



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact de l'HbA1c et / ou de sa variation sur les complications
materno-fœtales au cours de grossesses de patientes diabétiques
de type 1**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2020 à 18 heures
A la Faculté de Médecine Henri Warembourg
Par Madleen LEMAITRE

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Alain DUHAMEL

Monsieur le Docteur Patrice MABOUDOU

Monsieur le Docteur Thameur RAKZA

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur Anne VAMBERGUE

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation
aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

ABREVIATIONS

HbA1c : Hémoglobine glyquée

BMI : Body Mass Index

CGMS : Mesure de Glucose en Continue

CHRU : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

DT1 : Diabète de type 1

IC : Intervalle de Confiance

LGA : Large for Gestational Age

OR: Odds Ratio

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SGA : Small for Gestational Age

TABLE DES MATIERES

1/ Résumé	p.13
▪ Français	p.13
▪ Anglais	p.15
2/ Introduction	p.17
▪ Diabète de type 1 au cours de la grossesse	p.17
▪ HbA1c	p.19
○ Généralités	p.19
○ Particularités durant la grossesse	p.20
▪ Recommandations actuelles	p.21
▪ Données sur HbA1c au cours de la grossesse de patientes diabé- tiques de type 1	p.23
▪ Objectif et design de l'étude	p.25
3/ Article scientifique	p.27
▪ Introduction	p.28
▪ Patients & Methods	p.29
▪ Results	p.32
▪ Discussion	p.36
▪ Figures and tables.....	p.40
4/ Perspectives	p.47
5/ Références	p.49

I- RÉSUMÉ:

Contexte et objectif: Malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique au cours de la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1 (DT1), les complications materno-foetales restent supérieures en comparaison avec la population non diabétique. Il est vraisemblable que la réduction de ces complications ne puisse se faire qu'au prix de niveaux glycémiques encore plus bas que ceux qui sont recommandés à ce jour. Notre objectif était d'évaluer si l'HbA1c ou sa variation pourrait avoir un rôle prédictif pour prévenir ces complications, ce qui pourrait nous orienter vers une prise en charge personnalisée de ces patientes notamment en ce qui concerne le suivi et les décisions obstétricales de fin de grossesse.

Patients et méthodes: Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du CHRU de Lille entre 1997 et 2019. Les données cliniques et biologiques concernant les caractéristiques avant la grossesse, les complications maternelles et foetales et les caractéristiques liées à l'accouchement ont été analysées chez les patientes DT1. L'HbA1c a été dosée tous les mois pendant la grossesse. Des groupes d'équilibre métabolique ont été définis afin d'étudier l'association entre l'HbA1c et sa variation d'une part, et les complications materno-foetales d'autre part. Le critère composite a été défini comme la présence d'au moins une complication parmi : accouchement prématuré, pré-éclampsie, macrosomie, RCIU et césarienne. Les résultats ont été exprimés en odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %.

Résultats: 726 grossesses sur 1587 concernaient des femmes avec un DT1. Les femmes avaient $30,2 \pm 4,09$ ans et un IMC de $23,6 \text{ kg/m}^2$. La durée du diabète était en moyenne de 14 ans (4; 20). 38,5 % des femmes étaient nullipares. L'HbA1c avant la grossesse était de 7,2 % (6,5; 8,1). L'HbA1c a diminué à 7 % (6,4; 8,1) au premier mois, à 6,7 % (6,1; 7,4) au premier trimestre, à 6,3 % (5,8; 6,9) au 2ème trimestre et à 6,4 % (5,9; 6,9) au 3ème trimestre. L'accouchement était à 38 (37 ; 38,2) semaines d'aménorrhées sans prématurité dans 76,1 % des

grossesses. Le taux de pré-éclampsie est de 7,2 % dans notre population. Le poids moyen à la naissance était de $3484 \pm 675,6$ grammes avec 19,5 % de macrosomie, 56 % de LGA et 4,5 % de SGA. 81,8 % des grossesses présentaient le critère composite. Pour une augmentation de 0,1 % de l'HbA1c au premier trimestre et au 3ème trimestre, le critère composite était, respectivement, 1,04 (1,02-1,06) fois plus élevé et 1,07 (1,04-1,1) fois plus élevé pendant la grossesse. Pour une augmentation de 0,1 % de l'HbA1c au premier trimestre, une association avec le LGA, la prématurité, la césarienne a été trouvée. Au troisième trimestre, seuls le LGA et la prématurité étaient associés à l'HbA1c. Aucune association avec le Delta HbA1c T1-T3 n'a été trouvée. Le groupe II (HbA1c > 6,5 % au premier trimestre et <6 % au troisième trimestre) était associé au critère composite (2,81 (1,01-7,86)) et à la présence d'un LGA (2,2 (1,01-4,78)). À l'opposé, le critère composite et le LGA n'étaient pas associés au groupe I (HbA1c <6,5 % au premier trimestre et > 6 % au troisième trimestre).

Conclusion: L'HbA1c est associée aux complications materno-fœtales au cours du premier mais également au cours du 3ème trimestre. En ce qui concerne les complications materno-fœtales, malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique au 3ème trimestre, chez les patientes présentant un déséquilibre au 1er trimestre, le risque de macrosomie persiste en comparaison aux patientes équilibrées tout au long de la grossesse. Ce risque est, cependant, inférieur à celui des femmes présentant un déséquilibre glycémique tout au long de la grossesse. Par ailleurs, il n'est pas exclu qu'il y ait d'autres mécanismes impliqués comme le surpoids, les anomalies lipidiques ou des mécanismes immunitaires.

Mots clés: Diabète de type 1, complications materno-fœtales, HbA1c

ABSTRACT:

Background & Aim: Despite the optimization of metabolic balance during pregnancy on patients with type 1 diabetes (T1D), maternal-fetal complications remain higher in comparison with the non-diabetic population. It is likely that reduction of these complications only occurs when the price of blood sugar levels is even lower than those recommended to date. Our objective was to offer HbA1c or a variation to a predictive role to prevent these complications, which could lead us to a price in personalized charge of these patients in particular with regards to follow-up and obstetric decisions at the end of pregnancy.

Patients & Methods: We conducted a retrospective monocentric observational study at the University Hospital in Lille from 1997 to 2019. The clinical and biological data concerning characteristics before pregnancy, maternal and fetal complications and characteristics related to childbirth were analyzed on T1D patients. HbA1c was measured monthly during pregnancy. Metabolic balance groups have been defined to study the association between HbA1c and its variation on the one hand, and maternal-fetal complications on the other hand. The composite criterion was defined as the presence of at least one complication among: pre-matured delivery, preeclampsia, macrosomia, IUGR and cesarean section. The results were expressed in odds ratios (OR) and their 95 % confidence intervals (CI).

Results: 726 pregnancies out of 1,587 involved women with T1D. Women were 30.2 ± 4.09 years old and had a BMI of 23.6 kg/m². The duration of diabetes was on average about 14 years (4; 20). 38.5 % of women were nulliparous. HbA1c before pregnancy was 7.2 % (6.5; 8.1). HbA1c decreased to 7 % (6.4, 8.1) in the first month, to 6.7 % (6.1, 7.4) in the first quarter, to 6.3 % (5.8; 6.9) in the 2nd quarter and 6.4 % (5.9; 6.9) in the 3rd quarter. Childbirth was 38 (37; 38.2) weeks of amenorrhea without preterm delivery in 76.1 % of pregnancies. The preeclampsia rate is 7.2 % in our population. The average birth weight was 3484 ± 675.6 grams

with 19.5 % macrosomia, 56 % LGA and 4.5 % SGA. 81.8 % of pregnancies met the composite criterion. For an 0.1 % increase in HbA1c during the first trimester and during the 3rd trimester, the composite criterion was, respectively, 1.04 (1.02-1.06) times higher and 1.07 (1.04 -1.1) times higher during pregnancy. For a 0.1 % increase in HbA1c in the first trimester, an association with LGA, prematurity, cesarean section was found. In the third trimester, only LGA and prematurity were associated with HbA1c. No association with Delta HbA1c T1-T3 was found. Group II (HbA1c > 6.5 % in the first trimester and <6 % in the third trimester) was associated with the composite criterion (2.81 (1.01-7.86)) and the presence of an LGA (2.2 (1.01-4.78)). In contrast, the composite criterion and the LGA were not associated with Group I (HbA1c <6.5 % in the first trimester and > 6 % in the third trimester).

Conclusion: HbA1c is associated with maternal-fetal complications during the first and the 3rd trimester. Regarding maternal-fetal complications, despite the optimization of the metabolic balance during the 3rd trimester, on these patients with imbalance during the 1st trimester, the risk of macrosomia persists in comparison with patients who are balanced throughout pregnancy. This risk is, however, lower than that of women with persistent glyce-mic imbalance during pregnancy. Furthermore, it is not excluded that there are other mechanisms involved such as overweight, lipid abnormalities or immune mechanisms.

Key words: Types 1 diabetes, pregnancy, HbA1c

II- INTRODUCTION :

▪ DIABETE ET GROSSESSE :

A ce jour, la thématique Diabète et Grossesse est représentée en majorité par le diabète gestationnel. Pour autant, les risques materno-fœtaux en termes de morbi-mortalité sont prédominants dans les diabètes pré-existants à la grossesse que ce soit dans le cas du diabète de type 1 ou de type 2 (1), mais avec un risque encore supérieur de complications plus spécifiquement dans le diabète de type 1 (2).

Les risques encourus se situent à 2 niveaux; à savoir l'aggravation des complications chroniques majoritairement vasculaires en lien avec le diabète mais également une augmentation des complications maternelles et fœtales en comparaison à une grossesse non diabétique (3). De manière globale, les risques les plus fréquents sont l'avortement spontané précoce, la mort fœtale in utero, les malformations fœtales, la pré-éclampsie, la macrosomie, le retard de croissance intra-utérin, la dystocie des épaules, les hypoglycémies néonatales et l'hyperbilirubinémie néonatale.

Plus spécifiquement, d'après une revue récente de la littérature, basée sur 12 études antérieures regroupant ainsi 14099 femmes diabétiques de type 1 (4):

- Les malformations congénitales sont présentes dans 5 % des grossesses diabétiques de type 1 contre 2.1 % des grossesses chez les femmes non diabétiques,
- La mortalité périnatale survient dans 2.7 % contre 0.72 % dans la population générale,
- La prématurité survient dans 25 % des grossesses contre 6 % pour les grossesses non diabétiques,
- La macrosomie survient dans 54.2 % des grossesses diabétiques contre 10 % dans les grossesses non diabétiques,

De la même manière, l'étude CONCEPTT a étudié 325 femmes diabétiques de type 1, randomisées selon l'utilisation ou non d'une surveillance par mesure continue de la glycémie, met en évidence 53 % de macrosomies, 2 % de retard de croissance intra-utérins, 9 % de pré-éclampsies et 38 % de prématurités dans le groupe présentant pourtant le meilleur contrôle glycémique (CGM) (5).

Ces résultats démontrent sans ambiguïté que malgré la déclaration de St Vincent en 1989, les objectifs en termes de réduction de ces complications materno-foetales ne sont pas atteints. La grossesse chez la patiente diabétique de type 1 reste une grossesse à risque malgré les progrès dans le domaine de la diabétologie (pompe sous cutanée d'insuline, analogues d'action courte, analogues d'action lente, mesure continue de glucose) (6). Par ailleurs, les caractéristiques cliniques des patientes diabétiques de type 1 sont actuellement différentes. En effet, il existe une majoration de 50-70 % de l'incidence de l'âge des femmes DT1 donnant naissance depuis les 20 dernières années (7) ainsi qu'une augmentation du BMI ce qui rajoute un facteur confondant qu'est le surpoids, ayant également à lui seul un impact sur les complications maternelles et fœtales (8).

L'American Diabetes Association préconise une planification de l'ensemble des grossesses chez les patientes diabétiques. Après la conception, est recommandée une HbA1c au cours de la grossesse entre 6 et 6.5 %, tout en limitant tant que possible le nombre d'hypoglycémies. Les bénéfices de ces mesures ont d'ores et déjà été prouvés dans le cas particulier du diabète de type 1 (9). L'insulinothérapie optimisée, reste la seule thérapeutique utilisable en association avec la lutte contre la sédentarité et l'optimisation des mesures hygiéno-diététiques. Les besoins insuliniques varient classiquement au cours de la grossesse: décroissance au 1^{er} trimestre afin de limiter les hypoglycémies (diminution de la réponse de contre-régulation pendant la grossesse), majoration au 2^{ème} trimestre afin de contrer l'insulinorésistance majoritairement placentaire et pour une majorité des femmes une légère diminution des besoins est notée au 3^{ème} trimestre de grossesse. La grossesse créant un état cétogène, il existe un risque majoré de céto-acidose diabétique chez ces femmes à un niveau glycémique plus faible que

celui des femmes diabétiques non enceintes (1-2 %). Les complications qu'elles soient maternelles ou fœtales, sont majoritairement en lien avec le déséquilibre glycémique, essentiellement en lien avec les pics hyperglycémiques mais il est à noter que la population DT1 est à haut risque d'hypoglycémies; hypoglycémies sévères surtout au cours du 1^{er} trimestre. Par ailleurs, nous savons maintenant que la variabilité glycémique a vraisemblablement un impact non négligeable que ce soit pour le retentissement du diabète mais également pour la morbidité materno-fœtale.

Malgré des guidelines strictes sur la prise en charge de cette période, afin de favoriser l'implantation et le développement fœtal, les diabétiques de type 1 présentent malgré tout un risque supérieur de complications materno-fœtales en comparaison au diabète gestationnel ou au diabète de type 2. D'autres hypothèses sont avancées outre la majoration du poids et de l'insulinorésistance : réponse immunitaire inadaptée ? (10), implication des antécédents vasculaires préexistants à la grossesse (micro-angiopathiques et / ou macro-angiopathiques)? (11).

- **HÉMOGLOBINE GLYCUÉE:**

- Généralités :

L'HbA1c est un dosage de pratique clinique, permettant le reflet de l'équilibre glycémique sur les 3 derniers mois; les glycémies des 30 derniers jours représentant 50 % de sa valeur. Historiquement, en 1950, au cours d'une étude chromatographique et électrophorétique de l'hétérogénéité de l'hémoglobine chez les non diabétiques, est découverte l'hémoglobine glyquée. L'hémoglobine peut être glyquée tout au long de sa vie. Son taux reflète le glucose plasmatique ambiant. Cependant, ce sont surtout les globules rouges âgés qui subissent cette réaction. Il existe une proportionnalité entre le dosage d'HbA1c et la glycémie à jeun avec un facteur de corrélation de 0.80. L'HbA1c est considérée comme le « gold standard » du suivi des patients diabétiques. De plus, il existe une faible variation intra-individuelle du dosage (<1-

2%). Pour autant, de nombreux facteurs influencent l'HbA1c (*tableau ci-dessous*) (12, 13), ce qui explique en partie le discours de ceux, qui préconisent un suivi de l'équilibre métabolique par la glycémie à jeun, ou à l'aide d'autres marqueurs biologiques tels que la fructosamine ou plus récemment par l'albumine glycosylée (14, 15, 16, 17).

<u>Facteurs d'influence :</u>	HbA1c faussement diminuée	HbA1c faussement augmentée
Diminution durée de vie des érythrocytes	Splénomégalie Transfusion récente Anémie hémolytique	Splénectomie
Altération de l'érythropoïèse	Érythropoïétine Réticulocytes	Carence en vitamine B12 et en fer
Interférence de dosage	Hypertriglycémie sévère	Alcoolisme chronique
Glycation	Excès en vitamine C et en vitamine E	Insuffisance rénale chronique

○ HbA1c au cours de la grossesse :

Au cours de la grossesse, l'HbA1c varie :

- Un taux plus faible au premier trimestre: en lien avec de nombreuses hypoglycémies, d'autant plus sévères au début de la grossesse, mais également en lien avec l'hémodilution et le renouvellement de la masse érythrocytaire, qui du fait de leur jeunesse sont moins soumis à la glycation. La carence martiale est un facteur de vulnérabilité de l'HbA1c pour autant son impact ne semble pas être préjudiciable sur son interprétation au cours de la grossesse (18).
- Un taux plus faible au 2^{ème} trimestre, pour les mêmes raisons suscitées,
- Une élévation du taux d'HbA1c au 3^{ème} trimestre, devant une diminution de l'érythropoïèse mais aussi en lien avec les glycémies post prandiales du 3^{ème} trimestre qui sont en général plus élevées (13).

De ce fait, il existe dans la littérature des travaux qui ont tentés de définir de nouvelles cibles d'HbA1c au cours de la grossesse, chez le sujet diabétique ou non :

Articles s'intéressant aux normes d'HbA1c au cours de la grossesse :				
Article	Population	1st Tr.	2nd Tr.	3rd Tr.
Nielsen L. and al., 2004 (19)	Non diabétique	4.5-5.7%	-	4.4-5.6%
Radder JK and al., 2005 (20)	Non diabétique	3.7-4.9%	-	3.9-5.5%
Mosca A and al., 2006 (21)	Non diabétique	-	3.8-5.5%	4.4-5.5%
O'Shea and al., 2012 (22)	Non diabétique	4.3-5.4%	4.4-5.4%	4.7-5.7%
C. O'Connor and al., 2012 (23)	Non diabétique	4.3-5.4%	4.4-5.4%	4.7-5.7%
A. R. Versantvoort and al., 2013 (24)	Non diabétique	4.2-5.4 %	3.9-5.5%	4.1-5.8%

▪ **RECOMMANDATIONS ACTUELLES** : Diabète de type 1 et grossesse

Ces recommandations sont issues du consensus de la Société Française de Diabétologie (25), et des dernières recommandations de l'American Diabetes Association publiées en 2018 (9).

Les mesures spécifiques au diabète de type 1 préexistant à la grossesse sont :

- Conseil préconceptionnel avec une HbA1c cible < 6.5 % tant que possible,
- Intensification de l'auto-surveillance glycémique avec 6 glycémies capillaires par jour (à jeun et 2 heures post prandiales),
- Les cibles de glycémies à atteindre sont inférieures ou égales à:
 - 95 mg/dL (5,3 mmol/L) à jeun et
 - 1 heure post-prandiale à 140 mg/dL (7,8 mmol/L) ou
 - 2 heures post-prandiales à 120 mg/dL (6,7 mmol/L)
- L'Hba1c cible est <6.5 % en début de grossesse et <6 % au deuxième et troisième trimestres, en limitant tant que possible les hypoglycémies. Une surveillance mensuelle

est préconisée pour apprécier sa cinétique mais également sa diminution au cours de la grossesse.

- L'insulinothérapie est à privilégier, en association avec une optimisation des mesures hygiéno-diététiques et de l'activité physique.

Ces recommandations font référence dans la prise en charge quotidienne des patientes diabétiques de type 1 enceintes suivies au sein de notre centre de niveau III.

■ BIBLIOGRAPHIE CONCERNANT :

les complications maternelles et fœtales, l'HbA1c et le diabète de type 1

Articles traitant de l'HbA1c et des complications materno-fœtales au cours de la grossesse des diabétiques de type 1 :

Articles s'intéressant à l'HbA1c :	N	Design	HbA1c	Principales données	Cut-off
HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes.	573 DT1	Rétrospectif	HbA1c 1er trimestre	+ 1 % d'HbA1c correspond à 5.5% de risque d'événements indésirables en plus à partir de 7%	>7% au 1er trimestre
<i>G. L. Nielsen and al., 2006 (19)</i>					
Pregnancy complicated by diabetes: What is the best level for conception ?		Revue de la littérature	HbA1c avant et pendant la grossesse	Pour +1 SD de l'HbA1c, il y a 1.2 augmentation de l'OR pour les malformations congénitales	Pas de cut-off
<i>A. Lapolla and al., 2010 (26)</i>					
Can HbA1c in early pregnancy predict adverse outcomes in diabetic patients ?	330 diabètes	Rétrospectif	HbA1c 1 ^{er} tr.	Pas d'association avec les complications maternelles et fœtales	>8%
<i>Ramon S. Starikow and al., 2014 (27)</i>	Sans distinction entre DT1 et DT2	Monocentrique Rhode Island		Uniquement si HbA1c > 8% : plus de dystocie, plus de LGA, accouchement 1 semaine plus tôt	1 ^{er} Tr.
Comparing type 1 diabetes and type 2 diabetes in pregnancy: similar conditions or is a separate approach required ?	323 diabètes in 215 DT1 108 DT2 vs. 660 non diabétiques	Cohorte observationnelle Rétrospective	HbA1c pendant la grossesse	Si HbA1c > 6.8% au cours de la grossesse, association avec les complications materno-fœtales	>6.8% Toute la grossesse
<i>Lisa A. Owens and al., 2015 (2)</i>					
Impact of late pregnancy haemoglobin A1c at 29-30 weeks' gestation on adverse pregnancy outcomes among women with pre-existing diabetes: a retrospective analysis	272 diabétiques , Sans distinction entre DT1 et DT2	Rétrospectif Monocentrique Malaisie	HbA1c 3 ^{ème} tr. (29-30 SA)	Association avec : - Prématurité - LGA - Césarienne - Détresse respiratoire néonatale - Hypoglycémies néonatales	> 6.1% 3 ^{ème} Tr.
<i>Soon Leong Young and al., 2018 (28)</i>					
Articles s'intéressant aux complications materno-fœtales :					
Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning fetal and neonatal complications?	14099 DT1 4 035 373 contrôles	Revue de la littérature à partir de 12 études antérieures	HbA1c préconception	Risque de:- - Malformations congénitales 5% - Mortalité périnatale 2.7% - Prématurité 25% - LGA 54%	>8% préconception > 6.9% 1 ^{er} tr.
<i>Colstrup M. and al., 2013 (4)</i>					

Suite :		Observationnelle	HbA1c 3ème tr.	HbA1c 3 ^{ème} trimestre associé à :	Pas de cut-off
Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effects of excessive gestational weight gain and hyperglycemia on fetal growth <i>M. Bashir and al., 2015 (29)</i>	Retrospective Monocentrique Quatari	Variation HbA1c entre 1er et 3 ^{ème} tr.	- LGA - Macrosomie - Hypoglycémies néonatales - Césarienne		
Determinants of good perinatal outcomes in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes <i>J. Lepercq and al., 2018 (30)</i>	Observationnelle Pronostique Monocentrique	HbA1c préconception et au 3 ^{ème} tr.	Diminution HbA1c entre le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} tr. : diminue le risque de LGA Absence de complications dépendants de :	HbA1c 3 tr. < 6%	
Risk factor for pregnancy outcomes types 1 and 2 diabetes ? <i>J. Seah and al., 2020 (1)</i>	Observationnelle Rétrospective Monocentrique Australie	HbA1c préconception et HbA1c durant la grossesse	Par rapport aux sujets contrôlés : Majoration prééclampsie Majoration césarienne Majoration LGA Majoration Apgar < 7 Major Transfert en Réa Néonatale	Uniquement avec HbA1C préconception Pas de cut-off	

▪ OBJECTIFS ET DESIGN:

Malgré une amélioration considérable de la prise en charge des patientes diabétiques de type 1, que ce soit sur le plan diagnostique ou thérapeutique, en raison de l'avènement technologique et de l'optimisation de la qualité de vie (CGMS, pompe sous cutanée), la grossesse reste associée à un risque supérieur de complications maternelles et fœtales. Identifier précocement les patientes les plus à risque, pourrait permettre une prise en charge optimisée et surtout de définir des parcours de soins personnalisés.

Outre son intérêt dans l'équilibre glycémique, l'HbA1c pourrait prédire l'apparition de complications maternelles et fœtales dans le diabète de type 1, comme cela est également suggéré dans le diabète gestationnel et dans les diabètes de type 2. Peu nombreuses sont les études qui se sont intéressées à l'HbA1c au cours de la grossesse de femmes diabétiques de type 1, ou qui se sont intéressées au delta de variation de l'Hba1c au cours de la grossesse des patientes diabétiques de type I.

L'ensemble des données de la littérature s'intéressant à la relation entre HbA1c et complications materno-foetales dans le cadre du diabète de type 1 sont résumées dans les tableaux ci-dessus.

Le but de cette étude est de déterminer si l'HbA1c et / ou sa variation pourrait permettre de prédire précocement l'apparition de complications maternelles et / ou fœtales au cours de grossesses de patientes diabétiques de type 1. Nous souhaitons également définir, si possible, un seuil spécifique d'HbA1c afin de pouvoir optimiser son utilisation en pratique courante. Au-delà même du reflet de l'équilibre glycémique, ce paramètre ne pourrait-il pas nous permettre de mieux anticiper le risque individuel de morbi-mortalité de chaque patiente diabétique de type 1 au cours de la grossesse ?

Pour cela, nous avons recueilli et analysé l'ensemble des grossesses de patientes diabétiques de type 1 au CHRU de Lille entre 1997 et 2019. Les critères d'exclusions étaient: diabète

gestationnel, diabète de type 2, autres diabètes (monogénique, syndromique, ...), doute persistant sur l'étiologie du diabète, absence de consentement tacite, accouchement dans une autre maternité ou rupture de suivi médical. Les données démographiques, diabétologiques, obstétricales, maternelles et néonatales ont été collectées puis analysées. La particularité de cette étude est d'avoir un nombre suffisant de patientes diabétiques de type 1 suivies dans une maternité de niveau III, par la même équipe de diabétologie et d'obstétrique. Les prises en charges diabétologiques et obstétricales ont suivies les recommandations du CNGOF et de la SFD.

L'ensemble des résultats vous est présenté sous forme d'un article scientifique ci-joint :

III- Article :

Impact of Hba1c and its variation on maternal-fetal morbidity during pregnancies of type 1 diabetic patients

Abbreviations:

HbA1c : Hemoglobin Glycated

BMI : Body Mass Index

CGMS: Continuous Glucose Monitoring

CSII : Continuous Subcutaneous Insulin infusion

DR : Diabetic Retinopathy

FDIU : Fetal Death In Utero

LGA : Large for Gestational Age

MDI: Multiple Daily Injections

SGA : Small for Gestational Age

INTRODUCTION:

The prevalence of diabetes during pregnancy continues to rise worldwide, regardless of the type of diabetes involved. Most of it concern gestational diabetes (31). However, the maternal-fetal risks in term of morbidity and mortality are predominant in preexisting diabetes at pregnancy with an even higher risk of complications in type 1 diabetes (32). The most common complications are congenital malformations, fetal or neonatal death, macrosomia, in utero growth retardation (IUGR), shoulder dystocia, neonatal hypoglycemia, neonatal respiratory distress sometimes leading to neonatal intensive care unit admission (33, 34).

In 1989, the Declaration of Saint Vincent set the health care goal that the outcome of pregnancies in women with diabetes, preexisting diabetes at pregnancy, should approach that of the background population (35). Since then, numerous recommendations from different learned societies have been published, each one with the same common thread: fighting maternal hyperglycemia (25). Despite increasingly strict management, the objective is still not reached. In 2015, an observational cohort described a higher risk of preeclampsia, cesarean section, stillbirth, congenital malformations and prematurity compared to pregnant women without diabetes (2). These data are consistent with another literature review that compares twelve studies on type 1 diabetes on the background population (4). More recently, the CONCEPTT study shows us that these maternal-fetal complications can be improved by better glycemic control but even with the improvement obtained with CGM, pregnancy outcomes remained suboptimal, with a high proportion of infants with macrosomia and high levels of neonatal morbidity (5).

Pregnancy is a special step in a woman's life, which must be anticipated and programmed in these particular cases to limit risk for adverse outcomes. Indeed, the American Diabetes Association recommends a preconception's Hba1c between 6 and 6.5 %, while limiting as much

as possible the number of hypoglycemia and preconizes preconception counseling, and programming whose benefits have already been proven (36). During pregnancy, HbA1c appears to be a strong predictor of maternal and fetal complications, and the association has been reported in previous studies (37). Probably, the ideal level of HbA1c during pregnancy is likely to be lower since the level of HbA1c decreases during the first and second trimester in connection with pathophysiological changes (13). Some studies have already recommended other standards for HbA1c during pregnancy (38). In 2012, C. O'Connor et al. defined HbA1c's range in Caucasian pregnant women as normal if it was < 5.4 % in the first trimester, < 5.4 % in the second trimester and < 5.7 % in the third trimester. Recent works suggests an ideal HbA1c level lower than 6.5 % to prevent maternal and fetal adverse pregnancy outcomes.

The aim of our study was to define whether HbA1c could predict maternal and fetal adverse outcomes during pregnancies on women with type 1 diabetes followed in the same tertiary obstetric care center and by the same multidisciplinary professionals. Secondly, we tried to define the HbA1c threshold that would identify women at higher risk of adverse effects. We examined the association between HbA1c and maternofetal complications using four pre-specified HbA1c classes: <6.5 % in the first trimester and \geq 6.0 % in the third trimester, \geq 6.5 % in the first trimester and <6.0 % in the third trimester, <6.5 % in the first trimester and <6.0 % in the third trimester, and \geq 6.5 % in the first trimester and \geq 6.0 % in the third trimester.

RESEARCH DESIGN AND METHODS:

This single-center observational study took place at the University hospital of Lille, France and was based on electronic records, including the metabolic and obstetrical data that are routinely completed in the delivery of every woman giving birth. According to French law, patients are informed that care related data may be used for research purposes unless the patient opposes such use. These data were analyzed anonymously, and our database was declared to the French Committee for computerized data (CNIL). In this observational cohort, we included all

women with pregestational diabetes who gave birth between 1997 and 2019. All pregnancies have been analyzed; only pregnancies with type 1 diabetes were included. Patients were excluded if they were under the age of 18 or had another type of diabetes: type 2 diabetes, monogenic diabetes, syndromic diabetes, or secondary diabetes. Another exclusion criterion were lack of data or consent, persistent diagnostic doubt, loss of sight or twins/ multiple pregnancies because they had a higher risk of adverse outcomes.

Data collections

Maternal demographics, obstetrical and ophthalmologic examinations, time of diabetes diagnosis and the presence of complications were collected in the patients' charts. Diabetes and obstetrical follow-up were performed monthly and patients were called twice a week by a specialized nurse to assess glucose control and adjust the insulin dose if needed. Patients were treated with short-acting insulin analogues before meals and long-acting insulin analogues in the morning and/or at bedtime or with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). All patients performed self-monitoring of blood glucose with blood glucose targets <100 mg/dL before meals and <140 mg/dL after meals. The obstetrician follow-up and the diabetological one were consistent with the French guidelines (respectively French-speaking Society of Diabetes (SFD) and French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF)).

Age, height, body weight were recorded and BMI was calculated ($\text{Weight} / (\text{Height} * \text{Height})$ in kg/m^2). Systolic and diastolic blood pressure were measured; hypertension was defined as blood pressure > 140/90 mmHg or the use of antihypertensive drug before pregnancy. Diabetes history was detailed: date of discovery, therapeutics use: multiple daily injections (MDI) or continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), preconception HbA1c (defined as the last result of plasma HbA1c measured before pregnancy) and vascular complications: history of nephropathy (defined as albuminuria $\geq 30 \text{ mg}/24\text{h}$ or renal insufficiency), history and status of retinopathy (defined by the result of the last fundus examination before pregnancy). Vascular

complications were reported: apparition or aggravation of retinopathy diabetic and her characteristics, apparition or aggravation of proteinuria. Ketoacidosis cases were collected.

Obstetrical history was assessed: parity, gravidity, date of pregnancy, history of macrosomia, hypertension, preeclampsia, miscarriage or fetal death in utero (FDIU). Loss of pregnancy were assessed : miscarriage was defined by the loss of pregnancy before 24 weeks gestation, and FDIU was defined by the loss of pregnancy after 24 weeks; 24 weeks correspond at fetal viability. Pregnancy hypertension was defined as apparition or aggravation of hypertension in pregnancy. Preeclampsia was defined by association of systolic blood pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg and proteinuria $>$ or equivalent at 300 mg/24 hours after 20 amenorrhea weeks.

Prematurity was defined as: prematurity if < 37 amenorrhea weeks. Delivery modality were described: vaginal or cesarean section and in these cases if they were programmed or in urgency realized. Shoulder dystocia were defined by the use of obstetrical maneuvers other than the gentle pull of the head or the restorative maneuver to free the fetal shoulders. Arterial PH was pathological if he was lower to 7.15 on umbilical cord blood gas analysis. Neonatal intensive care admission have been listed.

Weight of birth helped to define macrosomia as weight birth superior or equal to 4000 grams, LGA (Large for Gestational Age) according to AUDIPOG formula ($> 90^{\text{th}}$ centile, which included the term, sex and birth weight) or SGA (Small for Gestational Age, which included the term, sex and birth weight) according to AUDIPOG formula ($< 10^{\text{th}}$ centile). The rate of malformations leading to death, emergency care or disability was determined.

A composite criterion associating preterm delivery, preeclampsia, LGA, SGA and cesarean section was defined for estimate proportion of maternal-fetal morbidity in our population. The criterion was positive if at least one component was present.

HbA1c was measured monthly using automated high pressure liquid chromatography between 1997 to 2015. Since 2015, capillary electrophoresis is performed (Capillaris Tera SEBIA, normal range: 4.0-6.0 %; coefficient variation less than 3 %). The Certified Quality Engineer has been given by Bio-Rad. HbA1c was measured during first month then during 1st, 2nd, 3rd trimesters as the mean of all HbA1c measured at this period. Delta HbA1c 1st-3rd trimester was defined as the difference of the means of HbA1c in the first trimester compared to those of the 3rd trimester.

Statistical analyses were conducted using SAS software (SAS Institute 9.4, Cary, USA). Categorical variables were reported as number (percentage). Quantitative variables were described by means \pm standard deviation in case of Gaussian distribution or median (interquartile range (IQR)) otherwise. Normality of numerical variables were checked graphically and tested using the Kolmogorov-Smirnov test. We assessed the association of Hba1c with pregnancy outcomes (all binary) using logistic regression models. We firstly studied HbA1c in the first trimester, and then in the third trimester, considering HbA1c as continuous variable. We also assessed the association of the variation of Hba1c between the first and the third trimester with the composite criterion. Secondly, we examined the association by considering HbA1c as categorical variable using four pre-specified HbA1c classes: <6.5 % in the first trimester and ≥ 6.0 % in the third trimester, ≥ 6.5 % in the first trimester and <6.0 % in the third trimester, <6.5 % in the first trimester and <6.0 % in the third trimester, and ≥ 6.5 % in the first trimester and ≥ 6.0 % in the third trimester. The results were expressed in odds ratios (OR) and their 95 % confidence intervals (CI) calculated per 0.1 % increase in HbA1c or calculated using HbA1c <6.5 % in the first trimester and <6.0 % in the third trimester as reference. Statistical testing was done at the two-tailed α level of 0.05.

RESULTS :

Demographics characteristics of type 1 diabetes population:

Overall, 1587 pregnancies of women with preexisting diabetes have been identified: 734 type 2 diabetes mellitus, 51 others diabetes. Finally, 726 pregnancies concerning 510 type 1 diabetic women were studied, corresponding to 51 % [48 ; 53] of all diabetic women: 348 with 1 pregnancy, 119 with 2 pregnancies, 32 with 3 pregnancies, 11 with 4 pregnancies or more in our center during the studied period. Initially, 861 pregnancies were excluded for above-mentioned reasons (*Figure 1*).

Baseline maternal characteristics:

Clinical characteristics of women are presented in Table 1. The subjects were 30.2 ± 4.09 years old, their preconception BMI was 23.6 kg/m² (21.4 ; 26.9)(Q1 ; Q3). The duration of type 1 diabetes was 14 years (7 ; 20). Before pregnancy, 55.1 % of women were treated by CSII, with only 25.3 % inferior or equal at 6.5 %. 74.7 % of women had HbA1c superior at 6.5 % at beginning of pregnancy. 28.4 % had vascular complications due to diabetes: diabetic nephropathy was present in 6.5 %, diabetic retinopathy in 25.2 % and pregravidic hypertension in 3.9 %. 38.5 % were nulliparous. Regarding obstetrical personal history, multiparous women had a history of macrosomia in 12.1 %.

Maternal-fetal adverse pregnancy outcomes during type 1 diabetes pregnancy:

Maternal then fetal adverse pregnancy outcomes are presented in Table 2. Concerning maternal complications, diabetic women presented ketoacidosis in 2.9 % of cases, 11.7 % gravidic hypertension and preeclampsia in 7.2 % of cases. Concerning vascular diabetes complications, 25.2 % began or had aggravation of retinopathy diabetic, 18.6 % began or had aggravation of nephropathy diabetic. 6.6% of pregnancy were marked by a miscarriage or FDIU. Miscarriage and FDIU were excluded for analysis concerning evolution characteristics during pregnancy and childbirth.

Concerning fetal complications, the gestational age at delivery was 38 (37 ; 38.2) weeks. The rate of prematurity was 23.9 %. Delivery were by cesarean section in 48.1% which 36.9 % in emergencies situations. Mean birth weight was 3484 ± 675.6 grams. The rates of macrosomia was 19.5 % and of LGA was 56 %. The rate of SGA was 4.5 %. Shoulder dystocia concerned 10 % newborn. 10 % needed Intensive Care Unit Admission, 9 % of children had a PH arterial < 7.15 translating a metabolism acidosis. 6.3 % of the children had a neonatal malformations. The composite criterion defined by at least one complication among preeclampsia, LGA, SGA, cesarean section and prematurity was present in 81 %.

HbA1c and pregnancy outcomes:

As expected HbA1c values decreased during pregnancy: HbA1c in the first month decreased to 7 % (6.4; 8.1), 6.7 % (6.1; 7.4) in the first trimester, 6.3 % (5.8; 6.9) in the 2nd trimester and increased to 6.4 % (5.9; 6.9) in the 3rd trimester. The average HbA1c during pregnancy was 6.6 % (6.1; 7.2) and the average change in HbA1c between preconception and pregnancy was 1.0 % (0.5 ; 1.8). The change in HbA1c between the first and the third trimester was 0.3 % (-0.1; 0.9) down (*Fig 2*).

HbA1c was treated as continuous variable with odds-ratios calculated per 0.1% increase in HbA1c. For an increase of 0.1% in HbA1c at the first trimester and at the third trimester, the presentation of the composite criterion was respectively 1.04 (1.02-1.06) times higher odds and 1.07 (1.04-1.1) times higher odds during pregnancy. There was no association with the delta HbA1c 1st-3rd trimester for the presentation of the composite criterion. The HbA1c threshold to predict the presentation of the composite criterion was 6.5 %, but the area under the curve was characterized by low sensitivity (*se* = 0.642) and low specificity (*sp* = 0.559) for the first trimester and 6.4 % for the third trimester but the area under the curve was also characterized by low sensitivity (*se* = 0.585) and low specificity (*sp* = 0.632).

We analyzed the relationship between HbA1c and each complication and the results are presented on the Figure 3. For an increase of 0.1 % HbA1c at 1st trimester, no association was found with preeclampsia. At opposite, it was observed 1.03 (1.01; 1.05) times higher odds of LGA, 1.02 (1.01; 1.04) times higher odds of prematurity, 1.02 (1; 1.03) times higher odds of cesarean section. At 3rd trimester, for an increase of 0.1% HbA1c, LGA and prematurity were, respectively, 1.07 (1.05; 1.1) and 1.04 (1.02; 1.07) fold higher. For cesarean section at third trimester, only a trend exist ($p=0.09$). Concerning delta HbA1c 1st-3rd trimester, there was no association statistically significant with LGA, prematurity, preeclampsia and with cesarean section (Figure 4). Analyses couldn't be conduct with SGA because number of cases was too low.

Interest groups have been created to define the period during which HbA1c was a better predictor of maternal-fetal morbidity: Group I as a late glycemie imbalance (HbA1c <6.5 % 1st trimester and HbA1c > 6 % 3rd trimester) with 18.3 % of the population, Group II as early imbalance but progressive correction during pregnancy (HbA1c > 6.5 % 1st trimester and HbA1c <6 % 3rd trimester) with 7.6 % of the population, Group III as optimal balance throughout pregnancy (HbA1c <6.5 % 1st trimester & HbA1c <6 % 3rd trimester) with 21.6 % of the population and therefore considered as reference and Group IV as glycemie imbalance throughout pregnancy (HbA1c > 6.5 % 1st trimester & HbA1c > 6 % 3rd trimester) with 52.5 % of the population. Adverse pregnancy outcomes are presented in Table 3. The composite criterion was associated with an HbA1c > 6.5 % in the first trimester (Group II): 2.81 (1.01-7.86) but without statistically significant association with HbA1c > 6.5 % in the third trimester (Group I): 1.36 (0.73-2.53). The rate of LGA was associated with glycemie imbalance (HbA1c > 6.5 %) at first trimester even if glycemie profil was better in third trimester (Group II) : 2.2 (1.01-4.78) but no association existed with late glycemie imbalance (HbA1c > 6 % at third trimester)(Group I): 1.62 (0.92-2.84). Prematurity and cesarean section were not associated with the variation of HbA1c during pregnancy. Excluding cesareans from our composite criterion did not change the results (*data not shown*).

DISCUSSION:

Our aim was to define if HbA1c or its variation could to predict main adverse pregnancy outcomes. In this large cohort of pregnant women with type 1 diabetes, we found that HbA1c is associated with maternal and fetal complication. Our results show that early HbA1c could predict several adverse pregnancy outcomes including LGA, SGA, preeclampsia, preterm delivery. Interestingly, we shown that improvement of HbA1c between first and third trimester is not sufficient for eliminate the rate of LGA, the main complication during pregnancy. Overall, our data support that the HbA1c could be useful to predict maternal-fetal complications and to help clinicians to anticipate an appropriate management during pregnancy.

At preconception state, our population included in this large cohort has similar characteristics to those of the other cohorts found in the literature concerning age, BMI, duration of diabetes and the presence of its vascular complications before pregnancy. As previous studied, only a quarter of our population had an HbA1c in target area at conception (39). Indeed, The American Diabetes Association suggest an HbA1c less than or equal to 6.5 % before pregnancy or less than 6 % in the absence of hypoglycemia in this particular category of diabetes preexisting before pregnancy (9). This small proportion of women with an ideal HbA1c at conception could be argue in favor of a failure or non-compliance of preconception counseling and programming of pregnancy in this population. Besides, lot of articles over the last decade have largely confirmed the impact of a good metabolic control before pregnancy on maternal-fetal morbidity (40). However, as expected, HbA1c at conception gradually improves over time in our study. In addition, obtaining an HbA1c <6.5 % in type 1 diabetics in preconception is sometimes difficult, which is why a target <7 % in preconception is regularly tolerated. In this cohort, 40.8 % of women had an HbA1c less than or equal to 7 % in early pregnancy, allowing us to qualify this point.

Despite a gradual improvement in the glycemic balance objectified by HbA1c, many complications were listed in pregnancy. A recent study of the Cochin hospital with 488 type 1 diabetes pregnant women which then found a rate of 44 % good pregnancy outcomes but they included in their composite criterion only: uncomplicated delivery of a normal enfant, non-LGA after either spontaneous labor, with no perinatal complications (30). These authors have shown that the association between good perinatal outcomes and HbA1c at delivery was continuous, suggesting that the lower the HbA1c, the better the perinatal outcome. In this study, an HbA1c < 6.0 % at delivery, achieved by 41 % of women, was identified by ROC analysis as the best threshold for predicting a good outcome. However, this threshold does not allow accurate identification of infants at low risk of perinatal complications: an adverse perinatal outcome was observed in 40 % of women with HbA1c < 6.0 % at delivery and, conversely, a good perinatal outcome was noted in 32 % of women with HbA1c at 6.0 % at delivery.

Our results suggest that all complications combined, composite criterion was associated with HbA1c in the 1st trimester but also in the 3rd trimester, with at a risk of onset all the more important as the HbA1c is high. LGA leads to many complications in particular the caesarean section of which more than a third is performed in an emergency context, shoulders dystocia, cervical dystocia or any other complication that can lead to neonatal transfers in intensive care. Hyperglycemia control permit to decrease this risk but not only with regards of HbA1c, but too with limiting glycemic variability (41). Our findings are in agreement of Lisa A. Owens et al., which demonstrate in cohort of 323 diabetes women with 215 type 1 diabetes women an association with HbA1c and maternal and fetal complications concerning LGA, preterm delivery, cesarean section and preeclampsia. This is consistent with other data known from the literature (11, 29, 42). However, they founded a level cut-off of HbA1c > 6.8 % to predict this comorbidity, which are more higher than us, but they had equally a weak sensibility/specificity. Many studies have attempted to define a glycemic threshold at which complications are statistically more frequent (2, 19, 27, 28): obliged to note that the proposed thresholds are different according to the studies. Indeed, in the literature it is very important to consider the time of the HbA1c

measurement. Despite a large cohort, our ROC curves did not show sufficiently sensitive and specific thresholds to predict complications of pregnancy. Probably, the variables include in our composite criterion can explain this result. We need to define a composite criterion which include complications associated with a higher risk for the mother and the fetus. To approach this criterion, we carried out the same analyzes in the absence of the cesarean event, this did not modify our results with always an added risk of maternal-fetal complications when an early glycemic imbalance is found, despite a correction of it during pregnancy (*data not shown*). The impact of HbA1c in the 1st trimester on the maternal-fetal complications remains little described in the literature (24, 38) and all the more rare in women with type 1 diabetes mellitus (19, 27). The data remain weak and sometimes contradictory; it is important to note that the distinction between type 1 and type 2 diabetes is rarely made but the underlying physiopathological mechanisms are very different. Similarly, the impact of HbA1c in the 3rd trimester has been little described (12, 28). However, a recent Qatari study found different results: like us, they highlight an association between LGA and HbA1c in the 3rd trimester but also a reduction in the risk of LGA, all the more important as the variation in HbA1c between the 1st and 3rd trimesters were significant. The impact of ethnicity and initial glycemic imbalance (more severe with an Hba1c at 7.9 % vs. 6.7 % in our study) in the first trimester cannot however be neglected (29). Sally K Abell and al. in 2016, founded an inverse result with a diminution of adverse pregnancy outcome risk when HbA1c was higher in early pregnancy (43). They explain, that these patient had an early specified care which reduced this risk with a glycemic improvement. However, in our cohort, the variation of Hba1c between the extreme trimesters was not associated with this criterion, which led us to evaluated each element of this composite criterion, independently, for each period. LGA, prematurity, cesarean section were associated with HbA1c levels in the first but also in the third trimester. Only preeclampsia was not significantly associated with HbA1c. Even beyond the low number of preeclampsia, this data is at the opposite of most of the data in the literature (44); one explication could be that our population had a better glycemic control at conception than others cohorts. During this first stage, we noted the absence of association between its various complications and the variation of Hba1c

T1-T3, suggesting that a correction of the glycemic balance after the 1st trimester would have less impact on this morbidity. R. Hughes and al., in 2018, attempted to assess early multidisciplinary management in 47 women with preexisting diabetes during pregnancy randomized between early intervention and standard intervention. Their results seemed promising only for preeclampsia and caesarean section, but with particularly limited adherence of the patients (45).

Our study has several strengths, the large sample size of type 1 diabetes women and the evaluation by the same multidisciplinary professionals and with clinical characteristics in accordance with the literature provide a power of statistical analysis and constitute the main strong point of this study. In addition, the single laboratory measuring HbA1c provides a robust survey data set. However, the collection of monocentric data, the particularly long duration and the retrospective design of this study with some missing data; reason why the number of surveys carried out is always indicated, could generate a lack of power in the statistical comparisons. Furthermore, some potential limitations require discussion. First, we did not know the hemoglobin and mean corpuscular volume (MCV) levels in our patients, so we were unable to account for the presence of hemoglobinopathy or iron deficiency and anemia, which can impact the accuracy of HbA1c assessment during pregnancy (18). Secondly, with reference to the CONCEPTT study, diabetological management was evaluated over the years of the collection by the increasingly frequent use of the pump, CGMS or the use of new insulin analogs. In addition, the use of HbA1c does not tell us about the glycemic variability during pregnancy (42; 46). Finally, the retrospective nature did not allow us to identify neonatal hypoglycaemia.

In conclusion, HbA1c is a marker for monitoring the glycemic balance during pregnancy. It is associated with numerous maternal-fetal complications during the first but also during the 3rd trimester. Improving the glycemic balance seems to only partially reduce this risk, without making it disappear, suggesting other associated mechanisms: BMI, immune mechanism, glycemic variability. These results to be confirmed through prospective studies.

Figure 1

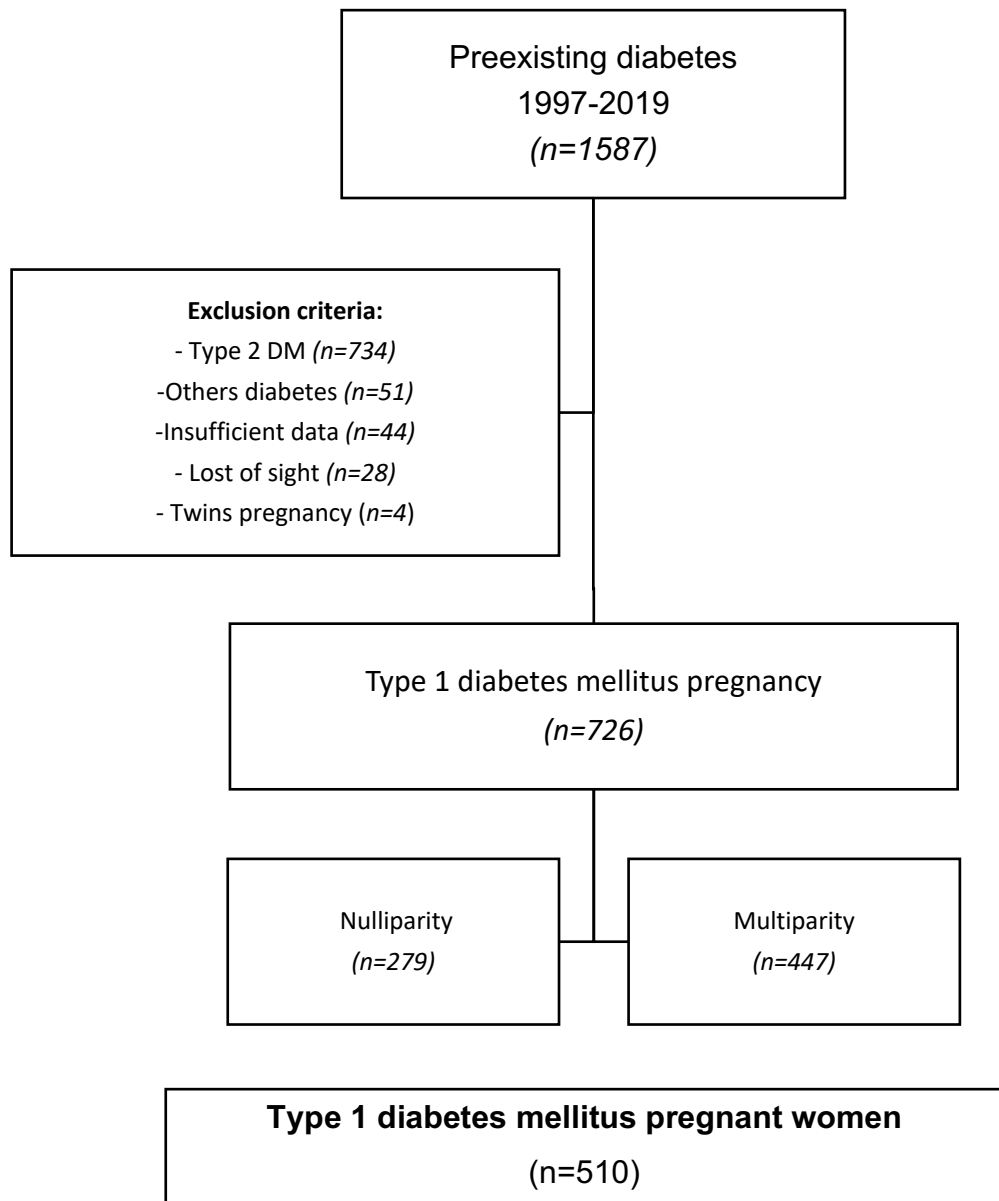


Figure 1 : Patients enrollment flow-chart.

Table 1:**Table 1 Baseline maternal characteristics**

Maternal characteristics	N=726
Age, years	30.2 ± 4.09
BMI, kg/m ²	23.6 (21.4 to 26.9)
Duration of diabetes, years	14 (7 to 20)
Multiple daily injections (MDI), %	44.9 %
Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), %	55.1%
HbA1c periconceptional, %	7.2 % ±
No complication, %	71.6%
Diabetic nephropathy, %	6.5%
Hypertension, %	3.9%
Nulliparity, %	38.5%
Multiparity, %	61.5%
History of macrosomia, %	12.2%

Values are %, mean ± SD or median (IQR)

SD: standard deviation, IQR : interquartile range

BMI : Body Mass Index

Figure 2 :

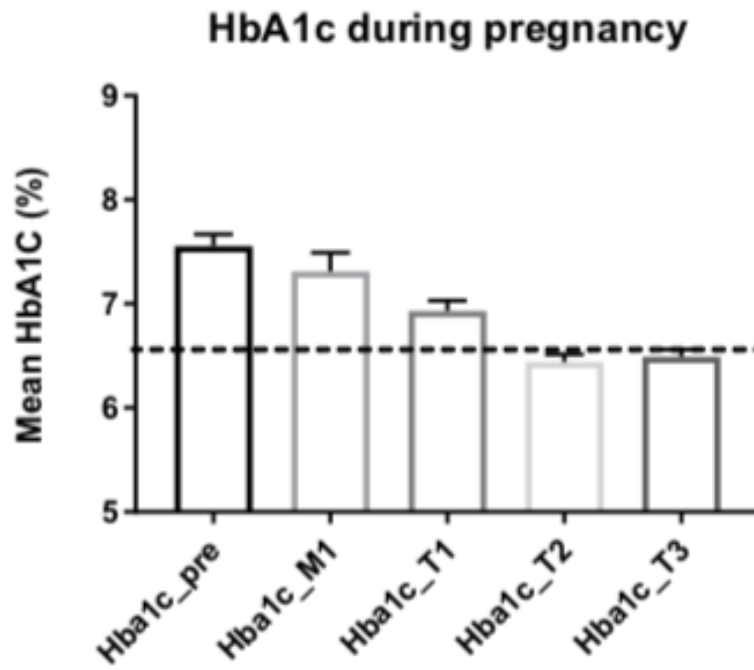


Figure 2 : HbA1c during type 1 diabetes pregnancies: expressed as percentage (%).

Table 2 :**Table 2 Maternal and fetal adverse pregnancy outcomes**

	N= 726
Gravidic Hypertension, %	11.7% *
Preeclampsia, %	7.2% *
Miscarriage or FDIU, %	6.6%
Term, weeks	38 (37 to 38.2) *
Prematurity, %	23.9% *
Cesarean section, %	48.1% *
Weight birth, grams	3484 ± 675.6 *
Macrosomia, %	19.5% *
LGA, %	56% *
SGA, %	4.5% *
Shoulders dystocia, %	10% *
Intensive Care Unit Admission, %	10% *
PH arterial < 7.15 at 5 min., %	9% *
Stillbirth, %	0.6% *
Neonatal malformations, %	6.3 % *
<u>Composite maternal-fetal criterion: at least 1 complication among preeclampsia, LGA, SGA, cesarean, prematurity</u>	81.8% *

Values are %, mean ± SD or median (IQR)

SD: standard deviation, IQR : interquartile range

FDIU: Fetal Death In Utero

LGA: Large for Gestational Age

SGA: Small for Gestational Age

*Exclusions of miscarriage and FDIU

Figure 3 :

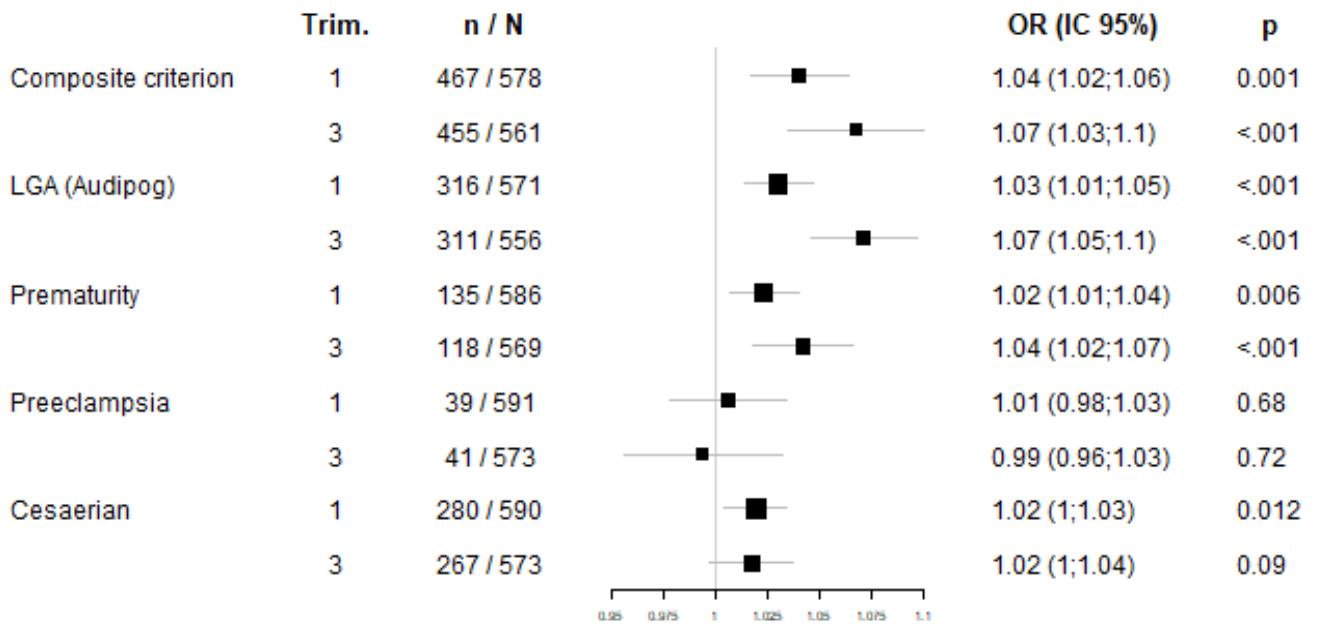


Figure 2: Association composite criterion and his components with HbA1c during type 1 diabetes pregnancy: Results expressed as OR (95% interval confidence). Composite criterion : at least 1 complication among preeclampsia, LGA, SGA, cesarean section, prematurity

Table 3 :

	Group I N = 96	Group II N = 40	Group III N = 113	Group IV N = 275	p
Composite criterion					
No. / Total no. (%)	69 / 92 (75)	31 / 36 (86.1)	75 / 109 (68.8)	231 / 270 (85.6)	
OR (95% CI)	1.36 (0.73 to 2.53)	2.81 (1.01 to 7.86)	1.00 (ref)	2.69 (1.58 to 4.56)	0.001
LGA					
No. / Total no. (%)	46 / 93 (49.5)	20 / 35 (57.1)	40 / 106 (37.7)	174 / 268 (64.9)	
OR (95% CI)	1.62 (0.92 to 2.84)	2.20 (1.01 to 4.78)	1.00 (ref)	3.05 (1.92 to 4.97)	<0.001
Prematurity					
No. / Total no. (%)	18 / 95 (18.9)	7 / 38 (18.4)	16 / 110 (14.5)	60 / 272 (22.1)	
OR (95% CI)	1.37 (0.66 to 2.87)	1.33 (0.50 to 3.52)	1.00 (ref)	1.66 (0.91 to 3.04)	0.42
Cesarean section					
No. / Total no. (%)	42 / 95 (44.2)	19 / 38 (50.0)	44 / 112 (39.3)	134 / 274 (48.9)	
OR (95% CI)	1.22 (0.70 to 2.13)	1.55 (0.74 to 3.24)	1.00 (ref)	1.48 (0.95 to 2.31)	0.35
Preeclampsia					
No. / Total no. (%)	6 / 95 (6.3)	6 / 39 (15.4)	5 / 111 (4.5)	18 / 274 (6.6)	
OR (95% CI)	-	-	-	-	-
SGA					
No. / Total no. (%)	2 / 92 (2.2)	3 / 36 (8.3)	5 / 107 (4.7)	5 / 268 (1.9)	
OR (95% CI)	-	-	-	-	-

Table 3: Association of HbA1c with pregnancy outcomes according to glycemic control: Results expressed as OR (95% Interval Confidence). Composite criterion : at least 1 complication among preeclampsia, LGA, SGA, cesarean section, prematurity.

- Group I : HbA1c at 1st Tr. <6.5% & > 6% at 3rd Tr.
- Group II : HbA1c at 1st Tr. >6.5% & < 6% at 3rd Tr.
- Group III : HbA1c at 1st Tr. <6.5% & < 6% at 3rd Tr. , *considered as reference*
- Group IV: HbA1c at 1st Tr. >6.5% & > 6% at 3rd Tr.

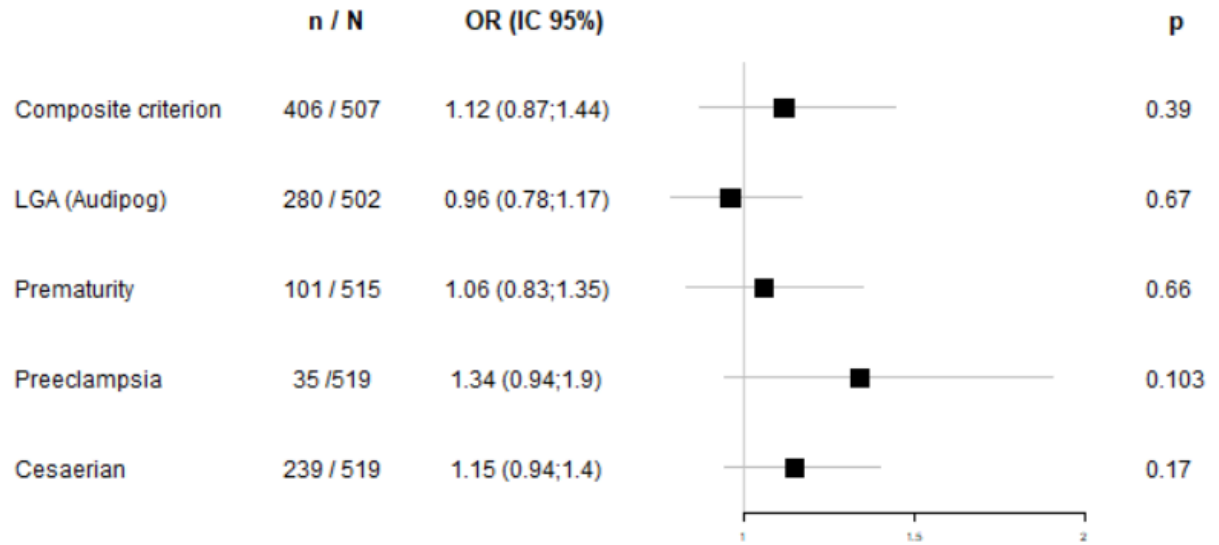
Figure 4:

Figure 4: Association composite criterion and his components with delta HbA1c T1-T3 during type 1 diabetes pregnancy: Results expressed as OR (95% interval confidence).

Composite criterion : at least 1 complication among preeclampsia, LGA, SGA, cesarean section, prematurity

IV- PERSPECTIVES :

Ces résultats nous confirment la légitimité de l'HbA1c dans l'initiation et le suivi de grossesses de femmes diabétiques de type 1. La forte corrélation existante entre l'HbA1c et les glycémies veineuses en font un dosage pratique, reproductible, et de suivi idéal de l'équilibre glycémique chez un même individu tout au long de la grossesse de par sa faible variation intra individuelle.

Notre objectif initial était de déterminer si l'Hba1c pouvait être un marqueur du risque de survenue de complications maternelles et / ou fœtales jusqu'au terme de la grossesse. La réponse est affirmative en ce qui concerne notre critère composite. Pour autant, en raison de la large représentation de ce critère composite dans notre population, il semble important de hiérarchiser les complications en termes de sévérité et de retentissement à court et à long terme. Notre approche permettrait ainsi d'identifier les patientes les plus à risque afin de moduler leur prise en charge médicale dès le début de la grossesse. Cependant, nous n'avons pas pu démontrer qu'il existait un seuil d'HBA1c à ne pas franchir pour éviter les complications materno-fœtales. Afin de mieux préciser à quel moment le dosage serait le plus informatif, nous avons choisi de travailler par groupes d'équilibre métabolique au cours de la grossesse. De manière intéressante, nous confirmons au travers cette cohorte que l'HbA1c, permettant de prédire la complication majoritaire de notre cohorte de patientes à savoir la macrosomie, est probablement l'hémoglobine glycosylée précoce. De manière tout à fait surprenante, ces résultats semblent également suggérer que malgré une optimisation de l'équilibre glycémique sur le reste de la grossesse, ce risque surajouté persiste.

De plus, notre travail s'est concentré sur l'HbA1c veineuse faite en corrélation avec les données de l'autosurveillance glycémique. Actuellement, à l'aire des nouvelles technologies et notamment de l'utilisation de la mesure continue de glucose qui permet une meilleure approche de la normoglycémie, ces données auront besoin d'être confirmées dans des populations de diabétiques pour lesquelles cet outil est utilisé de manière systématique. En effet, un

nombre limité de patientes dans notre étude a bénéficié de ces nouvelles technologies or, l'étude CONCEPTT semble indiquer une diminution de l'apparition des complications materno-fœtales lorsque l'équilibre glycémique estimé par mesure continue de glucose est amélioré.

Enfin si l'équilibre glycémique ne permet pas à lui seul de corriger le risque materno-fœtal du diabète de type 1 au cours de la grossesse, quelles sont alors les autres pistes de prise en charge ? Nombreux sont les articles récents qui s'accordent sur une modification phénotypique progressive de la population des patientes diabétiques de type 1, en lien avec une modification des modes de vie à l'origine d'une prise pondérale avec parfois même une insulino-résistance périphérique, s'ajoutant à l'insulino-résistance placentaire. Il conviendra dans ce cas d'évaluer l'impact des facteurs confondants comme le surpoids et la prise de poids sur les complications materno-fœtales dans la mesure où l'effet pourrait s'avérer synergique. Par ailleurs, nous savons que le métabolisme lipidique rarement évalué au cours de la grossesse en raison de l'absence de possibilité thérapeutique est vraisemblablement impliqué dans la genèse des complications notamment dans la macrosomie.

V- RÉFÉRENCES :

1. Seah, J. *et al.* Risk factors for pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes: Pregnancy outcomes in diabetes. *Intern Med J* (2020).
2. Owens, L. A., Sedar, J., Carmody, L. & Dunne, F. Comparing type 1 and type 2 diabetes in pregnancy- similar conditions or is a separate approach required? *BMC Pregnancy Childbirth* **15**, 69 (2015).
3. Reece, E., Sivan, E., Francis, G. & Homko, C. Pregnancy Outcomes Among Women with and Without Diabetic Microvascular Disease (White's Classes B To FR) Versus Non-Diabetic Controls. *Amer J Perinatol* **15**, 549–555 (1998).
4. Colstrup, M., Mathiesen, E. R., Damm, P., Jensen, D. M. & Ringholm, L. Pregnancy in women with type 1 diabetes: Have the goals of St. Vincent declaration been met concerning foetal and neonatal complications? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* **26**, 1682–1686 (2013).
5. Feig, D. S. *et al.* Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* **390**, 2347–2359 (2017).
6. Yoeli-Ullman, R. *et al.* Towards Implementation of the Saint Vincent Declaration: Outcomes of Women with Pregestational Diabetes. *Isr. Med. Assoc. J.* **22**, 137–141 (2020).
7. McGrogan, A., Snowball, J. & de Vries, C. S. Pregnancy losses in women with Type 1 or Type 2 diabetes in the UK: an investigation using primary care records. *Diabet. Med.* **31**, 357–365 (2014).
8. Gutaj, P., Sawicka-Gutaj, N., Brazert, M. & Wender-Ozegowska, E. Insulin resistance in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. Do we know enough? *Ginekol. Pol.* **86**, 219–223 (2015).
9. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* **41**, S137–S143 (2018).

10. Groen, B., Links, T. P., van den Berg, P. P., de Vos, P. & Faas, M. M. The role of autoimmunity in women with type 1 diabetes and adverse pregnancy outcome: A missing link. *Immunobiology* **224**, 334–338 (2019).
11. Reece, E. A. & Homko, C. J. Diabetes-related complications of pregnancy. *J Natl Med Assoc* **85**, 537–545 (1993).
12. Hughes, R. C. E., Rowan, J. & Florkowski, C. M. Is There a Role for HbA1c in Pregnancy? *Curr. Diab. Rep.* **16**, 5 (2016).
13. Rafat, D. & Ahmad, J. HbA1c in pregnancy. *Diabetes Metab Syndr* **6**, 59–64 (2012).
14. Sugawara, D., Sato, H., Ichihashi, K., Nagai, K. & Kawano, A. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **31**, 2007–2012 (2018).
15. Shimizu, I., Hiramatsu, Y., Omori, Y., Nakabayashi, M. & the JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Comparison of HbA1c and glycated albumin as a control marker for newborn complications in diabetic women in a multicentre study in Japan (Japan glycated albumin study group: study 2). *Ann Clin Biochem* **55**, 639–646 (2018).
16. Mendes, N. *et al.* Association between glycated albumin, fructosamin, and HbA1c with neonatal outcomes in a prospective cohort of women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* **146**, 326–332 (2019).
17. Freitas, P. A. C., Ehlert, L. R. & Camargo, J. L. Glycated albumin: a potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab* **61**, 296–304 (2017).
18. Renz, P. B., Hernandez, M. K. & Camargo, J. L. Effect of iron supplementation on HbA1c levels in pregnant women with and without anemia. *Clinica Chimica Acta* **478**, 57–61 (2018).
19. Nielsen, G. L., Møller, M. & Sørensen, H. T. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 2612–2616 (2006).
20. Radder, J. K. & van Roosmalen, J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med* **63**, 256–259 (2005).

21. Mosca, A. *et al.* Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin. Chem.* **52**, 1138–1143 (2006).
22. O'Shea, P. *et al.* Trimester-specific reference intervals for IFCC standardized hemoglobin A(1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Ir Med J* **105**, 29–31 (2012).
23. O'Connor, C. *et al.* Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin. Chem. Lab. Med.* **50**, 905–909 (2011).
24. Versantvoort, A. R. E., van Roosmalen, J. & Radder, J. K. Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med* **71**, 22–25 (2013).
25. Bouché, C. *et al.* Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. *Médecine des Maladies Métaboliques* **5**, 7–19 (2011).
26. Lapolla, A., Dalfrà, M. G. & Fedele, D. Pregnancy complicated by diabetes: what is the best level of HbA1c for conception? *Acta Diabetol* **47**, 187–192 (2010).
27. Starikov, R. S. *et al.* Can hemoglobin A1c in early pregnancy predict adverse pregnancy outcomes in diabetic patients? *J. Diabetes Complicat.* **28**, 203–207 (2014).
28. Yong, S. L., Ng, B. K., Mohd Yassin, M. A. J., Syed Zakaria, S. Z. & Mohamed Ismail, N. A. Impact of late pregnancy haemoglobin A 1c at 29–30 weeks' gestation on adverse pregnancy outcomes among women with pre-existing diabetes: a retrospective analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* **38**, 461–465 (2018).
29. Bashir, M., Naem, E., Taha, F., Konje, J. C. & Abou-Samra, A.-B. Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effect of excessive gestational weight gain and hyperglycaemia on fetal growth. *Diabetes Metab Syndr* **13**, 84–88 (2019).
30. Lepercq, J. *et al.* Determinants of a good perinatal outcome in 588 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* **45**, 191–196 (2019).
31. Saeedi, P. *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **157**, 107843 (2019).

32. Cundy, T. Diabetes in Pregnancy. in Textbook of Diabetes (eds. Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A. & Goldstein, B. J.) 909–938 (John Wiley & Sons, Ltd, 2016). doi:10.1002/9781118924853.ch61.
33. Durackova, L., Kristufkova, A. & Korbel, M. Pregnancy and neonatal outcomes in women with type 1 diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy* **118**, 56–60 (2017).
34. McCance, D. R. & Casey, C. Type 1 Diabetes in Pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **48**, 495–509 (2019).
35. Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration. *Diabet. Med.* **7**, 360 (1990).
36. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* **33**, 676–682 (2010).
37. Gandhi, R. A., Brown, J., Simm, A., Page, R. C. & Idris, I. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **138**, 45–48 (2008).
38. Mañé, L. *et al.* Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **150**, 202–210 (2019).
39. Kekäläinen, P., Juuti, M., Walle, T. & Laatikainen, T. Pregnancy planning in type 1 diabetic women improves glycemic control and pregnancy outcomes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **29**, 2252–2258 (2016).
40. Bernasko, J. Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* **59**, 628–636 (2004).
41. McGrath, R. T., Glastras, S. J., Hocking, S. L. & Fulcher, G. R. Large-for-Gestational-Age Neonates in Type 1 Diabetes and Pregnancy: Contribution of Factors Beyond Hyperglycemia. *Diabetes Care* **41**, 1821–1828 (2018).
42. Polsky, S. Effective Postprandial Glucose Management in Pregnancy with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* **18**, 343–345 (2016).

43. Abell, S. K. *et al.* Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: impact of obesity and glycaemic control. *Med. J. Aust.* **205**, 162–167 (2016).
44. Vestgaard, M., Sommer, M. C., Ringholm, L., Damm, P. & Mathiesen, E. R. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **31**, 1933–1939 (2018).
45. Hughes, R. C. E., Rowan, J. & Williman, J. Prediabetes in pregnancy, can early intervention improve outcomes? A feasibility study for a parallel randomised clinical trial. *BMJ Open* **8**, e018493 (2018).
46. Gandhi, R. A., Brown, J., Simm, A., Page, R. C. & Idris, I. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **138**, 45–48 (2008).

AUTEUR : Nom : LEMAITRE

Prénom : MADLEEN

Date de soutenance : 22 juin 2020

Titre de la Thèse : Impact de l'HbA1c et/ou de sa variation sur les complications maternelles et fœtales au cours des grossesses de patientes diabétiques de type 1

Thèse - Médecine – Lille 2020

Cadre de classement: Diabétologie

DES + spécialité : Endocrinologie, diabétologie, maladies métaboliques

Mots clés : Diabète de type 1, HbA1c, grossesse

RÉSUMÉ :

Contexte et objectif: Malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique au cours de la grossesse chez les patientes diabétiques de type 1 (DT1), les complications materno-fœtales restent supérieures en comparaison avec la population non diabétique. Notre objectif était d'évaluer si l'HbA1c ou sa variation a un rôle prédictif pour prévenir ces complications.

Patients et méthodes: Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au sein du CHRU de Lille entre 1997 et 2019. Les données clinico-biologiques concernant les caractéristiques préconceptionnelles, les complications materno-fœtales et les caractéristiques liées à l'accouchement ont été analysées. L'HbA1c a été dosée tous les mois. Des groupes d'équilibre métabolique ont été définis afin d'étudier l'association avec l'HbA1c et sa variation. Le critère composite a été défini comme la présence d'au moins 1 complication parmi : accouchement prématuré, pré-éclampsie, macrosomie, RCIU et césarienne. Les résultats ont été exprimés en odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

Résultats: 726 grossesses sur 1587 concernaient des femmes avec un DT1. Les femmes avaient $30,2 \pm 4,09$ ans et un IMC de $23,6 \text{ kg / m}^2$. 38,5% des femmes étaient nullipares. L'HbA1c avant la grossesse était de 7,2% (6,5; 8,1). L'HbA1c a diminué à 7% (6,4; 8,1) au premier mois, à 6,7% (6,1; 7,4) au premier trimestre, à 6,3% (5,8; 6,9) au 2e trimestre et à 6,4% (5,9; 6,9) au 3e trimestre. L'accouchement était à 38 (37 ; 38,2) semaines d'aménorrhées sans prématurité dans 76,1% des grossesses. Le taux de pré-éclampsie est de 7,2%. Le poids moyen à la naissance était de $3484 \pm 675,6$ grammes avec 19,5% de macrosomie, 56% de LGA et 4,5% de SGA. 81,8% des grossesses présentaient le critère composite. Pour une augmentation de 0,1% de l'HbA1c au premier trimestre et au 3ème trimestre, le critère composite était plus élevé pendant la grossesse. Pour une augmentation de 0,1% de l'HbA1c au premier trimestre, une association avec le LGA, la prématurité, la césarienne a été trouvée. Au troisième trimestre, seuls le LGA et la prématurité étaient associés à l'HbA1c. Aucune association avec le Delta HbA1c T1-T3 n'a été trouvée. Le groupe II (HbA1c > 6,5% au premier trimestre et <6% au troisième trimestre) était associé au critère composite (2,81 (1,01-7,86)) et à la présence d'un LGA (2,2 (1,01-4,78)). À l'opposé, le critère composite et le LGA n'étaient pas associés au groupe I (HbA1c <6,5% au premier trimestre et > 6% au troisième trimestre).

Conclusion: L'HbA1c est associée aux complications materno-fœtales au cours du premier mais également au cours du 3ème trimestre. En ce qui concerne les complications materno-fœtales, malgré l'optimisation de l'équilibre métabolique au 3ème trimestre, chez les patientes présentant un déséquilibre au 1er trimestre, le risque de macrosomie persiste en comparaison aux patientes équilibrées tout au long de la grossesse.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Professeur Damien SUBTIL

Asseseurs :

Professeur Alain DUHAMEL

Docteur Patrice MABOUDOU

Docteur Thameur RAKZA

Directeur : Professeur Anne VAMBERGUE