'aliments à teneur élevée en acide folique et fortifiés au folate, et de l'adoption d'une supplémentation appropriée en acide folique (de 4 à 5 mg par jour) pendant la période préconception et pendant les 12 premières semaines de gestation. (II-2A)
12. Un nombre important de femmes diabétiques ne profitent pas des programmes de soins préconception offerts. Des stratégies s'avèrent requises pour améliorer l'accès à ces programmes et pour maximiser les interventions associées à l'amélioration des issues de grossesse, telles que l'utilisation d'acide folique. (II-2A)

**Validation :** La présente directive clinique a été examinée par les comités sur la génétique et sur la médecine fœto-maternelle de la SOGC. L'approbation finale a été accordée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

**Commanditaire :** La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

J Obstet Gynaecol Can, vol. 29, n° 11, 2007, p. 935-945

## INTRODUCTION

Environ de 2 % à 3 % des enfants nés au Canada chaque année présentent des anomalies congénitales majeures, lesquelles sont reconnues comme étant associées à des taux considérables de morbidité et de mortalité périnatales et infantiles<sup>1</sup>. Bien que la mortalité infantile attribuable aux anomalies congénitales soit passée de 3,1 par 1 000 naissances vivantes en 1981 à 1,9 par 1 000 naissances vivantes en 1995, les anomalies congénitales demeurent l'une des principales causes de décès chez les enfants canadiens au cours de la période néonatale et de la petite enfance<sup>1</sup>. La plupart des malformations structurelles importantes attribuables à l'exposition environnementale à des tératogènes surviennent au cours de l'embryogenèse et de l'organogenèse, entre la troisième et la septième semaine de gestation<sup>2</sup>. Les détails de la tératologie sont résumés dans le document de consensus de la SOGC intitulé « Principes de tératologie humaine : Exposition aux médicaments, aux produits chimiques et aux agents infectieux »<sup>3</sup>.

La présente directive clinique analyse les données actuellement disponibles sur le risque d'anomalies congénitales dans le cas des grossesses compliquées par un diabète gestationnel ou préexistant, en fonction des critères d'évaluation des résultats établis par le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1)<sup>4</sup>. La présente directive clinique ne traite pas des complications maternelles ou fœtales et néonatales autres qui sont associées aux diabètes gestationnel et préexistant. Des recherches ont été menées dans Cochrane Library et Medline en vue d'en tirer les articles, rédigés en anglais et publiés entre 1990 et février 2005, traitant des anomalies fœtales et des diabètes gestationnel et préexistant. Parmi les termes de recherche, on trouvait ce qui suit : *pregnancy, diabetes mellitus, pre-existing diabetes, type 1 diabetes, type 2 diabetes,*

## ABRÉVIATIONS

β-HCG	Bêta-gonadotrophine chorionique humaine
IMC	Indice de masse corporelle
GU	Génito-urinaire
HbA1c	Hémoglobine A1c
PAPP-A	Protéine plasmatique A associée à la grossesse

**Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs**

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	I. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>4</sup>.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs<sup>4</sup>.

*insulin dependent diabetes, gestational diabetes, impaired glucose tolerance, congenital anomalies, malformations et stillbirth*. Des publications additionnelles ont été identifiées à partir des bibliographies de ces articles, ainsi qu'à partir du *Science Citation Index*. L'analyse a porté sur tous les types d'étude. Les essais comparatifs randomisés arrivaient en tête de liste en matière de qualité des résultats; les études de cohorte arrivaient au deuxième rang à ce chapitre. Les études clés et les données justificatives pour chacune des recommandations sont résumées au moyen de commentaires d'évaluation et font l'objet de références.

### **PATHOPHYSIOLOGIE**

Bien que la plupart des anomalies congénitales soient inexplicables, près de 10 % d'entre elles peuvent être attribuées à des facteurs environnementaux tels que la présence d'une pathologie chez la mère<sup>1</sup>. Le diabète sucré constitue l'une des maladies métaboliques maternelles associées à la malformation fœtale ayant été les mieux étudiées. Le diabète est caractérisé par une hyperglycémie et des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines qui sont associées à des insuffisances absolues ou relatives en ce qui concerne la sécrétion et/ou l'action de l'insuline<sup>5</sup>. L'embryopathie diabétique (un éventail de malformations congénitales ou de perturbations

considérées comme étant causées par le diabète sucré maternel) constitue un diagnostic d'exclusion.<sup>6</sup>

Bien que la pathogenèse des malformations fœtales associées au diabète préexistant soit mal comprise, il est possible qu'elle soit multifactorielle et liée à des carences nutritives ou à des métabolites toxiques. L'hyperglycémie, l'hypoxie, les anomalies affectant les cétones et les acides aminés, et la glycosylation des protéines ont été signalées comme des agents tératogènes potentiels pouvant altérer les voies de transmission des signaux moléculaires et exercer un effet indésirable sur l'embryogenèse<sup>7</sup>. Les données sur la tératogénicité du diabète ont été tirées de modèles animaux et d'études menées chez l'homme. Les études menées chez l'animal ont démontré que l'hypoglycémie nuisait au déroulement normal de la cardiogenèse et qu'elle altérait la morphologie, la fonction, le métabolisme et l'expression de certaines protéines au sein du cœur en développement<sup>8-11</sup>. L'hyperglycémie, le bêta-hydroxybutyrate (la principale cétone produite par l'acidocétose) et les inhibiteurs de la somatomédine ont été associés aux anomalies du tube neural<sup>7</sup>. L'hyperglycémie pourrait également précipiter la libération de radicaux libres, causant ainsi la perturbation de la transduction de signal. L'insuline, les acides gras libres et les acides aminés à chaîne ramifiée, lesquels s'accumulent

**Tableau 2 Malformations associées au diabète préexistant**

Système nerveux central	Anomalies de la moelle épinière par défaut de soudure, holoprosencéphalie, absence de corps calleux, malformation d'Arnold-Chiari, schizencéphalie, microcéphalie, macrocéphalie, agénésie des voies olfactives, hydrocéphalie
Système cardiovasculaire	Transposition des grands vaisseaux, communication interventriculaire, communication interauriculaire, tétralogie de Fallot, coarctation, artère ombilicale unique, hypoplasie du ventricule gauche, cardiomégalie
Système gastro-intestinal	Sténose du pylore, atrésie duodénale, microcôlon, imperforation anale / rectale, kyste / fistule omphalo-entérique, hernies
Système génito-urinaire	Agénésie rénale, kystes rénaux, hydronéphrose, duplication urétérale, urétérocèle, agénésie utérine, vagin hypoplasique, micropénis, hypospadias, cryptorchidisme, hypoplasie des testicules, organes génitaux ambigus
Système musculosquelettique	Dysgénésie caudale, craniosynostose, anomalies costovertébrales, réduction des membres, pied bot, contractures, polysyndactylie
Autre	Fente palatine

également dans le sérum des diabétiques, ne sont pas toxiques envers les embryons en culture<sup>7</sup>.

### Recommandation

1. Bien que les études expérimentales laissent entendre que l'hyperglycémie constitue le principal agent tératogène dans le cadre des grossesses diabétiques, d'autres facteurs liés au diabète peuvent également affecter les issues fœtales. D'autres recherches faisant appel à des modèles animaux s'avèrent requises pour clarifier les facteurs tératogènes qui sont associés aux diabètes gestationnel et préexistant. (II-3C)

### ANOMALIES CONGÉNITALES STRUCTURELLES

Le risque de malformations majeures est sensiblement accru chez les nouveau-nés issus de mères diabétiques. Il se situe entre 4 % et 10 %, ce qui est de deux à trois fois plus élevé que celui que l'on constate au sein de la population générale; les risques absolus et relatifs associés à des malformations particulières, telles que les anomalies du tube neural (risque : 1 %), sont encore plus élevés<sup>12</sup>.

Les anomalies les plus couramment associées au diabète préexistant affectent le système cardiovasculaire, le système nerveux central, ainsi que le visage et les membres (Tableau 2). Les anomalies particulièrement associées aux grossesses diabétiques affectent le système cardiovasculaire (telles que la transposition des grands vaisseaux, la communication interventriculaire, le *situs inversus*, le ventricule unique et l'hypoplasie du ventricule gauche), le système nerveux central (telles que l'anencéphalie, l'encéphalocèle, le myéloméningocèle, le spina-bifida et l'holoprosencéphalie), le système musculosquelettique (telles que la régression caudale), le système génito-urinaire (telles que l'agénésie rénale et la dysplasie multikystique) et le système gastro-intestinal (telles que l'imperforation anale / rectale et le

syndrome du petit côlon gauche)<sup>13,14</sup>. Chez la progéniture des femmes qui présentent un diabète préexistant, l'incidence des anomalies se situe entre 2 et 34 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système cardiovasculaire; entre 1 et 5 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système nerveux central; entre 2 et 20 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système musculosquelettique; entre 2 et 32 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système génito-urinaire; et entre 1 et 5 par 1 000 naissances, en ce qui concerne le système gastro-intestinal<sup>13,15,16</sup>.

### ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Les études s'étant penchées sur le risque d'aneuploïdie associé au diabète laissent entendre qu'il est probable que les anomalies chromosomiques survenant en présence d'un diabète préexistant soient associées aux risques que présente l'âge maternel avancé<sup>16,17</sup>. Cependant, ces résultats pourraient être biaisés par la rareté des données comprenant les interruptions de grossesse au deuxième trimestre en raison d'anomalies chromosomiques.

### DIABÈTE PRÉEXISTANT

La cause du diabète de type 1 est une insuffisance absolue de la sécrétion d'insuline<sup>5</sup>. La cause du diabète de type 2 est une combinaison de résistance à l'action de l'insuline et de réaction sécrétoire insulinaire compensatrice inadéquate<sup>5</sup>. Les taux de malformation fœtale associés aux diabètes maternels de type 1 et de type 2 semblent être similaires<sup>18</sup>. Les résultats corrigés des études sur les bases de données et les registres en population générale évaluant le risque d'anomalies congénitales (excluant les interruptions de grossesse) indiquent que, dans le cas du diabète préexistant (type 1 ou type 2), les anomalies sont de 1,9 à 10 fois plus prévalentes qu'au sein de la population totale<sup>13,15,16,19</sup>. Les

études de cohorte prospectives en population générale qui comprennent les interruptions de grossesse au cours du deuxième trimestre ont démontré que le risque d'anomalies congénitales chez les femmes présentant un diabète de type 1 était multiplié par facteur allant de 1,7 à 3, par comparaison avec la population générale. Puisque l'on constatait une fréquence élevée de grossesses planifiées, une maîtrise glycémique précoce globalement bonne et une utilisation appropriée d'acide folique dans le cadre de ces études, cela semble indiquer que la variabilité de la maîtrise glycémique pourrait constituer un facteur important<sup>20,21</sup>.

Les études ont généré des résultats contradictoires en ce qui a trait à l'influence des différences culturelles, raciales ou ethniques en matière de taux de malformation<sup>16,19,22,23</sup>. Les études examinant la maîtrise glycémique et les anomalies congénitales ont démontré une relation dose-effet : plus la maîtrise glycémique au cours de la période périconceptionnelle ou pendant les débuts de la grossesse est faible, plus le risque d'anomalies congénitales est élevé<sup>24-29</sup>.

### Recommandation

2. Des études de cohorte prospectives et rétrospectives ont démontré l'existence d'une hausse du risque d'anomalies congénitales en présence d'un diabète préexistant. D'autres études incluant les issues des interruptions de grossesse au cours du premier et du deuxième trimestre, neutralisant l'effet de variables parasites potentielles et utilisant des groupes témoins appropriés s'avèrent requises. (II-2A)

### DIABÈTE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est un groupe de pathologies associées à l'intolérance au glucose qui apparaît ou est d'abord constaté au cours de la grossesse et qui complique de 2 % à 4 % de toutes les grossesses<sup>30-32</sup>. Les résultats corrigés des études sur les bases de données et les registres en population générale évaluant le risque d'anomalies congénitales (excluant les interruptions de grossesse) indiquent que, dans le cas du diabète gestationnel, les anomalies sont 1,2 fois plus prévalentes qu'au sein de la population totale (IC à 95 %, 1,1-1,3)<sup>16</sup>. Les analyses corrigées d'une étude sur une base de données en population générale évaluant le risque d'anomalies congénitales, excluant les interruptions de grossesse, indiquent que la prévalence des anomalies est multipliée par un facteur de 3,4 dans le cas des femmes qui présentent un diabète gestationnel et une hyperglycémie à jeun ( $P < 0,001$ ), et n'indiquent aucune différence en matière de risque dans le cas des femmes qui présentent un diabète gestationnel et une glycémie à jeun normale, par comparaison avec les femmes qui ne sont pas diabétiques<sup>15</sup>.

Des séries de cas et des études de cohorte ont démontré, dans le cas du diabète gestationnel, l'existence de phénotypes concordant avec ceux qui sont constatés chez la progéniture des femmes qui présentent un diabète préexistant<sup>27,33,34</sup>. Les études fondées sur des données de registre (excluant les interruptions de grossesse au cours du deuxième trimestre en raison d'anomalies congénitales) semblent indiquer une hausse, faible mais significative sur le plan statistique, de l'holoprosencéphalie et des anomalies costovertébrales et du tractus GU chez la progéniture des femmes qui présentent un diabète gestationnel, par comparaison avec les femmes qui ne sont pas diabétiques<sup>14</sup>. Une étude sur un registre en population générale a démontré que la progéniture des femmes présentant un diabète gestationnel comptait un taux total de malformation similaire à celui de la population générale (5,7 %). Cependant, chez la progéniture de certaines femmes présentant un diabète gestationnel, une hausse de la prévalence de malformations particulières (typiques de l'embryopathie constatée dans les cas de diabète de type 1) a été constatée, ce qui semble indiquer qu'un sous-groupe de femmes présentant un diabète gestationnel pourraient présenter un diabète de type 2 passé inaperçu<sup>13</sup>. Chez les femmes présentant un diabète gestationnel, une hausse de l'hyperglycémie au moment du diagnostic a été associée à une hausse du risque d'anomalies<sup>27</sup>. Une étude prospective a démontré que, globalement, les femmes présentant un diabète gestationnel couraient un risque d'anomalies congénitales semblable à celui que court la population générale. Cependant, chez les femmes pour lesquelles la présence d'un diabète était dépisté dans le cadre d'un test mené aux débuts de la période post-partum et qui étaient susceptibles d'avoir présenté un diabète de type 2 passé inaperçu, le taux d'anomalies congénitales majeures (4,6 %) était le même que pour les femmes chez lesquelles la présence d'un diabète de type 1 (5,9 %) ou de type 2 (4,4 %) était établie<sup>30</sup>. Les femmes courant un risque élevé de présenter un diabète gestationnel pourrait tirer avantage d'un dépistage précoce de la glycémie<sup>35</sup>.

### Recommandations

3. Des études de cohorte prospectives et rétrospectives ont démontré qu'une hausse du risque d'anomalies congénitales était associée au diabète gestationnel. Cette constatation est probablement associée à l'inclusion des femmes présentant un diabète de type 2 passé inaperçu. La clarification de la relation entre le diabète gestationnel et les anomalies congénitales au moyen d'études incluant les issues des interruptions de grossesse au cours du premier et du deuxième trimestre, neutralisant l'effet de variables parasites potentielles et utilisant des groupes témoins appropriés s'avère requise. (II-2A)

4. Chez certaines femmes, il est possible que la présence d'un diabète de type 2 soit constatée pour la première fois au cours de la grossesse. L'identification préconception des femmes courant des risques élevés de présenter un diabète de type 2 et la mise en œuvre d'une maîtrise glycémique optimale pourraient entraîner la baisse du risque d'anomalies congénitales. (II-2A)

## MÉDICAMENTS

L'insuline maternelle ne traverse pas le placenta et n'atteint donc pas l'embryon au cours de l'organogenèse; ainsi, il est peu probable que l'insuline exogène soit la cause des anomalies congénitales associées au diabète. On a signalé que le risque d'anomalies congénitales chez les fœtus de femmes présentant un diabète gestationnel connaissait une hausse lorsqu'une insulinothérapie s'avérait requise; au sein de ce groupe de femmes, il est probable de trouver des femmes présentant une hyperglycémie grave et un diabète de type 2 passé inaperçu dont les fœtus ont été exposés à l'hyperglycémie au cours du premier trimestre, avant ou pendant l'organogenèse<sup>36</sup>.

Les études menées chez l'animal et chez l'homme qui se sont penchées sur les effets tératogènes des agents antihyperglycémiques oraux ont généré des données contradictoires, et ce, puisque le risque de constater des malformations majeures chez les nouveau-nés de mères diabétiques semble être associé à la maîtrise glycémique maternelle plutôt qu'au traitement antidiabétique<sup>18</sup>. Les sulfonyles permettent la prise en charge de l'hyperglycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Il a été démontré que les sulfonyles de première génération (telles que le chlorpropamide) traversaient le placenta; cependant, il est possible que les nouvelles sulfonyles de deuxième génération (telles que le glyburide) ne traversent pas le placenta, ce qui mènerait à une baisse de l'exposition fœtale. Nous disposons de moins de données au sujet du risque tératogène associé à la prise en charge du diabète sucré au moyen de biguanides (tels que la metformine, laquelle accroît l'action de l'insuline dans les tissus périphériques et réduit la libération de glucose par le foie en inhibant la gluconéogenèse). Les biguanides traversent le placenta et, bien qu'ils ne semblent pas être tératogènes, ont été associés à d'autres issues périnatales indésirables (telles que l'hypertension gestationnelle et une hausse de la mortalité périnatale) lorsqu'ils sont utilisés pour la prise en charge des grossesses diabétiques<sup>37</sup>. Puisque nous ne disposons que de données limitées sur d'autres antihyperglycémiques oraux (tels que les meglitinides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les thiazolidinédiones), leur utilisation pendant la grossesse ne peut être recommandée.

Bien que certaines données issues d'études menées chez l'animal laissent entendre que l'insuline glargine est sûre et efficace pendant la grossesse<sup>38</sup>, seuls des exposés de cas et des séries de cas de faible envergure attestent de son innocuité pour ce qui est des grossesses chez l'homme<sup>39-41</sup>.

## Recommandation

5. Les sulfonyles de deuxième génération n'ont pas été associées à des anomalies congénitales dans le cadre d'études menées chez l'homme. L'utilisation de biguanides pourrait être associée à d'autres issues périnatales indésirables. L'utilisation d'autres agents antihyperglycémiques oraux n'est pas recommandée au cours de la grossesse. (II-2A)

## EFFET DE L'OBÉSITÉ

L'obésité est un facteur de risque bien connu en ce qui concerne le diabète<sup>42</sup>; son association aux anomalies congénitales a été établie par de nombreuses études<sup>43-45</sup>. Il est possible que l'obésité et le diabète partagent certaines anomalies métaboliques, y compris l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie<sup>46</sup>. Les études menées auprès de femmes présentant un diabète préexistant (type 1 ou type 2) et un IMC pré-grossesse = 28 kg/m<sup>2</sup> ont indiqué que le risque d'anomalies congénitales (en excluant les interruptions de grossesse survenant au cours du deuxième trimestre) triplait (taux corrigés)<sup>47</sup>. Les études évaluant le risque d'anomalies congénitales indiquent que, lorsque les effets combinés de l'obésité maternelle (IMC pré-grossesse = 30,0 kg/m<sup>2</sup>) et du diabète gestationnel sont pris en considération, le risque triple (taux corrigés) et que la hausse du risque est directement proportionnelle à celle de l'IMC<sup>46,48</sup>.

## Recommandation

6. Le risque d'anomalies congénitales est accru chez la progéniture des femmes obèses diabétiques. Un régime alimentaire sain et la pratique régulière d'exercices peuvent contribuer à optimiser le poids pré-grossesse et à réduire le risque d'anomalies congénitales. (II-2A)

## DIAGNOSTIC PRÉNATAL

La SOGC recommande que le dépistage prénatal des anomalies chromosomiques et structurales soit offert à toutes les femmes enceintes. Bien que le risque d'anomalie chromosomique fœtale ne soit généralement pas considéré comme étant accru chez les femmes diabétiques<sup>17</sup>, les taux médians d'alpha-fœtoprotéine et d'estriol non conjugué sont habituellement moindres chez les femmes qui présentent un diabète préexistant; ainsi, les programmes de dépistage sérique maternel modifient les taux de marqueur de façon à tenir compte de cette différence<sup>49</sup>. Une échographie menée au cours du premier trimestre à des fins

de datation peut s'avérer utile aux fins du suivi de la croissance fœtale plus tard au cours de la grossesse, et ce, même lorsque le dépistage de l'aneuploïdie n'est pas approprié ou souhaité. L'échographie visant la morphologie fœtale, y compris une évaluation détaillée de l'anatomie cardiaque, devrait être offerte entre la 18<sup>e</sup> et la 20<sup>e</sup> semaine. Dans certains cas, la tenue d'une deuxième échographie morphologique, conjointement avec une échocardiographie, peut contribuer à une meilleure définition des structures cardiaques.

### Recommandation

7. La détermination précise de l'âge gestationnel s'avère requise chez les femmes diabétiques. Compte tenu de la hausse du risque d'anomalies congénitales, ces femmes devraient se voir offrir un dépistage biochimique et échographique approprié, ainsi qu'une évaluation détaillée des structures cardiaques fœtales. (II-2A)

### COUNSELING PRÉCONCEPTION

Puisque l'origine des types d'anomalies provoqués par le diabète maternel remonte aux premiers stades de l'embryogenèse, il est important de mettre en œuvre des stratégies de prévention avant la conception. La plupart des femmes ne cherchent pas à obtenir leur première consultation prénatale avant la fin de l'embryogenèse; de plus, près de la moitié au deux tiers des femmes diabétiques en viennent à connaître une grossesse non planifiée<sup>50,51</sup>. Les femmes qui ne sollicitent pas de soins préconception sont plus susceptibles d'être jeunes, moins susceptibles d'être mariées et plus susceptibles de fumer et de présenter un statut socioéconomique faible<sup>52</sup>. Dans le cas du diabète préexistant, des études prospectives et des méta-analyses ont démontré que le counseling préconception (offert par une équipe multidisciplinaire) s'accompagnant d'une optimisation de la maîtrise glycémique avant la conception peut abaisser de façon significative la prévalence des anomalies congénitales majeures<sup>21,23,47,52-58</sup>. Les études soulignent les avantages que comporte, pour les femmes enceintes diabétiques, l'offre de soins optimaux avant la conception et pendant les débuts de la grossesse s'accompagnant d'une centralisation et d'une orientation précoce vers les services d'une équipe multidisciplinaire, et ce, afin de réduire les risques d'anomalies congénitales<sup>21,55,59</sup>. Les dosages préconception de l'hémoglobine glyquée ou du glucose et de l'hémoglobine glyquée au cours du premier trimestre peuvent être utilisés pour conseiller les femmes présentant un diabète préexistant au sujet du risque d'anomalies congénitales; les dosages de l'hémoglobine glyquée peuvent également être utilisés pour conseiller les femmes présentant un diabète gestationnel<sup>60</sup>. L'atteinte et le maintien de l'euglycémie constituent les principaux

objectifs de la prise en charge des grossesses compliquées par la présence d'un diabète préexistant ou gestationnel, et ce, afin de réduire le risque d'anomalies congénitales. L'Association canadienne du diabète recommande que les femmes enceintes présentant un diabète de type 1 ou de type 2 devraient chercher à atteindre un taux préconception d'hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\leq 7\%$ , en vue de réduire le risque de malformations congénitales<sup>12</sup>. De plus, une supplémentation en acide folique (de 1 à 5 mg par jour) débutant avant la conception et se poursuivant jusqu'à la 13<sup>e</sup> semaine de gestation est recommandée par l'Association canadienne du diabète<sup>12</sup> et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada<sup>61</sup>.

### Recommandations

8. Les femmes diabétiques devraient se voir offrir des services de counseling préconception par une équipe multidisciplinaire, afin d'optimiser leur santé générale et leur maîtrise glycémique, et d'analyser leur risque d'anomalies congénitales. (II-2A)
9. Le fournisseur de soins devrait s'assurer de consigner rigoureusement les antécédents de la patiente afin d'identifier d'autres facteurs (tels que des antécédents familiaux positifs ou un âge maternel avancé) pouvant aggraver davantage le risque d'anomalies structurelles ou chromosomiques congénitales. (II-2A)
10. Chez les femmes diabétiques, la grossesse devrait faire l'objet d'une planification. L'offre de services adéquats de counseling au sujet de la contraception et de la période préconception s'avère essentielle. L'euglycémie devrait être maintenue avant et pendant la grossesse. (II-2A)
11. Toutes les femmes diabétiques devraient bénéficier de conseils au sujet de la consommation d'aliments à teneur élevée en acide folique et fortifiés au folate, et de l'adoption d'une supplémentation appropriée en acide folique (de 4 à 5 mg par jour) pendant la période préconception et pendant les 12 premières semaines de gestation. (II-2A)
12. Un nombre important de femmes diabétiques ne profitent pas des programmes de soins préconception offerts. Des stratégies s'avèrent requises pour améliorer l'accès à ces programmes et pour maximiser les interventions associées à l'amélioration des issues de grossesse, telles que l'utilisation d'acide folique. (II-2A)

### LIMITES DES ÉTUDES

Un certain nombre de problèmes méthodologiques affectent l'évaluation de la relation entre les anomalies congénitales et le diabète préexistant et gestationnel. Une analyse des données démontre les limites de ces études,

telles que la collecte de données rétrospectives non standardisées, le regroupement des populations présentant un diabète de type 1 et de celles qui présentent un diabète de type 2, la classification non standardisée des types de diabète, de maîtrise glycémique et de malformations congénitales, la rareté des renseignements sur des facteurs parasites potentiels (tels que l'âge maternel, la maîtrise de la glycémie, l'utilisation d'acide folique et l'utilisation d'agents antihyperglycémiques oraux), le manque de données sur les issues des interruptions de grossesse menées au cours du premier et du deuxième trimestre en raison d'un diagnostic prénatal d'anomalies congénitales, l'inclusion d'anomalies attribuables à d'autres causes et la faible envergure des échantillons. Il est possible que les groupes témoins aient compté des femmes dont le diabète n'avait pas été diagnostiqué. Parmi les biais, on trouve la publication, la rédaction, la sélection et la constatation. Bien qu'une méta-analyse bien conçue ait récemment évalué l'effet du diabète et du counseling préconception sur le taux d'anomalies congénitales<sup>54</sup>, la collecte de données structurées, prospectives et exhaustives demeure importante pour l'évaluation de l'association entre les anomalies congénitales et le diabète préexistant et gestationnel.

## RÉSUMÉ

La plupart des grossesses compliquées par le diabète préexistant et gestationnel ne sont pas associées à des anomalies congénitales, et donnent lieu à la naissance de nourrissons en santé. Cependant, les données expérimentales confirment systématiquement que les grossesses compliquées par le diabète sont associées à une hausse du risque de malformations congénitales qui varie selon le degré de la maîtrise glycémique préconception et d'autres facteurs atténuants (tels que la supplémentation en acide folique).

D'autres recherches faisant appel à des modèles animaux s'avèrent requises en vue de clarifier les facteurs qui affectent le potentiel tératogène du diabète. D'autres recherches faisant appel à une collecte de données bien conçue, prospective, réglementée sur le plan national, neutralisant l'effet des variables parasites importantes et minimisant les biais s'avèrent également requises pour contribuer à la vérification des associations entre les anomalies congénitales et le diabète préexistant et gestationnel. Les études actuelles soulignent l'importance des études prospectives en population générale qui décrivent clairement les critères utilisés pour diagnostiquer le diabète et les anomalies congénitales, et qui comprennent les interruptions de grossesse au cours du deuxième trimestre. L'atteinte d'une bonne maîtrise du diabète avant et pendant la grossesse peut permettre l'obtention d'une issue

optimale. À cette fin, il faut planifier la grossesse avec rigueur, se prévaloir de soins prénatals précoces, bénéficier d'une surveillance fréquente de la grossesse et du diabète, et avoir accès à des soins de soutien néonataux.

## RÉFÉRENCES

1. Santé Canada. *Les anomalies congénitales au Canada : Rapport sur la santé périnatale*, Ottawa : Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Canada, 2002.
2. Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P. « Congenital malformations in offspring of diabetic mothers- animal and human studies », *Rev Endocrinol Metabol Dis*, vol. 4, 2003, p. 79-93.
3. Wilson RD. « Principes de tératologie humaine : Exposition aux médicaments, aux produits chimiques et aux agents infectieux. Directives cliniques de la SOGC, n° 199, novembre 2007 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, 2007, p. 918-926.
4. Woolf SH, Battista RN. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *Can Med Assoc J*, vol. 169, n° 3, 2003, p. 207-8.
5. American Diabetes Association. « Diagnosis and classification of diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 28, 2005, p. S37-42.
6. Kousseff BG. « Diabetic embryopathy », *Curr Opin Pediatr*, vol. 11, 1999, p. 348.
7. Zaw W, Stone DG. « Caudal regression syndrome in twin pregnancy with type II diabetes », *J Perinatol*, vol. 2, 2002, p. 171-4.
8. Smoak IW. « Hypoglycemia and embryonic heart development », *Front Biosci*, vol. 7, 2002, p. d307-18.
9. Savion S, Gidon-Dabush S, Fein A, Torchinsky A, Toder V. « Diabetes teratogenicity is accompanied by alterations in macrophages and T cell subpopulations in the uterus and lymphoid organs », *Int Immunopharmacol*, vol. 4, 2004, p. 1319-27.
10. Lian Q, Thameem Dheen S, Liao D, Sam Wah Tay S. « Enhanced inflammatory response in neural tubes of embryos derived from diabetic mice exposed to a teratogen », *J Neuroscience Res*, vol. 75, 2004, p. 554-64.
11. Punareewattana K, Sharova LV, Li W, Ward DL, Holladay SD. « Reduced birth defects caused by maternal immune stimulation may involve increased expression of growth promoting genes and cytokine GM-CSF in the spleen of diabetic ICR mice », *Int Immunopharmacol*, vol. 3, 2003, p. 1639-55.
12. Meltzer SJ, Ryan EA, Feig DS, Thompson D, Snyder J. « Preconception care for women with diabetes », *Canadian Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines*, 2003.
13. Aberg A, Westbom L, Kallen B. « Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes », *Early Human Develop*, vol. 61, 2001, p. 85-95.
14. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla, Prieto L, Frias JL. « Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers », *Am J Med Genetics*, vol. 78, 1998, p. 140-5.
15. Sheffield JS, Butler-Koster, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. « Maternal diabetes and infant malformations », *Obstet Gynecol*, vol. 100, 2002, p. 925-30.
16. Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. « Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study », *Birth Defects Res*, vol. 73, 2005, p. 605-11.
17. Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla ES, Bermejo E, Prieto. « Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome », *Am J Med Genetics*, vol. 112, 2002, p. 335-7.

18. Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, Buchanan TA. « Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Increase risk from poor maternal metabolic control but not from exposure to sulfonylurea drugs », *Diabetes Care*, vol. 18, 1995, p. 1446–51.
19. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah POD, Platt MJ, Stanistreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. « Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five-year population cohort study », *BMJ*, vol. 315, 1997, p. 275–8.
20. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. « Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands », *BMJ*, vol. 328, 2004, p. 915–9.
21. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M et coll. « Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study », *Diabetes Care*, vol. 27, 2004, p. 2819–23.
22. Dunne FP, Brydon PA, Proffitt M, Sith T, Gee H, Holder RL. « Fetal and maternal outcomes in Indo-Asian compared to Caucasian women with diabetes in pregnancy », *Q J Med*, vol. 93, 2000, p. 813–18.
23. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. « Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies », *JAMA*, vol. 265, 1991, p. 731–6.
24. Langer O, Conway DL. « Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes », *J Mat Fet Med*, vol. 9, 2000, p. 35–41.
25. American Diabetes Association. « Gestational diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 23, 2000, p. S77–9.
26. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. « Association between outcome of pregnancy in type 1 diabetes: population based study », *BMJ*, vol. 325, 2002, p. 1275–6.
27. The Diabetes Control Complications Trial Research Group. « Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications trial », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 174, 1996, p. 1343–53.
28. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. « Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by Type 2 and gestational diabetes », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 182, 2000, p. 313–20.
29. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. « Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus », *Diabetologia*, vol. 43, 2000, p. 79–82.
30. Hanson U, Persson B, Thunell S. « Relationship between haemoglobin A1C in early type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and fetal malformation in Sweden », *Diabetologia*, vol. 33, 1990, p. 100–4.
31. Farrell T, Neale L, Cundy T. « Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes », *Diabet Med*, vol. 19, 2002, p. 322–6.
32. McElduff A, Cheung NW, McIntyre HD, Lagstom JA, Oats JJN, Ross GP et coll. « The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy », *MJA*, vol. 183, 2005, p. 373–7.
33. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. « Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose intolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Investigators », *JAMA*, vol. 275, 1996, p. 1165–70.
34. Kousseff BG. « Gestational diabetes mellitus (Class A): a human teratogen? », *Am J Med Gen*, vol. 83, 1999, p. 402–8.
35. Versiani BR, Gilbert-Barnes E, Giuliani LR, Peres LC, Pina-Neto JM. « Caudal dysplasia sequence: severe phenotype presenting in offspring of patients with gestational and pregestational diabetes », *Clin Dysmorphol*, vol. 13, 2004, p. 1–5.
36. American Diabetes Association. « Gestational diabetes mellitus », *Diabetes Care*, vol. 25, 2005, p. S82–4.
37. Berger H, Crane J, Farine D, Armson BA, de la Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L et coll. « Dépistage du diabète sucré gestationnel », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, 2002, p. 904–13.
38. Merlob P, Levitt O, Stahl B. « Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review », *Paediatr Drugs*, vol. 4, 2002, p. 755–60.
39. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS et coll. « Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001 », *JAMA*, vol. 298, 2003, p. 76–9.
40. Dolci M, Mori M, Baccetti F. « Use of glargine insulin before and during pregnancy in a woman with type I diabetes and Addison's disease », *Diabetes Care*, vol. 28, 2005, p. 2084–5.
41. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Chatzianagnostou K, Cuccuru I, Ghio A et coll. « Use of insulin glargine during the first weeks of pregnancy in five type I diabetic women », *Diabetes Care*, vol. 28, 2005, p. 982–3.
42. Woolderink JM, van Loon AJ, Storms F, de Heide L, Hoogenberg K. « Use of insulin glargine during pregnancy in seven type I diabetic women », *Diabetes Care*, vol. 28, 2005, p. 2594–5.
43. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. « Maternal obesity and risk of birth defects », *Pediatr*, vol. 111, 2003, p. 1152–8.
44. Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. « Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits », *Int J Toxicol*, vol. 21, 2002, p. 181–9.
45. Shaw GM, Velie EM, Schaffer D. « Risk of neural tube defect-affected pregnancies among obese women », *JAMA*, vol. 275, 1996, p. 1093–6.
46. Cedergren ML, Kallen BAJ. « Maternal obesity and infant heart defects », *Obes Res*, vol. 11, 2003, p. 1065–71.
47. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. « Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects », *Epidemiol*, vol. 16, 2005, p. 87–92.
48. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. « A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus », *Epidemiol*, vol. 11, 2000, p. 689–94.
49. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. « Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes », *Diabet Med*, vol. 22, 2005, p. 775–81.
50. Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. « Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus », *Prenat Diagn*, vol. 24, 2004, p. 804–7.
51. American Diabetes Association. « Preconception care of women with diabetes », *Diabetes Care*, vol. 27, 2004, p. S76–8.
52. Holing EV, Shaw Beyer C, Brown ZA, Connell FA. « Why don't women with diabetes plan their pregnancies? », *Diabetes Care*, vol. 21, 1998, p. 889–95.
53. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. « Can pre-pregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? », *BMJ*, vol. 30, 1990, p. 1070–7.
54. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. « Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis », *Q J Med*, vol. 94, 2001, p. 435–44.

55. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, Dignan PSJ et coll. « A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels », *J Matern Fetal Med*, vol. 9, 2000, p. 14–20.
56. Diabetes and Pregnancy Group, France. « French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes », *Diabetes Care*, vol. 26, 2003, p. 2990–3.
57. Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR et coll. « The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. The experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program », *Diabetes Care*, vol. 16, 1993, p. 450–5.
58. Miodovnik M, Mimouni F, Dignan PSJ, Berk MA, Ballard JL, Siddiqi TA et coll. « Major malformations in infants of IDDM women. Vasculopathy and early first-trimester poor glycemic control », *Diabetes Care*, vol. 11, 1988, p. 713–8.
59. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, Smith T, Brydon PA, McConkey C et coll. « Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy », *Q J Med*, vol. 92, 1999, p. 451–4.
60. Hadden DR, Alexander A, McCance DR, Traub AI. Northern Ireland Diabetes Group and the Ulster Obstetrical Society. « Obstetric and diabetic care for pregnancy in diabetic women: 10 years outcome analysis, 1985–1995 », *Diabetic Med*, vol. 18, 2001, p. 546–53.
61. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz, Buchanan TA, Kjos SL. « Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected in pregnancy », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 177, 1997, p. 1165.
62. Wilson RD, Davies G, Desillets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P et coll. « L'apport en acide folique pour la prévention des anomalies du tube neural et d'autres anomalies congénitales », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 25, 2003, p. 966–73.