

Diabète(s) et grossesse

J Timsit

GH Cochin-Hôtel Dieu

SMHP 4-05-2012

Trois ~~débats~~ questions

Peut-on améliorer le pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un diabète de type 1 ?

Diabète de type 2 et grossesse : où sont les problèmes ?

Diabète gestationnel : un problème réglé ?

Peut-on améliorer le pronostic de la grossesse
chez les femmes qui ont un diabète de type 1 ?

Diabète de type 2 et grossesse : où sont les
problèmes ?

Diabète gestationnel : un problème réglé ?

Pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un DT1 (DT2)

- Malformations congénitales - mortalité périnatale
- Macrosomie - morbidité néonatale
- Mort foetale tardive
- Pré maturité - morbidité néonatale
- Prééclampsie
- Césariennes

Pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un DT1 (DT2)

- Malformations congénitales - mortalité périnatale
- Macrosomie - morbidité néonatale
- Mort foétale tardive
- Prématurité - morbidité néonatale
- Prééclampsie
- Césariennes

Toutes, pour partie, liées au contrôle glycémique maternel

Pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un DT1

- **Malformations congénitales**
- Macrosomie - morbidité néonatale
- Mort fœtale tardive
- Prématurité
- Prééclampsie
- Césariennes

Les MC restent plus fréquentes au cours du diabète de type 1

Etude multicentrique - France - 2000-2001

289 DT1

Anomalies non chromosomiques : **4.5 vs 2.2%, RR = 2**

Diabetes and Pregnancy Group, Diabetes Care, 2003

Étude de population - GB - 1996-2008

1314 DT1

Anomalies non chromosomiques : **7.7 vs 1.9%, RR = 4**

R Bell et al., Diabetologia, 2012

Les MC restent plus fréquentes au cours du diabète de type 1

Etude multicentrique - France - 2000-2001

289 DT1

Anomalies non chromosomiques

au moins deux raisons 2

gnancy Group, Diabetes Care, 2003

Étude de prévalence - GB - 1996-2008

1314 DT1

Anomalies non chromosomiques : 7.7 vs 1.9%, RR = 4

R Bell et al., Diabetologia, 2012

Prise en charge pré-conceptionnelle = réduction des malformations congénitales

Etude	Pré		Post	
	n	%	n	%
Fuhrmann 1983	128	0.8	292	5.5
Fuhrmann 1984	56	1.8	144	4.2
Goldman 1986	44	0	31	6.5
Mills 1988	347	4.9	279	9.0
Damm 1989	283	2.5	148	10.1
Steel 1990	196	1.5	117	12.0
Kitzmiller 1991	84	1.2	110	10.9
Rosenn 1991	28	0	71	1.4
Tchobroutsky 1991	40	0	186	8.6
Willhoite 1993	58	1.7	93	8.6
Total	1264	2.5	1471	7.8

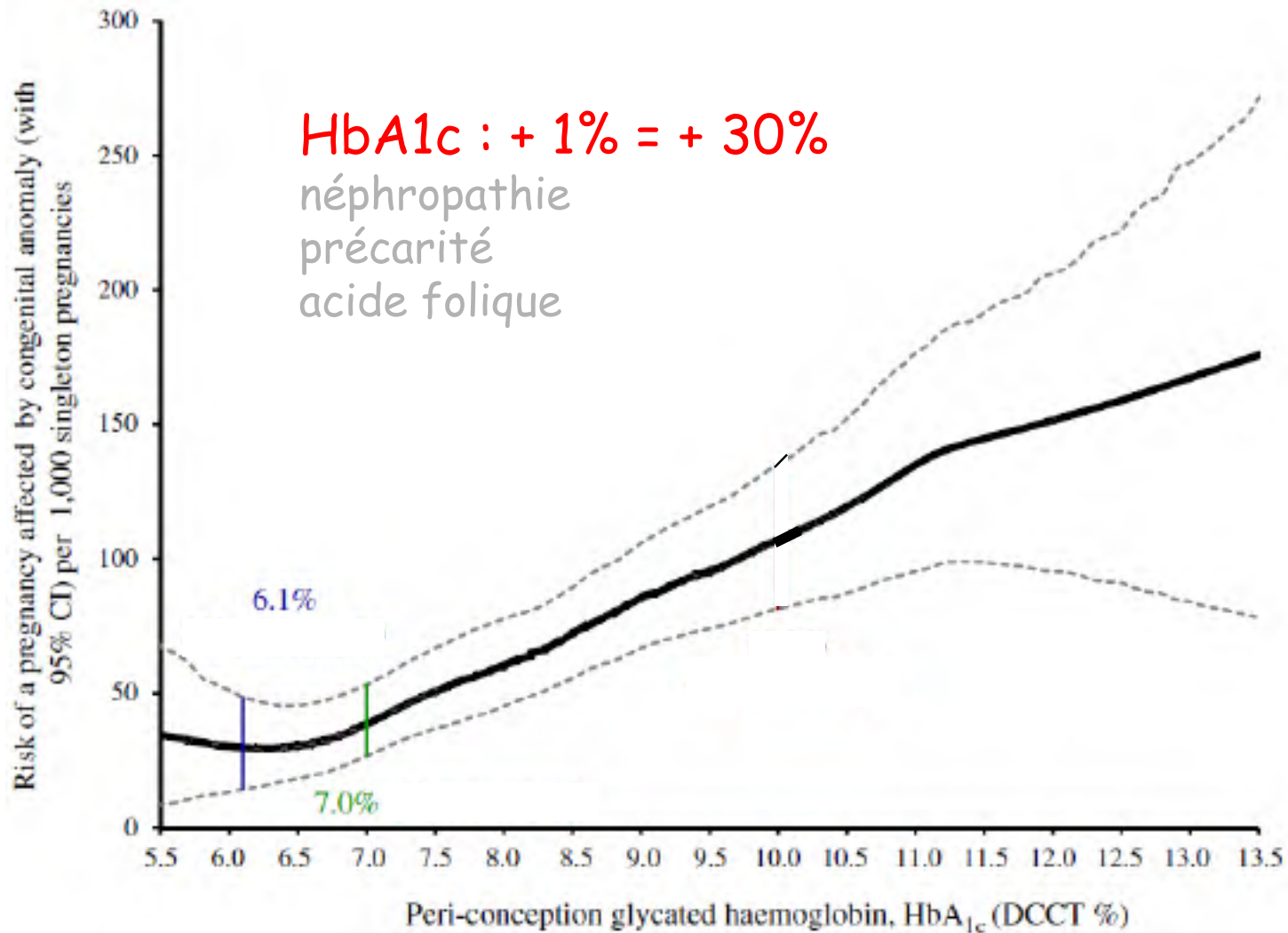
Programmation de la grossesse - diabète pré-gestationnel

programmation effective

E Bismuth et al., Diabetes Metab, 2012

- contraception
- bilan des complications du diabète
- arrêt des médicaments
- prescription d'acide folique
- optimisation du contrôle glycémique

HbA1c péri-conceptionnelle et malformations congénitales



Programmation de la grossesse - diabète pré-gestationnel

programmation effective

E Bismuth et al., Diabetes Metab, 2012

- contraception
- bilan des complications du diabète
- arrêt des médicaments
- prescription d'acide folique
- optimisation du contrôle glycémique

Etude multicentrique - France - 2000-2001

289 DT1 : **programmation 49%** (DT2 24%)

Diabetes and Pregnancy Group, Diabetes Care, 2003

Étude de population - GB - 1996-2008

1314 DT1 : **programmation 44%** (DT2 29%)

acide folique 32% (DT2 27%)

R Bell et al., Diabetologia, 2012

Défaut de programmation

Défaut d'information ?

138 femmes, 85% informées, 80% par leur diabétologue

Niveau d'HbA1c (< 7%) requis	80%
Naissance prématurée	45%
Poids de naissance de l'enfant excessif	85%
Risque de diabète à la naissance chez l'enfant	40%
Malformation congénitale	50%

Diabetes and Pregnancy Group, France, Diabetes Metab, 2005

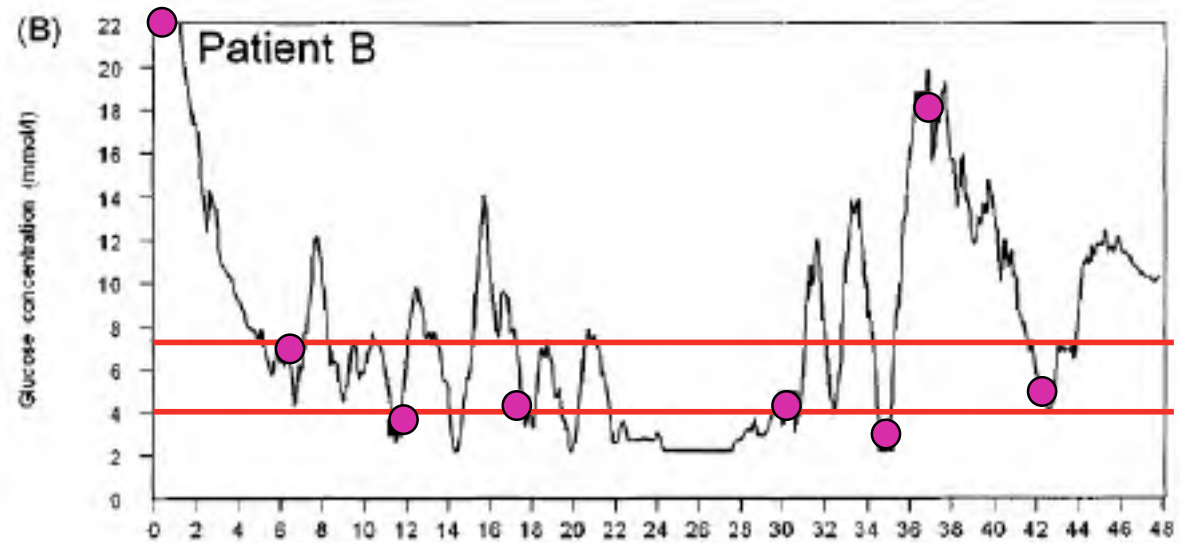
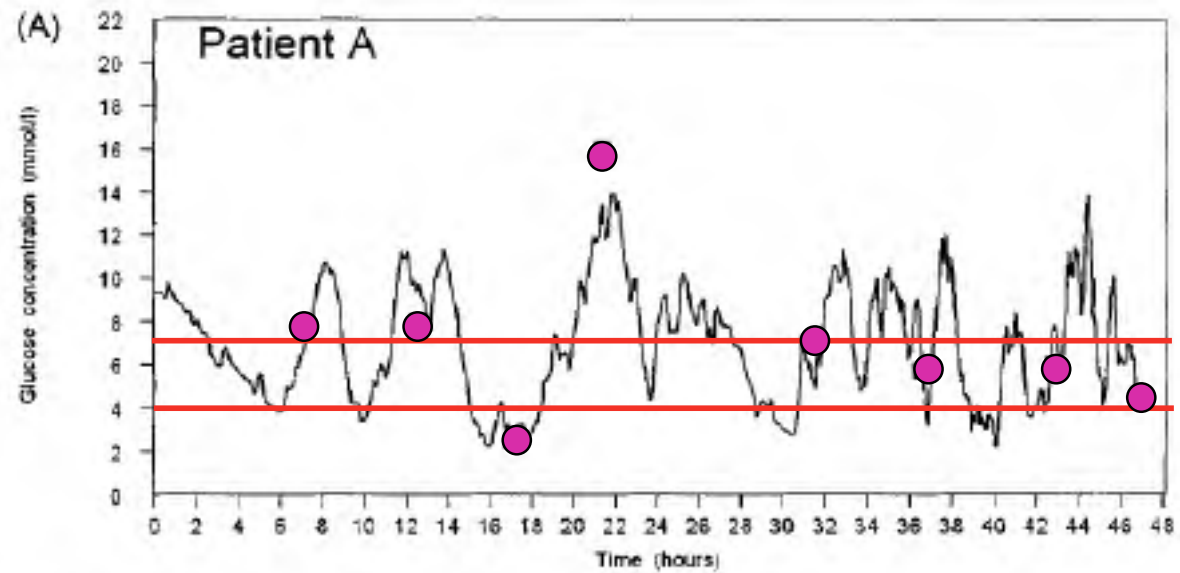
Une typologie particulière ? Définir le profil des femmes qui ne programment pas leur grossesse

Pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un DT1

- **Malformations congénitales**
- **Macrosomie**
- Mort fœtale tardive
- Prématurité
- Prééclampsie
- Césariennes

DT1

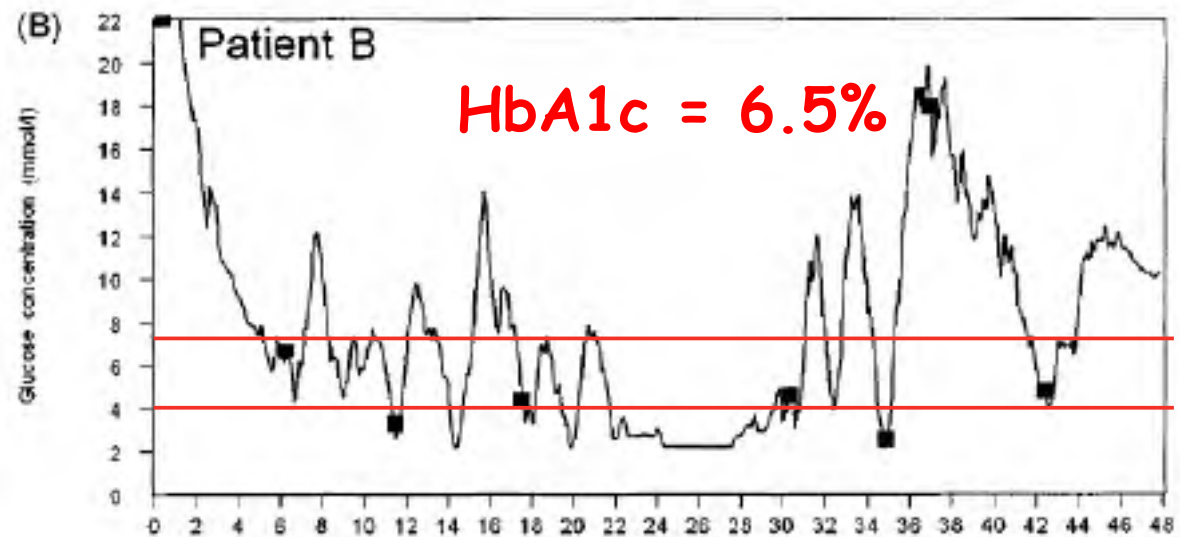
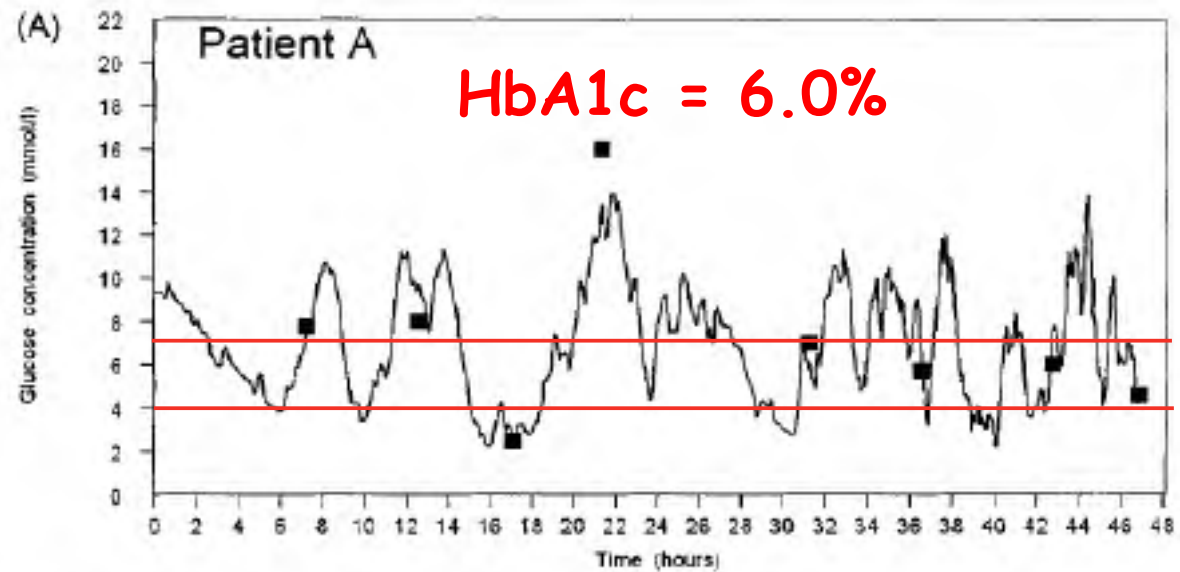
enregistrement continu
CGMS



A Kerssen et al, Prenat Diag, 2006

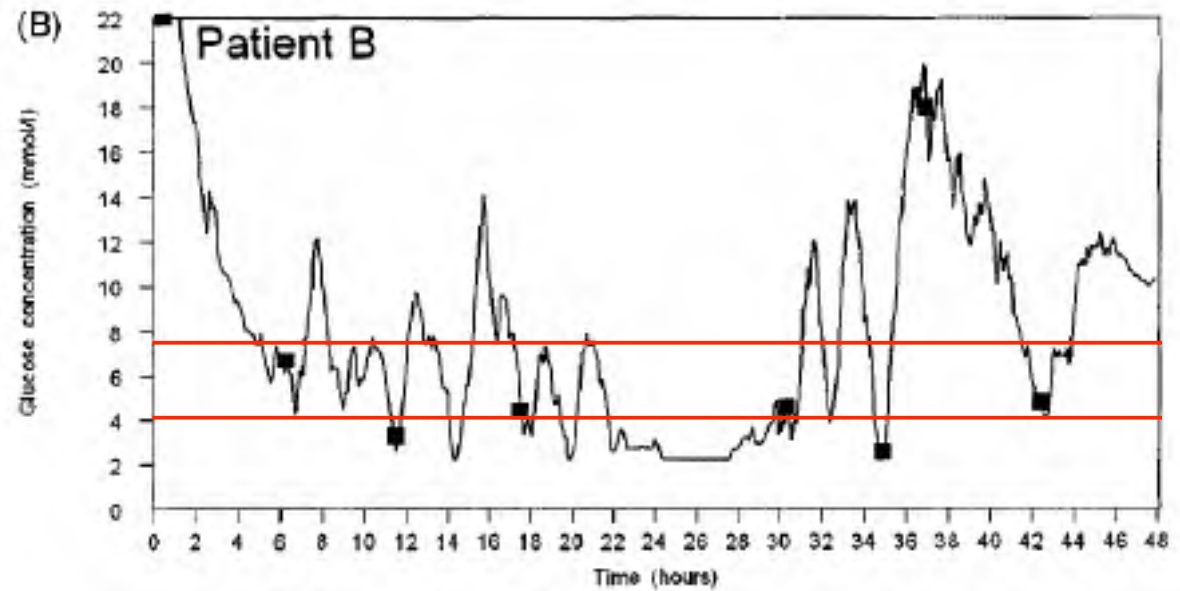
DT1

enregistrement continu
CGMS



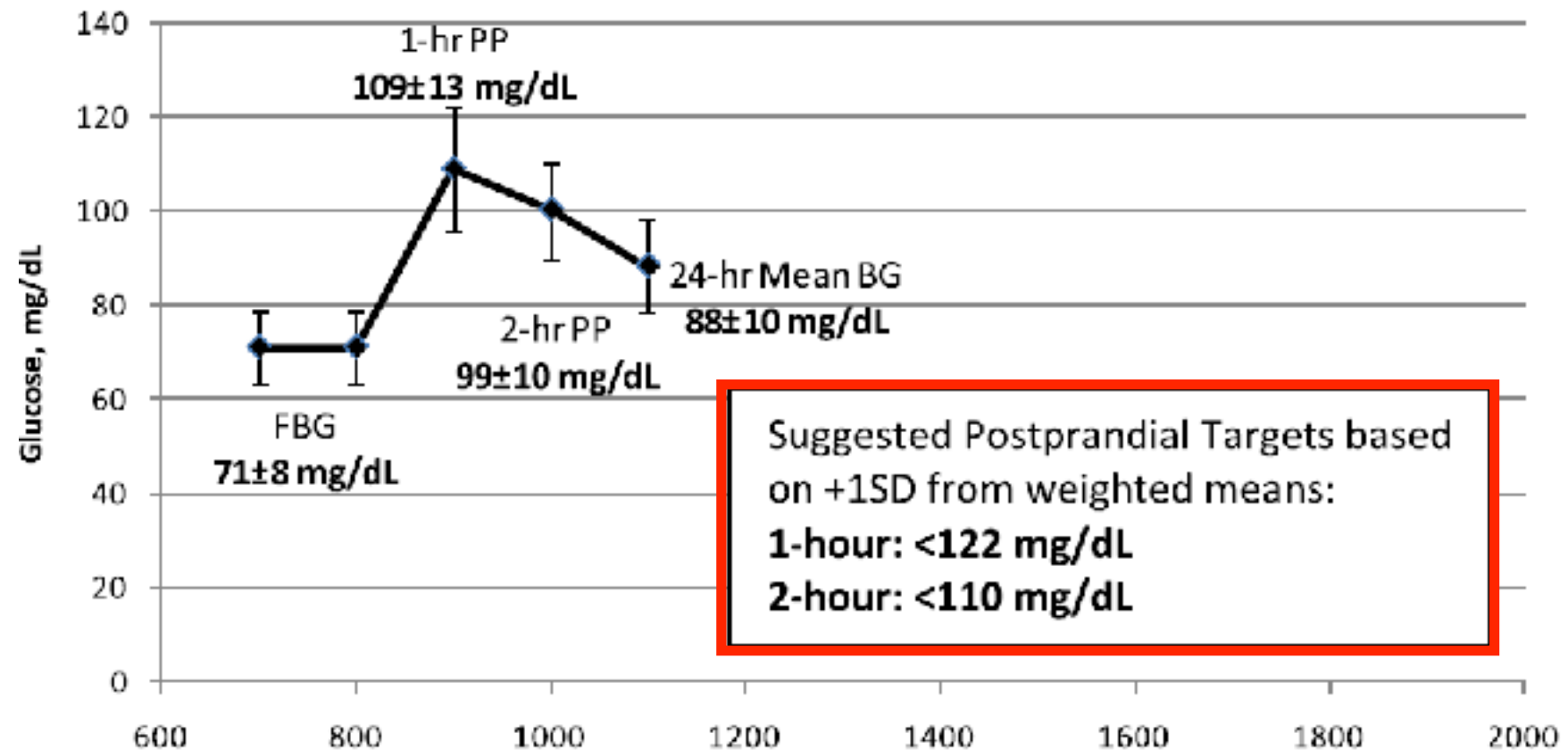
DT1

enregistrement continu
CGMS



A Kerksen et al, Prenat Diag, 2006

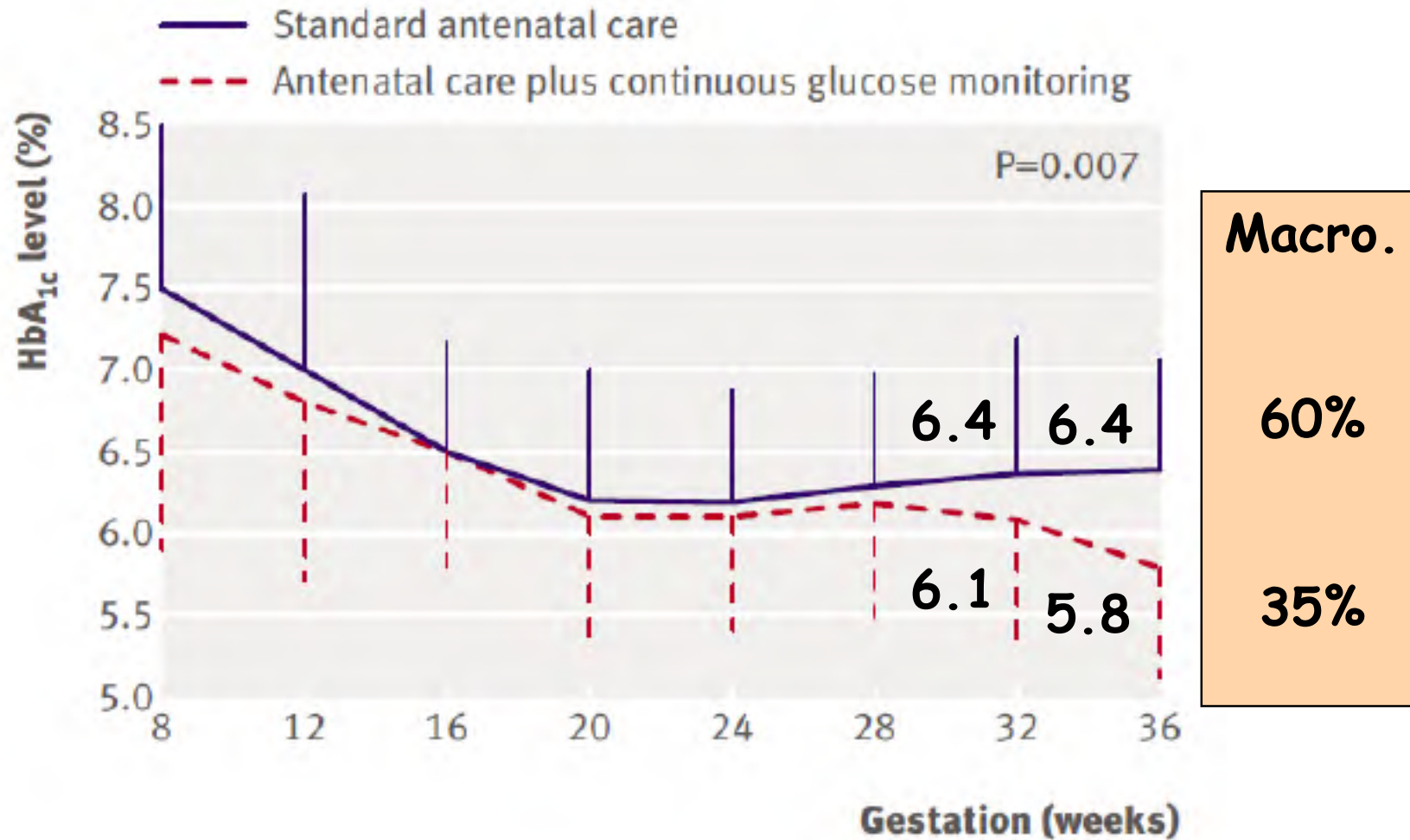
DT1 et grossesse: objectifs de plus en plus stricts ...



Comment améliorer le contrôle (la stabilité) glycémique ?

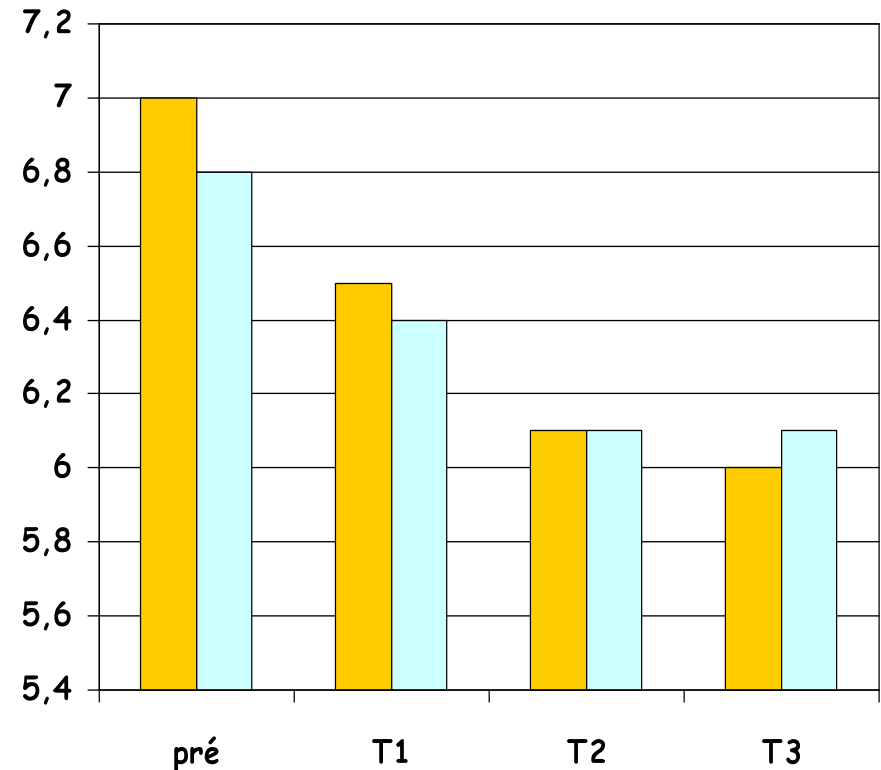
- Éducation, suivi intensif, réactivité, disponibilité ...
- Analogues de l'insuline
 - Rapides : Novorapid®, Humalog®
 - Lents : Lévémir®, Lantus®
- Insulinothérapie sc continue par pompe externe
- Autosurveillance glycémique intensive
- Capteurs de glucose sous-cutanés

Capteurs de glucose et grossesse



DT1: on progresse ... un peu ... expérience monocentrique ~ 400 grossesses

	2000-2005	> 2005
Progra.	63%	59%
Ac folique	26%	51%
Malfo.	2.5%	1.7%
MPN	0.5%	0.9%
Macro.	49%	39%
Dystocie	1.2%	1.8%
Prématurité	25%	13%



Peut-on améliorer le pronostic de la grossesse
chez les femmes qui ont un diabète de type 1 ?

**Diabète de type 2 et grossesse : où sont les
problèmes ?**

Diabète gestationnel : un problème réglé ?

DT2 et grossesse: un problème émergent

- augmentation de l'incidence DT2
- rajeunissement DT2
- spécificités ethniques

Incidence annuelle
DT1 vs DT2

Enfants et ados

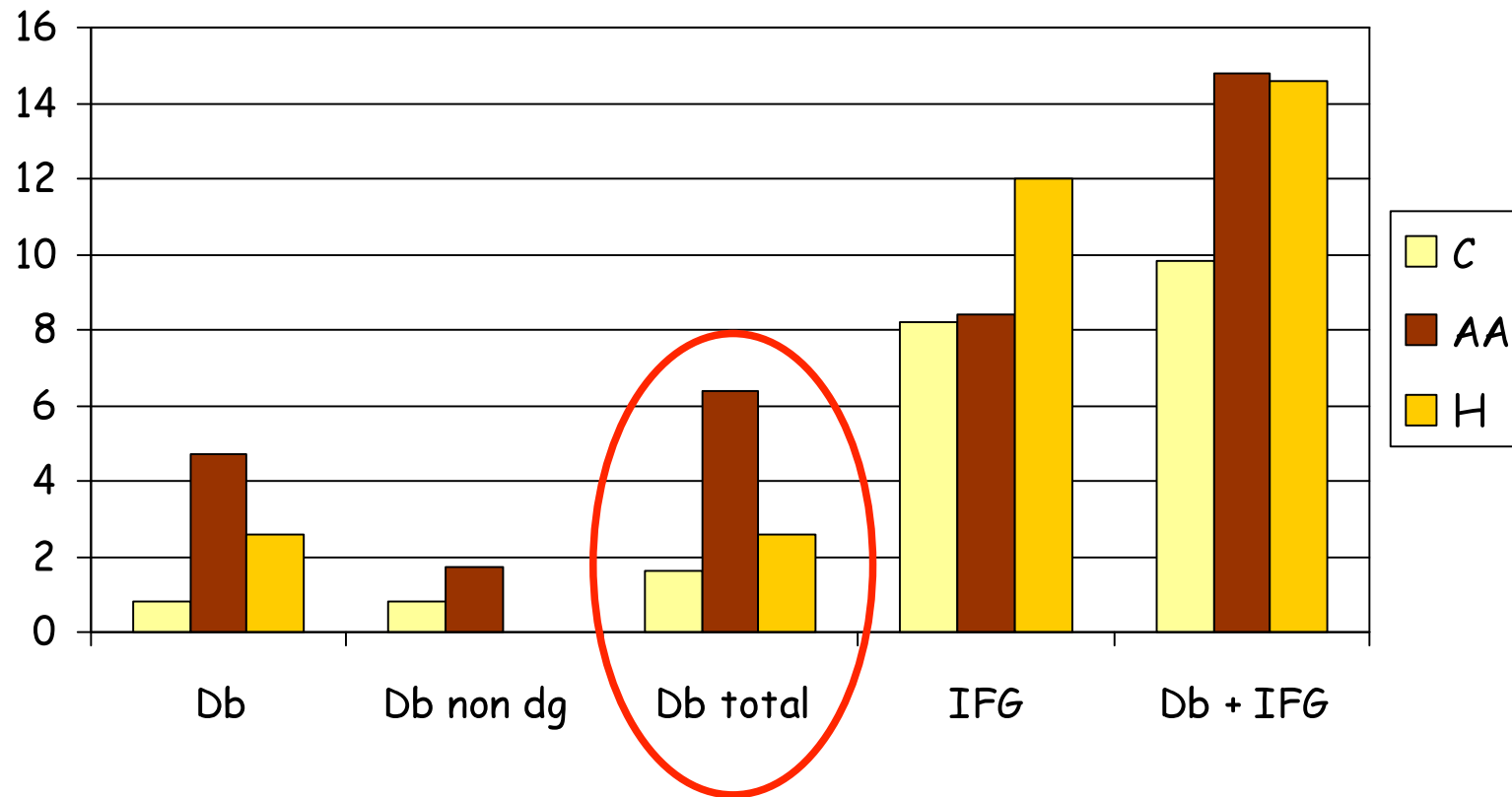
USA 2002-2003

	DT1	DT2
Groupe d'âge		
0 - 4 ans	14.3	0
5 - 9 ans	22.1	0.8
10 - 14 ans	25.9	8.1
15 - 19 ans		
NHW	15.1	5.6
AA	11.1	19.4
Hisp	12.1	17.0
As/Pisl.	6.8	22.7
Am Ind.	4.8	49.4
tous	13.1	11.8

Diabetes in Youth Study Group, JAMA, 2007

NHANES 1999-2002

anomalies de la tolérance au glucose chez les femmes de 20-39 ans



CC Cowie et al, Diabetes Care, 2006

DT2 et grossesse: un diagnostic méconnu

Table 2. Obstetrical Data and Outcomes in Women with Gestational Diabetes According to Study Group.*

VARIABLE	PREPRANDIAL MONITORING (N = 33)	POSTPRANDIAL MONITORING (N = 33)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	<i>mean ±SD</i>			
Gestational age at delivery (wk)	37.6±3.8	37.9±1.4	—	0.16†
Maternal weight gain (kg)	10.7±5.4	10.5±5.4	—	0.94†
Success in glycemic control (%)‡	86±4.1	88±5.2	—	0.62§
Compliance with schedule (%)¶	98±1.9	95±2.2	—	0.76§
Insulin dose				
Units/day	76.8±21.4	100.4±29.5	—	0.003†
Units/kg	0.9±0.1	1.1±0.2	—	0.001†
Glycosylated hemoglobin (%)				
Initial	8.6±2.3	8.9±3.2	—	0.55†
Final	8.1±2.2	6.5±1.4	—	0.006†
Change	-0.6±1.6	-3.0±2.2	—	<0.001†

DT2 et grossesse: un diagnostic méconnu

- Nouvelle Zélande: 15% des DG sont des DT2
T Cundy et al. Diabet Med, 2000
- Japon: 35% des DG sont des DT2
Y Omori et al., Diabetes Care, 2005
- Santa Barbara : 40% des DG sont des DT2
Y Omori et al., Diabetes Care, 2005
- France : ?

Pronostic de la grossesse chez les femmes qui ont un DT2

"encore plus grave que DT1" ...

"aussi grave que le DT1" ...

"c'est différent" ...

DT2 vs DT1: pronostic de la grossesse

33 études observationnelles, 1987-2008, 7966 DT1, 3781 DT2

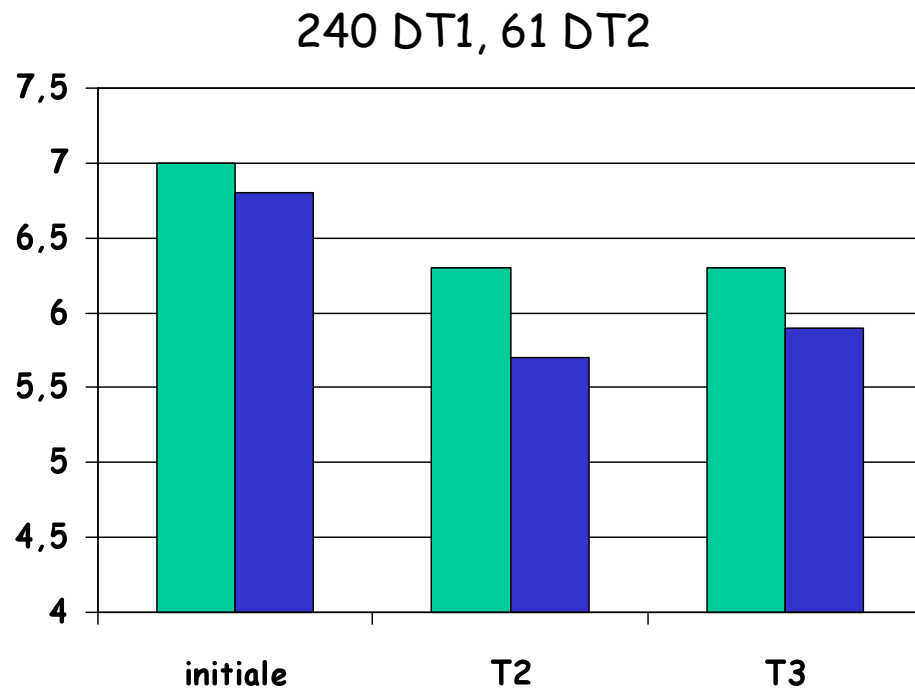
	DT1	DT2	OR
malform. C	5.2	5.5	-
MFT	2.1	2.5	-
MNN	0.9	1.5	-
MPN	2.7	4.0	1.50

Prééclampsie, FCS, ITG, prématurité, macrosomie, RCIU, HNN, détresse R, ictère: NS
Césariennes: OR = 0.80

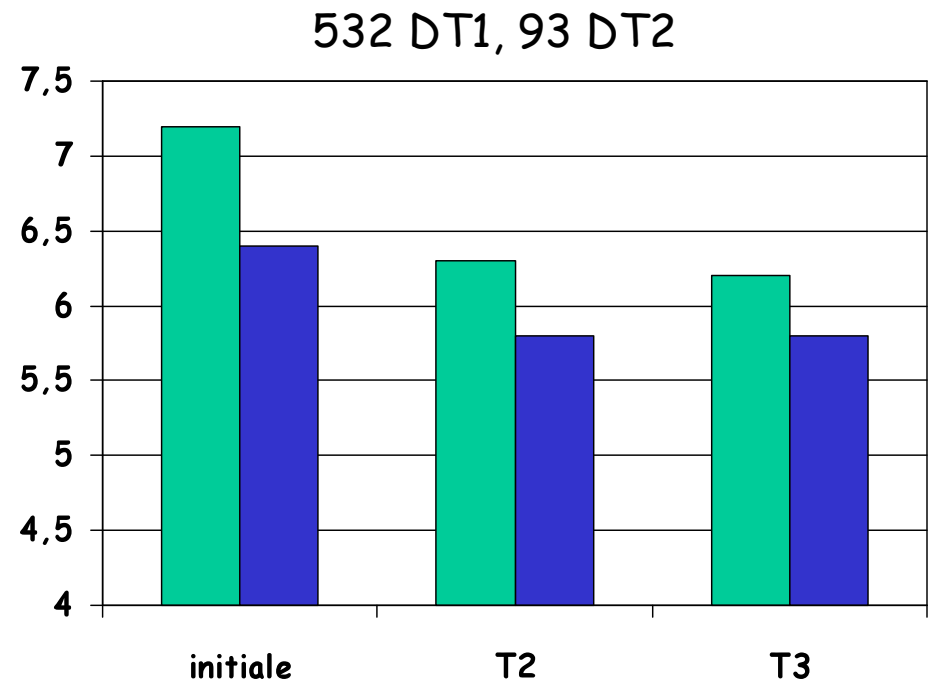
Donc grave, pourtant ...

- DT2 moins ancien
- DT2 moins compliqué
- DT2 plutôt mieux contrôlé
- DT2 plus facile à équilibrer (stabilité)

HbA1c DT2 vs DT1

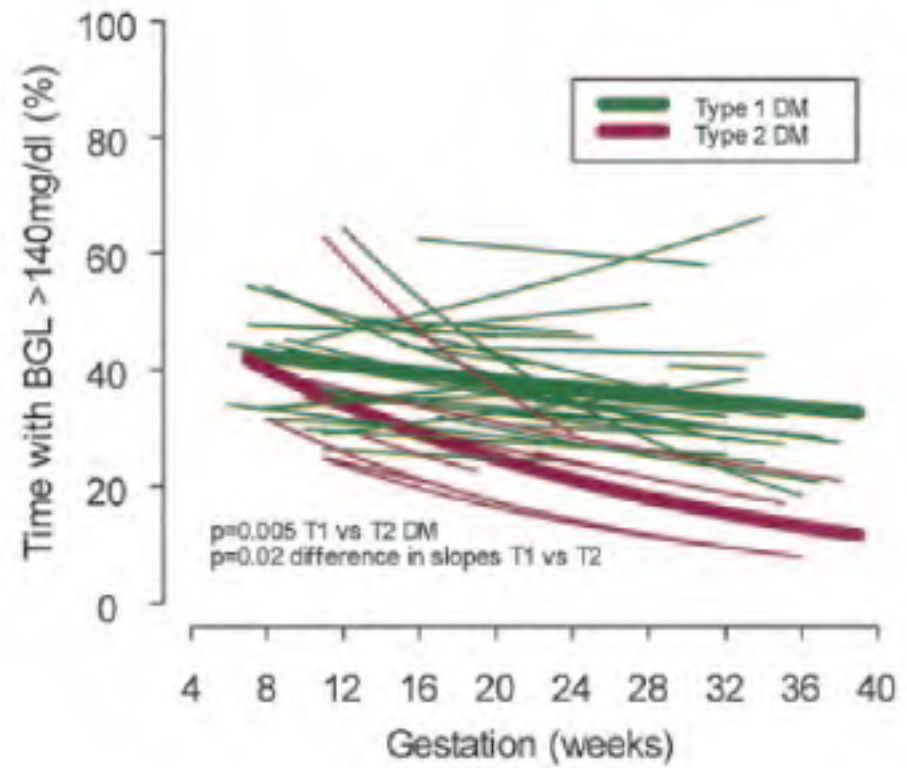
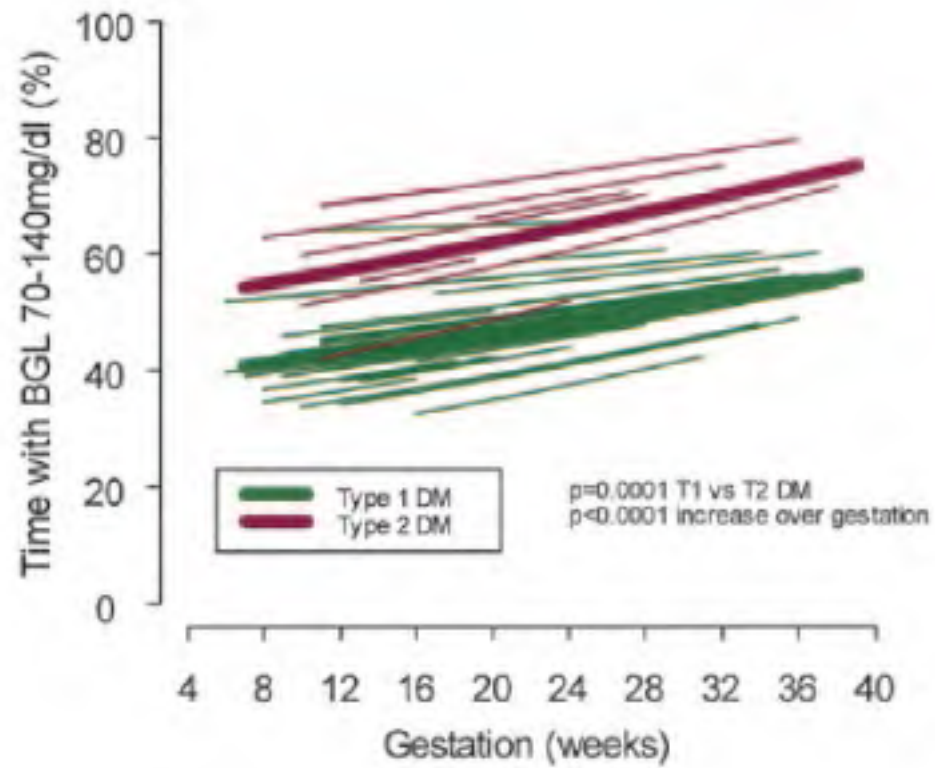


TD Clausen et al, Diabetes Care, 2005



N Hillman et al, Diabetes Care, 2006

DT1 vs DT2 CGMS



Gravité du DT2 pré-gestationnel

- Méconnu = "DG"
- Absence de programmation (19% vs 35%)
- Niveaux glycémiques associés aux complications
- Minorités ethniques, précarité
- Spécificités DT2

DT2 et origine ethnique

	Women with type 1 diabetes (n=1707)	Women with type 2 diabetes (n=652)
Median (IQR) age (years) at onset of diabetes	15 (9-23)	29 (25-34)
Median (IQR) age (years) at delivery	30 (26-34)	34 (30-37)
Ethnicity:		
White	1549 (90.7)	331 (50.8)
Black African	23 (1.4)	47 (7.2)
Black Caribbean	27 (1.6)	33 (5.1)
Black other	4 (0.2)	3 (0.5)
Indian	25 (1.5)	47 (7.2)
Pakistani	24 (1.4)	106 (16.3)
Bangladeshi	7 (0.4)	47 (7.2)
Chinese	1 (0.1)	2 (0.3)
Other	45 (2.6)	33 (5.1)
Not known	2 (0.1)	3 (0.5)
Multiparous	925 (54.2)	495 (75.9)
Deprivation fifth*:		
1 (least deprived)	260 (16.7)	40 (6.4)
2	288 (18.5)	66 (10.5)
3	313 (20.1)	81 (12.9)
4	307 (19.7)	145 (23.1)
5 (most deprived)	355 (22.8)	291 (46.3)

DT2 et précarité

	Women with type 1 diabetes (n=1707)	Women with type 2 diabetes (n=652)
Median (IQR) age (years) at onset of diabetes	15 (9-23)	29 (25-34)
Median (IQR) age (years) at delivery	30 (26-34)	34 (30-37)
Ethnicity:		
White	1549 (90.7)	331 (50.8)
Black African	23 (1.4)	47 (7.2)
Black Caribbean	27 (1.6)	33 (5.1)
Black other	4 (0.2)	3 (0.5)
Indian	25 (1.5)	47 (7.2)
Pakistani	24 (1.4)	106 (16.3)
Bangladeshi	7 (0.4)	47 (7.2)
Chinese	1 (0.1)	2 (0.3)
Other	45 (2.6)	33 (5.1)
Not known	2 (0.1)	3 (0.5)
Multiparous	925 (54.2)	495 (75.9)
Deprivation fifth*:		
1 (least deprived)	260 (16.7)	40 (6.4)
2	288 (18.5)	66 (10.5)
3	313 (20.1)	81 (12.9)
4	307 (19.7)	145 (23.1)
5 (most deprived)	355 (22.8)	291 (46.3)

Spécificités DT2

- Age = 34 vs 29
- IMC = 30 vs 24 ; risques propres
- Physiopathologie DT2 différente DT1
 - Insulinorésistance
 - HTA
 - AGL
 - Inflammation de bas grade
 - Cytokines : TNF, IL6, adiponectine
 - Dysfonction endothéliale (NO)

DT2 et grossesse: questions

- Comment dépister les femmes DT2 **avant** la grossesse ? MG, dispensaires, supermarchés ...
- Comment dépister **plus tôt** les femmes DT2 enceintes (recours + précoce mais minorités) ? Cf diabète gestationnel
- Comment traiter ?

Traitement du DT2 pendant la grossesse

- Arrêt IEC/ARA2, statine ... etc.
- Arrêt ADO recommandé en France mais:
 - pas de risque malfo patent, risque de déséquilibre
 - Metformine sûre en début (SOPK) et fin de G (MIG-DG)
 - Glibenclamide (Glyburide) sûr en fin de G (DG) ; on ne sait pas au début: prudence P foetal
 - Autres classes ...
- Insulinothérapie

Peut-on améliorer le pronostic de la grossesse
chez les femmes qui ont un diabète de type 1 ?

Diabète de type 2 et grossesse : où sont les
problèmes ?

Diabète gestationnel : un problème réglé ?

Diabète gestationnel : définition pragmatique mais ...

Un pronostic reflétant des situations de gravité
métabolique très variable

Des facteurs confondants (obésité)

De longues errances sur les critères diagnostiques

Complications associées au "diabète gestationnel"

1er trim

2ème trim

3ème trim

MALFORMATIONS

MACROSOMIE

DIABÈTE (T2) MÉCONNU

DIABÈTE GESTATIONNEL

dystocie
morbidity NN
prématurité
HTA gravidique
césarienne
long terme

Au cours du DG, le traitement de l'hyperglycémie ...

- Réduit la fréquence des complications périnatales et de la macrosomie

CA Cowther et al, N Engl J Med, 2005

- Réduit la fréquence de la macrosomie, de la dystocie des épaules et des césariennes

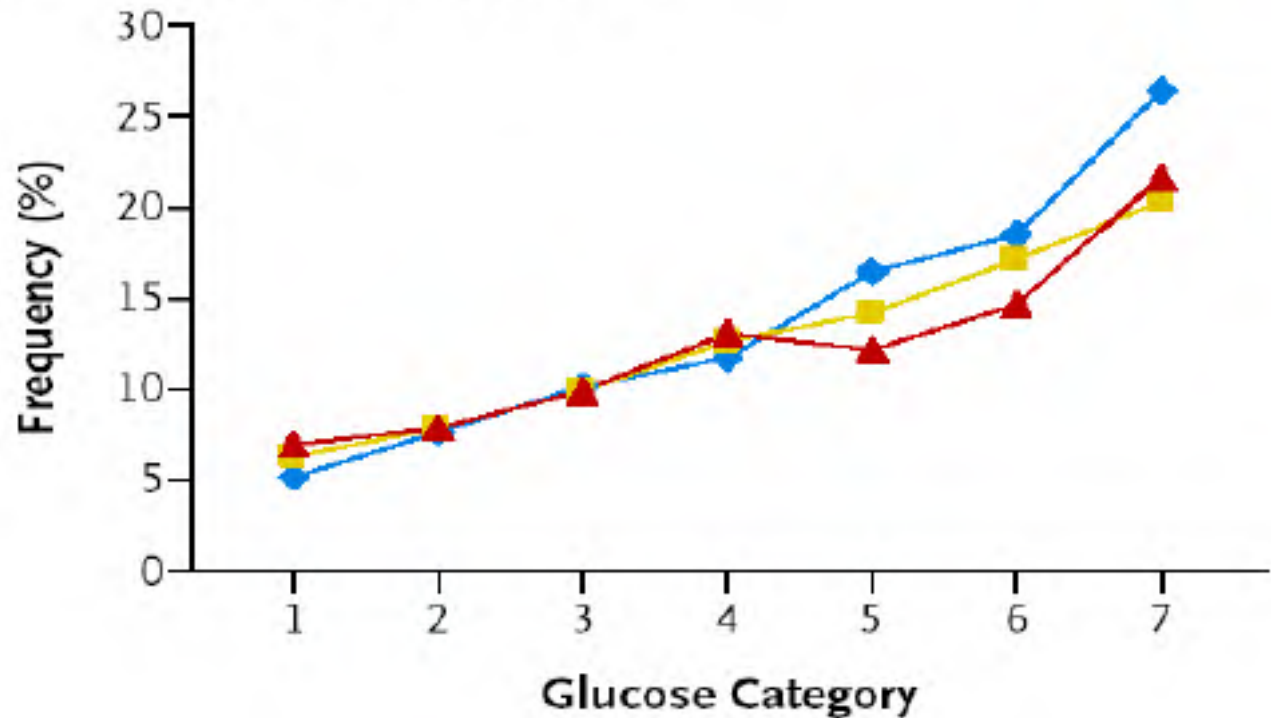
MB Landon et al., N Engl J Med, 2009

Etude HAPO : continuum de risque f(glycémie)

Glycémie à jeun

- 2 < 0.75
- 4 0.75-0.79
- 5 0.80-0.84
- 6 0.85-0.89
- 7 0.90-0.94
- 8 0.95-0.99
- 9 > 1.00 g/L

A Birth Weight >90th Percentile

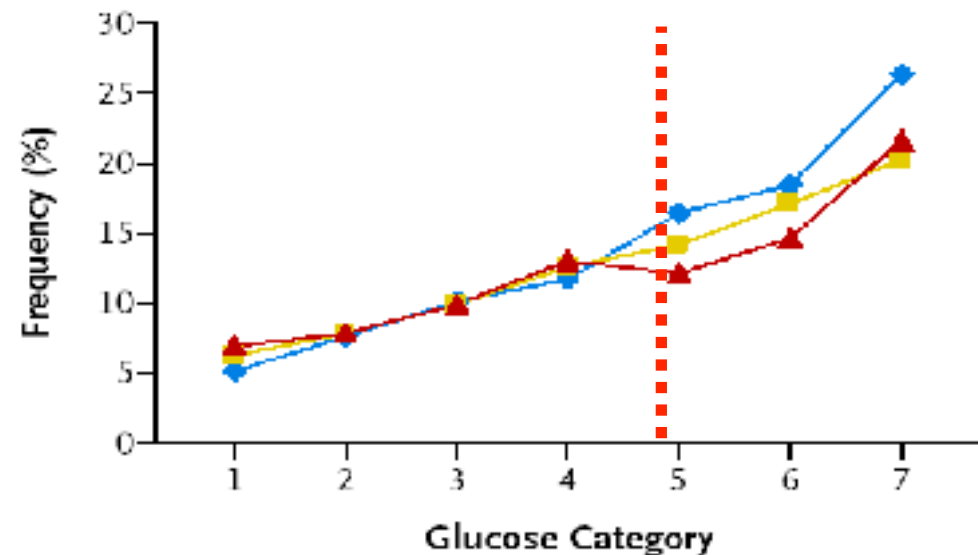


Diabète gestationnel : critères diagnostiques consensus arbitraire de l'IADPSG

augmentation du risque de "poids de naissance > 90^{ème} percentile"
au-delà de 75% par rapport à la classe moyenne de glycémie

HGPO 75g	
DG (≥ 1 critère)	
G0	$\geq 0,92$ g/l
G1h	$\geq 1,80$ g/l
G2h	$\geq 1,53$ g/l

A Birth Weight >90th Percentile



Etude HAPO : rôles de la glycémie et du poids

BMI	Glucose		
	Normal	Intermediate	GDM
ORs for birth weight >90th percentile: plasma glucose and BMI combined			
Normal, underweight	1.00	1.77	2.58
Overweight	1.75	3.09	4.52
Obese	2.07	3.66	5.35
Mean difference in birth weight: plasma glucose and BMI combined (g)			
Normal, underweight	0	90	164
Overweight	124	214	288
Obese	174	264	339

Diabète gestationnel : stratégie CNGOF/SFD 2010

HGPO/75 g à 24-28 SA

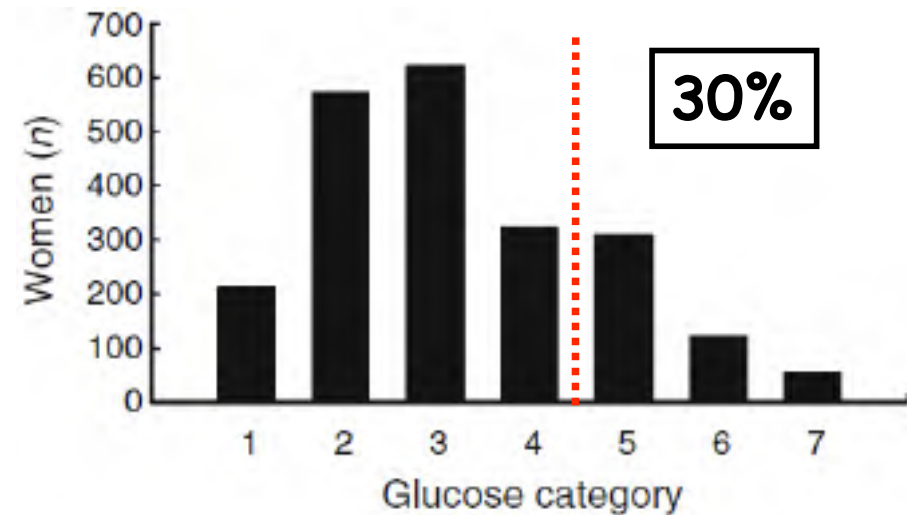
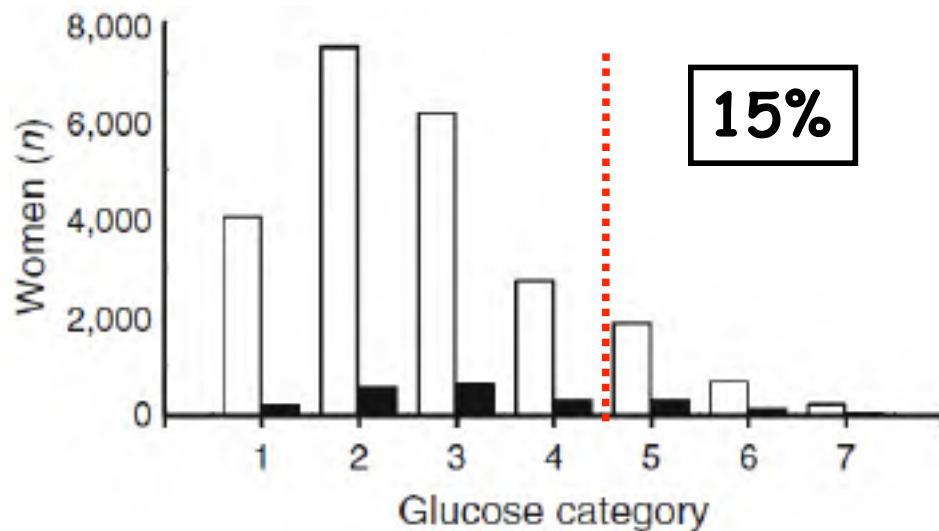
Critères de l'IADPSG

Uniquement chez les femmes ayant ≥ 1 FDR (IMC ≥ 25 kg/m² ;
âge ≥ 35 ans ; ATCD F 1^{er} d° Db ; ATCD DG ou macrosomie) ou en
cas de macrosomie/hydramnios

Dépistage précoce du DT2 chez les femmes à risque : GAJ avant
la G ou le plus tôt possible : GAJ ≥ 1.26 g/L = DT2
GAJ ≥ 0.92 = DG

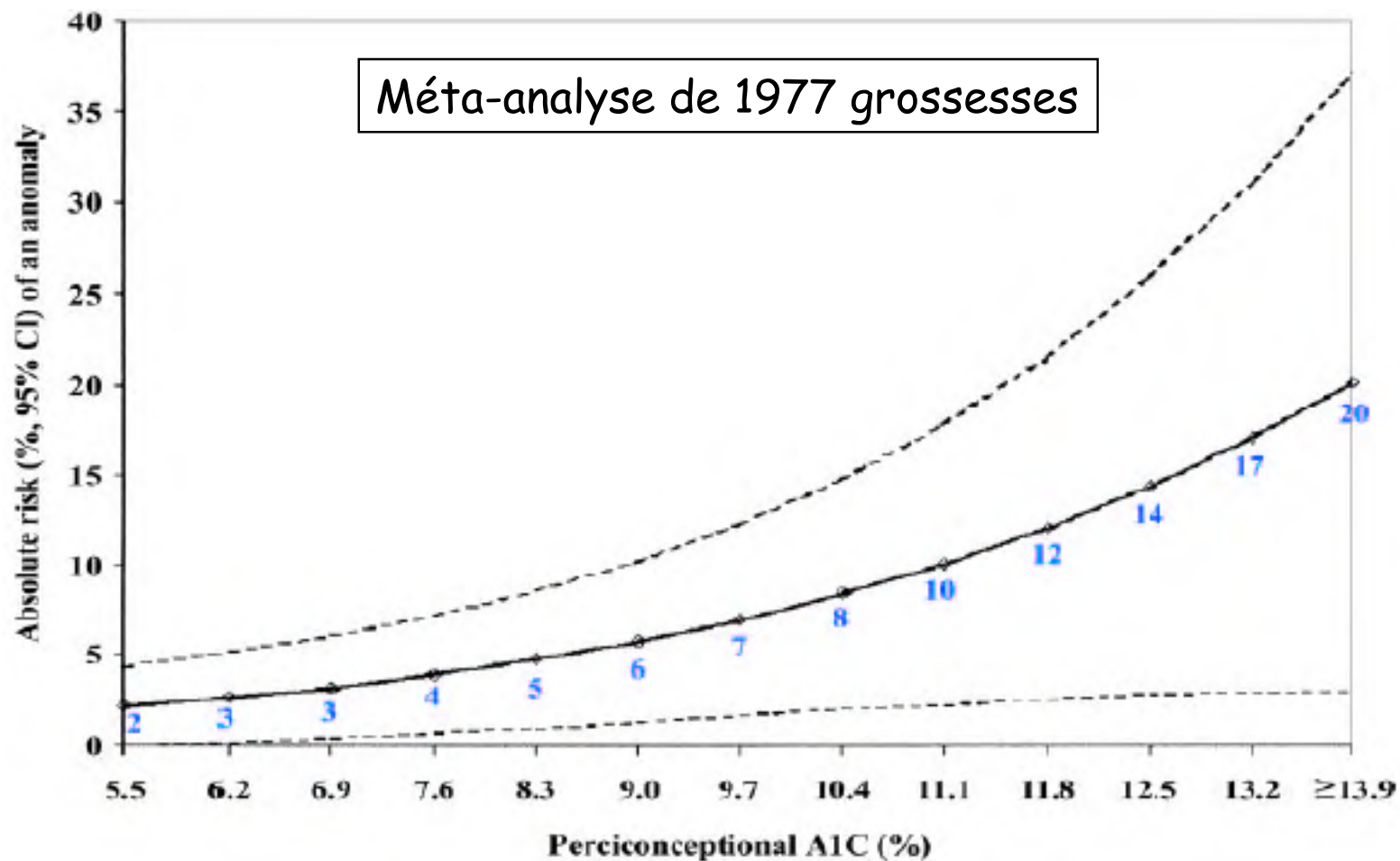
Mais quel est l'objectif ?

Critères de l'IADPSG appliqués à la population d'HAPO



EA Ryan, Diabetologia, 2011

Risque absolu de MC en fonction de l'HbA1c péri-conceptionnelle



Guerin et al, Diabetes Care, 2007

Pertes foétales et mortalité périnatale DT1 vs DT2

330 DT1

540 DT2

325 DT2 unrecognized

Rate of pregnancy loss DT1 2.6 vs DT2 3.7 % NS

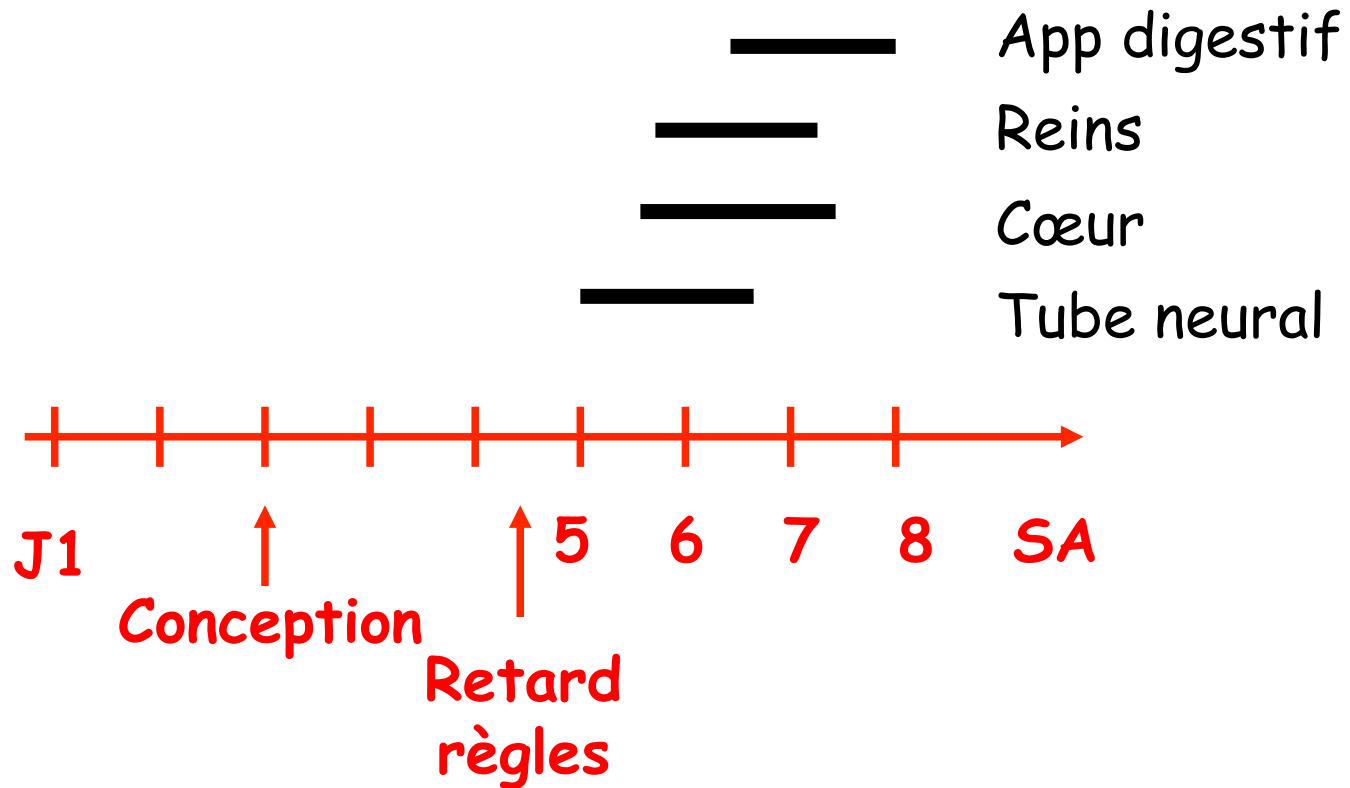
Mais causes différentes DT1: MC

DT2 choriarniotite et stillbirth

HbA1c idem at presentation and at term

DT2 plus obese et plus âgées

Malformations congénitales : chronologie



L'hyperglycémie est délétère pour l'embryon et le fœtus

1er trim

2ème trim

3ème trim

MALFORMATIONS

MACROSOMIE

DT1 (ou DT2) PRÉ-GESTATIONNEL

DIABÈTE GESTATIONNEL

L'hyperglycémie est délétère pour l'embryon et le fœtus

1er trim


2ème trim

3ème trim

MALFORMATIONS

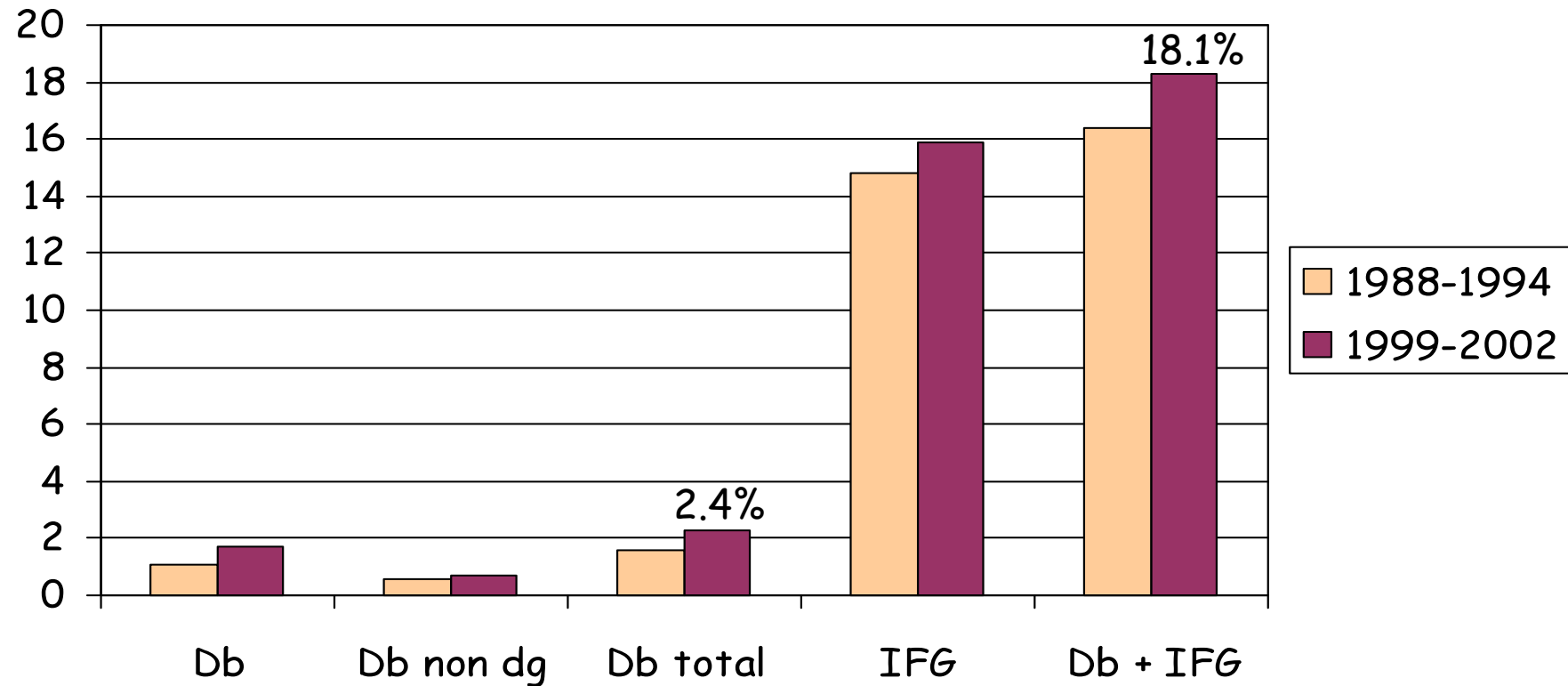
MACROSOMIE

DT1 (ou DT2) PRÉ-GESTATIONNEL



NHANES 1999-2002

anomalies de la tolérance au glucose chez les sujets de 20-39 ans



Cowie et al, Diabetes Care, 2006

Les MC restent plus fréquentes au cours du diabète de type 1

Etude multicentrique - France - 2000-2001

289 DT1

Anomalies non chromosomiques : **4.5 vs 2.2%, RR = 2**

Diabetes and Pregnancy Group, Diabetes Care, 2003

Étude de population - GB - 1996-2008

1314 DT1

Anomalies non chromosomiques : **7.7 vs 1.9%, RR = 4**

R Bell et al., Diabetologia, 2012

Programmation de la grossesse - diabète pré-gestationnel

programmation effective

contraception
bilan des complications du diabète
arrêt des médicaments
prescription d'acide folique
optimisation du contrôle glycémique

Etude multicentrique - France - 2000-2001

289 DT1 : **programmation 49%** (DT2 24%)

Diabetes and Pregnancy Group, Diabetes Care, 2003

Étude de population - GB - 1996-2008

1314 DT1 : **programmation 44%** (DT2 29%)

acide folique 32% (DT2 27%)

R Bell et al., Diabetologia, 2012

Problème méconnu

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society

Volume 333

NOVEMBER 9, 1995

Number 19

**POSTPRANDIAL VERSUS PREPRANDIAL BLOOD GLUCOSE MONITORING IN WOMEN WITH
GESTATIONAL DIABETES MELLITUS REQUIRING INSULIN THERAPY**

MARGARITA DE VECIANA, M.D., CAROL A. MAJOR, M.D., MARK A. MORGAN, M.D., TAMEROU ASRAT, M.D.,
JULIANNE S. TOOHEY, M.D., JEAN M. LIEN, M.D., AND ARTHUR T. EVANS, M.D.

Problème méconnu

Table 1. Characteristics of Pregnant Women with Gestational Diabetes, According to Study Group.*

CHARACTERISTIC	PREPRANDIAL MONITORING (N = 33)	POSTPRANDIAL MONITORING (N = 33)
Age (yr)	31±6	29±5
Gravidity	4.3±3.0	3.6±2.2
Race or ethnic group (no.)		
Hispanic	27	29
White	4	3
Black or Asian	2	1
Prepregnancy weight (kg)	79±13	77±13
Body-mass index†	29.0±3.2	28.4±3.8
Plasma glucose (mg/dl)‡		
At 1 hr§	216±56	214±67
Fasting¶	137±38	145±50

Fréquence des diabètes

Diabète de type 1 5 à 10%

Diabètes monogéniques 1 à 2%

Diabète de type 2 90%

DT2 méconnu : prévalence et complications

- Cohorte japonaise
- 1416 avec FDR de DG
- HGPO 75g : t0 > 1.00
t60 > 1.80
t120 > 1.50
- DT2 si : t0 > 1.40 ; Rét. ; MC

DT2 méconnu : prévalence et complications

	T1	T2	T2	total	MC	R
"DG"	13.2	7.7	4.9	7.2	1.9	0
DT2	6.0	2.6	1.3	2.5	12.7	12.7/4.2
D préG traité					4.0	

D gestationnel ou D pré-gestationnel ?

- > 200 000 femmes 1999-2005
- Multi-ethnique
- 1.3 % D pré-G, X 2 en 8 ans
- 7.6 % DG, stable
- Total = 9.2 % en 2005, dont 21 % pré-G

Mortalité périnatale et malformations congénitales DT1 vs DT2 - DK 1996-2001

	DT2	DT1	RR vs DT1 et pop gén.
n	61	240	
MC	6.6	2.9	2.3 et 2.3
Mort PN	6.7	1.7	4.0 et 8.9
prémat	45	45	
LGA	56	51	

Mortalité périnatale et malformations congénitales DT1 vs DT2 - France 2000-2001

	DT1	DT2
n	289	146
microA	35	5
HbA1c T1 > 8%	30	22
Program.	48.5	24
Mort périnatale	6.6	4.1
MC	4.5	3.4

Mortalité périnatale et malformations congénitales DT1 vs DT2 - France 2000-2001

	DT1	DT2
n	289	146
microA	35	5
HbA1c T1 > 8%	30	22
Program.	48.5	24
Mort périnatale	6.6	4.1
MC	4.5	3.4

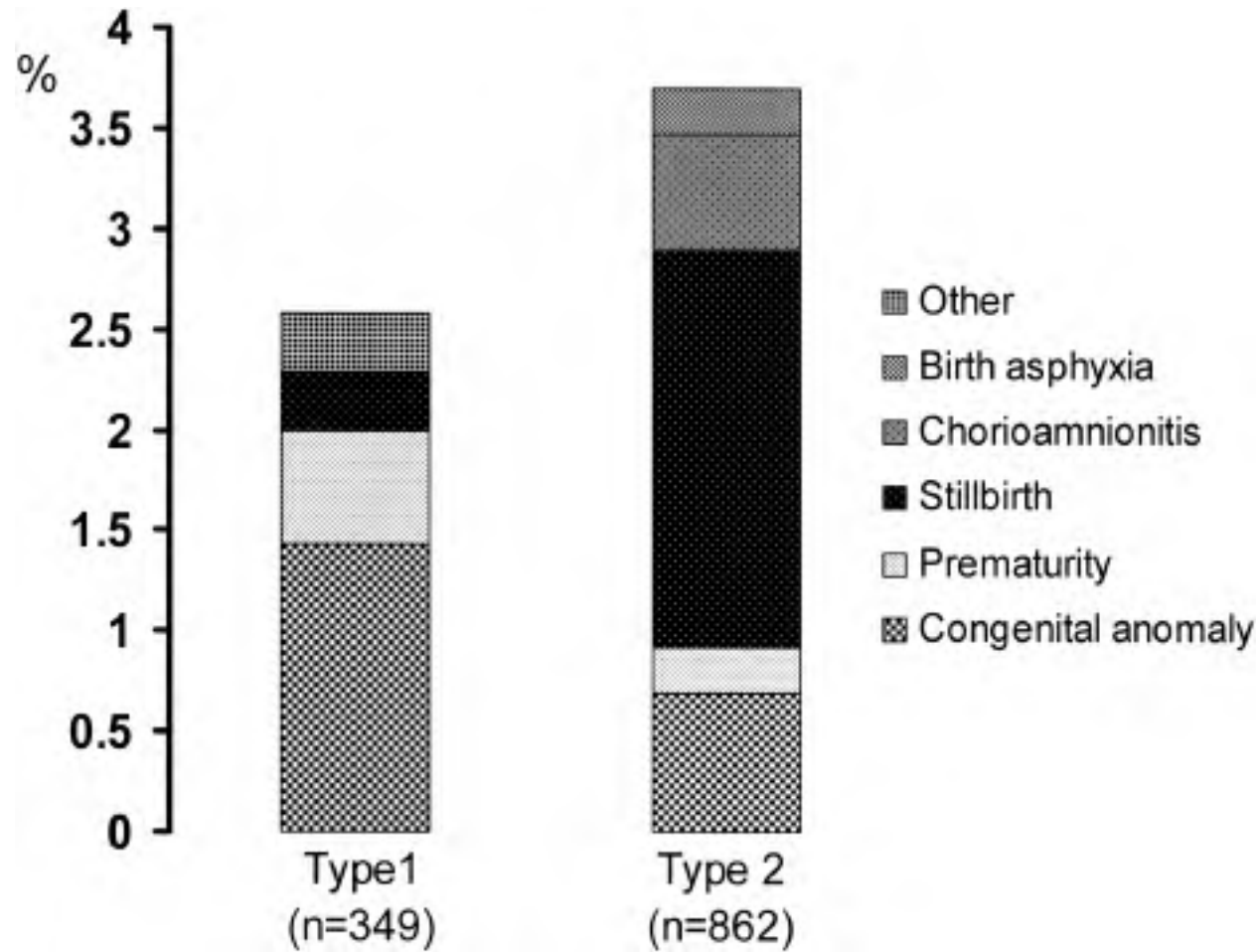
Mortalité périnatale et malformations congénitales DT1 vs DT2 - GB 2002-2003

	DT1 + DT2	RR/PG	DT1	DT2
n	2359		1707	652
MFIU	27	4.7	-	-
MNN	9	2.6	-	-
MPN	32	3.8	32	32*
MC	46	2.2	48	43*

Pertes foétales et mortalité périnatale DT1 vs DT2

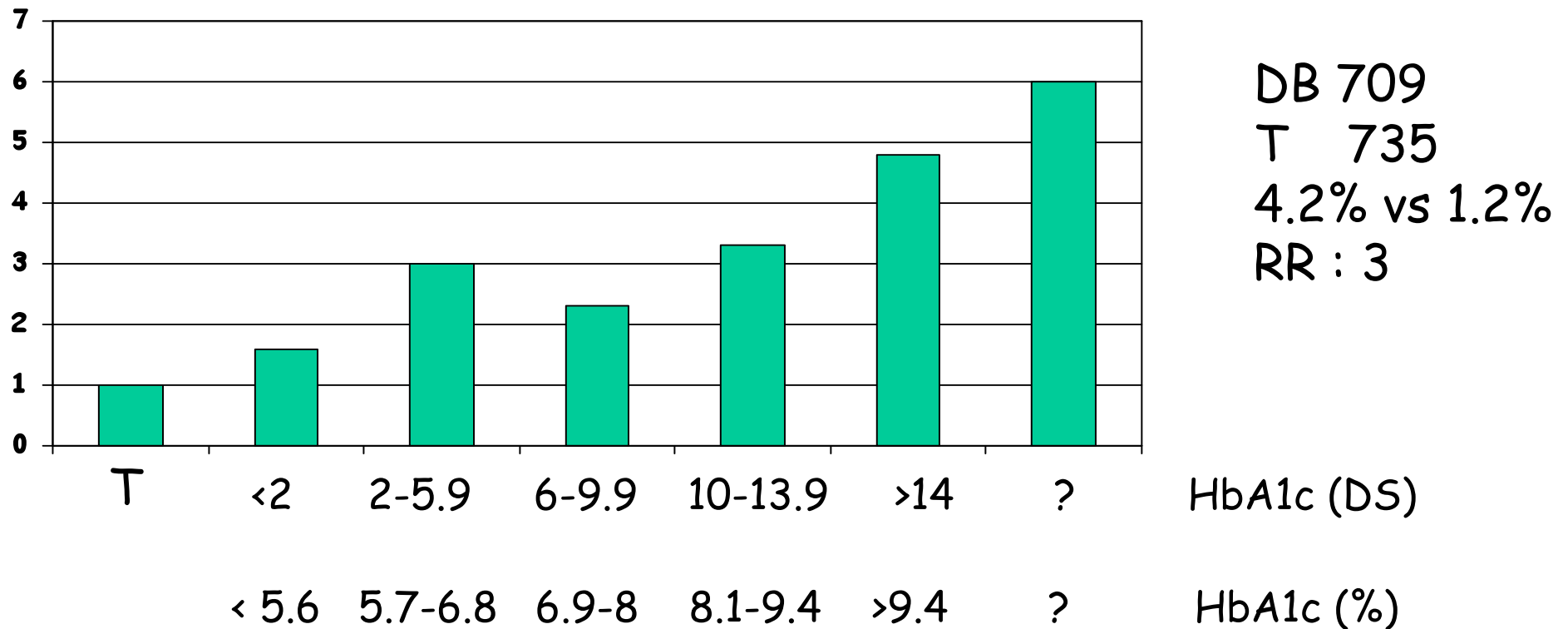
	DT1	DT2	DT2 non dg
n	330	540	314
âge	29.2	33.0	32.9
BMI	25.2	33.9	33.3
terme 1 ^{ère} Cs	9.7	14.5	25.3
HbA1c initiale	7.6	7.6	7.1
HbA1c terme	6.1	6.1	6.4
Ethnie C	91	16	6

Pertes fœtales DT1 vs DT2



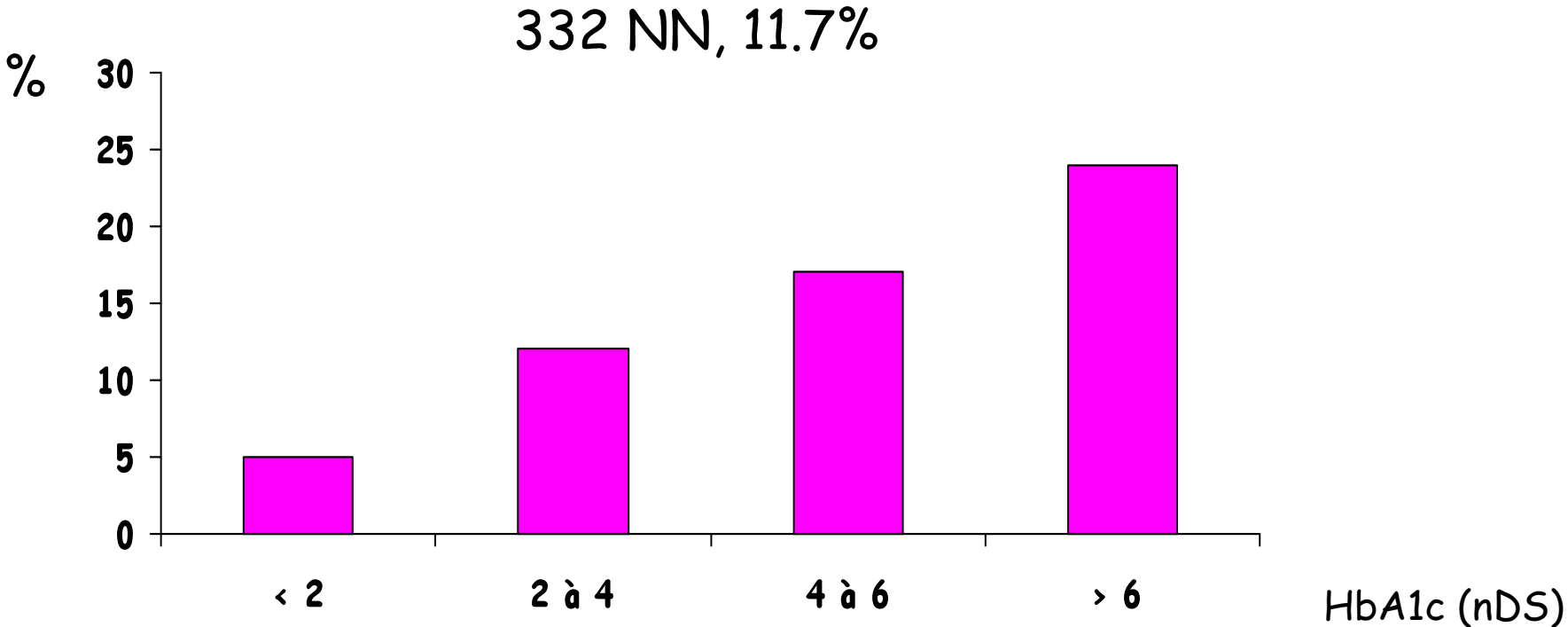
T Cundy et al, Diabetes Care, 2007

HbA1c et malformations - DT1 - RR f(HbA1c)



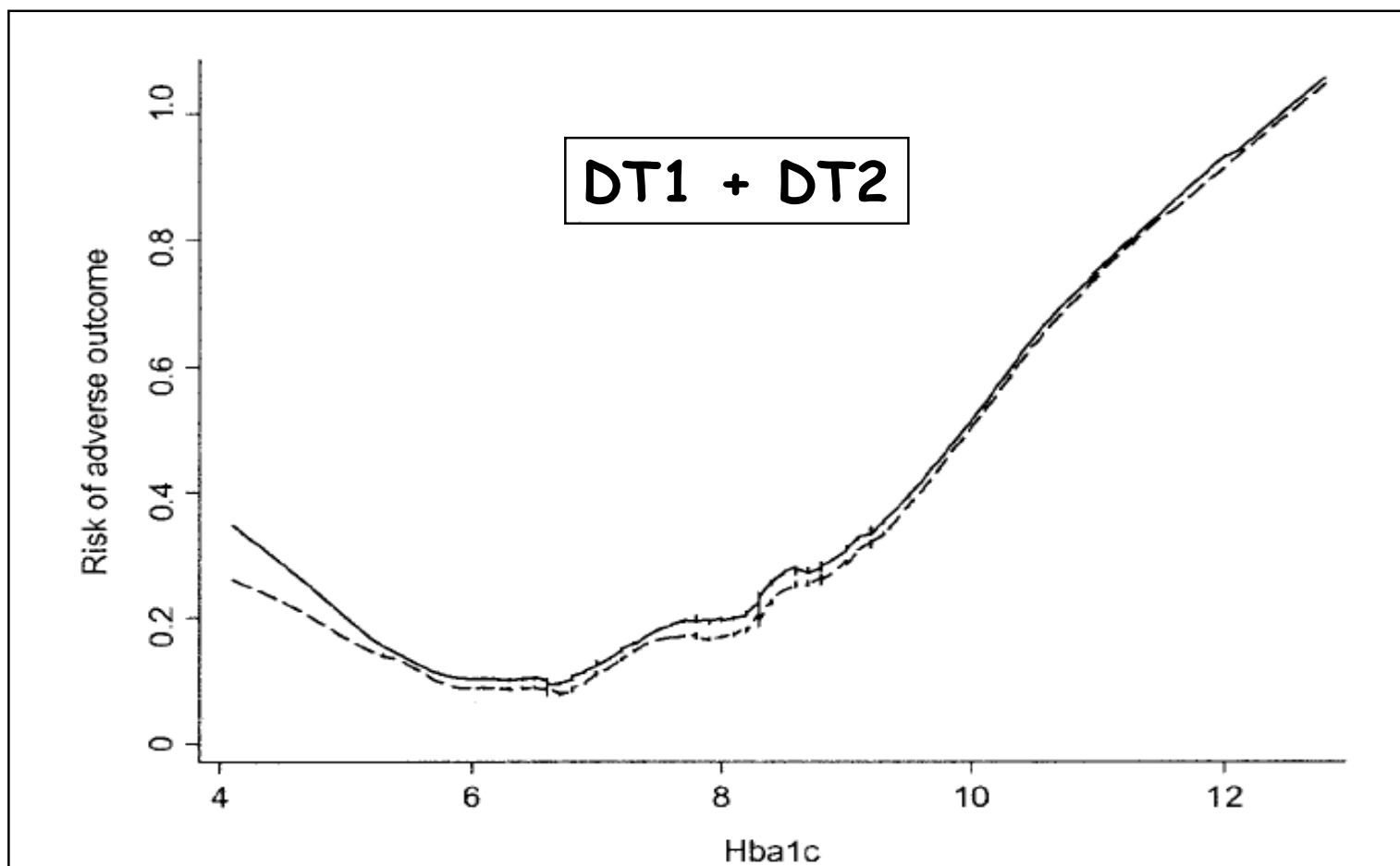
Suhonen et al. Diabetologia 2000

HbA1c et malformations - DT2



Towner et al, Diabetes Care, 1995

Risque absolu d'évolution défavorable en fonction de l'HbA1c péri-conceptionnelle



Nielsen et al, Diabetes Care, 2006

Pronostic défavorable de la grossesse

Le rôle de l'hyperglycémie

On peut y ajouter

- Macrosomie et ses complications
- Prématurité
- HTA gravidique/pré-E
- Césariennes
- Devenir à long terme des enfants

Besoins en insuline DT2 vs DT1

	DT2	DT1
T1	0.38 ± 0.19	0.68 ± 0.18
T2	0.48 ± 0.23	0.76 ± 0.21
T3	0.62 ± 0.31	0.93 ± 0.26

Hillman et al, Diabetes Care, 2006

Diabète de type 2 et grossesse

Problème émergent

Diagnostic méconnu

Gravité

Pronostic pas meilleur que DT1

Facteurs multiples

Hyperglycémie méconnue

Autres anomalies métaboliques/inflammatoires

Obésité

Contexte démographique, social

DT2 et âge

	Women with type 1 diabetes (n=1707)	Women with type 2 diabetes (n=652)
Median (IQR) age (years) at onset of diabetes	15 (9-23)	29 (25-34)
Median (IQR) age (years) at delivery	30 (26-34)	34 (30-37)
Ethnicity:		
White	1549 (90.7)	331 (50.8)
Black African	23 (1.4)	47 (7.2)
Black Caribbean	27 (1.6)	33 (5.1)
Black other	4 (0.2)	3 (0.5)
Indian	25 (1.5)	47 (7.2)
Pakistani	24 (1.4)	106 (16.3)
Bangladeshi	7 (0.4)	47 (7.2)
Chinese	1 (0.1)	2 (0.3)
Other	45 (2.6)	33 (5.1)
Not known	2 (0.1)	3 (0.5)
Multiparous	925 (54.2)	495 (75.9)
Deprivation fifth*:		
1 (least deprived)	260 (16.7)	40 (6.4)
2	288 (18.5)	66 (10.5)
3	313 (20.1)	81 (12.9)
4	307 (19.7)	145 (23.1)
5 (most deprived)	355 (22.8)	291 (46.3)

Facteurs de gravité ?

- Méconnaissance du DT2 (= "DG")
- Latence clinique = négligence de l'hyperglycémie
- Absence de prise en charge pré-conceptionnelle
- Première consultation tardive
- Minorités, précarité

- Âge, obésité, HTA et anomalies associées